

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В. ЛОМОНОСОВА  
ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*

**Лисовская Анастасия Олеговна**

**Оценка поглощенной дозы в биологическом объекте при  
межфракционном изменении его физических параметров в  
фотонной лучевой терапии**

1.5.1 Радиобиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
кандидат физико-математических наук Логинова Анна Анзоровна

Москва - 2026

## Оглавление

Список сокращений и условных обозначений .....	4
Введение .....	5
Глава 1. Обзор литературы .....	13
1.1 Рентгеновское излучение и его взаимодействие с веществом.....	13
1.2. Основные способы получения изображений в лучевой терапии и их применение для расчета поглощенной дозы .....	17
1.2.1 Компьютерная томография.....	18
1.2.2 Конусно-лучевая компьютерная томография .....	23
1.2.3. Расчет поглощенной дозы методом Монте-Карло .....	33
1.3. Межфракционные изменения биологического объекта и их влияние на эффективность лучевой терапии .....	34
1.4. Способы учета межфракционных изменений во время курса радиотерапии .....	40
1.5. Заключение к первой главе .....	42
Глава 2. Материалы и методы .....	43
2.1 Численная антропоморфная модель.....	43
2.2. Корреляция между поглощенной при лучевой терапии дозой в созданных численных моделях и изменением коэффициента ослабления.....	46
2.3 Экспериментальное определение оптимального режима КЛКТ .....	49
2.3.1 Описание экспериментальной установки.....	49
2.3.2 Оценка поглощенной в процессе КЛКТ-сканирования дозы.....	54
2.3.3 Оценка качества изображений КЛКТ .....	59
2.4 Создание модифицированных изображений КЛКТ .....	63
2.4.1 Подход № 1 на основе геометрического преобразования воксельной решетки пространственного распределения коэффициента ослабления.....	64

2.4.2	Подход № 2 на основе преобразования распределения линейных коэффициентов ослабления в относительную электронную плотность .....	67
Глава 3.	Результаты исследования.....	70
3.1.	Численная антропоморфная модель .....	70
3.2.	Корреляция между поглощенной при лучевой терапии дозой в созданных численных моделях и изменением коэффициента ослабления.....	72
3.3.	Экспериментально определенные оптимальные режимы КЛКТ .....	75
3.4.	Подходы к получению модифицированных изображений КЛКТ.....	82
3.5.	Алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений физических параметров биологического объекта.....	91
3.6.	Клиническая апробация разработанного алгоритма .....	95
Заключение.....		96
Выводы .....		97
Список литературы.....		99

## Список сокращений и условных обозначений

ЛТ – лучевая терапия

КТ – компьютерная томография

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

ПО – программное обеспечение

HU – англ. Hounsfield Units, числа Хаунсфилда

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОР – органы риска

ЛУЭ - линейный ускоритель электронов

FOV – англ. Field of View, поле обзора/зрения

МКРЕ - Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям (англ. ICRU)

GTV – англ. Gross Tumor Volume, определяемый объем мишени

CTV – англ. Clinical Target Volume, клинический объем мишени

PTV – англ. Planning Target Volume, планируемый объем мишени

СПО - слой половинного ослабления

CTDI – англ. Computed Tomography Dose Index, компьютерно-томографический индекс дозы

CBDI – англ. Cone-Beam Dose Index, индекс дозы КЛКТ

DLI – англ. Dose Line Integral, интеграл линии дозы

DLP – англ. Dose Length Product, индекс дозы

DIR – англ. Deformable Image Registration

ДРИ – деформируемая регистрация изображений

МК – Монте-Карло

HD - англ. Hausdorf Distance, расстояние Хаусдорфа

## **Введение**

### **Актуальность работы**

В практике лечения онкологических заболеваний применяется комплексный подход, включающий хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию (ЛТ) и другие методы. Замечено, что при проведении химио- или гормонотерапии в сочетании с ЛТ у ряда пациентов с опухолями в брюшной и тазовой области наблюдается избыточное газообразование, вызванное лучевым энтероколитом, а также нарушение диффузии тканевой жидкости. Такое нарушение возникает вследствие прямого токсического повреждения почек и усиления реабсорбции натрия. Это приводит к постепенному изменению структуры облучаемого объема за время курса ЛТ [1], протяженность которого может составлять до полутора месяцев, так как поглощенная доза в опухоль подводится фракциями. Значительные изменения анатомии пациентов могут привести к перераспределению поглощенной дозы, а, именно, к значительному снижению канцероцидного эффекта лучевой терапии и увеличению дозовых нагрузок в критических структурах [2]. Таким образом, важно отслеживать изменения структур и их параметров между фракциями облучения при ЛТ (межфракционные изменения) пациентов педиатрической клиники, так как, чем меньше возраст, тем активнее процесс митоза и выше радиочувствительность, а, значит, выше риски развития радиационных повреждений [3, 4].

На этапе подготовки плана облучения больного и расчета распределения поглощенной дозы традиционно однократно используются изображения компьютерной томографии (КТ). Однако использование контрольных КТ-изображений для динамического наблюдения уже в процессе проводимого лучевого лечения при отсутствии необходимости исследовательских наблюдений не применяется, так как пациент педиатрической клиники не только получает дополнительную нетерапевтическую дозу облучения при КТ-сканировании, но подвергается дополнительной анестезии, что нежелательно при уже имеющемся комплексе агрессивных терапевтических воздействий на

ребенка. Дополнительное КТ-сканирование, кроме этого, сопровождается сверхурочными организационными и временными трудозатратами различных групп персонала и расходом дополнительного временного ресурса КТ.

С появлением технологии проведения ЛТ под контролем визуализации и выпуском медицинских линейных ускорителей со встроенным модулем конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) стало возможным проводить динамическое наблюдение и обнаруживать изменения анатомии пациента перед каждой фракцией ЛТ [4] непосредственно на ускорителе, не прибегая к специальной процедуре получения изображения на спиральном рентгеновском КТ. Эти изображения, получаемые перед каждой фракцией в соответствии с международными рекомендациями, хранятся в базе и могут быть многократно использованы (или не использованы, как в большинстве клиник) для различных других исследовательских задач. В данной работе предлагается использовать изображения не только для контроля положения больного и его коррекции на терапевтическом столе, но и специальной задачи, то есть для оценки межфракционных изменений тела пациента в процессе ЛТ.

Однако главным ограничением использования изображений КЛКТ для расчета поглощенной при лучевой терапии дозы ( $D_{ЛТ}$ ) является низкое качество получаемых изображений [5]. Поднять его уровень можно путем увеличения значений тока и энергии рентгеновского пучка, что неизбежно сопровождается повышением поглощенной в процессе КЛКТ-сканирования дозы ( $D_{КЛКТ}$ ) и, как следствие, увеличением риска возникновения вторичных радиационных раков у пациентов [6]. Это особенно актуально для лучевой терапии у детей, поскольку вышеуказанные негативные эффекты успевают проявляться на протяжении длительного срока жизни.

Таким образом, одной из первостепенных задач является разработка режимов сканирования КЛКТ для поиска баланса между качеством изображения и поглощенной дозой в объеме сканирования при визуализации органов и тканей.

В мире проблему учета изменений анатомии пациентов между фракциями предлагают также решать с помощью новых дорогостоящих импортных линейных ускорителей, оснащенных встроенными модулями рентгеновской или магнитно-резонансной визуализации и опциями перерасчета лечебного плана перед началом каждой фракции [7,8]. Такое медицинское оборудование недоступно для большинства клиник из-за высокой стоимости. Кроме того время, затраченное на нахождение пациента в каньоне, может увеличиваться в десятки раз, что, во-первых, неприменимо при лечении детей под анестезией, а, во-вторых, ресурсозатратно для большинства отделений лучевой терапии [9,10]. К тому же для пациентов детского возраста до сих пор отсутствуют разработанные верифицированные подходы и практические рекомендации с целью учета межфракционных изменений в течение курса радиотерапии [11]. Таким образом, важно своевременно и быстро оценить изменения распределения поглощенной дозы, чтобы принять соответствующие меры, для тех пациентов, кому это действительно необходимо.

Актуальность работы определяется необходимостью создания собственной количественной экспресс-оценки фактической поглощенной дозы в биологическом объекте при изменении его физических параметров без воздействия ионизирующего излучения на организм, а именно без дополнительного КТ-сканирования.

### **Цель и задачи работы**

Целью данной работы является разработка алгоритма экспресс-оценки межфракционных изменений физических параметров биологического объекта, а именно его объема и пространственного распределения линейного коэффициента ослабления с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии для контроля дозиметрических параметров облучения при фотонной лучевой терапии. Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи:**

1. Создать серию пространственных распределений линейного коэффициента ослабления (численные антропоморфные<sup>1</sup> модели на основе данных КТ реальных пациентов), соответствующих типичным межфракционным изменениям анатомии пациента детского возраста;
2. Определить корреляцию между поглощенной при лучевой терапии дозой в созданных численных моделях и типичными межфракционными изменениями пространственного распределения линейного коэффициента ослабления;
3. Экспериментально определить режимы КЛКТ, обеспечивающие баланс между качеством изображения и величиной поглощенной в результате сканирования дозы, с целью минимизации отсроченных медико-биологических последствий действия ионизирующего излучения для биологических объектов различных размеров;
4. Разработать подходы к получению модифицированных КЛКТ-изображений, обеспечивающие расчет поглощенной в процессе лучевой терапии дозы с учетом межфракционных изменений геометрии и пространственного распределения линейного коэффициента ослабления сканируемого объекта;
5. Разработать алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений физических параметров биологического объекта по пространственному распределению линейного коэффициента ослабления, позволяющий прогнозировать отклонения фактического распределения поглощенной при лучевой терапии дозы от запланированного;
6. Провести апробацию разработанного алгоритма экспресс-оценки на выборке планов фотонной лучевой терапии.

#### **Методология исследования**

Основные результаты, представленные в работе, получены экспериментальными методами и с помощью систем дозиметрического планирования для проведения лучевой терапии. Для выполнения работы в

---

<sup>1</sup> Имитирующий строение тела человека, его плотность и радиационные свойства, используемый в медицине (особенно в радиологии и лучевой терапии) для тестирования оборудования и контроля доз облучения

клинических условиях использовался аппаратный комплекс, состоящий из компьютерного томографа Discovery RT (General Electric, USA) и линейного ускорителя электронов Synergy (Elekta, Sweden) со встроенным модулем конусно-лучевой компьютерной томографии. Для получения изображений на этих аппаратах были использованы различные гетерогенные и антропоморфные физические фантомы разных размеров, такие как 002H9K IMRT Freepoint Phantom (CIRS, USA), АТОМ 705 (CIRS, USA), 062M (CIRS, USA). Расчеты планов облучения осуществлялись в системе планирования лечения Monaco 5.11.03 (Elekta, Sweden) и в модуле MIM SureCalc® (MIM Software Inc., USA) алгоритмом Монте-Карло, с заданной статистической неопределенностью 1%. Также в программном обеспечении (ПО) MIM Maestro (MIM Software Inc., USA) были созданы численные антропоморфные модели на основе КТ-данных реального пациента. Измерения характеристик качества КЛКТ-изображений проводились с использованием фантома Catphan 500 (Phantom Laboratory, USA). Измерения распределений поглощённой дозы проводились с использованием массива ионизационных камер GammaRT MatriXX (IBA Dosimetry, Germany), ионизационной камеры FC65-P (IBA Dosimetry, Germany) и электрометра DOSE 1 (IBA Dosimetry, Germany).

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.1 Радиобиология по области исследований: взаимодействие различных видов ионизирующих излучений с веществом, медико-биологические последствия действия радиации и разработка методов их минимизации, физические и биологические основы действия ионизирующего излучения, основы лучевой терапии опухолей. Количественная оценка биологического действия излучения.

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

1. Увеличение объема мягких тканей в численной антропоморфной модели более чем на 4 % приводит к ухудшению покрытия мишени предписанной дозой, а его уменьшение более чем на 12 % - к повышению максимальной поглощенной дозы в органах риска;

2. Распределение поглощенной дозы на основе модифицированных изображений конусно-лучевой компьютерной томографии, соответствует референсному<sup>2</sup> распределению на основе изображений компьютерной томографии, в пределах 3% в биологических объектах различных размеров как минимум в 95% вокселей<sup>3</sup>;

3. Разработанный алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений пространственного распределения линейного коэффициента ослабления позволяет без дополнительного КТ-сканирования зафиксировать тенденции этих изменений и обеспечить предусмотренный уровень радиобиологической эффективности терапии путем контроля запланированного дозового распределения.

### **Научная новизна**

Впервые в России:

1. Произведен количественный ретроспективный анализ межфракционных изменений пространственных распределений линейных коэффициентов ослабления в ходе лучевой терапии пациентов детского возраста;

2. Разработаны подходы к получению пространственных распределений линейного коэффициента ослабления на основе данных конусно-лучевой компьютерной томографии, позволяющие обеспечить расчет поглощенной дозы в биологических объектах различных размеров без дополнительного воздействия ионизирующего излучения на организм при КТ-сканировании;

3. Разработан алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений объема мягких тканей и газа у пациентов детского возраста с опухолями в области живота и таза для контроля качества фотонной лучевой терапии.

### **Практическая значимость**

1. Разработанный алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений объема мягких тканей и газа у пациентов детского возраста позволил осуществлять своевременный контроль качества процедуры облучения и, в

---

<sup>2</sup> Ориентировочные, эталонные показатели, используемые для сравнения

<sup>3</sup> Элементарный объем пространства

случае необходимости, инициировать процедуру адаптации планов лучевой терапии для области живота и таза для пациентов ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ;

2. Применение разработанного алгоритма экспресс-оценки межфракционных изменений у пациентов детского возраста позволяет существенно сократить затраты ресурсов отделения за счет систематизированного отбора пациентов для проведения адаптивной лучевой терапии;

3. Основные принципы разработанного алгоритма экспресс-оценки межфракционных изменений могут быть использованы в других учреждениях при внедрении методов адаптивной лучевой терапии по потребности;

4. Экспериментально определены режимы сканирования конусно-лучевой компьютерной томографии для линейного ускорителя электронов Synergy (Elekta, Швеция), обеспечивающие баланс между величиной дозы, поглощенной при проведении КЛКТ, и качеством полученных изображений с целью минимизации нежелательных последствий воздействия ионизирующих излучений.

**Достоверность результатов**, полученных в научной работе, обеспечивается корректным использованием современных методов проведения исследований, контролированием условий экспериментов, высокой степенью воспроизводимости опытных данных, а также использованием многократно верифицированных средств расчета, хорошим согласием расчетных и экспериментальных результатов, полученных на сертифицированном и поверенном оборудовании, используемом в отделении лучевой терапии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ.

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в анализе литературных источников, постановке задач исследования, получении экспериментальных и расчетных данных, анализе и обработке результатов измерений, а также подготовке устных докладов и рукописей статей для

публикации в российских и международных рецензируемых научных журналах.  
Личный вклад автора в совместные публикации основополагающий.

### **Апробация работы**

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Юбилейный конгресс Российского общества радиологов и рентгенологов, посвященный столетию Общества, основанного в 1916 г. 2016 (Москва, Россия); Вторая конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии и радиологии» 2016 (Обнинск, Россия); I ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС РАТРО – 2017 (Сочи, Россия); VIII Межрегиональное совещание НОДГО «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход – 2017» (Москва, Россия); Первый международный Форум онкологии и радиологии 2018 (Москва, Россия); 5-й конференции Elekta User Meeting 2018 (Тбилиси, Грузия); I, II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия». 2018-2019 (Москва, Россия); XXII межвузовская молодежная научная школа-конференция имени Б. С. Ишханова. Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине 2021 (Москва, Россия); Ломоносовские чтения - 2022. Секция Физики (Москва, Россия); V, VI, VII, VIII, IX Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием ОНКОРАДИОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ 2022-2026 (Москва, Россия); VI Международный Форум онкологии и радиотерапии "For life" 2023 (Москва, Россия); XXIV межвузовская молодежная научная школа-конференция имени Б. С. Ишханова 2023 (Москва, Россия); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024» (Москва, Россия); Ломоносовские чтения. Секция Физика – 2024 (Москва, Россия); VIII Международный Форум онкологии и радиотерапии "For life" 2025 (Москва, Россия); Международный Форум РадМед – 2025 (Москва, Россия)

## **Публикации**

Основные теоретические и практические результаты по теме научной работы изложены в 6 печатных работах в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в МГУ имени М.В. Ломоносова по специальности и отрасли наук.

## **Структура и объем работы**

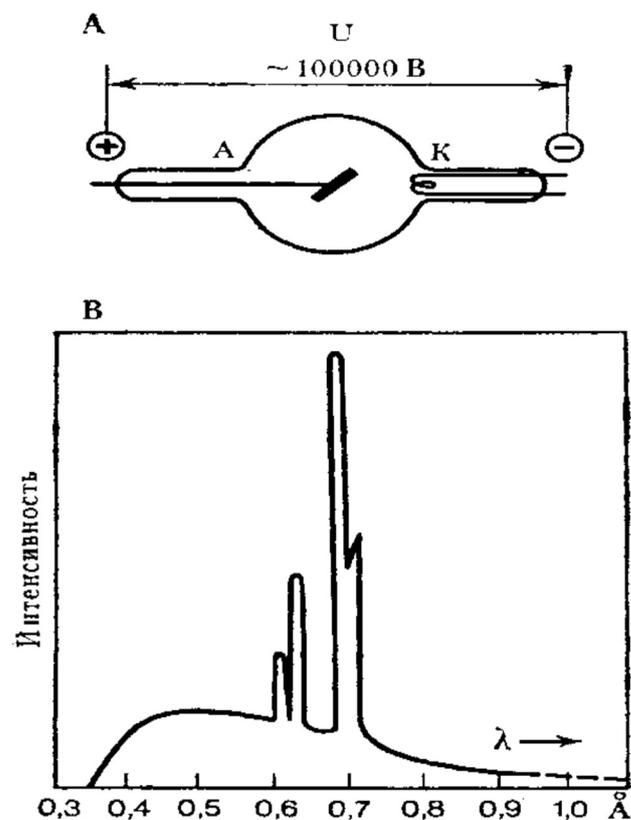
Диссертационная работа изложена на 114 страницах печатного текста и включает 42 рисунка, 33 формулы и 10 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, 2 глав, посвящённых собственным исследованиям, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 127 наименований.

## **Глава 1. Обзор литературы**

### **1.1 Рентгеновское излучение и его взаимодействие с веществом**

В традиционной лучевой терапии исследование и верификация анатомии пациента производится с помощью рентгеновского излучения. Рентгеновское излучение — это электромагнитное ионизирующее излучение, занимающее спектральную область между  $\gamma$ -излучением и ультрафиолетовой областью. Оно представляет собой фотоны низких энергий от единиц до сотен кэВ, длина волны которых лежит в диапазоне  $10^{-12}$ – $10^{-8}$  м, а частота  $10^{16}$ – $10^{20}$  Гц. Рентгеновский спектр представляет собой сплошной спектр, на который накладываются узкие максимумы. При изменении энергии рентгеновских фотонов максимумы не смещаются, а соответствующие им длины волн характеризуют используемое вещество. Рентгеновское излучение получают в рентгеновской трубке, представляющую собой электронную лампу диод (**Рис. 1.**). В ней электроны испускаются катодом, разогретым до высокой температуры. Они ускоряются электрическим полем, возникающим между катодом и анодом, к последнему подводится высокое напряжение. При соударении электронов с анодом,

представляющим собой металлическую мишень, они тормозятся. Часть их энергии (порядка 1%), причем для каждого электрона различная, превращается в излучение. Большая часть энергии электронов (99%) рассеивается в виде тепла. Поэтому анод необходимо искусственно охлаждать. Анод в рентгеновской трубке делается из металла, имеющего высокую температуру плавления, например, из вольфрама. Рентгеновское излучение имеет широкий сплошной спектр энергий фотонов и поэтому его относят к тормозному виду излучения. Спектр тормозного рентгеновского излучения не зависит от природы вещества анода.



**Рисунок 1.** Устройство рентгеновской трубки (А), испускаемый в ней рентгеновский спектр (В) [12].

Сплошной спектр начинается с граничной длины волны  $\lambda_0$ :

$$\lambda_0 = \frac{hc}{eV} \quad (1)$$

где  $V$  — приложенное напряжение. С увеличением напряжения  $\lambda_0$  смещается в сторону меньших длин волн.

С веществом рентгеновское излучение взаимодействует либо в результате когерентного рассеяния, либо в результате фотоэффекта, и в меньшей степени — комптоновского рассеяния фотонов [12].

Закон ослабления рентгеновского излучения:

$$\Phi = \Phi_0 e^{-\mu x} \quad (2)$$

где  $\Phi_0$  – падающий на вещество поток рентгеновских лучей,  $\Phi$  – выходящий поток рентгеновских лучей,  $x$  – толщина слоя вещества,  $\mu$  – линейный коэффициент ослабления рентгеновского излучения веществом.

$$\mu = k\lambda^3 Z^3 \quad (3)$$

где  $Z$  – порядковый номер атомов вещества, составляющих биологическую ткань.

Зависимость от  $Z$  очень важна с практической точки зрения. Например, коэффициент ослабления костей, которые состоят из фосфата кальция, почти в 150 раз превышает коэффициент ослабления мягких тканей ( $Z=20$  для кальция и  $Z=15$  для фосфора). При прохождении рентгеновских лучей через тело человека, кости четко выделяются на фоне мышц и соединительной ткани. Известно, что пищеварительные органы имеют такую же величину коэффициента ослабления, как и другие мягкие ткани.

Причиной применения рентгеновского излучения в диагностике послужила их высокая проникающая способность. В первое время после открытия рентгеновское излучение использовалось по большей части для исследования переломов костей и определения местоположения инородных тел (например, пуль или осколков) в теле человека. В настоящее время применяют несколько методов диагностики с помощью рентгеновских лучей (рентгенодиагностика). К ним относятся рентгеноскопия, флюорография, рентгенография и компьютерная рентгеновская томография [12].

В лучевой терапии чаще всего используют изображения компьютерной томографии, которые позволяют в трехмерном пространстве визуализировать структуру и состав внутренних органов и тканей пациента на основе линейных коэффициентов ослабления. Для визуальной и количественной оценки

плотности визуализируемых с помощью компьютерной томографии структур используется шкала ослабления рентгеновского излучения, которая называется шкала Хаунсфилда. Её визуальным отражением на мониторе аппарата является чёрно-белый спектр изображения. Диапазон единиц шкалы, а именно чисел Хаунсфилда (англ. Hounsfield Units (HU)), соответствующих степени ослабления рентгеновского излучения анатомическими структурами организма, составляет от -1024 до +3071, т. е. 4096 чисел ослабления.

Числа Хаунсфилда прямо пропорциональны линейному коэффициенту ослабления исследуемого вещества и вычисляются относительно коэффициентов ослабления воды и воздуха по формуле:

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w - \mu_a} \quad (4)$$

где  $\mu$ ,  $\mu_w$  и  $\mu_a$  - линейные коэффициенты ослабления для исследуемого вещества, воды и воздуха [13].

Средний показатель в шкале Хаунсфилда (0 HU) соответствует плотности воды, отрицательные величины шкалы соответствуют воздуху и жировой ткани, положительные — мягким тканям, костной ткани и более плотному веществу (металл). Различные оттенки серого цвета соответствуют определенным значениям плотности ткани при формировании изображения на мониторе. Кости, мягкие ткани, мышцы и жировая клетчатка выглядят на КТ-изображении по-разному в соответствии с их поглощающей способностью и присвоенных им значений чисел Хаунсфилда. Плотные ткани, такие как кость, выглядят белыми. Структуры, содержащие контрастный препарат, тоже выглядят белыми. Воздух, низкоплотный в сравнении с тканями, выглядит черным. Жировая клетчатка, мышцы и органы, имеющие промежуточные значения плотности, представлены различными оттенками серого.

Таким образом, реконструированные трехмерные изображения сканируемого объекта, полученные с помощью компьютерной томографии, представляют собой пространственное распределение линейного коэффициента ослабления исследуемых тканей. Это означает, что изменение структуры тканей объекта во

время курса ЛТ непременно будет отражено в изменении распределения линейного коэффициента ослабления органов и тканей, а именно чисел Хаунсфилда.

## **1.2. Основные способы получения изображений в лучевой терапии и их применение для расчета поглощенной дозы**

Различные методы визуализации анатомии применяются на всех этапах технологической цепочки проведения ЛТ. Для определения локализации опухоли, ее размеров и формы, часто используют изображения магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые отличаются наиболее высоким контрастом мягких тканей. Полученные изображения МРТ, содержащие детализированную информацию о мягких тканях, совмещают с полученными до начала курса ЛТ изображениями компьютерной томографии, на основе которых впоследствии производится оконтуривание опухоли и органов риска (ОР), а также создается план облучения пациента. С помощью этих КТ-изображений осуществляют расчет набора направлений и интенсивностей пучков фотонов, которые обеспечат необходимое распределение поглощенной дозы в организме пациента.

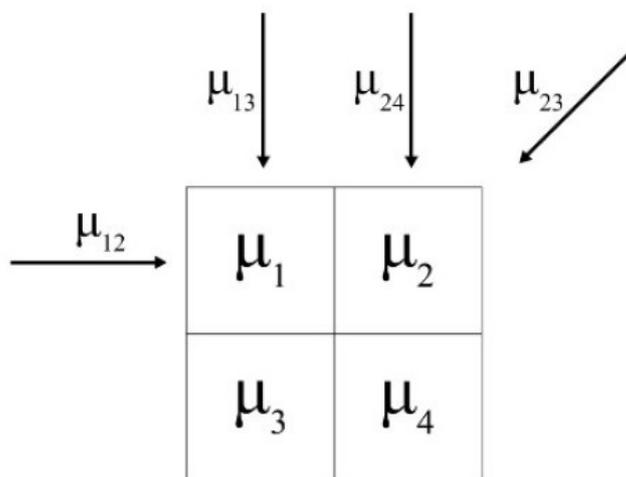
Поглощенной дозой  $D$  (Гр) называется величина, равная отношению энергии  $\Delta E$ , переданной элементу облучаемого вещества, к массе этого элемента  $\Delta m$  (5):

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (5)$$

Стоит отдельно отметить, что поглощенная доза в опухоль подводится не одномоментно, а частями – фракциями. Перед каждой фракцией рекомендуется проводить верификацию положения пациента на столе линейного ускорителя электронов (ЛУЭ). В настоящее время большинство ЛУЭ оснащены встроенным модулем КЛКТ, с помощью которого возможно регулярно получать изображения, содержащие актуальную информацию не только о положении пациента, но и об изменениях структуры его внутренних органов и тканей.

## 1.2.1 Компьютерная томография

Метод основан на измерении и сложной компьютерной обработке разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности тканями (зависимость линейного коэффициента ослабления  $\mu$  в рентгеновском диапазоне от состава и плотности вещества). Поскольку для рентгеновского излучения экспоненциальный закон выполняется с высокой степенью точности, это позволило разработать математические алгоритмы восстановления плотности тканей по измерениям интенсивности рентгеновского излучения. Такие алгоритмы для поглощающих сред были разработаны австрийским математиком И. Радоном в 1917 г. Они были использованы в рентгеновской компьютерной томографии. По ним с использованием математических методов решения обратных задач, восстанавливается структура тканей, сквозь которые проходило рентгеновское излучение. Снимки с разных сторон складываются, создавая изображение одного среза тканей. Суть компьютерной томографии математически можно проиллюстрировать так. В компьютерной томографии рентгеновская трубка и система коллимирования создают узкий веерообразный пучок лучей, рассеиваемых всеми элементарными объемами (вокселями) исследуемого слоя (**Рис. 2**).



**Рисунок 2.** Схема получения данных при компьютерной томографии [14]

Суммарный линейный коэффициент ослабления пучка фотонов при прохождении излучения через набор вокселей составляет:

$$\mu_{\Sigma} = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \dots + \mu_N \quad (6)$$

где  $\mu_1, \mu_2, \mu_3 \dots \mu_N$  - коэффициенты ослабления пучка в каждом из элементарных объемов.

Поскольку детекторы регистрируют интенсивность излучения, прошедшего через весь исследуемый объект, можем оценить по полученным данным только  $\mu_{\Sigma}$ :

$$I = I_0 e^{-\mu_{\Sigma} x} = I_0 e^{-(\mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \dots + \mu_N) x} \quad (7)$$

Найти коэффициенты поглощения для каждого вокселя, необходимые для восстановления изображения, можно с помощью метода обратного проецирования (решения обратной задачи), предполагающего получение информации о характере поглощения рентгеновского излучения с многих направлений. На **рис. 2** показан слой, состоящий из четырех элементарных объемов и облучаемый с четырех различных направлений. В этом случае ряд различных значений суммарных коэффициентов  $\mu_{12}, \mu_{23}, \mu_{13}, \mu_{24}$  можно записать в виде системы уравнений:

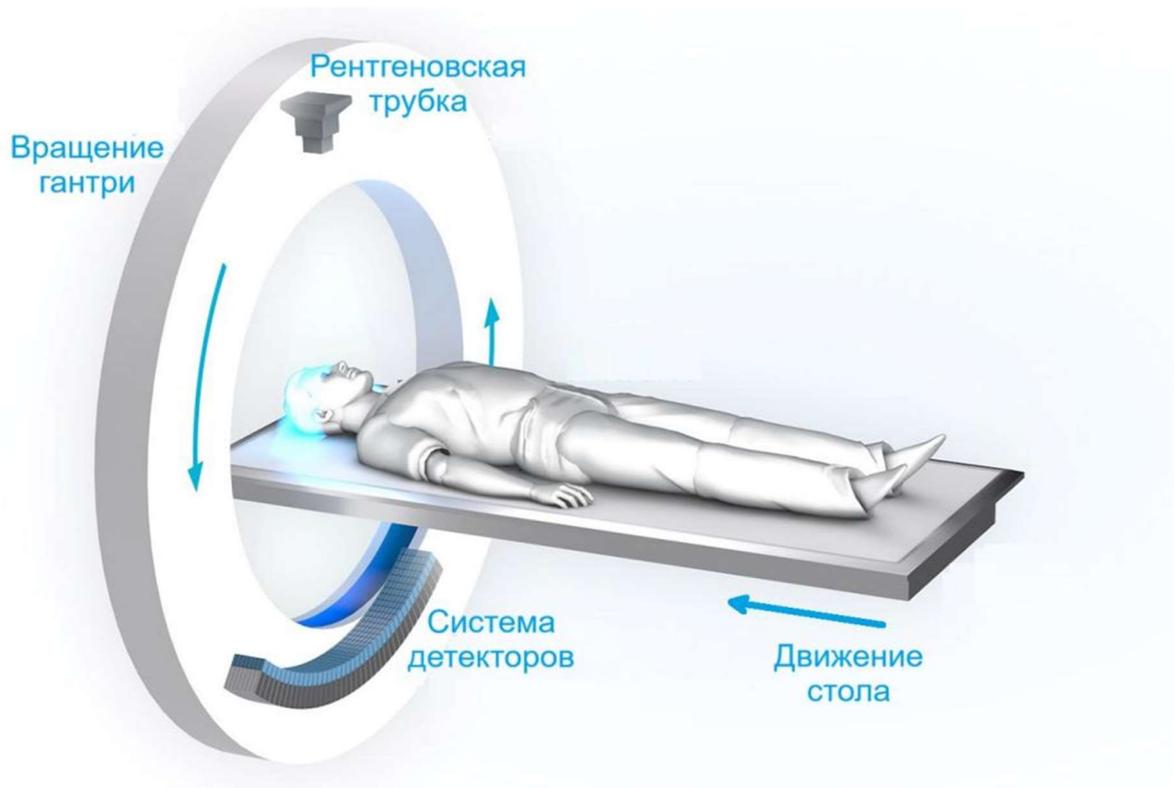
$$\begin{cases} \mu_1 + \mu_2 = \mu_{12}, \\ \mu_2 + \mu_3 = \mu_{23}, \\ \mu_1 + \mu_3 = \mu_{13}, \\ \mu_1 + \mu_4 = \mu_{14}. \end{cases} \quad (8)$$

Необходимо решить уравнения (8) для того, чтобы определить коэффициенты ослабления для элементарных объемов. Таким образом можно оценить пропускающую способность ткани на разной глубине и по ней судить о ее структуре. В реальности изображения компьютерной томографии состоят из значительно большего числа микрообъемов (пикселей) и восстанавливать необходимо коэффициенты рассеивания из соответствующего их числу количества уравнений (**Рис. 2**) [14].

Сам комплекс компьютерной томографии состоит из стола, гантри (кольца), консоли и рабочей станции. Внутри гантри находятся расположенные

друг напротив друга рентгеновская трубка, испускающая веерообразный пучок излучения, и система детекторов (Рис. 3). Трубка и детекторы жёстко зафиксированы между собой и вращаются вокруг исследуемого объекта в плоскости сканирования, при этом рентгеновское излучение постоянно испускается и улавливается.

При совершении каждого оборота происходит сбор данных о затухании рентгеновского излучения примерно с 1400 положений описанной выше системы «трубка-детектор». На основании этих данных компьютер строит изображение просканированного среза. Набор проекционных данных, содержащий информацию об искомом распределении  $\mu(x,y)$ , является преобразованием Радона от этой функции. Соответственно, необходимо провести обратное преобразование Радона для поиска значений функции  $\mu(x,y)$  в каждой точке трёхмерного изображения. Реализовать поставленную математическую задачу в современных компьютерных томографах позволяет процедура, основанная на операциях свёртки и обратного проецирования, что является наиболее оптимальным методом реконструкции рентгеновских томограмм. Таким образом, с математической точки зрения, построение КТ-изображения сводится к решению системы линейных уравнений. Например, для получения томограммы размером  $200 \times 200$  пикселей, система линейных уравнений должна содержать 40000 уравнений. Разработаны специализированные методы, позволяющие решать подобные задачи. Такие методы ориентированы на параллельные вычисления. Следует отметить, что на современных томографах установлено несколько рядов детекторов. Каждый ряд позволяет получить изображение одного среза, то есть, если имеется 16 рядов детекторов, в результате одного оборота трубки получится 16 срезов. Одновременно со сканированием осуществляется постоянное поступательное движение стола, на котором расположен пациент. Система «трубка-детектор» вращается, получаемые данные используются компьютером с целью построения изображения среза, а пациент движется относительно плоскости сканирования, что даёт развертку по оси пациента, то есть серию срезов с заданной толщиной.



**Рисунок 3.** Схема работы компьютерного томографа

Испускаемый трубкой пучок фотонов может расходиться на угол от  $40^\circ$  до  $60^\circ$ , позволяя получить высокое разрешение получаемого изображения. Также этот параметр изображения можно улучшить путём повышения подаваемого на трубку напряжения или уменьшения размера фокусного пятна анода (обычно от 1,2 до 0,5 мм), куда наиболее вероятно попадают ускоренные электроны [15]. Диапазон энергий генерируемого рентгеновского излучения можно регулировать, варьируя подаваемое напряжение и регулируя алюминиевые фильтры у выходного окна трубки. Они позволяют удалить из спектра "мягкое" (непроникающее) излучение с энергией до 10 кэВ [15]. Механизм, обеспечивающий непрерывное вращение системы «источник-детектор» вокруг пациента, представляет собой систему контактных колец, обеспечивающую передачу электрического тока к трубке и данных об энергии детектируемых частиц обратно в компьютер.

Стоит отметить, что изображения КТ являются «золотым стандартом» для использования в лучевой терапии. Традиционно КТ-изображения однократно используются перед началом курса лечения при создании плана облучения для

оконтуривания опухоли и органов риска, а также для расчета интенсивности пучков фотонов, которые обеспечивают необходимое распределение поглощенной дозы. Однако из-за достаточно высокой дозы облучения, используемой для получения высококонтрастных КТ-изображений требуемого качества, необходимости дополнительной анестезии в случае сканирования пациентов детского возраста, а также других сложностей и проблем организационного характера недостатком данного метода визуализации.

Доза при проведении компьютерной томографии чаще всего указывается в виде CTDI (компьютерно-томографический индекс дозы). CTDI – это интеграл профиля дозы за один оборот рентгеновской трубки, нормализованный к ширине рентгеновского луча, служит мерой поглощенной дозы облучения. Единица измерения – мГр. Величина CTDI определяется техническими особенностями аппарата и параметрами режима сканирования КТ, такими как сила тока в рентгеновской трубке, время ротации, толщина коллимированного среза, напряжение и т.д. и не зависит от характеристик пациента.

Существуют четкие рекомендации по определению индекса CTDI для компьютерной томографии [17, 18, 19 **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Из-за ротационной геометрии облучения поглощенная доза рентгеновского излучения при проведении КТ максимальна на поверхности сканируемого объекта и убывает к центру (поглощенная доза на периферии отличается от дозы в центре в 2-5 раз). Исходя из этого для оценки поглощенной дозы в одном КТ-срезе используется взвешенное значение CTDI, рассчитываемое по формулам:

$$CTDI_{100} = \frac{1}{L} * \int D(z) dz \quad (9)$$

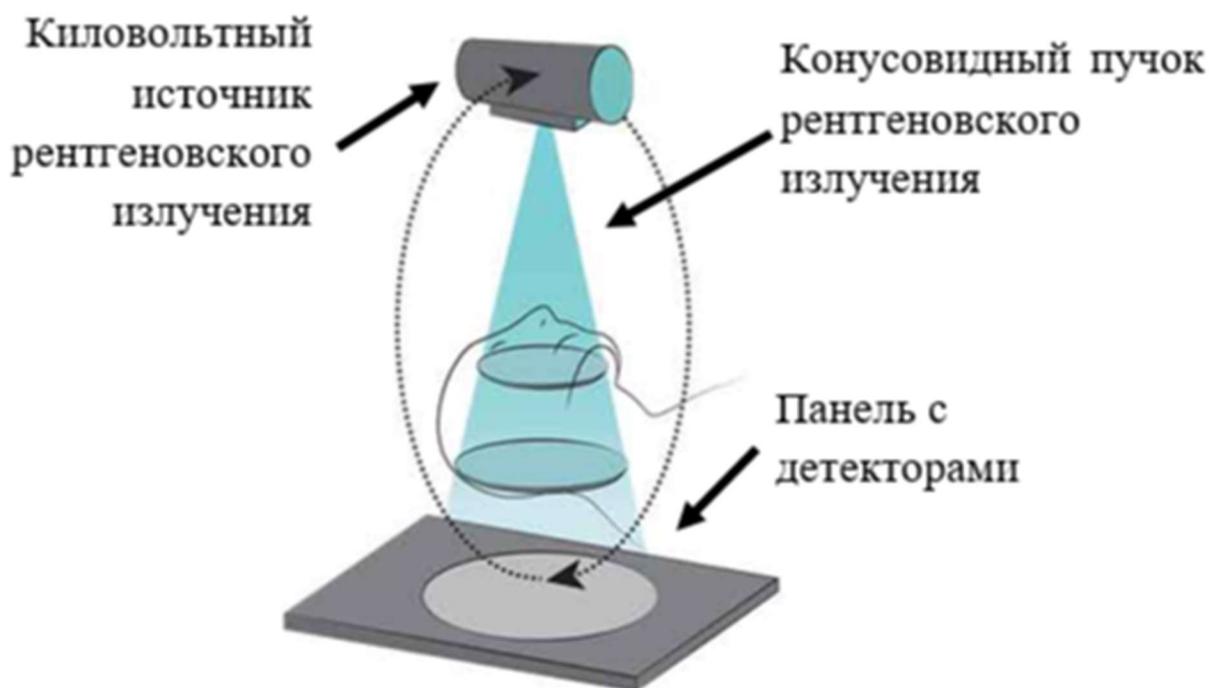
$$CTDI_w = \frac{1}{3} * CTDI_{100,c} + \frac{2}{3} * CTDI_{100,p} \quad (10)$$

где L - номинальная толщина среза (или общая толщина для многослойной КТ);

$CTDI_w$  – взвешенное значение  $CTDI$ ,  $CTDI_{100,c}$  – значение в центре фантома;  $CTDI_{100,p}$  – среднее из четырех значений на периферии фантома [17, 20 **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

### 1.2.2 Конусно-лучевая компьютерная томография

Конусно-лучевая компьютерная томография представляет собой метод визуализации, основанный на получении объемного изображения путем сканирования области интереса конусным пучком рентгеновских лучей (**Рис. 4**) [21]. Зональный детектор регистрирует прошедшее через тело пациента излучение от киловольтного источника, находящегося напротив него.



**Рисунок 4.** Принцип получения изображения конусно-лучевой компьютерной томографии

В наше время большинство медицинских линейных ускорителей оснащены встроенным модулем КЛКТ для ежедневной верификации положения пациента на лечебном столе ЛУЭ перед началом лечения. Верификация положения пациента осуществляется на основе совмещения КТ-изображений, загружаемых из системы планирования лучевой терапии (исходные изображения), и изображений, получаемых с использованием КЛКТ (текущие изображения). Этот процесс называется регистрацией изображений. Регистрация изображений

заключается в поиске преобразования текущего изображения в исходное. На основе преобразования, найденного в системе координат текущего изображения, можно найти необходимые смещения и повороты деки стола пациента, зная матрицу перехода из системы координат текущего изображения в систему координат деки стола пациента. Это преобразование определяется конструкцией терапевтического комплекса. Таким образом, с помощью регистрации полученных изображений КЛКТ и исходных изображений КТ можно определить отклонения текущего положения пациента от исходного по трем осям и скорректировать его при необходимости.

Расходящийся конусообразный пучок ионизирующего излучения от источника направляется через середину интересующей области на рентгеновский детектор на противоположной стороне. Источник и детектор рентгеновского излучения вращаются вокруг точки опоры, расположенной в центре интересующей области. При проведении КЛКТ во время вращения гантри можно получить множество (от 150 до более чем 600) последовательных планарных проекционных изображений поля обзора. Эта процедура отличается от традиционной медицинской КТ, в которой для получения отдельных срезов изображения используется веерообразный рентгеновский луч, сканирующий область интереса по спирали, а затем полученные срезы объединяются для трехмерного представления. Получается, что для каждого такого среза требуется отдельное сканирование и отдельная двухмерная реконструкция. В случае КЛКТ область интереса сканируется широким конусным пучком рентгеновского излучения, поэтому для получения достаточного количества данных с целью реконструкции изображения требуется всего один оборот гантри [22]. Это позволяет сократить время сканирования и значительно снизить лучевую нагрузку на пациента, что особенно важно в условиях регулярного использования КЛКТ для верификации положения пациента [23, 24]. Геометрия конусного пучка была разработана как альтернатива традиционной КТ с использованием спирального сканирования, что позволило быстрее получать набор данных по всему полю обзора и использовать сравнительно менее дорогой

детектор излучения. Очевидные преимущества такой системы, обеспечивающей более короткое время исследования, включают снижение искажений изображения из-за движений внутренних органов пациента и повышение эффективности рентгеновской трубки. Однако главный недостаток КЛКТ, особенно при больших полях обзора, заключается в ограничении качества изображения, связанном с шумом и контрастным разрешением из-за большого количества рассеянного излучения (**Рис. 5**). Получение изображения с помощью конусообразного пучка приводит к облучению большого объема для каждой проекции базисного изображения. В результате большая часть фотонов поглощается. Стоит отметить, что большинство из них возникают в результате комптоновского рассеяния, создавая при этом рассеянное излучение, которое генерируется во всех направлениях и регистрируется на конусно-лучевом плоскостном детекторе. Это дополнительное регистрируемое ослабление рентгеновского излучения, отражающее нелинейное ослабление, называется шумом. Из-за использования плоскостного детектора большая часть этого нелинейного ослабления регистрируется и способствует ухудшению качества изображения или появлению шума. Отношение рассеянного излучения к первичному составляет около 0,01 для однолучевой КТ и от 0,05 до 0,15 для веерной и спиральной КТ, и может достигать 0,4–2,0 для КЛКТ. [23].

Сильное рассеяние рентгеновского излучения при получении изображений КЛКТ также провоцирует образование различных неоднородностей [25, 26].



**Рисунок 5.** Демонстрация различий в качестве изображений: А) КЛКТ и Б) КТ, полученных при сканировании области таза пациента детского возраста

Учитывая широкое распространение КЛКТ, в настоящее время исследуются различные методы улучшения качества визуализации тканей на изображениях КЛКТ. Например, рассмотренная в работе S. Sajja концепция двухэнергетической КЛКТ-визуализации позволит повысить контраст изображений КЛКТ и лучше различать материалы с различной плотностью [26]. Это может быть реализовано за счет использования рентгеновского излучения как минимум в двух различных энергетических диапазонах. В связи с тем, что в диагностическом диапазоне энергий рентгеновского излучения фотоэффект и комптоновское рассеяние влияют на коэффициент ослабления материала, относительный вклад каждого из процессов изменяется в зависимости от энергии. Таким образом, использование двухэнергетической КЛКТ-визуализации может позволить лучше дифференцировать материалы различной плотности на получаемых изображениях.

Определение дозы при сканировании КЛКТ для различных режимов можно осуществить разными способами:

- 1) Измерение дозы стандартным коэффициентом CTDI и адаптированным для КЛКТ коэффициентом CBDI с использованием карандашной ионизационной камеры длиной 100 мм [27, 28]. Интеграл профиля

дозы обычно измеряется с использованием ионизационной камеры в единицах CTDI. Для КЛКТ номинальная толщина среза  $L$  должна представлять номинальную длину поля обзора КТ в осевом направлении, а диапазон интегрирования должен быть достаточно длинным, чтобы захватить основную часть области полутени, которая может достигать 40 см для Synergy. Учитывая масштаб и то, что в КЛКТ не применяется последовательная технология сканирования, измерять дозу сканирования для режимов КЛКТ с помощью CTDI нецелесообразно. Однако предлагается продолжить использование стандартной ионизационной камеры длиной 10 см для измерения дозы, учитывая, что этот метод не будет включать в себя дозу в области полутени. Тем не менее, это обеспечит разумные измерения в центральной области (10 см) FOV. В этом случае  $L$  в уравнении (9) представляет собой длину ионизационной камеры – 10 см.

Аналогично CTDI, CBDI отражает распределение дозы на глубине с помощью дифференциально взвешенных периферических ( $p$ ) и центральных ( $c$ ) доз, измеренных в стандартных фантомах CTDI:

$$CBDI_w = \frac{1}{3}CBDI_c + \frac{2}{3}CBDI_p \quad (11)$$

Для характеристики поглощенной дозы облучения за все КТ-исследование рассчитывают параметр DLP по формуле (12):

$$DLP = \sum_i CTDI_w * (N * T) * n , \quad (12)$$

где DLP – произведение доза-длина (мГр·см);  $CTDI_w$  – взвешенное значение CTDI;  $N*T$  – общая коллимация пучка рентгеновского излучения (см);  $n$  – количество спиральных ротаций при спиральной и многосрезовой технологиях сканирования;  $i$  – количество сканирований.

Однако концепция CTDI начинает разрушаться с увеличением угла конуса по ряду причин:

- профиль дозы вдоль центральной оси становится неоднородным,
- «хвосты» профиля дозы выходят далеко за пределы длины камеры 10 см,

•размера фантома недостаточно для захвата всей ширины и рассеивания луча.

2) Альтернативный двухуровневый подход группы МАГАТЭ из Доклада №5, который предусматривает разные способы оценки дозы в зависимости от ширины пучка, в основе которого лежит коэффициент CTDI [29]. Для ширины луча менее 60 мм авторы предлагают рассчитывать стандартный CTDI. Для большей длины сканирования определяется CTDI для ширины опорного пучка (рекомендуемая ширина 20 мм), а затем коэффициент масштабируется свободным отношением CTDI в воздухе для протокола и опорного пучка, как показано ниже:

$$CTDI_{МАГАТЭ} = \frac{CTDI_{\text{протокола}}^{\text{в воздухе}}}{CTDI_{\text{опорный}}^{\text{в воздухе}}} \quad (13)$$

Однако из-за недооценки вклада рассеяния в методике определения дозы через CTDI, доза в фантомах головы и тела занижена на 18% и 24% соответственно;

3) Подход TG 111 предлагает проводить измерения с помощью камеры Фармера с объемом чувствительной области 24 мм<sup>3</sup> и радиусом 3,2 мм в фантомах, имитирующих тело пациента [30]. Для определения индекса дозы необходимо проводить абсолютные и относительные измерения дозового распределения. Абсолютные дозы регистрируются для различных коллиматоров и энергий пучка в центре и на периферии фантомов головы, шеи и тела. Чтобы обеспечить оценку интегральной дозы (DLI) во всем объеме, необходимо знать информацию о дозе вдоль всех внеосевых точек и проинтегрировать область под кривой, поэтому профили дозы измеряются с использованием линейной матрицы диодов. Далее эти профили нормируются до абсолютной дозы. Протоколы CTDI рекомендуют взвешивать периферийные и центральные дозы на 2/3 и 1/3 соответственно. Это также учитывается при вычислении DLP (произведение длина-доза):

$$DLP = \frac{1}{3} DLI_{\text{center}} + \frac{2}{3} DLI_{\text{perif}} \quad (14)$$

Такой способ измерения нетерпевтической дозы при проведении КЛКТ позволяет учитывать вклад рассеяния, что дает наиболее точный результат по сравнению с предыдущими методами [31].

Помимо прочего, большой научный интерес представляет альтернативное использование изображений КЛКТ, а именно не только для качественной верификации положения пациента перед началом лечения, но и для расчета поглощенной дозы с целью коррекции плана лучевой терапии в случае изменения анатомии пациента – проведения адаптивной лучевой терапии (АЛТ). В связи с этим в литературе стали появляться исследования на тему применения изображений КЛКТ для расчета поглощенной дозы в лучевой терапии [32 – 39]. Однако несмотря на то, что некоторые иностранные клиники уже применяют в клинической практике изображения КЛКТ для расчета поглощенной дозы, нет общепринятых установленных рекомендаций для используемых в клиниках режимов КЛКТ, а также получаемых изображений с целью дальнейшего расчета поглощенной дозы. Одними из первых исследованием данной проблемы занялись George X. Ding и соавторы в 2007 году, а затем в 2010 году *Rong Y. и соавторы* [34, 35]. В своем опубликованном исследовании они отмечают, что хоть и кривая соотношения между числами Хаунсфилда и относительной электронной плотностью для КТ отличается от кривой для КЛКТ тела для высоких плотностей и легких сильнее, в целом, для небольших объектов планы на КТ и КЛКТ очень хорошо согласуются – до 1%. Для объектов размера тела использование соответствующей HU-RED тоже дает высокую точность 2%.

В 2011 году *Emmens D.* отметил, что согласование между дозой на КТ и КЛКТ составляет 1-2% в томографических срезах головы [36]. В нижней части шеи и плечах – в пределах 5%. На этом уровне числа Хаунсфилда на КЛКТ мягких тканей занижены на величину до 200 единиц. Автор работы рекомендует использовать коррекцию значений HU, чтобы компенсировать эти изменения. Отмечается, что такая методика применяется только для оценки значимости потери веса в тяжелых клинических случаях. В этом же году вышла работа, в которой *Sriram P. с соавторами* утверждают, что КЛКТ можно использовать для

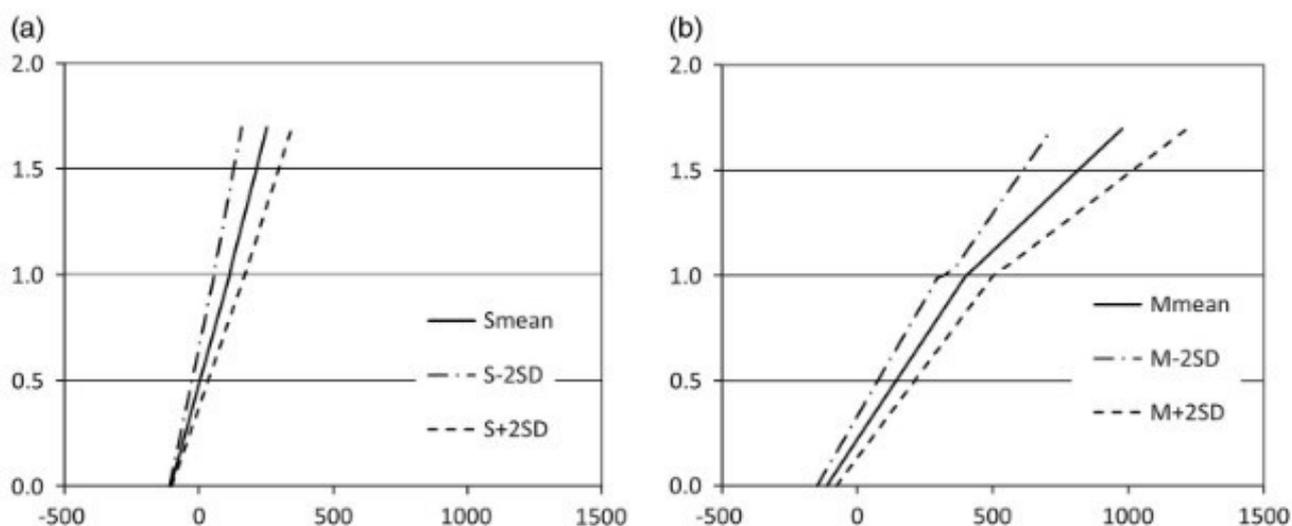
расчета дозы, но для областей с неоднородными тканями полученные результаты необходимо подтверждать дозиметрически [37]. Изодозовые распределения, рассчитанные на основе КТ- и КЛКТ-изображений для 1 прямого поля и полей с клиновидным фильтром, согласуются внутри одного процента. Для областей голова/шея и живота планов лучевой терапии с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) – 1%. Для грудной клетки несоответствие достигает 3%.

Затем в 2014 году *Guibert G. с соавторами* подтвердили результаты коллег, установив, что для планов конформной лучевой терапии (CRT) пересчет на изображениях КЛКТ показывает среднюю разницу в дозе 0,5% для планируемого объема мишени (PTV), 1,6 % для прямой кишки и 3% для головок бедренных костей [38]. Исключение для области голова-шея наблюдалось в одном случае с разницей в 3,8% для PTV. Ученые утверждают, что изображения КЛКТ могут быть использованы для перепланировки после дозиметрии для оценки влияния движения или сокращения опухоли во время лечения.

Однако в этом же году выходит в свет работа других физиков *Ma C. с соавторами*, которые заявляют, что прямое применение изображений КЛКТ для расчета дозы непосредственно пациента вместо традиционной плановой КТ не рекомендуется [39]. Причем представленные результаты показывают, что использование нужной калибровочной кривой для планов КЛКТ в фантомных исследованиях с планами, рассчитанными на КТ, дает максимальное соответствие дозы 4%. Для расчета дозы на изображениях КЛКТ необходима калибровка по конкретному участку для получения высокой точности.

В 2015 году *Taketura A. и соавторы* в своей работе отмечают некоторые особенности адаптивной лучевой терапии на КЛКТ, не опровергая возможности ее применения:

1. Распределения дозы, рассчитанные с использованием соотношения HU-RED (относительная электронная плотность, англ. Relative electron density) для КЛКТ (например, для поля зрения (FOV) малого размера) могут быть очень чувствительны к изменениям HU (**Рис. 6**).



**Рис. 6.** Кривые HU-RED для малого (а) и большого (б) поля зрения

2. Объем объекта и условия сканирования могут повлиять на кривую HU-RED. Должны применяться методы коррекции HU для зависимости от объема и условий КЛКТ, а также метод стабилизации [40].

*Zhang J. и соавторы* пошли немного другим путем [41]. Они исследовали точность и целесообразность расчетов доз с использованием конического киловольтного пучка компьютерной томографии в лучевой терапии рака шейки матки. HU-RED были получены для планирования на КТ и на КЛКТ с использованием калибровочного фантома CIRS 062M. Авторы заключают, что полученные в работе изображения имеют разные значения HU, поэтому если кривую HU-RED для КЛКТ использовали непосредственно для расчета дозы в КЛКТ-изображениях, то могут быть отклонения в распределении дозы. Следовательно, необходимо нормализовать различные значения HU между КТ и КЛКТ. Однако снова утверждается, что использование КЛКТ-изображения для расчета дозы в данном случае возможно.

*Rune Slot Thing* и соавторы в своей работе также определили, что для пациентов с раком легких возможно получить высокоточный расчет доз на изображениях КЛКТ, применяя методы коррекции артефактов [42].

Помимо этого, пригодность использования данных КЛКТ для планирования лучевой терапии была исследована в целом ряде работ на системах

визуализации XVI (Elekta, Великобритания) [43 – 51] и OBI (Varian Medical Systems, США) [35, 37, 49, 52 – 60], в нескольких работах оцениваются также возможности рентгеновских симуляторов с приставкой для КТ [13, 61 – 64]. Интерес к данной теме объясняется тем, что от качества получаемого изображения будет зависеть точность расчета распределения дозы, на основе которого будут приниматься решения о пересчете исходного плана ЛТ. При этом регулярно выполняемая перед началом лечения процедура верификации положения пациента на лечебном столе ускорителя добавляет визуализационную дозу к и так высокому уровню терапевтического излучения. Философия управления дозой, принятая сообществом диагностических изображений, руководствуется принципом ALARA (as low as reasonably achievable), что означает, что доза должна быть настолько низкой, насколько это достижимо в разумных пределах. Общее мнение заключается в том, что даже такие малые дозы ионизирующего излучения должны тщательно контролироваться [65, 66, 67]. Подробно исследовав литературу в этой научной области, можно однозначно определить высокую актуальность данной темы. Отдельно стоит отметить острый недостаток информации в данной области относительно педиатрических пациентов. До сих пор не определены четкие и однозначные рекомендации для используемых режимов КЛКТ и, соответственно, получаемых с ее помощью изображений для последующего расчета поглощенной дозы. Так, некоторые источники утверждают, что расчет дозы на основе изображений КЛКТ дает необходимую точность, другие – что высокая точность достижима только при соблюдении различных дополнительных условий, а третьи – что использовать изображения КЛКТ для расчета поглощенной дозы в клинической практике нельзя из-за низкой точности метода. Таким образом, актуален вопрос о разработке режима КЛКТ, позволяющего получать изображения достаточного качества для периодического расчета поглощенной дозы в течение курса лучевой терапии для пациентов детского возраста. Особое внимание стоит уделить качественному и количественному анализу получаемых изображений, так как распределение

поглощенной дозы, полученной на их основе, будет являться основой для принятия клинических решений о необходимости изменения исходного плана лечения пациента.

### **1.2.3. Расчет поглощенной дозы методом Монте-Карло**

Метод Монте-Карло является методом, с помощью которого можно корректно рассчитывать дозу в сложных случаях. Это универсальный численный метод решения задач, основой которого является вероятностное моделирование изучаемого явления. Использование метода в задачах переноса ионизирующего излучения возможно при условии детального знания сечений (по существу, вероятностей) элементарных процессов взаимодействия ионизирующих частиц с веществом. Такие данные в настоящее время физиками получены. Важнейшей частью расчетов методом МК является моделирование множества траекторий элементарных частиц в веществе на основе случайных испытаний. В упрощенном виде это выглядит следующим образом. Вначале разыгрываются точка рождения частицы, ее энергия и направление движения, затем определяется длина свободного пробега до точки взаимодействия с веществом, разыгрывается вид взаимодействия (поглощение, рассеяние и т.д.) и, если это не поглощение, то определяются энергия и направление движения частицы после взаимодействия (или частиц, если при взаимодействии рождаются новые частицы). После этого снова разыгрываются длина свободного пробега до следующего взаимодействия, вид взаимодействия, энергия и направление движения частицы после взаимодействия. Так продолжается пока частица не поглотится или не выйдет за пределы рассматриваемого объема. Значения величин (например, поглощенной дозы) определяются усреднением специальных оценок по множеству полученных траекторий. Важнейшим достоинством метода МК является его хорошая приспособленность к расчетам в сложной геометрии. Время расчета при усложнении геометрии, конечно, существенно увеличивается, но это увеличение не сравнимо с увеличением, имеющим место в других численных методах

теории переноса. Тем не менее при расчете методом МК трехмерных дозовых распределений в сложных по геометрии неомогенных средах основное расчетное время тратится на геометрические расчеты.

Статистическая погрешность метода МК зависит от количества траекторий  $N$ , и обычно уменьшается по закону  $N^{-1/2}$ , т.е. сходимость результатов является относительно медленной. Так как при этом количество точек (или вокселей), в которых ведется расчет дозы при дозиметрическом планировании, очень велико ( $\geq 10^5$ ), то для получения необходимой точности (погрешность  $\leq 2\%$ ) требуется моделировать несколько десятков миллионов траекторий (иногда и больше). Другими словами, метод МК является одним из самых трудоемких методов, требующим громадного объема вычислений [68].

### **1.3. Межфракционные изменения биологического объекта и их влияние на эффективность лучевой терапии**

В последние десятилетия развитие методов лучевой терапии позволило повысить не только качество создаваемых планов, но и точность доставки дозы [13, 69, 70]. Однако в традиционной лучевой терапии есть один важнейший аспект. Это предположение о том, что анатомия пациента остается неизменной во время всего курса лечения [71]. В действительности различные анатомические изменения могут происходить не только спустя месяц или недели курса радиотерапии, но и каждый день, в течение одного дня и даже во время непосредственно самого облучения пациента. Из наиболее очевидных примеров таких изменений – это движение внутренних органов во время дыхания, наполнение органов брюшной полости и малого таза, а также продолжительные по времени изменения, такие как колебания веса пациента, изменения объема и формы опухоли [72 – 75]. Многочисленные исследования показывают, что во время курса лучевой терапии, который в среднем длится несколько недель, происходят значительные движения/деформации внутренних органов и вследствие этого присутствуют ежедневные неточности при доставке поглощенной дозы в опухоль [76 - 88].

Представленный выше обзор литературы показывает, что в ходе ЛТ с пациентом действительно происходят изменения. Кроме того, эти изменения будут присутствовать всегда, как в положении пациента на столе ускорителя во время лечения, так и в его анатомии. Однако это не означает, что исходный план лечения непригоден. Согласно рекомендациям МКРЕ существует спецификация объемов мишени облучения [89]. Врач-радиолог определяет патологический очаг пальпацией или прямой визуализацией. Это определяемый объем опухоли (GTV, Gross Tumor Volume). Основываясь на предположении распространения микроскопических метастазов опухоли, врач определяет объем, подлежащий облучению, который называют клиническим объемом мишени (CTV, Clinical Target Volume). Однако этот объем увеличивают до планируемого объема мишени (PTV, Planning Target Volume), чтобы учесть геометрические неопределенности укладки пациента и движения органов. Это гарантирует, что CTV получит предписанную дозу с клинически приемлемой вероятностью несмотря на изменения пациента от фракции к фракции. Несмотря на это запланированное распределение поглощенной дозы в области облучения может отличаться от фактического. Конечными критериями принятия решения о необходимости коррекции исходного плана лучевой терапии являются радиобиологические. Необходимо определить, насколько изменилось покрытие опухоли предписанной дозой, увеличилась ли вероятность осложнений со стороны окружающих нормальных тканей. Неоспоримо, что эти результаты напрямую связаны с поглощенной дозой. Таким образом, получение информации о дозиметрических изменениях у пациента в течение курса лечения чрезвычайно ценно. Чтобы определить эти дозиметрические изменения, необходима трехмерная анатомическая информация о пациенте в лечебном положении, а также возможность расчета поглощенной дозы на основе этих изображений [90]. Так, изображения КЛКТ, получаемые рутинно в большинстве отделений лучевой терапии, могут быть использованы для этой цели. Для учета сложных и нелинейных изменений анатомии, которые невозможно компенсировать с помощью жесткой регистрации, применяется деформируемая

регистрация изображений (ДРИ, англ. Deformable Image Registration (DIR)). В ней используется механизм локального смещения вокселей для изменения расстояния между ними [91]. Деформируемая регистрация изображений является перспективным инструментом для отслеживания изменения поглощенной дозы в течение курса лучевой терапии [92], а также для пересчета дозы на деформированных изображениях в целях адаптивной лучевой терапии [93 – 97]. Кроме того, деформируемая регистрация изображения может применяться для суммирования доз при рецидиве опухоли и отслеживания дозы, доставляемой во время время лечения [94, 96].

Алгоритмом деформируемой регистрации называется один из возможных подходов по геометрическому преобразованию вокселей. Алгоритм задает векторное поле деформации, то есть правило, по которому регистрируемые наборы изображений выстраивают связи по анатомическим ориентирам, на основе чего в дальнейшем происходит смещение вокселей. Разработка и внедрение алгоритмов деформируемой регистрации изображений позволяет отслеживать изменения анатомии в течение курса лечения и, в некоторых случаях, прямо во время фракции лечения, что может повысить точность доставки дозы как для опухоли, так и для критических органов и тканей [98, 99]. Существует несколько коммерческих и общедоступных алгоритмов деформируемой регистрации:

1. Алгоритм Demons является наиболее распространенным в использовании, потому что не требует большой вычислительной нагрузки и обладает высокой эффективностью. Demons качественно справляется с деформациями небольших областей [91]. К тому же за последние годы алгоритм претерпел улучшения (Symmetric Demons) и по возможности внедрялся для локально-адаптивной регуляризации [91, 100 - 102].

Рассчитать смещения вокселей, реализуемые данным алгоритмом, можно следующим образом. Пусть для точки  $P$  целевого изображения интенсивность вокселя равна  $s$ , а  $m$  - интенсивность вокселя на изменяемом изображении  $M$ .

Расчётное смещение  $\vec{u}$ , необходимое для того, чтобы точка P совпала с соответствующей точкой в M, определяется как:

$$\vec{u} = \frac{(m - s)\vec{\nabla}s}{|\vec{\nabla}s|^2 + (m - s)^2} \quad (15)$$

где  $\vec{u} = (u_x, u_y, u_z)$ , а  $\vec{\nabla}s$ - градиент статического изображения.

Вычисление оптического потока сопровождается регуляризацией поля деформации с использованием фильтра Гаусса с дисперсией  $\sigma^2$  на каждой итерации. Поскольку смещение вычисляется только на основе локальной информации всего изображения, регуляризация является операцией сглаживания, направленной на подавление шума и сохранение геометрической целостности деформированного изображения [91].

2. Алгоритм деформации произвольной формы, основанный на B-сплайне, предназначен для деформации больших областей. Эффективность данного метода тесно связана с количеством рассмотренных контрольных точек: чем их больше, тем лучше результат проведения локальной деформации, чем меньше количество контрольных точек, тем лучше моделирование глобальной деформации [103]. В ходе деформации методом B-сплайна происходит сопоставление каждой точки изменяемого изображения  $(x, y)$  с соответствующей точкой целевого изображения  $(x', y')$  с помощью преобразования  $T(x, y)$ :

$$T(x, y) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 B_l(u)B_m(v)\varphi_{i+1,i+m} \quad (16)$$

где  $B_l(u)$ ,  $B_m(v)$  -- базисными функциями кубических B-сплайновых функций;  $\varphi_{i+1,i+m}$  - контрольные точки.

3. Алгоритмы деформируемой регистрации, построенные на глубоком обучении нейронных сетей в последнее время привлекают все больше внимания ввиду быстрой обработки результатов и большей доступности по сравнению с запатентованными коммерческими альтернативами [104].

Выбор определённого алгоритма деформируемой регистрации зависит от программного обеспечения, в котором производится регистрация, модальностей изображений, сложности учитываемых изменений и не только.

Авторы [105] провели исследование межфракционных анатомических изменений у 8 пациентов с раком головы-шеи на протяжении всего курса лечения. Произошедшие изменения практически не повлияли на покрытие опухолей предписанной дозой. Однако фактическая поглощенная доза в прилегающих органах риска, а именно, околоушных слюнных железах значительно превышала запланированную.

Авторы [106] провели аналогичное исследование оценки объемных и дозиметрических изменений для опухоли и критических органов у 9 пациентов с раком головы-шеи. Однако несмотря на заметные анатомические изменения из-за уменьшения мягких тканей в течение курса радиотерапии фактические поглощенные дозы в опухоли и органах риска были очень близки к первоначальному плану.

Таким образом, основной проблемой является своевременное выявление тех пациентов, которым следует изменить исходный план лечения. Необходимо определять те изменения структуры тканей пациента, которые приводят к негативным дозиметрическим последствиям, таким как недооблучение опухоли или переоблучение здоровых органов и тканей, ведь именно эти факторы могут привести к снижению радиобиологической эффективности лучевой терапии. Это особенно важно для пациентов детского возраста, так как у детей значительно выше радиочувствительность по сравнению со взрослыми, а значит и выше риск развития радиационных повреждений [3]. В России нет данных по статистике изменений анатомии у пациентов детского возраста во время курса лучевой терапии, использовать аналогичные данные для взрослых не представляется возможным из-за сильного различия онкологических заболеваний, типичных для взрослых и детей. Однако в 2025 году опубликовали результаты исследования, посвященные адаптивной лучевой терапии у пациентов детского возраста, в котором приняли участие отделения лучевой терапии из 18 европейских стран,

входящих в SIOP. У детей основные анатомические изменения, требующие перерасчета плана, оказались в брюшной полости (88%), грудной клетке (81%), голова-шее (81%) и тазу (74%) [107].

Кроме того, все изменения анатомии пациента можно разделить на три группы: повторяющиеся, случайные и постепенные. Их можно обнаружить при выполнении регулярной процедуры визуализации пациента с помощью КЛКТ. К повторяющимся изменениям можно отнести такие изменения взаимного расположения органов, как, например, немного другой изгиб позвоночника, которые имеют систематический характер на каждой фракции лечения, начиная с первой, что может быть связано со страхом лечения и «зажатостью» пациента при первой укладке пациента на симуляционном КТ. Помимо этого, так же возможны случаи, когда пациент при первом сканировании на компьютерном томографе неосознанно задерживает дыхание, что впоследствии особенно критично при облучении области грудной клетки. Однако все эти изменения достаточно просто отследить на первых фракциях лечения, организовать повторное сканирование и рассчитать новый план облучения пациента. Также при лечении детей часто встречаются ситуации, когда сканирование на компьютерном томографе было выполнено с использованием анестезии пациенту, а во время курса лечения на определенном этапе было принято решение от нее отказаться, или наоборот. В этих случаях надо понимать, что если мишень расположена на уровне трубки воздуховода, то при ее наличии/отсутствии, анатомия и скелета и мягких тканей лица будет отличаться, а это означает, что и распределение дозы в этой области будет другим, то есть изменение положения трубки воздуховода – это прямое показание к повторному сканированию пациента на компьютерном томографе. Кроме повторяющихся изменений можно отметить случайные межфракционные и внутрифракционные изменения – к ним относятся движение органов, их наполненность и даже просто случайные погрешности расположения пациента на лечебном столе, которые есть всегда. Эти изменения можно обнаружить непосредственно перед или во время фракции лечения при проведении жесткой регистрации между

изображениями КЛКТ и референсными изображениями КТ. Также есть постепенные межфракционные изменения, которые не происходят случайным образом от фракции к фракции, а имеют определенные тенденции [108]. К таким изменениям относятся рост/регресс опухоли и увеличение/уменьшение объема тела пациентов. Лучевая терапия детей имеет свои особенности – зачастую курс сопровождается другими методами лечения. При этом во время химиотерапии или гормонотерапии у пациентов с опухолями в области живота и таза очень часто отмечается нарушение диффузии тканевой жидкости вследствие прямого токсического повреждения почек и усиления реабсорбции натрия, а также избыточное газообразование, вызванное лучевым энтероколитом. Все это приводит к постепенному изменению структуры облучаемого объекта за время курса радиотерапии, поэтому в данной работе особое внимание посвящено именно межфракционным постепенным изменениям анатомии, тенденциям. Стоит отметить, что из-за ограниченного количества информации об изменениях анатомии педиатрических пациентов актуален вопрос ретроспективного анализа большой когорты детей для определения типичных межфракционных изменений в течение курса ЛТ. Также существует определенная потребность в создании численной антропоморфной модели пациента детского возраста для симуляции типичных межфракционных изменений анатомии для проведения дальнейших исследований.

#### **1.4. Способы учета межфракционных изменений во время курса радиотерапии**

Для учета всех вышеперечисленных анатомических изменений существуют три реализации АЛТ: по потребности (перепланирование лечения между фракциями лечения), каждый день (перепланирование лечения непосредственно перед каждой фракцией лечения) и АЛТ в режиме реального времени. Последняя реализация АЛТ считается идеальным вариантом, который мог бы обеспечить адаптацию плана на основе актуальной анатомии пациента в режиме реального времени и полностью учесть как межфракционные, так и внутрифракционные

изменения в анатомии. Однако в настоящее время такой технологии не существует [71].

В мире проблему учета случайных и резких межфракционных анатомических изменений пациентов предлагают решать с помощью новых дорогостоящих импортных линейных ускорителей, оснащенных встроенными модулями рентгеновской или магнитно-резонансной визуализации и опциями перерасчета лечебного плана перед началом каждой фракции [7,8]. Так, для проведения АЛТ каждый день используют специализированную программно-аппаратную платформу с автоматизированными этапами и оптимизированным рабочим процессом [71]. Такое медицинское оборудование недоступно для большинства клиник из-за высокой стоимости. Кроме того время, затраченное на нахождение пациента в каньоне, может увеличиваться в десятки раз, что, во-первых, неприменимо при лечении детей под анестезией, а, во-вторых, ресурсозатратно для большинства отделений лучевой терапии [9,10].

С помощью другого подхода, АЛТ по потребности, можно учитывать постепенные анатомические изменения пациентов во время курса лечения. Применение АЛТ повышает точность лечения и потенциально улучшает результаты, снижая токсичность. В мировой практике использование АЛТ постоянно расширяется, в том числе среди педиатрических пациентов, несмотря на очень ограниченные данные [107]. Для пациентов детского возраста до сих пор отсутствуют разработанные верифицированные подходы и практические рекомендации с целью учета межфракционных изменений в течение курса радиотерапии [11]. Это приводит к тому, что использование АЛТ у педиатрических пациентов остается ограниченным. Только несколько центров сообщили о регулярном применении АЛТ, при этом наблюдались заметные различия в частоте и критериях для адаптации. Необходимо стандартизовать протоколы проведения АЛТ и проводить дальнейшие исследования, направленные на подтверждение преимуществ АЛТ для этой уникальной группы пациентов [109 – 110].

Таким образом, АЛТ по потребности является оптимальным способом учета межфракционных изменений во время курса ЛТ для детей. Однако важно обеспечить своевременную и быструю оценку изменения распределения поглощенной дозы, чтобы принять соответствующие меры, для тех пациентов, кому это действительно нужно.

### **1.5. Заключение к первой главе**

Все вышеперечисленное показывает острую необходимость создания количественной экспресс-оценки фактической поглощенной дозы в биологическом объекте при изменении его физических параметров без воздействия ионизирующего излучения на организм, а именно без дополнительного КТ-сканирования.

Для этого требуется выполнить ряд задач.

- Создать серию пространственных распределений линейного коэффициента ослабления (численные антропоморфные модели на основе данных КТ реальных пациентов), соответствующих типичным межфракционным изменениям анатомии пациента детского возраста;

- Определить корреляцию между поглощенной при лучевой терапии дозой в созданных численных моделях и типичными межфракционными изменениями пространственного распределения линейного коэффициента ослабления;

- Экспериментально определить режимы КЛКТ, обеспечивающие баланс между качеством изображения и величиной поглощенной в результате сканирования дозы, с целью минимизации отсроченных медико-биологических последствий действия ионизирующего излучения для биологических объектов различных размеров;

- Разработать подходы к получению модифицированных КЛКТ-изображений, обеспечивающие расчет поглощенной в процессе лучевой терапии дозы с учетом межфракционных изменений геометрии и пространственного распределения линейного коэффициента ослабления сканируемого объекта;

•Разработать алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений физических параметров биологического объекта по пространственному распределению линейного коэффициента ослабления, позволяющий прогнозировать отклонения фактического распределения поглощенной при лучевой терапии дозы от запланированного;

•Провести апробацию разработанного алгоритма экспресс-оценки на выборке планов фотонной лучевой терапии.

## **Глава 2. Материалы и методы**

### **2.1 Численная антропоморфная модель**

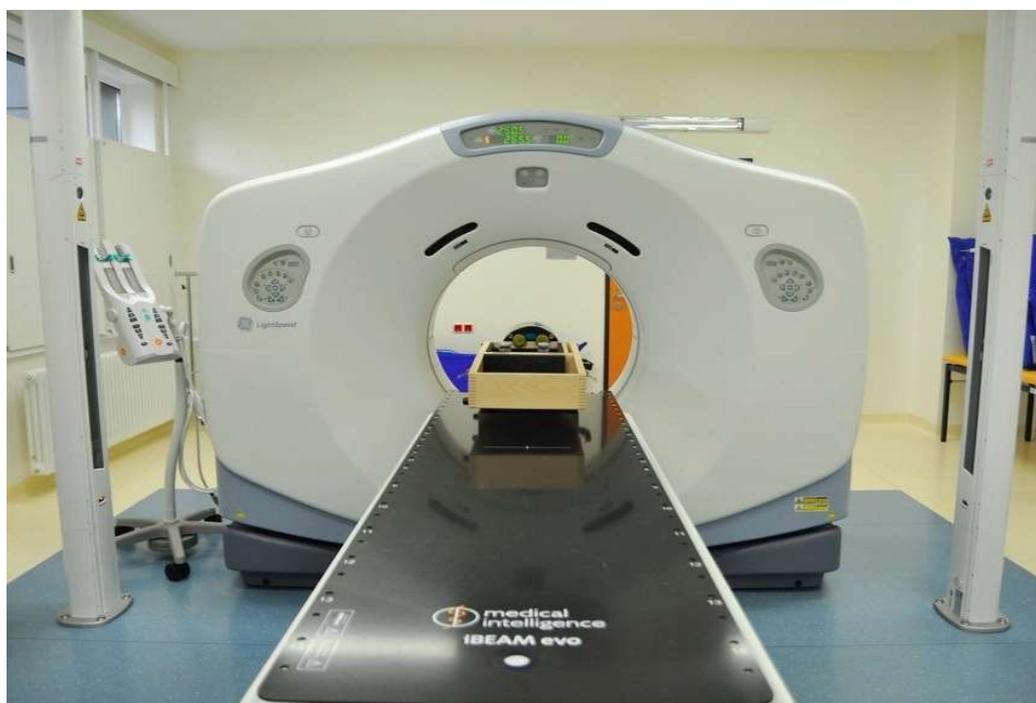
Для построения численной антропоморфной модели на основе КТ-данных реальных пациентов определили виды межфракционных изменений анатомии пациентов детского возраста отделения ЛТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ во время курса лечения [108]. Проведение ретроспективного исследования межфракционных изменений анатомии пациентов отделения за один календарный год осуществлялось путем качественного и количественного анализа изображений КТ и КЛКТ. Использовались более 3000 наборов изображений компьютерной томографии, полученных перед началом курса ЛТ, и изображений конусно-лучевой компьютерной томографии, регулярно получаемых перед началом облучения в течение курса ЛТ. Для проведения ретроспективного анализа межфракционных изменений были определены следующие обязательные критерии включения в исследование:

- 1) отсутствие тяжелых инфекций, затрудняющих проведение ЛТ;
- 2) согласие пациентов/их представителей на лечение;
- 3) лечение в отделении ЛТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ;
- 4) период лечения с января по декабрь 2022 г.;
- 5) возраст от 1 года до 18 лет;
- 6) наличие КЛКТ-изображений для 4 фракций лечения и более;

Критерии исключения из исследования:

1) пациенты, получавшие краниоспинальное и тотальное облучение тела.

Все КТ-изображения пациентов были получены с использованием компьютерного томографа Discovery RT (General Electric, USA), КЛКТ-изображения – с помощью линейного ускорителя электронов Synergy (Elekta, Sweden) с встроенным модулем конусно-лучевой компьютерной томографии XVI (X-Ray Volume Imaging) (Рис. 7, 8). Регистрация изображений проводилась в программном обеспечении MIM Maestro (MIM Software Inc., USA). Под регистрацией изображений понимается нахождение соответствия между искажёнными изображениями и эталонным изображением путём их приведения к единой системе координат. Искажения могут быть обусловлены как получением изображений с разных устройств в разное время, так и изменениями физических и геометрических параметров сканируемых объектов. Важно, что регистрация изображений является важной задачей и, как правило, выступает предварительным этапом медицинской визуализации.



**Рисунок 7.** Компьютерный томограф Discovery RT (General Electric, USA)



**Рисунок 8.** Ускоритель Synergy (Elekta, Sweden) с встроенной системой визуализации XVI

Для совмещения изображений пациентов использовалась жесткая регистрация изображений, подразумевающая линейный тип преобразования пространства, включающий перенос, масштабирование, поворот и другие аффинные преобразования. Линейные преобразования действуют на всё изображение целиком и не могут учитывать локальные геометрические отличия между изображениями [111].

На основе полученных результатов в ПО MIM Maestro (MIM Software Inc., USA) построили численную антропоморфную модель на основе КТ реального пациента, симулирующую типичные для детей межфракционные изменения. Для этого на исходной серии сегментировали контур внешней границы облучаемого объекта, определили объем этого контура. Путем изменения непосредственно объема этого контура и значений чисел Хаунсфилда внутри него, на соответствующие значения мягких тканей и газов, создали новые серии изображений КТ.

## 2.2. Корреляция между поглощенной при лучевой терапии дозой в созданных численных моделях и изменением коэффициента ослабления

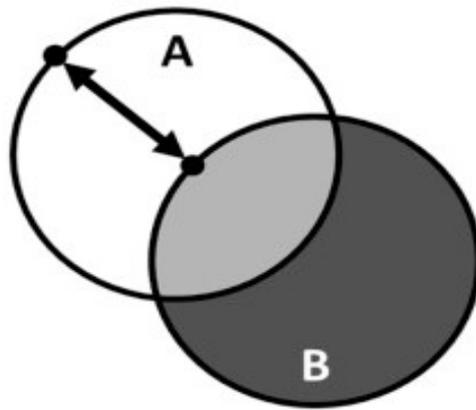
Для определения корреляции между изменением распределения линейного коэффициента ослабления облучаемого объекта и изменением распределения поглощенной дозы рассмотрели различные сценарии изменения численной антропоморфной модели. Рассмотрели четыре случая, а именно, изменение объема за счет мягких тканей (уменьшение и увеличение отека), увеличение объема за счет газов, увеличение газов и уменьшение отека одновременно. Для каждого случая отобрали 3 реальных плана, созданных по технологии VMAT для области живота и таза, пациентов, проходивших лечение в отделении ЛТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ. Расчеты планов облучения проводились в модуле MIM SureCalc® (MIM Software Inc., USA), энергия фотонов 6 МэВ, сетка расчета 0,3 см, алгоритм расчета дозы МК с заданной статистической неопределенностью 1%. Дозиметрические параметры этих планов были одобрены врачами, планы прошли дозиметрическую верификацию.

В качестве количественных характеристик изображений КЛКТ были выбраны такие, как изменение объема численной антропоморфной модели исследуемого объекта, причина изменения объема (увеличение или уменьшение газов, отеки мягких тканей), а также степень согласования внешних контуров.

В ПО MIM Maestro (MIM Software Inc., USA) определяли значения объема, средние значения чисел Хаунсфилда в контуре, сегментирующем внешнюю границу облучаемого объекта, а также следующие метрики, определяющие степень согласования этих контуров.

• Коэффициент *Dise* — мера совпадения двух контуров A и B при их перекрытии (Рис. 9). При полном совпадении областей  $Dise = 1$ , а при полном несовпадении  $Dise = 0$ . Рассчитывается по формуле 17:

$$Dise = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (17)$$



**Рисунок 9.** Контурь A и B

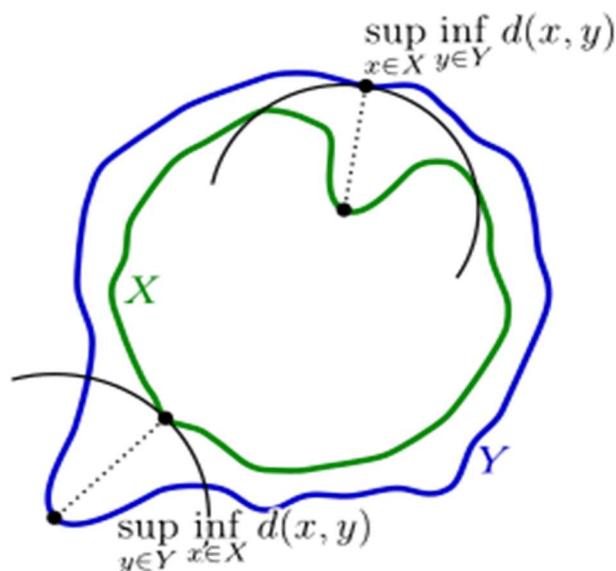
• Коэффициент  $J$  имеет аналогичный с коэффициентом Dice смысл и рассчитывается по формуле 18. При полном совпадении контуров A и B во время перекрытия  $J = 1$ , а при полном несовпадении  $J = 0$ .

$$J = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (18)$$

• Расстояние Хаусдорфа (англ. Hausdorf Distance (HD)) — максимальное расстояние между всеми точками на поверхности одного контура X и ближайшей к ним точкой на поверхности другого контура  $y \in Y$  (**Рис. 10**). HD рассчитывается по формуле 19, измеряется в мм. Принимает значение  $HD = 0$  при полном совпадении точек поверхностей двух контуров.

$$HD(X, Y) = \max \left\{ \sup_{x \in X} HD(x, Y), \sup_{y \in Y} HD(X, y) \right\} \quad (19)$$

где  $x$  — точка пространства X, ближайшая к пространству Y:  $x \in X$ ,  $y$  — точка пространства Y, ближайшая к пространству X:  $y \in Y$



**Рисунок 10.** Схема определения расстояния Хаусдорфа

• Среднее расстояние до согласования (англ. Mean Distance to Agreement (MDA)) — среднее расстояние между всеми точками на поверхности одного контура  $X$  и ближайшей к ним точкой на поверхности другого контура  $y \in Y$ .

$$\text{MDA}(X, Y) = \text{mean}\{\text{HD}(x, Y), \text{HD}(X, y)\} \quad (20)$$

где  $x$  — точка пространства  $X$ , ближайшая к пространству  $Y$ :  $x \in X$ ,  $y$  — точка пространства  $Y$ , ближайшая к пространству  $X$ :  $y \in Y$ .

Единицы измерения и целевое значение совпадает с метрикой HD [112].

Для оценки изменений поглощенной дозы в объекте облучения выбрали дозовые характеристики, такие как:

- $V_{98}$  – клинический объем опухоли, получающий как минимум 98% от предписанной поглощенной дозы;
- $D_{\text{max}}$  – максимальная поглощенная доза в здоровых органах и тканях вблизи опухоли.

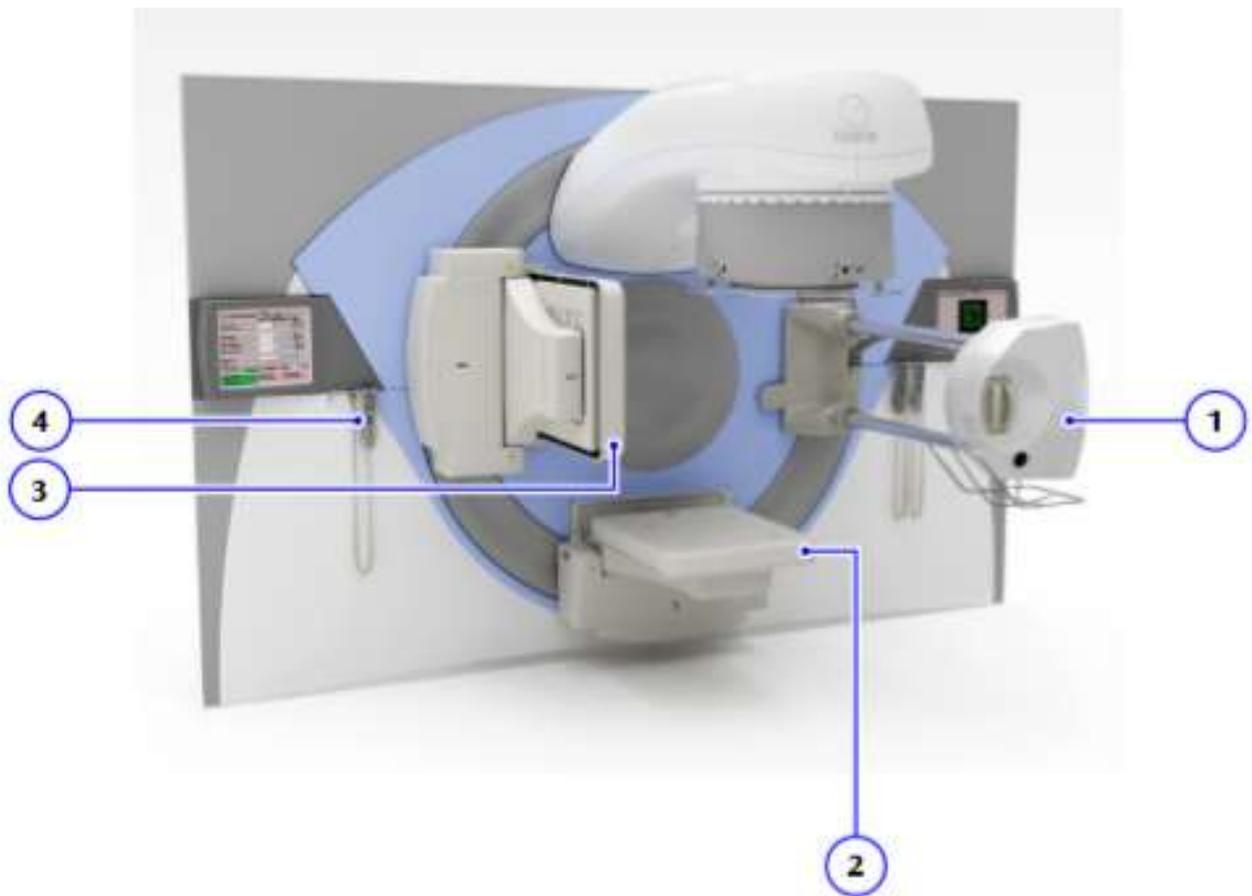
Корреляцию определяли с помощью коэффициента Пирсона и значения  $p$ -value.

## 2.3 Экспериментальное определение оптимального режима КЛКТ

### 2.3.1 Описание экспериментальной установки

Одной из задач в данной работе является экспериментальное определение режима КЛКТ-сканирования, обеспечивающего баланс между качеством изображения и поглощенной в процессе КЛКТ-сканирования дозой для минимизации отсроченных медико-биологических последствий действия ионизирующего излучения. Для выполнения поставленной задачи использовался встроенный модуль конусно-лучевой компьютерной томографии XVI ускорителя электронов Synergy (Elekta, Sweden). К основным элементам системы XVI относятся расположенные друг напротив друга киловольтный источник и панель кВ-детектора [113]. Для получения изображений с помощью системы XVI необходимо выдвинуть кВ-источники и панель кВ-детектора с помощью пультов управления и запустить генератор излучения с помощью функциональной клавиатуры (**Рис. 11**).

Детектор и источник оснащены устройствами защиты от столкновений, которые предотвращают повреждение оборудования. При столкновении устройство защиты активируется и прекращает все перемещения ускорителя, детектора и стола.



**Рисунок 11.** Оборудование для лучевой терапии под визуальным контролем в процедурном кабинете: (1) - килвольтный источник, (2) - панель мегавольтного детектора, (3) - панель килвольтного детектора (4) - ручной пульт управления системы XVI.

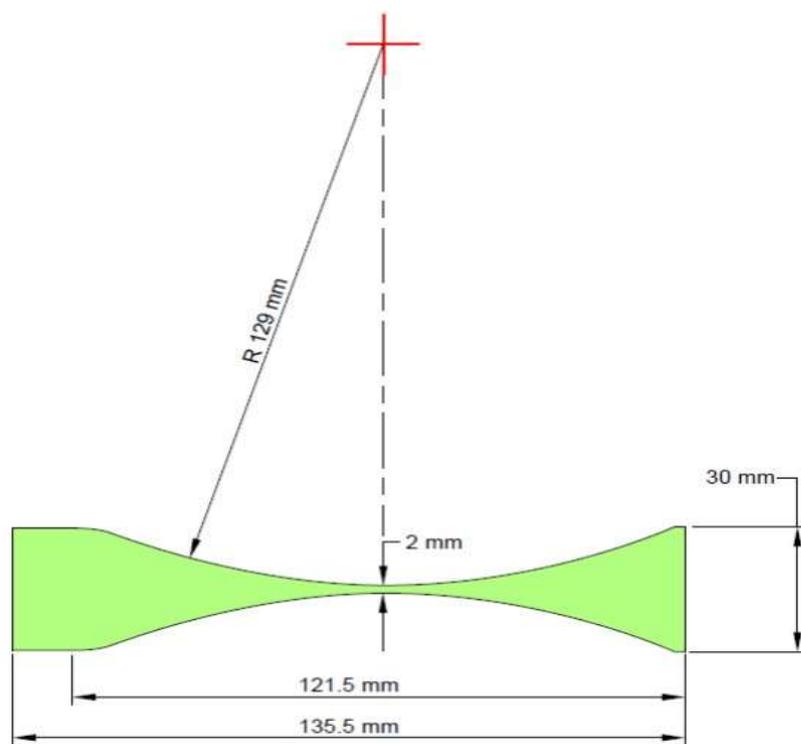
Килвольтный источник монтируется на паре стержней на гантри, по которым он может вручную выдвигаться и задвигаться. Его основными компонентами являются кассета коллиматора, фильтрующая кассета, кнопка блокировки кВ-источника и устройство защиты от столкновений.

Внутри кассеты коллиматора находится свинцовая пластина с отверстием особой формы, размера и положения, которое настраивает пучок кВ-излучения на правильную аксиальную длину поля и поле обзора. Компанией Elekta предусмотрено 7 кассет коллиматора для получения килвольтных изображений. Данные о параметрах кассет коллиматора представлены в **табл. 1**. Фильтрующие кассеты уменьшают облучение пациента и кВ-детектора. В стандартный комплект XVI входят две фильтрующие кассеты — F0 и F1.

**Таблица 1.** Параметры кассет коллиматора.

Кассета коллиматора	Поле обзора	Номинальная длина поля облучения в изоцентре (мм)
S10	Малое	135,4
S20	Малое	276,7
M10	Среднее	135,4
M15	Среднее	178,5
M20	Среднее	276,7
L10	Большое	143,2
L20	Большое	276,7

Фильтрующая кассета F0 - это фильтр-заглушка, поэтому она не оказывает влияния на пучок рентгеновского излучения. Фильтрующая кассета F1 типа «бабочка» уменьшает дозу облучения на поверхности кожи, сокращая при этом насыщение изображения панели кВ-детектора и уменьшая чашевидные артефакты в пределах поля обзора (**Рис. 12**).



**Рисунок 12.** Поперечное сечение фильтра F1 типа «бабочка»

Это улучшает качество изображения для ряда анатомических областей. [114].

В табл. 2 представлены основные параметры режимов сканирования, влияющие на качество изображения, а значит и дозу, доставляемую пациенту во время проведения процедур визуализации.

**Таблица 2.** Основные параметры протоколов сканирования XVI.

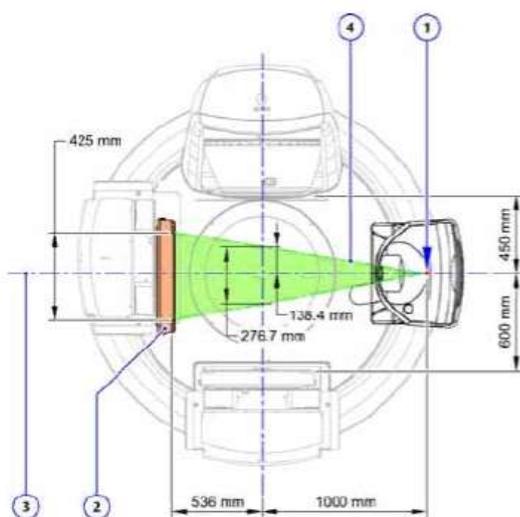
kV	Параметр, показывающий напряжение на трубке, т.е. энергию, которая доставляется пациенту при сканировании. Величина варьируется от 70 до 150 кВ. Увеличение параметра приводит к лучшему качеству изображения, но за счёт увеличения дозы в организме пациента.
NominalAPerFrame	Максимально допустимое значение тока, проходящего через рентгеновскую трубку во время получения изображений.
kVCollimator	Параметр, показывающий используемую кассету коллиматора. Возможные значения: S10, S20, M10, M20, M15, L10, L20.
kVFilter	Параметр, который показывает, какой фильтр применяется. В режиме «Clinical» это могут быть фильтры F0 (стандартный фильтр ускорителя) или F1 (фильтр, который имеет в своем строении линзу специальной формы, снижающую дозовую нагрузку на поверхность тела пациента )
Frames	Показывает количество кадров, среднее значение которых дает планарное изображение. Величина варьируется от 3 до 3300 кадров. Количество кадров определяется разностью параметров «StopAcqAngel» и «StartAcqAngel», деленной на «GantrySpeed».

StartAcqAngle	Начальный угол (Положение, из которого начинается ротация). Обязательный параметр, который должен иметь значение в диапазоне от -185.0 до +185.0.
StopAcqAngle	Конечный угол, где прекращается вращение и сканирование гантри.
GantrySpeed	Обязательный параметр для VolumeView протоколов. Задает скорость вращения пучка. Значения должны находиться в пределах от 36 до 360.

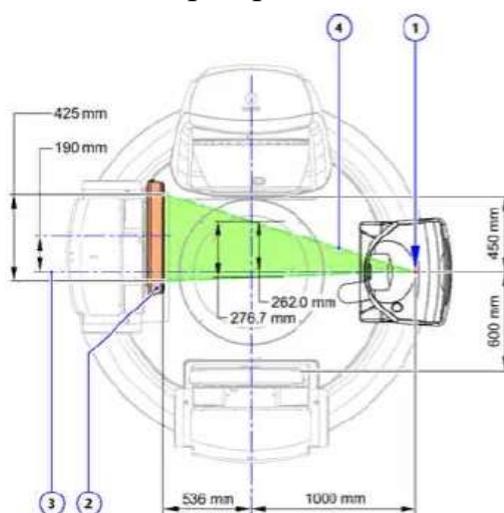
Вместе параметры kV и NominalmAPerFrame влияют на величину сигнала. Чем ниже значение сигнала, тем меньше требуемая доза. Параметры угла начала и завершения приёма данных определяют дугу вращения гантри для получения изображения. Она может быть от 200° до 360° в зависимости от размеров поля сканирования. Дуги 200° достаточно для сканирования небольшой исследуемой области чтобы получить необходимое для реконструкции количество данных (**Рис. 13**). Однако большие области сканирования требуют 360° для полного охвата пациента. Это объясняется тем, что центр панели детектора смещён от центральной оси излучения (**Рис. 14**).

Скорость вращения гантри напрямую влияет на величину доставляемой дозы и качество полученного изображения. Чем быстрее вращается гантри, тем меньше величина дозы и тем ниже качество изображения.

Количество пикселей (ProjectionImageDimension) определяет количество пикселей в полученном изображении. Обычно значение данной величины равно 512\*512. Увеличение разрешения до 1024\*1024 улучшает качество изображения, но требует более длительного времени реконструкции изображения [114].



**Рисунок 13.** Положение детектора при небольшой области сканирования



**Рисунок 14.** Положение детектора при большом поле сканирования

### 2.3.2 Оценка поглощенной в процессе КЛКТ-сканирования дозы

При дозиметрии рентгеновского излучения необходимо точно знать качество пучка, которое вырабатывается рентгеновской трубкой. Основным параметром, характеризующим качество пучка является слой половинного ослабления (СПО). В рентгеновских пучках средней энергии для определения СПО используют фильтры из алюминия и меди. СПО определяется как толщина поглотителя, которая уменьшает значение воздушной кермы узкого пучка в контрольной точке, удаленной от поглощающего фильтра, до 50% по сравнению с значением воздушной кермы для неослабленного дополнительным фильтром излучения.

Для определения СПО апертуру коллиматора, которая уменьшает размер поля так, чтобы только охватить объем камеры, необходимо разместить на приблизительно равных расстояниях от источника излучения и от камеры. Добавочные фильтры для измерения СПО размещаются в непосредственно вблизи коллиматора. Толщина фильтров, которая требуется для уменьшения значения воздушной кермы на половину, определяется интерполяцией. Также важным условием является отсутствие рассеивающего материала позади камеры на расстоянии 1 метра. Чистота алюминия или меди, используемой для измерений СПО, должна быть не хуже 99,9 % [17]. Для измерения СПО обычно используются ионизационные наперстковые камеры фермеровского типа.

Для решения поставленной в работе задачи использовалась методика расчета индексов дозы режимов КЛКТ, описанная в работе автора в соавторстве [115]. Абсолютные измерения поглощенной при сканировании дозы для различных режимов КЛКТ проводились в фантоме 002H9K IMRT Freepoint Phantom (CIRS, USA) с помощью ионизационной наперстковой камеры фермеровского типа FC65-P (IBA Dosimetry, Germany). Фантом изготовлен из запатентованных, эквивалентных эпоксидных материалов. Высота фантома составляет 20 см, ширина 30 см и длина также 30 см. Для имитации пациента диаметром менее 25 см использовалась внутренняя вставка диаметром 16 см, а для имитации пациента диаметром более 25 см использовался фантом целиком (Рис. 15).



а)



б)

**Рисунок 15.** а) Фантом 002Н9К IMRT Freepoint Phantom (CIRS, USA), имитирующий пациента большого размера; б) внутренняя вставка фантома, имитирующая пациента малого размера

Для всех режимов сканирования измерения проводились путем размещения ионизационной камеры в центре фантомов малого и большого размеров на глубинах 8 и 15 см соответственно и в четырех периферических точках на глубинах 2 и 5 см соответственно. Каждое измерение было проведено по три раза. Используемая в работе ионизационная камера FC65-P (IBA Dosimetry, Germany) обычно применяется для измерения абсолютной дозы электронных и фотонных пучков в воздухе, а также в твердотельных и водных фантомах (**Рис. 16**).



**Рисунок 16.** Ионизационная камера FC65-P (IBA Dosimetry, Germany)

Камера водонепроницаема, объем чувствительной области составляет 0,65 см<sup>3</sup>, а длина чувствительной области - 23,1 мм.

Основные технические характеристики камеры:

- вид излучения: фотонное;
- диапазон измерений: от  $1 \cdot 10^{-2}$  мГр;
- рабочий диапазон температур: 15- 35°C;
- рабочий диапазон давлений: 84 – 106 кПа;

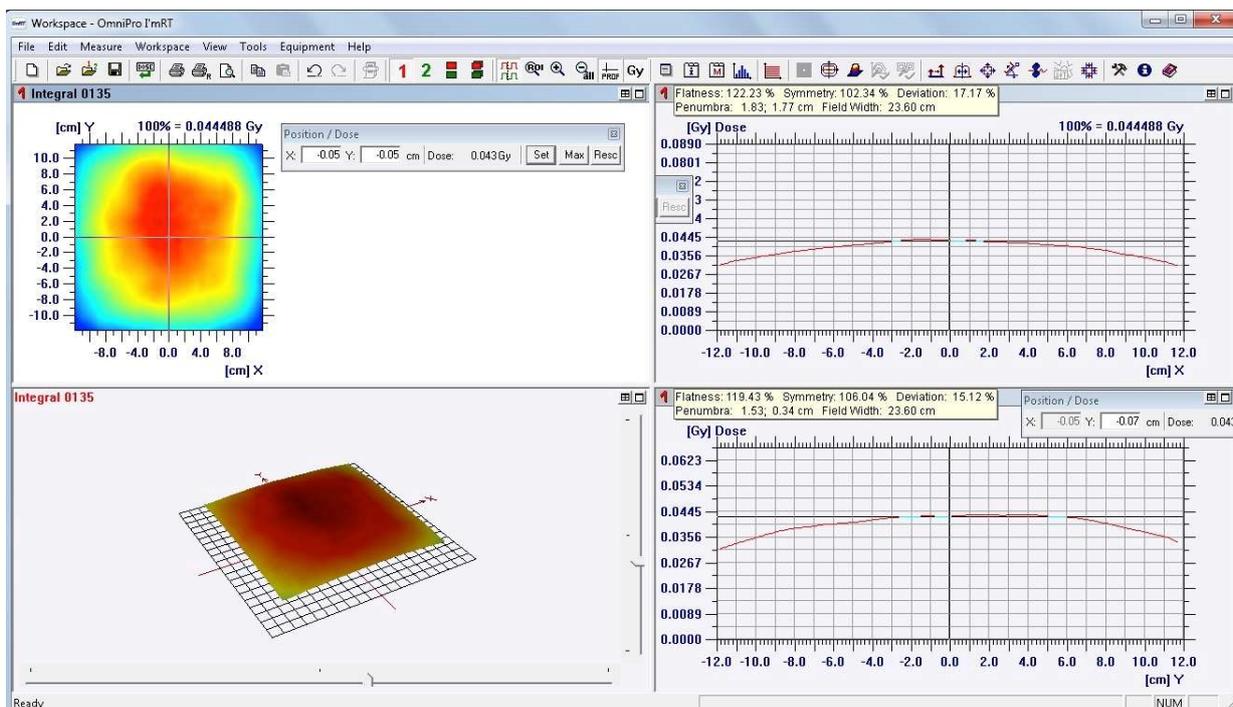
Учет формы пучка киловольтного излучения можно обеспечить измерениями профилей дозы. Для создания адекватного соотношения сигнал/шум были составлены протоколы, в которых экспозиция, влияющая на дозу линейно, была увеличена до 1000 мАс. Это приводило к быстрому нагреванию рентгеновской трубки после каждого сканирования, из-за чего большую часть времени эксперимента занимало ожидание остывания трубки до приемлемой температуры. Относительные измерения, а именно профили дозы исследуемых режимов КЛКТ, выполняли с использованием массива ионизационных камер I'mRT MatriXX (IBA Dosimetry, Germany), достаточно большого для захвата всего поля обзора (**Рис. 17**). Он применяется для проверки поглощенной дозы на соответствие предписанной, например, для быстрой и точной проверки абсолютной дозы, доставляемой при проведении процедур лучевой терапии. I'mRT MatriXX (IBA Dosimetry, Germany) состоит из 1020 ионизационных камер, расположенных в камере 32×32 см<sup>2</sup>. Каждый детектор имеет диаметр 4,5 мм, высоту 5 мм и чувствительный объем 0,08 см<sup>3</sup>. При облучении газ в детекторах ионизируется, заряды под действием электрического поля начинают движение к соответствующим электродам и возникает ток, который измеряется и преобразуется с помощью аналого-цифровых преобразователей в цифровую величину. Измерения профилей дозы проводились с использованием пластин твердой воды SP34 (IBA Dosimetry, Germany) на глубине 8 см и 15 см, соответствующей размерам фантома. Полученные данные обрабатывались с помощью программного обеспечения OmniPro-I'mRT (IBA Dosimetry, Germany), профили нормализовались до

значений абсолютной поглощенной дозы, чтобы сформировать DLI и вычислить DLP по формуле 14.



**Рисунок 17.** Массив ионизационных камер ГmRT MatriXX (IBA Dosimetry, Germany)

OmniPro-ГmRT – это приложение, обладающее широкими возможностями импорта и экспорта данных (**Рис. 18**). С помощью него можно сравнить запланированные данные для процедур лучевой терапии с полученными с помощью массива ионизационных камер. Также приложение позволяет отслеживать доставляемую дозу в режиме реального времени. Используется и для реконструкции 2D-полей в лучевой терапии с модулированной интенсивностью.



**Рисунок 18.** Измерения профиля дозы с помощью программы OmniPro-I'mRT

### 2.3.3 Оценка качества изображений КЛКТ

Качество получаемых изображений КЛКТ можно определить с помощью различных параметров, таких как:

- КТ-число – постоянство единиц Хаунсфилда для одного материала при различных сканированиях;
- Однородность – равенство измеренных значений единиц Хаунсфилда в различных участках однородного объекта; неоднородность означает, что рентгеновское излучение не моноэнергетично;
- Контраст – параметр, характеризующий возможность раздельной визуализации деталей, плотность которых незначительно отличается от окружающего фона;
- Шум (стандартное среднеквадратичное отклонение) – изменение в пределах однородной среды, которое не несёт полезной информации;
- Пространственная разрешающая способность (SR) – параметр, характеризующий возможность раздельной визуализации небольших по размеру деталей [116];

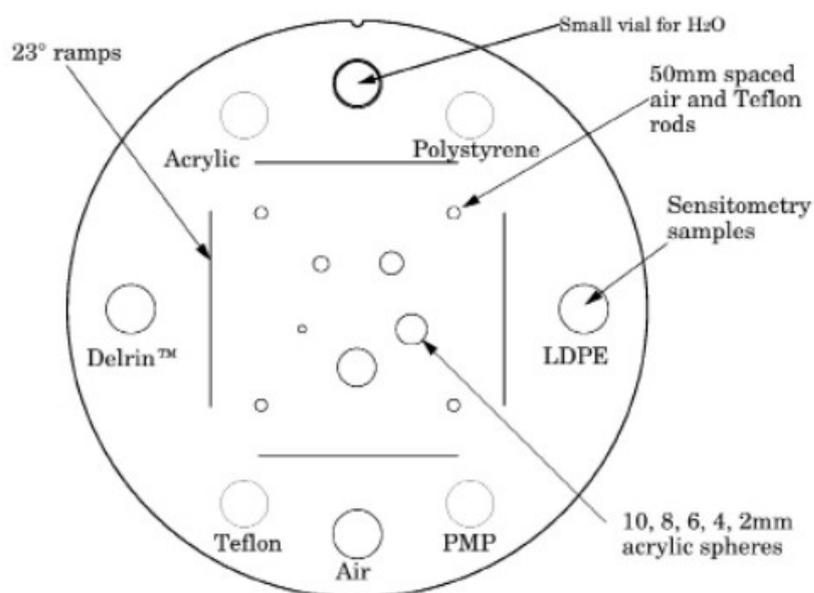
• Низкоконтрастное разрешение (LCV) – параметр качества, предложенный производителем Elekta. Для того чтобы объект был видимым, он должен быть больше единицы [117].

Для определения приведенных выше характеристик изображений используют специальные фантомы [118]. В данной работе для оценки качества изображений использовался фантом Catphan 500 (Phantom Laboratory, USA). Он состоит из нескольких модулей, которые позволяют определить различные параметры изображения. Например, одна часть фантома состоит из вставок с различными материалами, некоторые из которых имитируют различные ткани человека (polystyrene – вода, LDPE - жир) (Рис. 19).

Material	Formula	HU range <sup>3</sup>
Air	.78N, .21O, .01Ar	-1046 : -986
PMP	[C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> (CH <sub>2</sub> )]	-220 : -172
LDPE	[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ]	-121 : -87
Water	[H <sub>2</sub> O]	-7 : 7
Polystyrene	[C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ]	-65 : -29
Acrylic	[C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> ]	92 : 137
Delrin®	Proprietary	344 : 387
Teflon®	[CF <sub>2</sub> ]	941 : 1060

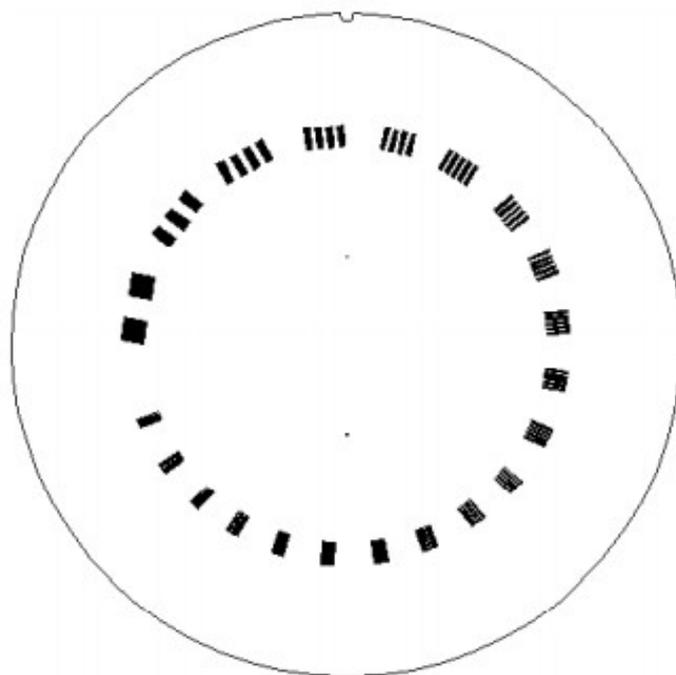
**Рисунок 19.** Единицы Хаунсфилда для различных материалов

Кроме того, в этой части Catphan 500 (Phantom Laboratory, USA) в центре расположены акриловые сферы различного диаметра (10, 8, 6, 4, 2 мм). С помощью среза на этом уровне фантома можно определить такие параметры как постоянство чисел Хаунсфилда, контраст, шум, отношение контраст-шум (**Рис. 20**)

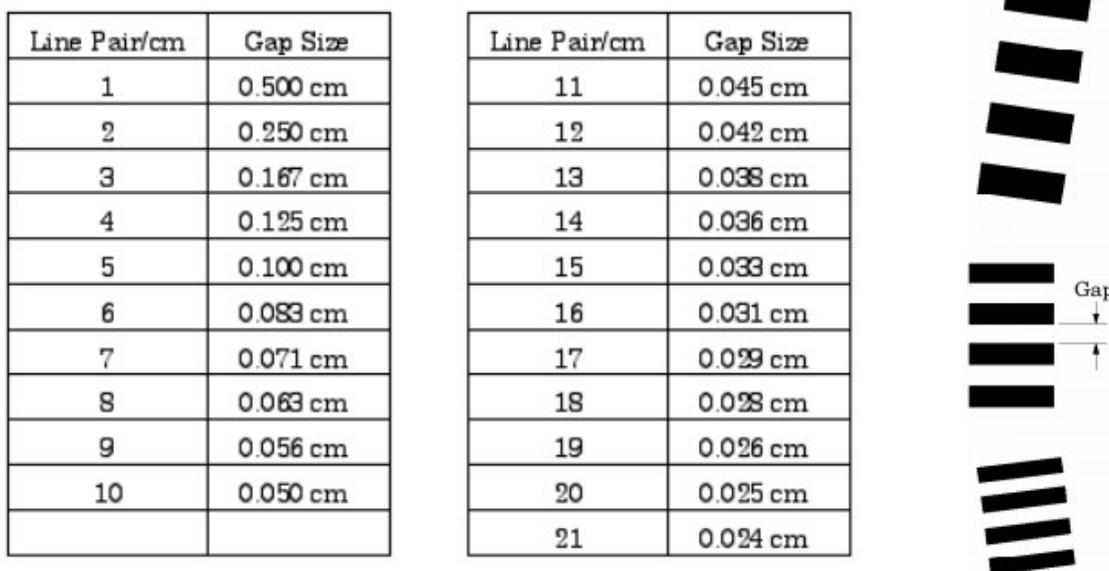


**Рисунок 20.** Модуль СТР404

Другая часть фантома предназначена специально для определения пространственной разрешающей способности (**Рис. 21, 22**). Она имеет от 1 до 21 пары линий на сантиметр. Они представляют собой полоски алюминия двухмиллиметровой толщины.



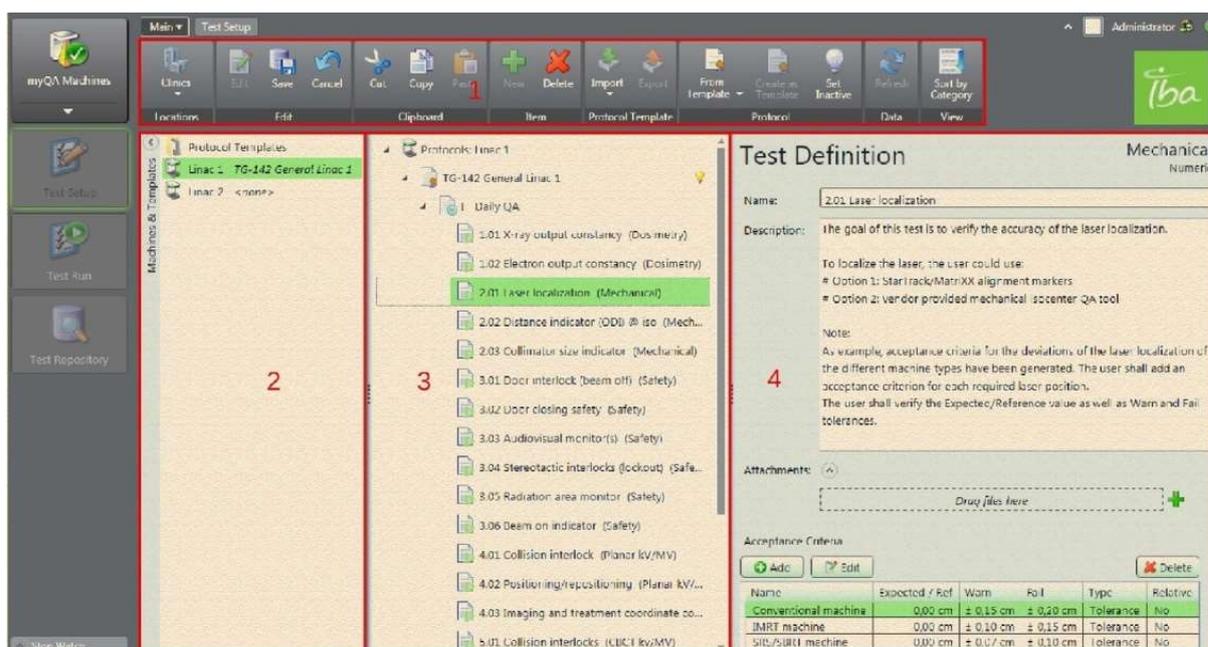
**Рисунок 21.** Модуль СТР528



**Рисунок 22.** Размер пар линий

Также есть модуль СТР486, состоящий только из однородного материала, близкого по плотности к воде. С его помощью определяют однородность и шум [119].

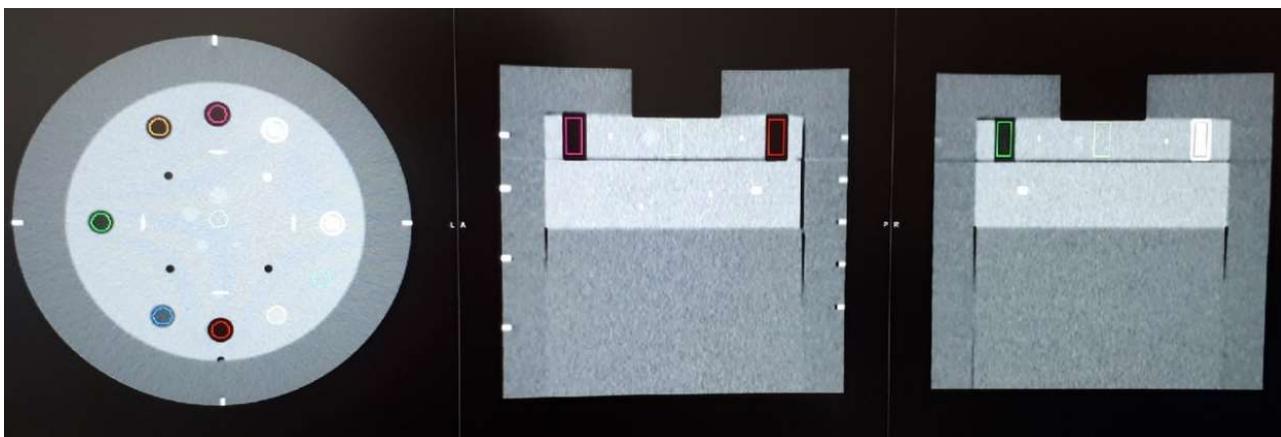
В данной работе для определения пространственного разрешения у изображений, полученных при сканировании фантома CatPhan 500 (Phantom Laboratory, USA), использовалась программа MyQA (IBA Dosimetry, Germany).



**Рисунок 23.** Интерфейс программы MyQA (IBA Dosimetry, Germany)

На **рис. 23** представлено окно программы, с помощью которого можно создать новый тест для определения пространственного разрешения. Здесь 1 – лента, содержащая доступные команды; 2 – панель со списком доступных аппаратов и режимов для каждого из них; 3 – панель, отображающая режимы, задания и тесты; 4 – панель, показывающая детали выбранной позиции [118].

Оконтуривание полученных изображений КЛКТ фантома и определение значений необходимых величин для отдельных областей выполнялось в MIM Maestro (MIM Software Inc., USA). Оконтуренный фантом в этой программе представлен на **рис. 24**.



**Рисунок 24.** Оконтуренный фантом CatPhan 500 (Phantom Laboratory, USA) в трёх плоскостях

Для расчета низкоконтрастного разрешения и отношения контраст-шум с помощью MIM Maestro (MIM Software Inc., USA) определялись такие параметры как единицы Хаунсфилда и стандартное отклонение для соответствующих модулей фантома.

## 2.4 Создание модифицированных изображений КЛКТ

В **п.1.2** подробно изложены ограничения и проблемы использования КЛКТ изображений непосредственно для расчета поглощенной дозы. Ниже представлено описание двух предложенных в данной работе подходов к улучшению получаемых изображений КЛКТ, а именно к созданию модифицированных изображений КЛКТ.

### **2.4.1 Подход № 1 на основе геометрического преобразования воксельной решетки пространственного распределения коэффициента ослабления**

Подход №1 к созданию модифицированных изображений КЛКТ заключается в геометрическом преобразовании воксельной решетки пространственного распределения коэффициента ослабления в актуальное пространственное распределение коэффициента ослабления изображений КЛКТ

В данной работе геометрическое преобразование выполнялось в MIM Maestro (MIM Software Inc., USA). Для его реализации использовался коммерческий алгоритм деформируемой регистрации, основанный на интенсивности вокселей изображений, участвующих в деформации, а именно, алгоритм Multi-Modality, представляющий собой универсальный подход к деформации изображений с возможностью работы с несколькими модальностями (например, КТ и КЛКТ, как в данной работе). Данный алгоритм использует регуляризацию диффузии и метрику оценки сходства признаков при анализе положения отдельного вокселя в контексте соседних вокселей. Multi-Modality представляет собой надёжный и довольно точный подход к деформации изображений, который может корректировать как значительные изменения в анатомии, так и более локальные различия.

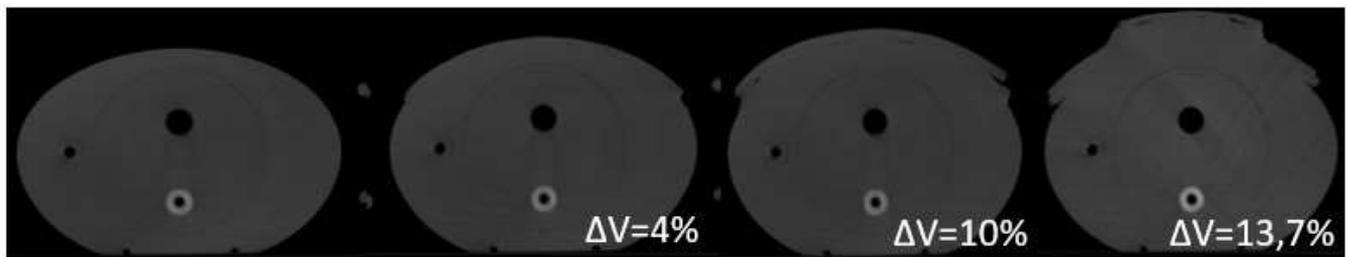
В качестве настраиваемого параметра алгоритма Multi-Modality выступает коэффициент сглаживания, который позволяет настроить уровень сглаживания результата регистрации. При увеличении значения коэффициента сглаживания результат деформируемой регистрации становится близок к жесткой, так как накладываются ограничения на перемещения вокселей в пределах выбранной области, что будет актуально для зашумленных зон изображений. Уменьшение коэффициента сглаживания позволяет деформации происходить без ограничений. Такой подход имеет место для локальной коррекции небольших изменений в анатомии, так как в противном случае есть риск появления шума и артефактов на изображении. Для реализации выбранного алгоритма деформируемой регистрации в MIM существует несколько функций,

различающихся выбором области изменяемого изображения для проведения деформации и рядом других факторов. В данной работе была выбрана функция Deformable Merge, которая комплексно использует возможности применяемого алгоритма деформируемой регистрации, позволяя провести её в рамках выбранного объемного контура, не обрезая изображение вне области деформации, как это делает функция Deformable Registration.

В связи с тем, что результат деформации изображения напрямую связан со сложностью учитываемых изменений, для каждого деформированного изображения проводилась качественная оценка. Во-первых, с использованием жесткой регистрации результата деформации и целевого изображения. Во-вторых, с помощью функции Reg Reveal, позволяющей локально оценить, как был изменен участок анатомии по сравнению с изначальным положением. В случае, если в ходе деформации изображения не были учтены интересующие изменения в анатомии, применяется функция локальной деформации Reg Refine, позволяющая самостоятельно расставлять анатомические ориентиры, которые будут учтены при повторном применении функции Deformable Merge и помогут достичь более точного результата деформации [120].

#### *Создание моделей на основе фантомов для валидации подхода № 1*

С помощью гетерогенных фантомов различных размеров 002H9K IMRT Freepoint Phantom (CIRS, USA) и АТОМ 705 (CIRS, USA) были созданы модели, имитирующие педиатрических пациентов двух диапазонов диаметров в области сканирования ( $D > 25$  см и  $D < 25$  см). Для каждой модели были рассмотрены три случая увеличения объема в области сканирования с помощью различной толщины тканеэквивалентных болюсов (0,5 см, 1 см, 1,5 см для  $D < 25$  см и 0,5 см, 1,5 см и 3 см для  $D > 25$  см) для имитации межфракционных увеличений объема сканируемой области (**Рис. 25**).



**Рисунок 25.** Фантом 002Н9К IMRT Freepoint Phantom (CIRS, USA) с разным количеством тканеэквивалентных болюсов для имитации межфракционного увеличения объема

КТ-изображения фантомов без болюсов были исходными и подвергались деформируемой регистрации с изображениями КЛКТ этих же фантомов, но с различным количеством тканеэквивалентных болюсов для получения новых модифицированных КЛКТ-изображений. Эти изображения отличаются высоким качеством, меньшим количеством артефактов и при этом повторяют целевую геометрию сканируемого объекта из данных КЛКТ. За референсные приняли изображения КТ фантомов с болюсами. Для каждого фантома отобрали 11 реальных планов пациентов, проходивших лечение в отделении ЛТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, диаметры пациентов в области сканирования соответствовали выбранным диапазонам диаметров фантомов в исследовании.

*Валидация подхода № 1 к созданию модифицированных изображений КЛКТ*

С целью валидации разработанного подхода № 1 к созданию модифицированных изображений конусно-лучевой компьютерной томографии были произведены расчеты планов облучения в системе планирования лечения и в модуле MIM SureCalc® (MIM Software Inc., USA). Все планы были посчитаны для области живота и таза, по технологии VMAT (радиотерапия с динамической модуляцией интенсивности по объему мишени), энергия фотонов 6, 10 и 15 МэВ, сетка расчета 0,3 см, алгоритм расчета дозы Монте-Карло (МК) с заданной статистической неопределенностью 1%.

Один и тот же план с неизменными характеристиками был рассчитан на трех сериях изображений для каждого случая:

-референсных КТ-изображениях с болюсом;

-модифицированных изображениях, полученных путем деформируемой регистрации КТ и КЛКТ;

- исходных КТ-изображениях фантома без болюса.

Далее производился количественный анализ поглощенной дозы в модели, рассчитанной на основе модифицированных изображений, с помощью вычитания дозовых матриц для референсных распределений дозы и исследуемых распределений, а также путем сравнения распределений поглощенной дозы для референсных изображений и исследуемых с помощью гамма-индекса. Метод определения гамма-индекса широко используют в лучевой терапии для количественной оценки двумерного распределения дозы [121]. Эта концепция объединяет критерий разницы в дозах и критерий расстояния между положением дозовых кривых на уровне равных значений дозы для каждой точки между исследуемым и референсным распределением доз.

#### **2.4.2 Подход № 2 на основе преобразования распределения линейных коэффициентов ослабления в относительную электронную плотность**

Подход №2 к созданию модифицированных изображений КЛКТ заключается в преобразовании распределения линейных коэффициентов ослабления в относительную электронную плотность с помощью эмпирических функций для режима КЛКТ, используемого при получении изображений. Для определения зависимости чисел Хаунсфилда от относительной электронной плотности для двух диапазонов размеров сканируемого объекта – менее 25 см и более 25 см использовали калибровочный фантом 062M (CIRS, USA) (Рис. 26). В отверстиях фантома размещены вкладыши, располагающиеся в двух концентрических кругах радиусами 60 мм и 115,3 мм. Каждый круг имеет 8 отверстий, расставленных с одинаковыми промежутками вокруг кольца. Также

имеется отверстие в центре фантома. Следовательно, всего на нём можно разместить 17 вкладышей с разными плотностями. Для размещения внутри фантома доступны следующие вкладыши (Табл. 3) [122].



**Рисунок 26.** Калибровочный фантом 062М (CIRS, USA) шириной 33 см с его внутренней вставкой 18см

**Таблица 3.** Вкладыши, предназначенные для размещения в фантоме 062М (CIRS).

Кол-во	Артикул	Описание	Физическая плотность, г/см <sup>3</sup>	Электронная плотность, $\times 10^{23}$ электро н/см <sup>3</sup>	RED (Относ. эл. плотность к H <sub>2</sub> O)
1	062МА-01	Внутренняя часть	1,029	3,333	0,998
1	062МА-02	Внешняя часть	1,029	3,333	0,998
2	062А-04	Легкое (вдох)	0,20	0,634	0,190
2	062А-05	Легкое (выдох)	0,50	1,632	0,489
2	062А-06	Грудь (50% железа / 50% жир)	0,99	3,261	0,976
2	062А-08	Твердая кость (200 мг/см <sup>3</sup> )	1,16	3,730	1,117
2	062А-09	Печень	1,07	3,516	1,052
2	062А-10	Мышцы	1,06	3,483	1,043
2	062А-11	Жир	0,96	3,171	0,949
2	062А-15	Плотная кость (800 мг/см <sup>3</sup> )	1,53	4,862	1,456

1	062A-27	Плотная твердая кость (1250 мг/см <sup>3</sup> )	1,82	5,663	1,695
1	062MA-39	Водоэквивалентный материал	1,00	3,340	1,000

Для учета эффектов рассеяния излучения при выполнении КЛКТ калибровочный фантом 062M (CIRS, USA) окружали дополнительным объемом [15] (Рис. 27).



**Рисунок 27.** Фантом 062M (CIRS, USA), окруженный дополнительным объемом, для имитации размера сканируемого объекта более 25 см (слева) и менее 25 см (справа)

#### *Создание моделей на основе фантомов для валидации подхода*

С помощью гетерогенных фантомов различных размеров 002H9K IMRT Freepoint Phantom (CIRS, USA) и АТОМ 705 (CIRS, USA) были созданы модели, имитирующие педиатрических пациентов двух диапазонов диаметров в области сканирования ( $D > 25$  см и  $D < 25$  см). КТ-изображения фантомов приняты референсными. Для получения новых модифицированных изображений применяли полученные преобразования чисел Хаунсфилда в значения относительной электронной плотности к изображениям КЛКТ этих фантомов. Для каждого фантома отобрали 11 реальных планов пациентов, проходивших лечение в отделении ЛТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ,

диаметры пациентов в области сканирования соответствовали выбранным диапазонам диаметров фантомов в исследовании.

#### *Валидация подхода № 2 к созданию модифицированных изображений КЛКТ*

С целью валидации разработанного подхода № 2 к созданию модифицированных изображений конусно-лучевой компьютерной томографии были произведены расчеты планов облучения в системе планирования лечения и в модуле MIM SureCalc® (MIM Software Inc., USA). Все планы были посчитаны для области живота и таза, по технологии VMAT, энергия фотонов 6, 10 и 15 МэВ, сетка расчета 0,3 см, алгоритм расчета дозы МК с заданной статистической неопределенностью 1%.

Один и тот же план с неизменными характеристиками был рассчитан на двух сериях изображений для каждого случая:

-референсных КТ-изображениях;

-модифицированных изображениях с преобразованием чисел Хаунсфилда в значения относительной электронной плотности

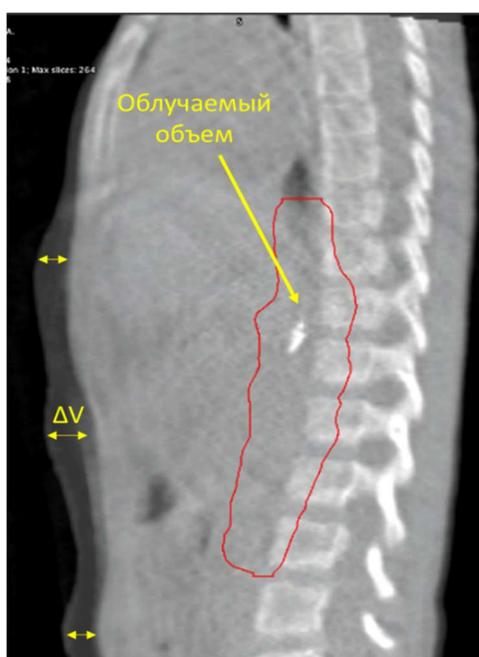
Количественный анализ поглощенной дозы в модели, рассчитанной на основе модифицированных изображений с преобразованием чисел Хаунсфилда производился аналогично п. 2.4.1.

## **Глава 3. Результаты исследования**

### **3.1. Численная антропоморфная модель**

Для построения численной антропоморфной модели пациента на основе КТ-данных был произведен ретроспективный анализ межфракционных изменений анатомии пациентов детского возраста. С января по декабрь 2022 г. в отделении ЛТ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было зарегистрировано 357 наборов изображений пациентов (148 (41,5%) женского и 209 (58,5%) мужского пола) в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана составила 7 лет). Среди них определили 79 случаев значительных, повторяющихся более чем на трех фракциях, изменений

анатомии. В этой когорте определили виды изменения анатомии пациентов отделения ЛТ: 41 (52%) – изменение (уменьшение/увеличение) объема тела пациента, 28 (35%) – изгиб различных отделов позвоночника, 6 (8%) – наличие/отсутствие воздуховода, 4 (5%) – различные фазы дыхания на изображениях КТ и КЛКТ. Установили, что более половины всех межфракционных изменений у детей составляет именно изменение объема тела, причем в области живота и таза. На **рис. 28** показан типичный пример такого изменения на уровне мишени, где  $\Delta V$  – разница между исходным объемом и изменившимся в ходе курса радиотерапии.

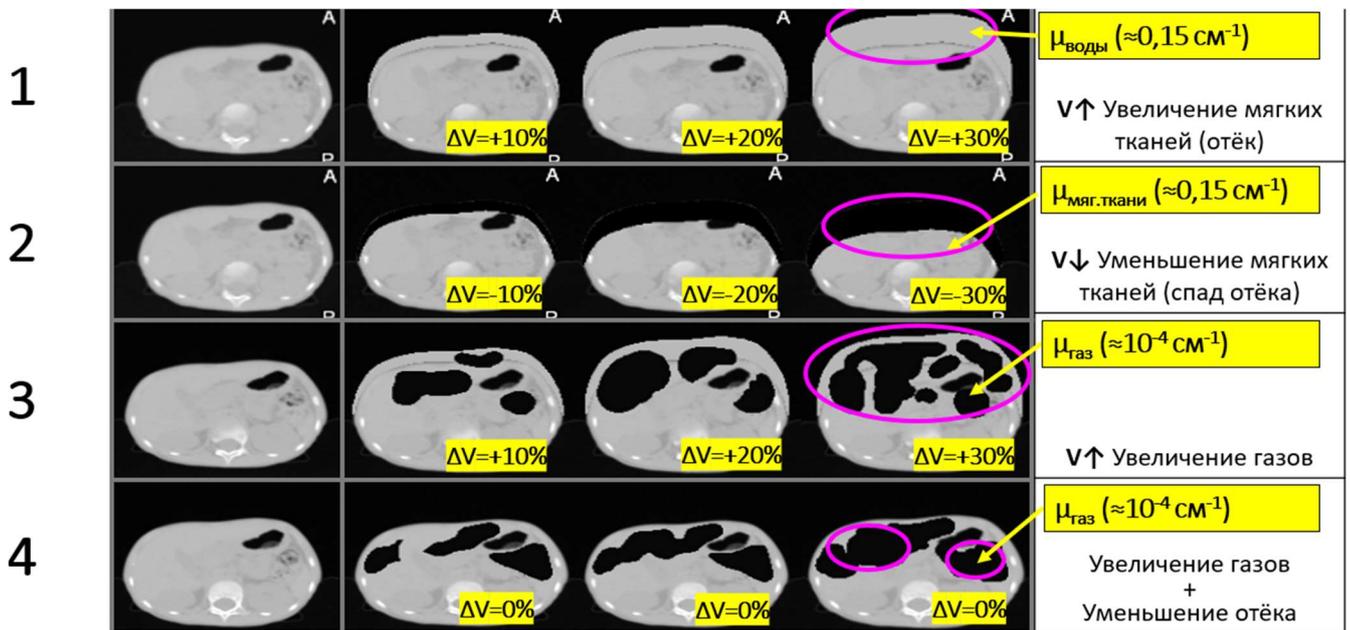


**Рисунок 28.** Пример изменения объема тела пациента в течение курса ЛТ

На основе полученных результатов была разработана численная антропоморфная модель, позволяющая симулировать четыре сценария межфракционных изменений у пациентов детского возраста с опухолями в области живота и таза (**Рис. 29**):

1. увеличение мягких тканей (отек) облучаемого объекта на 10, 20 и 30%;
2. уменьшение мягких тканей (спад отека) облучаемого объекта на 10, 20 и 30%;
3. увеличение газов в кишечнике облучаемого объекта на 10, 20 и 30%;

4. увеличение газов в кишечнике и одновременное уменьшение отека (объем не изменяется).



**Рисунок 29.** Четыре сценария межфракционных изменений в области живота и таза на основе разработанной численной антропоморфной модели, представленных с помощью количественной шкалы для оценки степени ослабления рентгеновского излучения в разных тканях (шкалы Хаунсфилда). Белым цветом показана костная ткань, черным цветом – скопления газа в кишечнике, оттенки серого – мягкая ткань.

Разработанную численную модель можно использовать для определения корреляции между изменением пространственного распределения линейного коэффициента ослабления облучаемого объекта и изменением распределения поглощенной дозы.

### 3.2. Корреляция между поглощенной при лучевой терапии дозой в созданных численных моделях и изменением коэффициента ослабления

Были рассмотрены различные сценарии изменения численной антропоморфной модели исследуемого объекта, разработанной в п.3.1, а именно изменение объема за счет мягких тканей (уменьшение и увеличение), увеличение объема за счет газов, увеличение газов и уменьшение отека одновременно.

С целью поиска взаимосвязи между изменением поглощенной дозы и изменением физических параметров биологического объекта, представленных

выше, было получено 36 дозовых распределений для всех сценариев изменения численной антропоморфной модели и определены соответствующие изменения коэффициентов  $\Delta V_{98}$ , характеризующего клинический объем опухоли, получающий как минимум 98% от предписанной поглощенной дозы и  $D_{max}$  – максимальной поглощенной дозы в здоровых органах и тканях вблизи опухоли. Полученные коэффициенты корреляции Пирсона представлены в **табл. 4**.

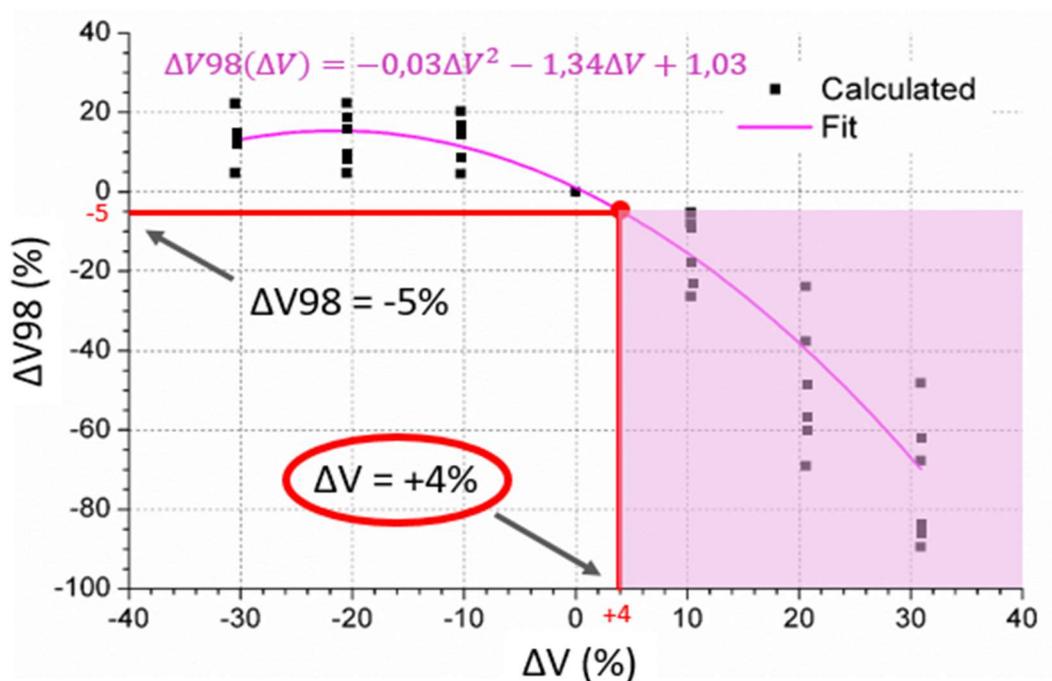
Высокая корреляция была получена только для первого сценария с изменением объема за счет мягких тканей. В остальных двух сценариях, с увеличением объема газов, флуктуации поглощенной дозы имели несистематический характер, корреляции обнаружено не было. Было определено, что уменьшение объема за счет мягких тканей (спад отека) и увеличение объема газов повышают значение максимальной дозы в органах риска вблизи опухоли, что потенциально может привести к увеличению риска отдаленных последствий.

**Таблица 4.** Корреляция между изменением коэффициента ослабления облучаемого объекта и изменением распределения поглощенной дозы при различных сценариях изменений численной антропоморфной модели исследуемого объекта.

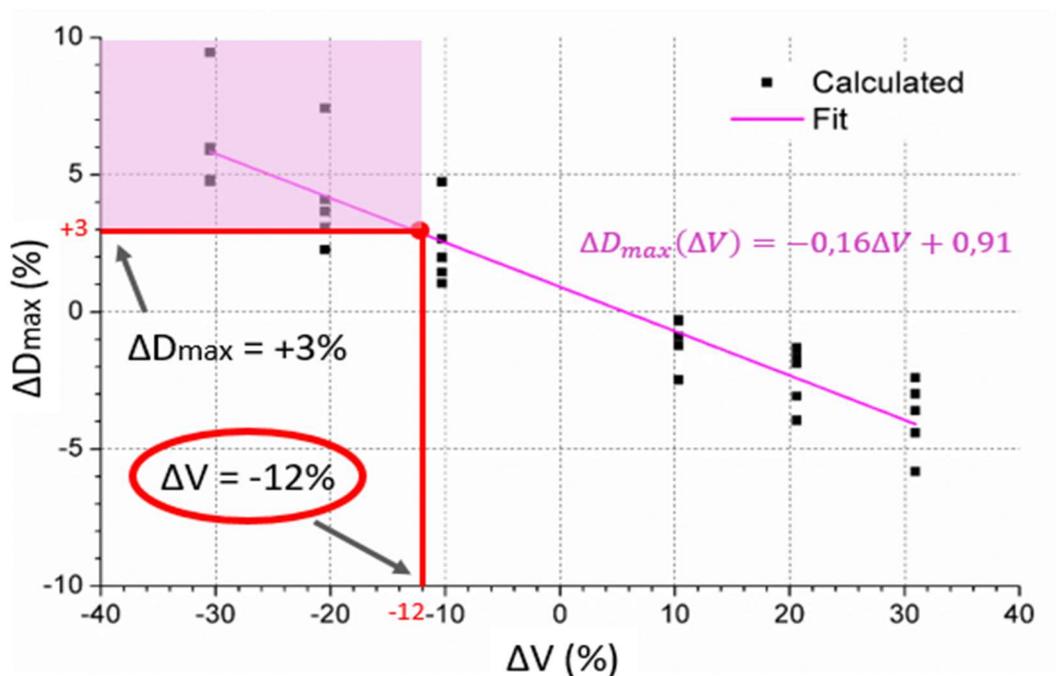
Сценарий изменения численной антропоморфной модели	Описание сценария	Изменение коэффициента, характеризующего распределение поглощенной дозы в опухоли			Изменение максимальной дозы в органах риска вблизи опухоли		
		$\Delta V_{98}$ (%)	$\Delta V_{98}$ vs $\Delta V$		$\Delta D_{max}$ (%)	$\Delta D_{max}$ vs $\Delta V$	
		Медиана [мин; макс]	Коэффициент корреляции r	P-value	Медиана [мин; макс]	Коэффициент корреляции r	P-value
$V \uparrow, V \downarrow, \overline{HU(\mu)} = \text{const}$	Уменьшение объема за счет мягких тканей	12,6 [4,6; 22,4]	-0,865	0,002	4,1 [1,0; 9,5]	-0,935	<0,001
	Увеличение объема за счет мягких тканей	-37,6 [-89,4; -5,2]			-2,4 [-5,8; -0,3]		
$V \uparrow, \overline{HU(\mu)} \downarrow$	Увеличение объема за счет газа	2,4 [-2,3; 20,9]	0,111	0,931	2,3 [0,0; 6,0]	-0,049	0,976
		$\Delta V_{98}$ (%)	$\Delta V_{98}$ vs $\overline{HU(\mu)}$		$\Delta D_{max}$ (%)	$\Delta D_{max}$ vs $\overline{HU(\mu)}$	
$V = \text{const}, \overline{HU(\mu)} \downarrow$	Увеличение газов при постоянном объеме	4,8 [-0,3; 22,4]	-0,181	0,903	5,7 [1,7; 12,7]	-0,474	0,101

Установлено, что увеличение объема за счет мягких тканей, наоборот, уменьшает максимальную дозу в органах риска, но вместе с тем уменьшает коэффициент поглощенной дозы для опухоли, что может привести к снижению радиобиологической эффективности лучевой терапии вследствие снижения поглощенной дозы в опухоли.

Для сценария с изменением объема за счет мягких тканей были построены графики зависимости изменения поглощенной дозы от изменения объема мягких тканей (Рис. 30, 31). Радиотерапевтами отделения ЛТ установлены предельные значения отклонения фактической дозы от запланированной, которые могут привести к негативным радиобиологическим последствиям – а именно 5% снижения дозы в опухоли и 3% повышения максимальной дозы в органах риска, что может увеличить риски отдаленных последствий от воздействия ионизирующего излучения [123].



**Рисунок 30.** Изменение коэффициента распределения поглощенной дозы в опухоли. Розовым цветом показана область интереса, соответствующая уменьшению дозового коэффициента на 5% и более



**Рисунок 31.** Изменение максимальной дозы в органах риска вблизи опухоли. Розовым цветом показана область интереса, соответствующая увеличению максимальной дозы в органах риска на 3% и более

Были построены аппроксимирующие кривые для определения пороговых значений изменения объема сканируемого объекта, требующих проведения более детальной оценки межфракционных изменений. К таким негативным последствиям приводит увеличение объема более чем на 4% и уменьшение объема более чем на 12%.

### 3.3. Экспериментально определенные оптимальные режимы КЛКТ

Для определения режима КЛКТ-сканирования, обеспечивающего баланс между качеством изображения и величиной поглощенной при сканировании дозы для минимизации отсроченных последствий действия ионизирующего излучения, были исследованы представленные в **табл. 5** режимы сканирования для встроенного модуля XVI ускорителя Elekta Synergy, установленного в отделении ЛТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ.

**Таблица 5.** Параметры режимов КЛКТ линейного ускорителя Elekta Synergy.

Параметр	Размер исследуемого объекта				
	< 25 см			>25 см	
Режим	1	2	3	4	5
Напряжение на трубке, кВ	100	100	100	120	120
Ток трубки, мА	10	10	10	20	40
Время экспозиции, мс	10	10	10	20	40
Диаметр поля обзора, мм	274,1	274,1	272,3	417,1	417,1
Длина поля обзора, мм	238,8	238,8	117,0	219,0	141,3
Количество кадров	183	660	366	660	660

При КЛКТ сканирование объекта выполняется широким конусным пучком рентгеновских лучей. Фотоны рассеиваются в объекте при взаимодействии с веществом и, достигая плоскостного детектора, неравномерно изменяют зарегистрированный сигнал. Существенный вклад рассеянного излучения оказывает большое влияние на качество изображений, что уменьшает контрастность, увеличивает зашумленность и ухудшает качество изображения. Однако качество изображений можно улучшить увеличением значений тока и напряжения рентгеновской трубки, что может привести к повышению поглощенной в процессе КЛКТ-сканирования дозы, что нежелательно для пациентов, поэтому необходимо определение оптимальных параметров сканирования.

В данной работе было выполнено исследование качества изображений для различных режимов КЛКТ путем экспериментального определения наиболее значимых характеристик изображения: значений пространственного разрешения, низкоконтрастного разрешения и отношения контраст-шум для каждого режима. Пространственное разрешение, измеряемое в парах линий на миллиметр (пл/мм), характеризует способность дифференцировать мелкие

детали изображения в области, содержащей ткани с различными коэффициентами ослабления рентгеновского излучения. Низкоконтрастное разрешение (LCV) определяет возможность различать объекты, которые незначительно отличаются по коэффициенту ослабления рентгеновского излучения:

$$LCV = \frac{(HU'_{pol} - HU'_{LDPE})/10}{\left[ \frac{HU_{pol} - HU_{LDPE}}{(\sigma_{pol} - \sigma_{LDPE})/2} \right]} = \frac{6,5}{\frac{HU_{pol} - HU_{LDPE}}{(\sigma_{pol} - \sigma_{LDPE})/2}} \quad (21)$$

где  $HU'$  и  $HU$  – соответственно табличные и измеренные значения единиц Хаунсфилда для указанных вставок фантома Catphan 500, отражающие данные о поглощающей способности вещества,  $\sigma$  – стандартные отклонения.

Отношение контраст-шум (CNR) в КЛКТ является ключевым показателем качества изображения, определяющим способность различать низкоконтрастные структуры на фоне шума, который в свою очередь обусловлен флуктуациями числа рентгеновских квантов, регистрируемых детектором (Формула 4). Шум изображения характеризуется стандартным отклонением чисел Хаунсфилда для исследуемой области:

$$CNR = \frac{C}{Noise} = \frac{\frac{S_2 - S_1}{S_2 + S_1} \times 100\%}{\frac{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}}{\sqrt{S_1^2 + S_2^2}} \times 100\%}, \quad (22)$$

где  $S_1$  и  $S_2$  – средние значения сигнала (средние значения единиц Хаунсфилда, отражающих линейные коэффициенты ослабления) в двух областях с наименьшим и наибольшим значением соответственно,  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$  – среднеквадратичные отклонения сигнала двух этих областей.

Для оценки качества исследуемых режимов КЛКТ впервые в рамках данной работы предложен собственный индекс качества (QI), отражающий совокупность экспериментально определенных значений вышеописанных характеристик изображения:

$$QI_i = \begin{cases} 1, & \text{если } SR_i > 0,6 \\ 0, & \text{если } SR_i \leq 0,6 \end{cases} + \begin{cases} 1, & \text{если } CNR_1 > \overline{CNR} \\ 0, & \text{если } CNR_1 \leq \overline{CNR} \end{cases} + \begin{cases} 1, & \text{если } CNR_2 > \overline{CNR} \\ 0, & \text{если } CNR_2 \leq \overline{CNR} \end{cases} + \begin{cases} 1, & \text{если } CNR_3 > \overline{CNR} \\ 0, & \text{если } CNR_3 \leq \overline{CNR} \end{cases} + \begin{cases} 1, & \text{если } LCV_i > \overline{LCV} \\ 0, & \text{если } LCV_i \leq \overline{LCV} \end{cases} \quad (23)$$

где  $SR$ ,  $LCV$  – пространственное и низкоконтрастное разрешение соответственно,  $CNR_1$ ,  $CNR_2$ ,  $CNR_3$  – отношение контраст-шум, рассчитанное для вставок derlin/СТР404, СТР404/acrylic и Polystyrene/LDPE.

Чем  $QI$  выше, тем выше качество полученных изображений. Диапазон значений индекса от 0 до 5, где 5 - максимальное значение, а 0 – минимальное. Полученные результаты индекса качества для исследуемых режимов представлены в **табл. 6**.

**Таблица 6.** Индексы качества для исследуемых режимов сканирования КЛКТ.

Параметр	Размер исследуемого объекта				
	< 25 см			>25 см	
Режим	1	2	3	4	5
SR, пар линий / мм	0,37	0,28	0,31	0,27	0,27
CNR <sub>1</sub>	3,18	5,41	4,13	20,77	14,69
CNR <sub>2</sub>	0,34	0,26	0,40	0,65	1,02
CNR <sub>3</sub>	0,47	1,26	0,74	2,13	3,05
LCV	7,04	2,62	4,39	1,53	1,06
QI	2	1	2	3	4

Для оценки поглощенной при сканировании дозы исследуемых режимов КЛКТ проведены абсолютные и относительные измерения дозовых распределений для всех режимов сканирования КЛКТ, представленных в **табл. 5**, и вычислен индекс дозы (DLP):

$$DLP = \underbrace{\frac{1}{3} \times \int_{-x}^{+x} \frac{1}{s_{max}} \times Dc \times S(x) dx}_{DLIc} + \underbrace{\frac{2}{3} \times \int_{-x}^{+x} \frac{1}{s_{max}} \times \frac{\sum_{i=1}^4 D_{p_i}}{4} \times S(x) dx}_{DLIp} \quad (24)$$

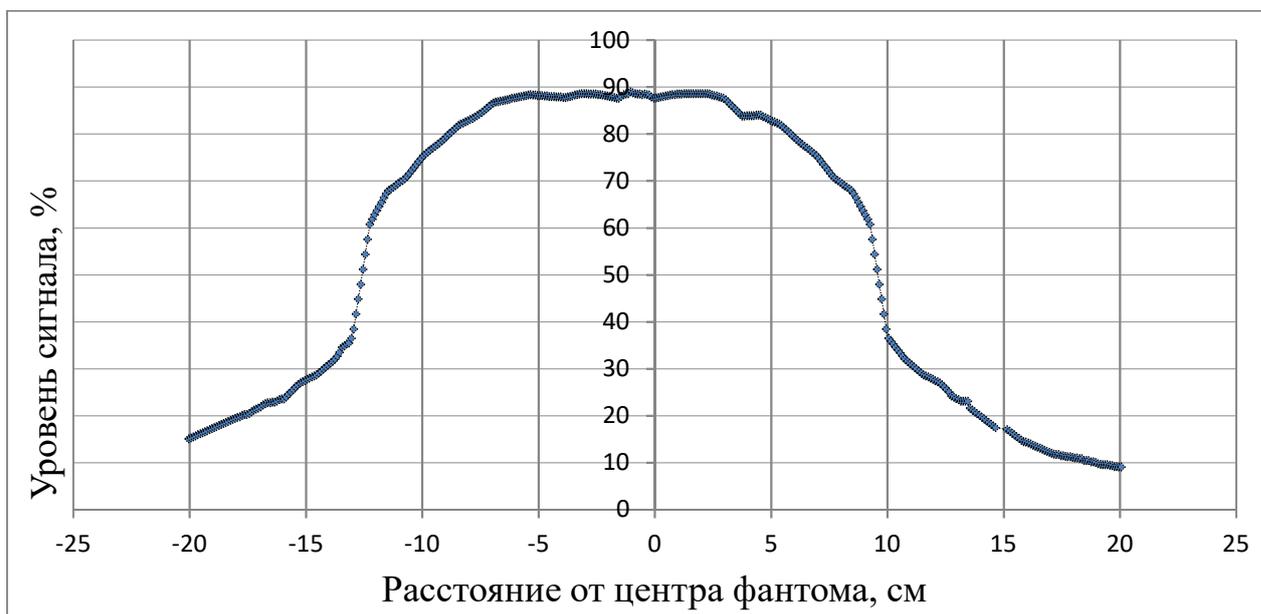
где  $S_{max}$  – максимальный уровень сигнала,  $x$  – расстояние от центра фантома,  $D_c$  и  $D_{pi}$  – измеренные с помощью ионизационной камеры значения поглощенной дозы в центре фантома и четырех точках  $0^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $180^\circ$  и  $270^\circ$  на периферии.

Индекс дозы представляет собой суперпозицию двух линейных интегралов дозы (DLI, Dose Line Integral), представляющих собой суммарную поглощенную дозу вдоль продольной линии в центре и на периферии фантома 002H9K IMRT Freepoint Phantom (CIRS, USA) соответственно. Поскольку поглощенная при КЛКТ доза распределяется в поперечном слое сканируемого объекта неравномерно (убывает от периферии к центру), для каждого интеграла использовался свой весовой коэффициент, а именно  $1/3$  и  $2/3$  для центральных и периферийных доз соответственно. Для получения линейных интегралов дозы, представленных в формуле 6, были измерены продольные профили распределения поглощенной дозы на глубине, соответствующей центру фантома с использованием матрицы ионизационных камер I'mRT MatriXX (IBA Dosimetry, Germany) и дополнительных пластин твердой воды для обеспечения необходимой толщины 8 см и 15 см тканеэквивалентного материала для малого и большого размера фантома соответственно (**Рис. 32**).



**Рисунок 32.** Относительные измерения поглощенной дозы с помощью массива ионизационных камер MatriXX (IBA Dosimetry) и дополнительных пластин твердой воды SP34 (IBA Dosimetry) толщиной 8 см для малого размера сканируемого объекта

На основе полученных данных были построены профили дозы для исследуемых режимов сканирования. Пример одного из полученных профилей поглощенной дозы для режима 1 показан на **рис. 33**.



**Рисунок 33.** Пример профиля дозы вдоль центральной оси вращения источника киловольтного излучения для режима сканирования 1

Затем каждый профиль был нормирован на значения абсолютной дозы в центре и на периферии фантома соответственно и проинтегрирован. Измерения абсолютной поглощенной дозы проводились в соответствии с рекомендациями TG-61 с помощью ионизационной камеры FC65-P (IBA Dosimetry, Germany) и электрометра DOSE 1 (IBA Dosimetry, Germany).

В **табл. 7** представлены результаты измерений абсолютной дозы в фантоме 002Н9К IMRT Freerpoint Phantom (CIRS, USA) для всех исследуемых режимов КЛКТ (**Рис. 34**).



**Рисунок 34.** Измерение поглощенной дозы в центре фантома 002Н9К IMRT Freerpoint Phantom (CIRS, USA) диаметром менее 25 см (слева) и более 25 см (справа)

**Таблица 7.** Средние значения абсолютной поглощенной дозы в центре и на периферии внутренней вставки и целого фантома 002H9K IMRT Freerpoint Phantom (CIRS, USA) для исследуемых режимов КЛКТ.

Протокол / Положение	1	2	3	4	5
Центр	0,46±0,08	1,80±0,01	1,07±0,01	6,71±0,09	26,87±0,09
90°	0,68±0,02	2,05±0,04	1,27±0,01	6,54±0,06	25,52±0,09
180°	0,68±0,03	2,18±0,01	1,60±0,01	7,24±0,07	29,37±0,08
270°	0,47±0,01	2,23±0,04	1,10±0,01	7,36±0,03	29,07±0,07
360°	0,37±0,02	1,81±0,02	0,73±0,01	7,98±0,02	32,40±0,09

Далее согласно формуле 24 были определены значения индекса дозы DLP. Результаты представлены в **табл. 8**.

**Таблица 8.** Индексы дозы для режимов сканирования КЛКТ ускорителя Elekta Synergy.

Параметр	Размер исследуемого объекта				
	< 25 см		>25 см		
Режим	1	2	3	4	5
Абсолютная доза в центре, мГр	0,5	1,8	1,1	6,7	26,9
Средняя абсолютная доза на периферии, мГр	0,6	2,2	1,2	7,3	29,1
DLI <sub>c</sub> , мГрхсм	11,7	45,7	15,6	177,0	533,1
DLI <sub>p</sub> , мГрхсм	14,0	54,9	17,2	192,8	579,1
Индекс дозы DLP, мГр × см	13,3	51,8	16,7	187,5	563,8

По результатам измерений видно, что наименьший индекс дозы был получен для режима 1 (13,3 мГр×см). Это можно объяснить использованием неполной ротации гантри (200°) и невысокими, по сравнению с другими протоколами, значениями экспозиции. Таким образом, этот протокол оптимален для

сканирования пациентов детского возраста диаметром менее 25 см благодаря не только небольшому времени сканирования и приемлемому качеству изображения ( $QI=2$ ), но и минимальной дозовой нагрузке. Дозовый индекс для режимов 4-5, предназначенных для сканирования пациентов более 25 см в диаметре, возрастает на порядок (187,5 и 563,8 мГр×см соответственно), так как увеличивается не только поле обзора КЛКТ, но и общее количество кадров, ток и напряжение на трубке. Таким образом, режим 4 является оптимальным для сканирования пациентов диаметром более 25 см из-за баланса индекса дозы и индекса качества ( $QI=3$ ).

### **3.4. Подходы к получению модифицированных изображений КЛКТ**

Были разработаны подходы к получению модифицированных пространственных распределений линейного коэффициента ослабления на основе данных КЛКТ для расчета поглощенной дозы в биологических объектах различных размеров. Всего разработано два подхода.

Подход № 1 заключается в модификации КТ-изображений, получаемых до начала лечения ( $T_0=0$  дней) путем геометрического преобразования воксельной решетки пространственного распределения коэффициента ослабления в актуальное пространственное распределение коэффициента ослабления изображений КЛКТ, полученных во время курса лучевой терапии спустя некоторое время после начала лечения ( $T=T_0+N$  дней). Результатом выполненных преобразований становятся модифицированные изображения, сочетающие в себе высокое качество исходных КТ-изображений и информацию о пространственных распределениях линейного коэффициента ослабления, полученную из актуальных изображений КЛКТ более низкого качества (**Рис. 35**). Такое геометрическое преобразование подразумевает использование неаффинного (нелинейного) процесса картирования вокселей от исходного изображения к целевому, в котором каждый индивидуальный вектор, описывающий данное картирование, может отличаться от соседних векторов, как по величине, так и по направлению [124].



**Рисунок 35.** Упрощенная схема реализации подхода № 1 к получению модифицированных изображений.

Был создан уникальный полуавтоматический скрипт в ПО MIM Maestro (MIM Software Inc., USA) для выполнения описанных выше геометрических трансформаций, включающий в себя алгоритм на основе преобразования свободной формы, использующий данные чисел Хаунсфилда в каждом вокселе изображения, калиброванные относительно коэффициента линейного ослабления воды [125] В данном алгоритме для того, чтобы точка P с интенсивностью вокселя s статического изображения совпала с соответствующей точкой M с интенсивностью вокселя m в изменяемом изображении, осуществляется расчетное смещение вокселей  $\vec{u}$  следующим образом:

$$\vec{u} = \frac{(m - s)\vec{\nabla}s}{|\vec{\nabla}s|^2 + (m - s)^2} \quad (25)$$

где  $\vec{u} = (u_x, u_y, u_z)$ , а  $\vec{\nabla}s$ - градиент статического изображения.

Шаги скрипта включают в себя:

1. Жесткая регистрация наборов изображений КТ и КЛКТ, связывающая анатомические ориентиры на двух сериях изображений.
2. Присвоение значения -1024 НУ вокселям изображения КЛКТ, находящимся вне границ контура сканируемого объекта, с целью минимизации влияния значений интенсивности, окружающих внешний контур сканируемого объекта шумов на изображении КЛКТ.

3. Создание внешнего контура сканируемого объекта на изображении КТ с отступом в 2-3 см в аксиальной плоскости от поверхности сканируемого объекта. Ограничение области для применения деформируемой регистрации уменьшает время на её проведение и исключает нецелевое перераспределение вокселей в объеме изображения КТ.

4. Использование функции Deformable Merge для проведения деформируемой регистрации изображения КТ с КЛКТ на основании анатомических ориентиров, построенных на шаге №1. В основе функции используется алгоритм деформируемой регистрации Multi-Modality (с коэффициентом нормализации = 1), которой применяется к вокселям внутри контура, построенного для области интереса на шаге № 3.

5. Жесткая регистрация наборов изображений КЛКТ и модифицированных изображений КЛКТ для визуальной оценки пользователем результата деформированной регистрации.

6. Локальная корректировка, при необходимости, результата проведённой деформации с использованием инструмента Reg Refine путём расставления специальных регистрационных меток, служащих ориентирами для последующего этапа проведения деформируемой регистрации.

7. В случае выполнения шага № 6, проводится деформируемая регистрация для наборов изображений модифицированных изображений КЛКТ и КЛКТ с применением алгоритма Multi-Modality по аналогии с шагом № 3. Данный пункт необходим для реализации локальных смещений вокселей, заданных на шаге № 6.

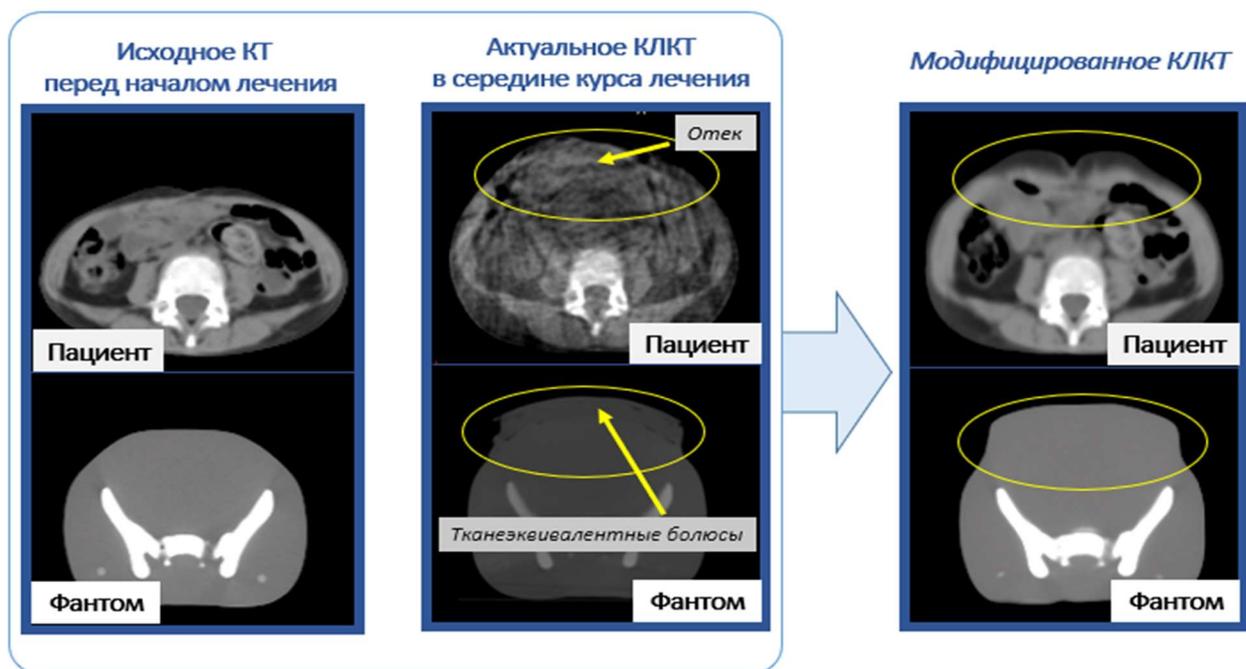
8. Финальная визуальная оценка модифицированного набора изображений, проводимая с использованием жесткой регистрации модифицированных изображений КЛКТ и целевых изображений КЛКТ.

9. Сохранение модифицированного набора изображений КЛКТ в формате DICOM.

С помощью скрипта, описанного выше, были получены модифицированные изображения фантомов двух диапазонов диаметров в области сканирования

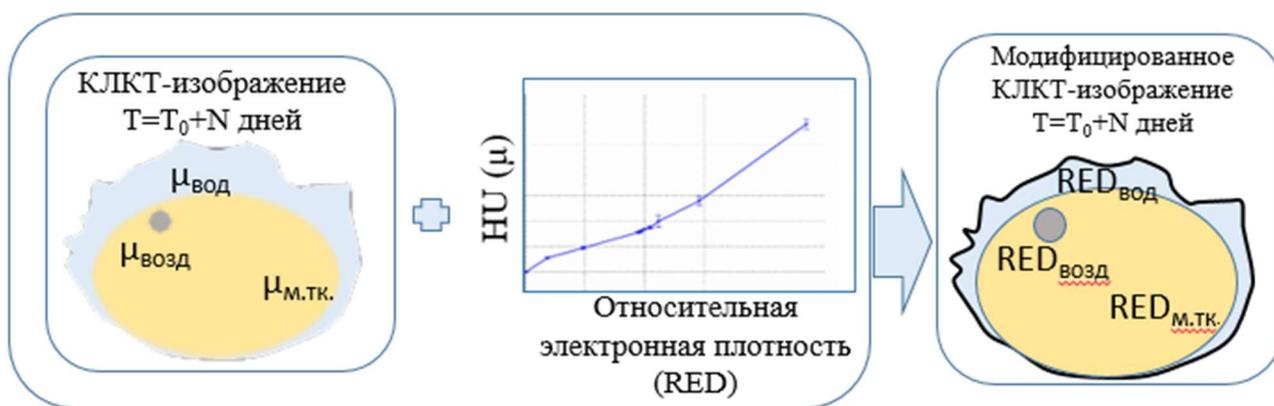
( $D > 25$  см и  $D < 25$  см) с различным количеством тканеэквивалентных болюсов (0,5 см, 1 см, 1,5 см для  $D < 25$  см и 0,5 см, 1,5 см и 3 см для  $D > 25$  см), имитирующих межфракционные увеличения объема сканируемой области.

На **рис. 36** представлены примеры модифицированных изображений, полученных подходом № 1 для фантома и пациента. Модифицированные изображения при сохранении высокого качества исходных КТ-изображений повторяют геометрию сканируемого объекта, полученную из данных изображений КЛКТ.



**Рисунок 36.** Примеры модифицированных изображений, полученных подходом № 1 для фантома и пациента.

Подход № 2 заключается в модификации КЛКТ-изображений путем преобразования распределения линейных коэффициентов ослабления в относительную электронную плотность с помощью эмпирических функций для режима КЛКТ, используемого при получении изображений. Результатом выполненного преобразования становятся модифицированные изображения, содержащие информацию об относительной электронной плотности сканируемого объекта в каждом вокселе (**Рис. 37**).



**Рисунок 37.** Упрощенная схема реализации подхода № 2 к получению модифицированных изображений.

Для реализации подхода были получены эмпирические функции преобразования распределения линейного коэффициента ослабления в относительную электронную плотность с помощью зависимости чисел Хаунсфилда от относительной электронной плотности путем КЛКТ-сканирования калибровочного фантома 062М (CIRS, USA) со вставками, имитирующими различные ткани человека с известными значениями относительной электронной плотности [126]. (Рис. 38). Для учета эффектов рассеяния излучения на КЛКТ фантом был отсканирован в двух размерах и для каждого размера были получены эмпирические функции преобразования распределения линейного коэффициента ослабления в относительную электронную плотность. Графики этих зависимостей с погрешностями для двух оптимальных режимов КЛКТ представлены на рис. 38. Шум изображения в пределах вставки рассчитывался по формуле 26:

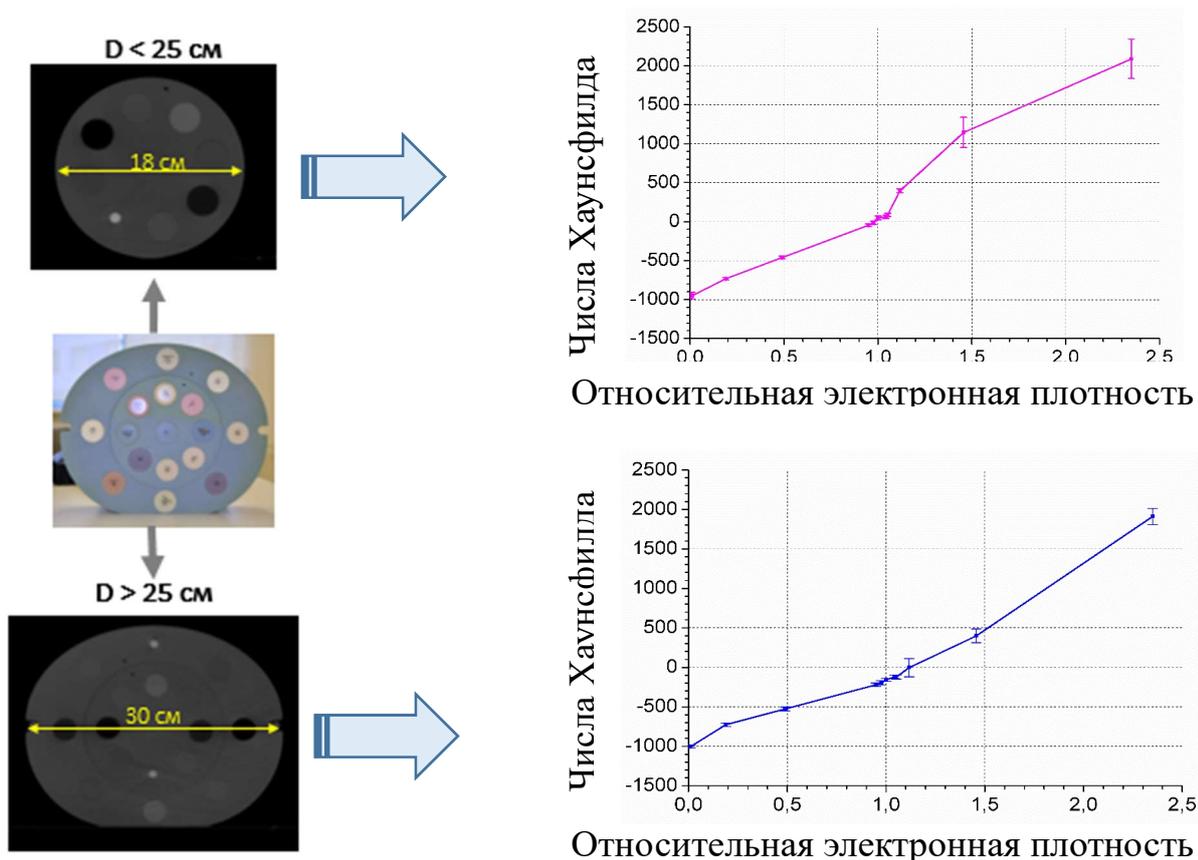
$$RDN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (RD_i - \overline{RD})^2}{n}} = [HU] \quad (26)$$

где  $RDN$  - среднеквадратичный шум изображения в пределах вставки,  $RD_i$  - относительная плотность в  $i$ -ом вокселе,  $\overline{RD}$  - средняя относительная плотность вставки

Погрешности определения относительной плотности были вычислены по формуле 27:

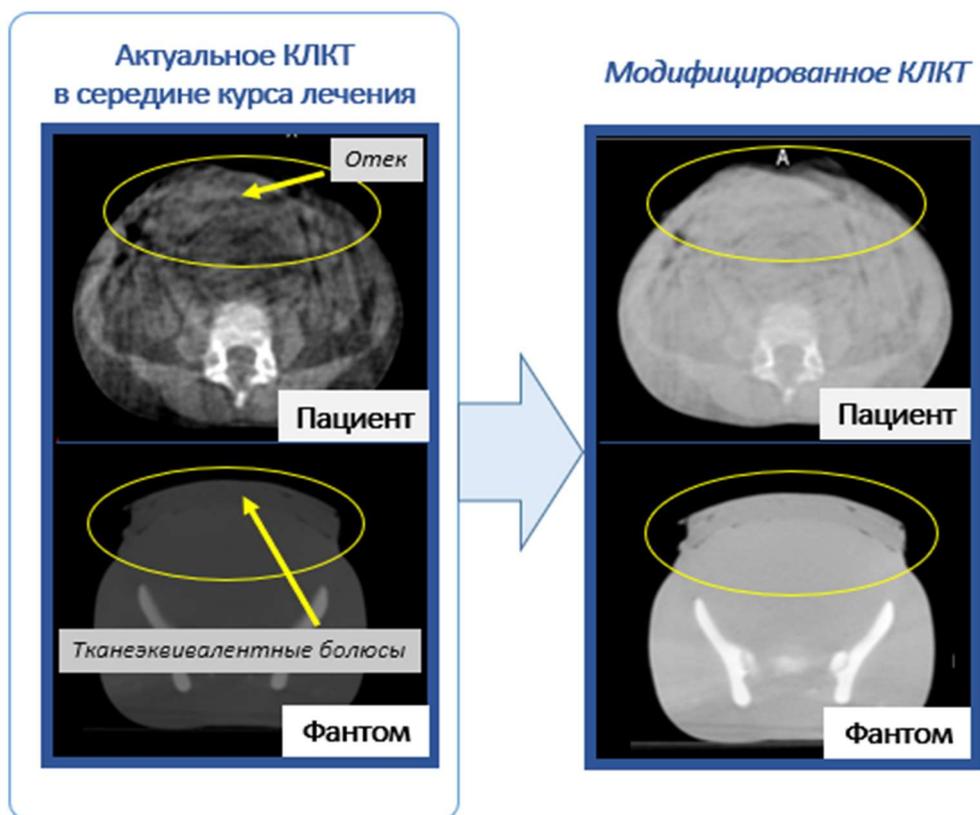
$$\delta RD_k = \sqrt{\left(\frac{RDN_k^{int}}{\overline{RD}_k}\right)^2 + \left(\frac{RDN_k^{ext}}{\overline{RD}_k}\right)^2} \quad (27)$$

где  $RDN_k^{int}$  и  $RDN_k^{ext}$  - среднеквадратичный шум изображения для k-ой вставки центральной и внешней части фантома соответственно,  $\overline{RD}_k$  – средняя относительная плотность для k-ой вставки



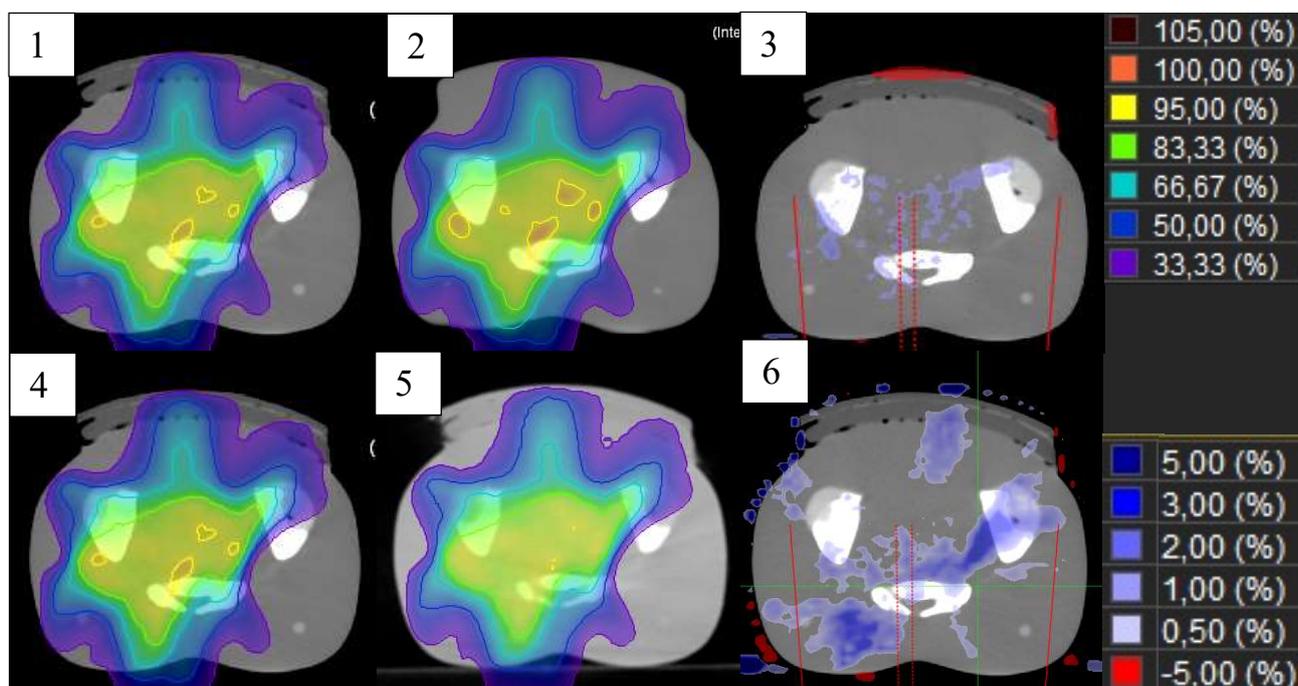
**Рисунок 38.** Слева представлен калибровочный фантом со вставками различных плотностей, по центру – КЛКТ-изображений фантома в двух размерах, справа – полученные графики зависимостей чисел Хаунсфилда от относительной электронной плотности для двух оптимальных режимов КЛКТ

На **рис. 39** представлены примеры модифицированных изображений, полученных подходом № 2 для фантома и пациента. Модифицированные изображения повторяют геометрию сканируемого объекта, полученную из данных изображений КЛКТ, а также содержат информацию об относительной электронной плотности в каждом вокселе изображения.



**Рисунок 39.** Примеры модифицированных изображений, полученных подходом № 2 для фантома и пациента.

Для валидации разработанных подходов были получены изображения КТ и КЛКТ гетерогенных фантомов 002Н9К IMRT Freepoint Phantom (CIRS, USA) и АТОМ 705 (CIRS, USA) с различным количеством тканезквивалентных болюсов для имитации межфракционных увеличений объема в области сканирования пациентов малого и среднего размера. Путем реализации двух разработанных подходов для каждого фантома были получены модифицированные изображения и произведены расчеты клинических планов облучения области живота и таза, по технологии VMAT (радиотерапия с динамической модуляцией интенсивности по объему мишени), энергия фотонов 6, 10 и 15 МэВ, сетка расчета 0,3 см, алгоритм расчета дозы Монте-Карло (МК) с заданной статистической неопределенностью 1%. Выполнен количественный анализ поглощенной дозы, рассчитанной на основе модифицированных изображений. Пример представлен на **рис. 40**.



**Рисунок 40.** Распределение поглощенной дозы, рассчитанной на основе референсных изображений КТ (1 и 4); распределение поглощенной дозы, рассчитанной на основе модифицированных изображений для подхода № 1 (2) и № 2 (5); распределение разницы поглощенной дозы для подхода № 1 (3) и № 2 (6). Голубым цветом показаны области занижения дозы, рассчитанной на основе модифицированных изображений, относительно расчета поглощенной дозы на основе референсных изображений, а красным цветом - завышения.

Однако простое вычитание дозовых матриц показывает только разницу доз на уровне вокселей, но не характеризует различие в пространственном распределении. Для более детального анализа полученных результатов был использован метод сравнения исследуемого распределения поглощенной дозы с референсным распределением с помощью гамма-индекса. Рассчитан гамма-индекс для каждой точки исследуемой дозовой матрицы, учитывающий как дозиметрическое  $\Delta D$  (разница между референсной и исследуемой дозой), так и пространственное  $\Delta r$  (расстояние между точкой в исследуемой матрице и ближайшей точкой в референсной матрице с такой же дозой) отклонения:

$$\Gamma(r_{ref}, r_{mod}) = \sqrt{\frac{\Delta r^2(r_{ref}, r_{mod})}{\delta r^2} + \frac{\Delta D^2(r_{ref}, r_{mod})}{\delta D^2}} \quad (28)$$

где  $\delta r$  и  $\delta D$  – заданные критерии на допустимые значения пространственного и дозиметрического отклонения соответственно. В рамках данной работы был выбран критерий 3%/2мм, т.е. значения  $\delta r=2$  мм и  $\delta D=3\%$ , что означает, что в пределах радиуса 2 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% [127].

Совокупность значений гамма-индексов характеризует степень различия двух распределений поглощенной дозы между собой.

Параметр  $\gamma$  показывает в процентном соотношении количество оцененных точек  $n$ , удовлетворяющих заданному критерию относительно общего количества точек  $N$  в анализируемом распределении поглощенной дозы (формулы 29, 30):

$$\gamma(r_{ref}) = \min\{\Gamma(r_{ref}, r_{mod})\} \forall (r_{mod}) < 1, \text{ тогда } n=n+1 \quad (29)$$

$$\gamma = \frac{n}{N} \cdot 100\% \quad (30)$$

Оцениваемое дозовое распределение соответствует референсному, если более 95% всех точек удовлетворяют критерию 3%/2мм, общепринятому в лучевой терапии.

Получено, что оцениваемые дозовые распределения, рассчитанные на основе модифицированных изображений, соответствуют референсным распределениям, рассчитанным на основе КТ-изображений при неизменном размере сканируемого объекта (Табл. 9).

**Таблица 9.** Значения  $\gamma$  для двух подходов к созданию модифицированных изображений при неизменном размере сканируемого объекта.

	Подход № 1	Подход № 2
Показатель $\gamma$ 3%, 1мм (%) (медиана [мин; макс])	99,9±0,2 [99,3;100]	100,0±0,5 [98,2;100]
Показатель $\gamma$ 2%, 1мм (%) (медиана [мин; макс])	99,6±0,4 [98,3;100]	99,4±2,1 [91,5;100]

Количество точек, удовлетворяющих заданному критерию 3%/2мм, представлены в **табл. 10** для обоих подходов.

**Таблица 10.** Значения  $\gamma$  для двух подходов к созданию модифицированных изображений при изменении размера сканируемой области.

Показатель $\gamma$ (%) (медиана [мин; макс])	Подход № 1	Подход № 2	
		< 25 см	> 25 см
	99,2		
	[97,2; 100,0]	95,2 [90,2; 98,5]	99,1 [96,9; 100,0]

Стоит отметить, что модифицированные изображения, полученные первым подходом, на основе деформации, оказались устойчивы к изменениям размера сканируемой области, в отличие изображений, полученных с помощью второго подхода, где для меньшей области сканирования получен более низкий результат. Тем не менее для обоих разработанных подходов к созданию модифицированных изображений получили, что оцениваемые дозовые распределения соответствуют референсным. Это значит, что модифицированные изображения, полученные с помощью обоих подходов, являются приемлемыми для использования с целью экспресс-оценки поглощенной дозы в биологических объектах различных размеров.

### **3.5. Алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений физических параметров биологического объекта**

На основании результатов, полученных в **п.3.1-3.4** был разработан алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений физических параметров биологического объекта по пространственному распределению линейного коэффициента ослабления, позволяющий прогнозировать отклонения фактического распределения поглощенной дозы от запланированного.

Для составления алгоритма были разработаны следующие количественные метрики изображений конусно-лучевой компьютерной томографии, характеризующие выраженность изменения объема ( $\Delta V$ ), причину изменения

объема ( $\Delta HU$ ) и степень совпадения контуров, сегментирующих внешнюю границу облучаемой области ( $K_n$ ), вычисляемые по формулам:

$$\Delta V = \frac{V_{\text{КЛКТ}_1} - V_{\text{КЛКТ}_n}}{V_{\text{КЛКТ}_1}} \times 100\% \quad (31)$$

$$\Delta HU = \frac{HU_{\text{КЛКТ}_1} - HU_{\text{КЛКТ}_n}}{HU_{\text{КЛКТ}_1}} \times 100\% \quad (32)$$

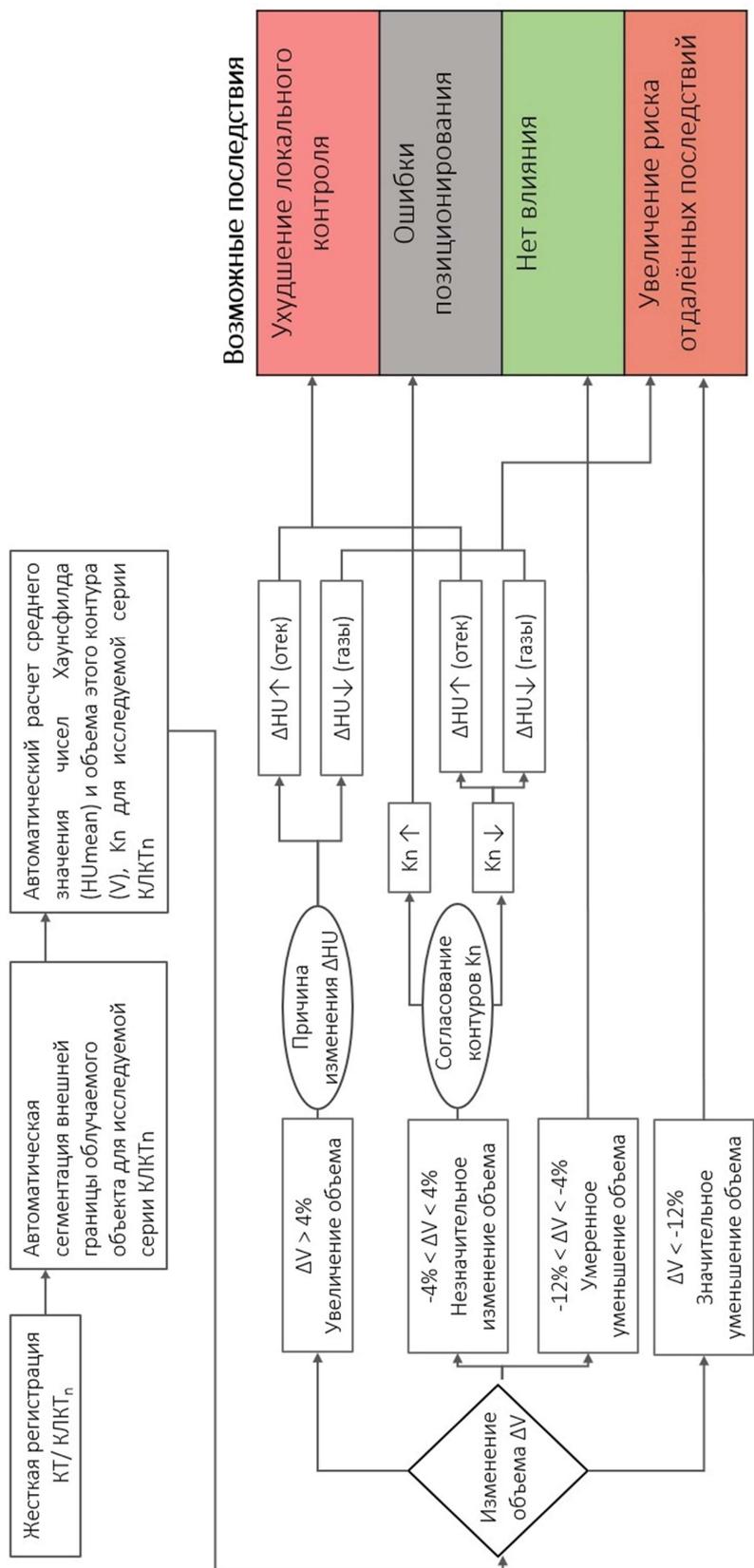
$$K_n = HD + MDA + \frac{1}{Dise} + \frac{1}{JI}, \text{ где} \quad (33)$$

где  $V_{\text{КЛКТ}_1}$  и  $V_{\text{КЛКТ}_n}$  - объем внешнего контура облучаемой области для первой фракции лечения и n-ой фракции лечения;  $HU_{\text{КЛКТ}_1}$  и  $HU_{\text{КЛКТ}_n}$  - среднее чисел Хаунсфилда области облучения для первой фракции лечения и n-ой фракции лечения; HD – максимальное расстояние между всеми точками на одной поверхности и ближайшими к ним точками на другой поверхности; MDA – среднее расстояние между всеми точками на одной поверхности и ближайшими к ним точками на другой поверхности; A – контур, сегментирующий внешнюю границу сканируемого объекта на КТ-изображении, B - контур, сегментирующий внешнюю границу сканируемого объекта на изображении КЛКТ, коэффициенты Dise и JI определяются по формулам 17, 18.

Был создан скрипт, позволяющий автоматически проводить регистрацию изображений КТ и КЛКТ, сегментировать внешнюю границу облучаемого объекта, рассчитывать значения количественных характеристик изображения для исследуемой серии КЛКТ и производить сравнение с референсными значениями (**Рис. 41**). При этом было важно исключить спонтанные межфракционные изменения, оставив только те изменения, которые имеют тенденции. Для этого необходимо учитывать только те изменения физических параметров биологического объекта, которые повторяются на 3 фракциях подряд.

Таким образом, с помощью разработанного алгоритма экспресс-оценки межфракционных изменений объема и пространственного распределения линейного коэффициента ослабления сканируемой области можно

прогнозировать изменение распределения поглощенной дозы и, как следствие, возможные радиобиологические последствия без дополнительного сканирования пациентов на КТ. Это позволит своевременно принимать объективное решение о необходимости перерасчета плана лучевой терапии и повысить качество процедур лучевой терапии для пациентов детского возраста с опухолями в области живота и таза.



**Рисунок 41.** Алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений физических параметров биологического объекта, позволяющий прогнозировать отклонения фактического распределения поглощенной дозы в облучаемом объекте от запланированного

### 3.6. Клиническая апробация разработанного алгоритма

Проведен анализ выборки планов фотонной лучевой терапии с помощью разработанного алгоритма. Проанализировано 309 фракций для 21 пациента. Медиана возраста пациентов составила 4 [1;9] года.

#### Критерии включения:

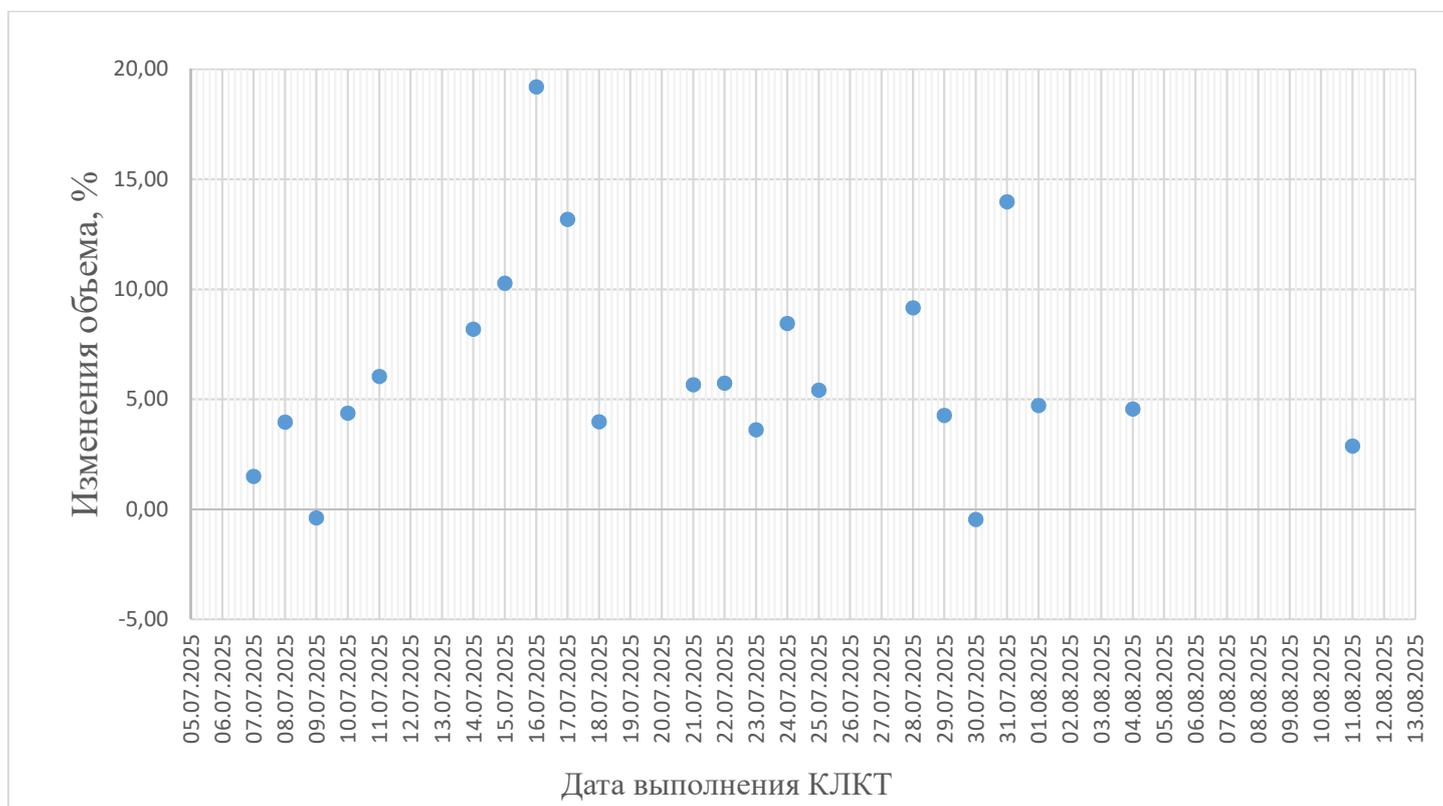
- ✓ Отсутствие у пациентов противопоказаний к проведению лучевой терапии;
- ✓ Получено согласие пациентов/их представителей на лечение;
- ✓ Период лечения с января по декабрь 2022 года;
- ✓ Детский возраст 1-18 лет;
- ✓ Наличие КЛКТ-изображений для 4 и более фракций лечения;
- ✓ Изменения объема тела на трех фракциях и более;
- ✓ Технология облучения VMAT;
- ✓ Мишень облучения находится в области живота и/или таза;
- ✓ Внешний контур тела пациента меньше поля обзора сканирования КЛКТ;

#### Критерии исключения из исследования:

- Пациенты с протезами;
- Пациенты с болюсами;
- Пациенты, получавшие краниоспинальное облучение и тотальное облучение тела

По полученным результатам, у 48% пациентов наблюдалось умеренное уменьшение объема, которое не приводит к пороговому изменению дозовых характеристик, у 23% наблюдалось незначительное изменение объема без тенденций. 29% пациентов имели заметное увеличение объема, из которых у 5% пациентов наблюдалось значительное уменьшение поглощенной дозы в опухоли.

На **рис. 42** показан пример изменения объема за весь курс лучевой терапии одного из пациентов, у которого ухудшилось покрытие мишени более чем на 2%. Следует отметить, что на протяжении всего лечения у этого пациента наблюдалось увеличение объема, причем более 5%, что говорит о том, что этому пациенту был бы показан перерасчет исходного плана ЛТ.



**Рисунок 42.** Межфракционные изменения пациента П.

Полученные результаты дали основание применять разработанный алгоритм в рутинной практике отделения лучевой терапии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ для своевременного изменения планов лечения, то есть использования при необходимости адаптивной лучевой терапии для тех пациентов, кому это действительно необходимо.

## Заключение

Таким образом, поставленная цель работы достигнута. Разработан алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений физических параметров биологического объекта, а именно его объема и пространственного

распределения линейного коэффициента ослабления, с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии для контроля дозиметрических параметров облучения при фотонной лучевой терапии.

Внедрение разработанного алгоритма в клиническую практику позволяет обеспечить предусмотренный уровень радиобиологической эффективности терапии путем контроля запланированного дозового распределения без проведения дополнительной процедуры компьютерной томографии и своевременно принимать объективное решение о необходимости переоптимизации лечебных планов тех пациентов, кому это действительно необходимо.

## **Выводы**

1. Разработана численная антропоморфная модель, позволяющая симулировать различные сценарии межфракционных изменений объема мягких тканей и газа в диапазоне  $\Delta V = \pm 30\%$ ;

2. Высокая корреляция между изменением пространственного распределениями коэффициента ослабления и поглощенной дозы в опухоли и органах риска была обнаружена при изменении объема мягких тканей разработанной численной модели (в опухоли  $r = -0,865$ ,  $P = 0,002$ ; в органах риска  $r = -0,935$ ,  $P < 0,001$ );

3. Экспериментально определены режимы КЛКТ-сканирования с оптимальным соотношением качества изображения (индексом  $QI = 2-3$ ) и дозовой нагрузки на сканируемый объект (индексом  $DLP = 13,3-187,5$ ), что потенциально минимизирует вероятность возникновения отсроченных последствий действия ионизирующего излучения;

4. Распределения поглощенной дозы, полученные с использованием модифицированных изображений на основе данных КЛКТ, соответствуют референсным распределениям дозы в пределах 3% как минимум в 95% вокселей для биологических объектов различных размеров;

5. Разработан алгоритм экспресс-оценки межфракционных изменений биологического объекта, позволяющий прогнозировать отклонения фактического распределения поглощенной дозы от запланированного и основанный на пороговых значениях изменения объема численной антропоморфной модели биологического объекта  $\Delta V=+4\%$  и  $\Delta V=-12\%$ , соответствующих изменению поглощенной дозы на  $\Delta D=-5\%$  и  $\Delta D=+3\%$  в опухоли и органах риска соответственно.

6. Разработанный алгоритм был апробирован на выборке лечебных планов действующего отделения лучевой терапии, показав в результате, что у 29% пациентов происходило заметное увеличение объема, из которых у 5% пациентов наблюдалось значительное уменьшение поглощенной дозы в опухоли.

## Список литературы

1. Beltran, C. Role of adaptive radiation therapy for pediatric patients with diffuse pontine glioma / Beltran C., Sharma S., Merchant T. // Journal of Applied Clinical Medical Physics. – 2011. – V. 12. – I. 2. – P. 96-101. DOI: 10.1120/jacmp.v12i2.3421
2. Laskar, S. Adaptive radiation therapy for pediatric head and neck malignancies: dosimetric implications / Laskar S., Pandit P., Mallik S. [et al] // Pract. Radiat. Oncol. – 2015. V. 5. – I. 2. – P. e87-e94. DOI: 10.1016/j.prro.2014.07.005
3. Щербенко, О.И. Риски лучевой терапии для детей и подростков. Обзор литературы / Щербенко О.И. // Вестник РНЦРР. – 2024. – Т. 2024. – № 1. – С. 71-89
4. Ding, G.X. Image guidance doses delivered during radiotherapy: Quantification, management, and reduction: Report of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group 180 / G. X. Ding, P. Alaei, B. Curran [et al] // Medical physics. – 2018. V. 45. – I. 5. P. e84-e99. DOI: 10.1002/mp.12824
5. Changsheng, M. Radiotherapy dose calculation on KV cone-beam CT image for lung tumor using the CIRS calibration / Changsheng M., Jianping C., Yong Y., Jian Z. // Thoracic Cancer. – 2014. – V. 5. – I. 1. – P. 68–73.
6. Wilson, L.J. Cone beam CT dose optimisation: A review and expert consensus by the 2022 ESTRO Physics Workshop IGRT working group / L.J. Wilson, A. Hadjipanteli, D.E. Ostergaard [et al] // Radiotherapy and Oncology. – 2025. – V. 209. – p. 110958. DOI: 10.1016/j.radonc.2025.110958
7. Lemus, O.M.D. Adaptive Radiotherapy: Next-Generation Radiotherapy / Lemus O.M.D., Cao M., Cai B. [et al] // Cancers. – 2024. -V. 16. – I. 6. – P. 1206. DOI: 10.3390/cancers16061206
8. Benitez, C.M. MRI-Guided Adaptive Radiation Therapy / Benitez C.M., Chuong M.D., Kunzel L.A., Thorwarth D. // Seminars in Radiation Oncology. – 2024. V. 34. – I. 1. – P. 84 – 91. DOI: 10.1016/j.semradonc.2023.10.013

9. Thorwarth, D. Technical Challenges of Real-Time Adaptive MR-Guided Radiotherapy / Thorwarth D., Low D.A. // *Front. Oncol.* – 2021. - V. 11. – P. 634507. DOI: 10.3389/fonc.2021.634507
10. Glide-Hurst, C.K. Adaptive Radiation Therapy (ART) Strategies and Technical Considerations: A State of the ART Review From NRG Oncology / Glide-Hurst C.K., Lee P., Yock A.D. [et al] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2021. V. 109. – I. 4. – P. 1054-1075. DOI:10.1016/j.ijrobp.2020.10.021
11. Lavrova, E. Adaptive Radiation Therapy: A Review of CT-based Techniques / Lavrova E., Garrett M.D., Wang Y-F. [et al] // *Radiol Imaging Cancer.* – 2023. V. 5. – I. 4. – P. e230011. DOI: 10.1148/rycan.230011
12. А.П. Черняев, А.В. Белоусов, Е.Н. Лыкова ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ВЕЩЕСТВОМ 2019
13. Skrzynski, W. Computed Tomography as a Source of Electron Density Information for Radiation Treatment Planning / Skrzynski W., Zielinska-Dabrowska S., Wachowicz M. [et al] // *Strahlenther Onkol.* - 2010. - V. 186. – I. 6. - P. 327-333. DOI: 10.1007/s00066-010-2086-5
14. Черняев А. П., Волков Д. В., Лыкова Е. Н. Компьютерная томография // *Физические методы визуализации в медицинской диагностике/АП Черняев, ДВ Волков, ЕН Лыкова.* – Москва: Библиотека медицинского физика. – 2019. – С. 36-53.
15. Barker Jr J. L. et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics.* – 2004. – V. 59. – №. 4. – P. 960-970.
16. Buzug T.M. *Computed Tomography From Photon Statistics To Modern Cone Beam CT.* – Springer Science & Business Media, 2008. – 522.
17. Хоружик, С.А. Инструкция по КТ-дозиметрии / С.А. Хоружик – 2009.
18. McCollough, C. *The Measurement, Reporting, and Management of*

Radiation Dose in CT / McCollough C., Cody D., Edyvean S. // American Association of Physicists in Medicine. – 2008. – V. 28. – P. 4-17.

19. Sykes, J.R. Dosimetry of CBCT: methods, doses and clinical consequences / Sykes J.R., Lindsay R., Iball G., Thwaites D.I. // Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing. – 2013. – V. 444. – No. 1. – P. 012017. DOI:10.1088/1742-6596/444/1/012017

20. Buckley, J.G. Investigation of the radiation dose from cone beam CT for image guided radiotherapy: a comparison of methodologies. / Buckley J.G., Wilkinson D., Malaroda A., Metcalfe P. // J Appl Clin Med Phys. - 2017. - V. 19. – I. 1. - P. 174-183. DOI: 10.1002/acm2.12239

21. Черняев А. П., Лыкова Е. Н., Поподько А. И. Медицинское оборудование в современной лучевой терапии. // М.: ООП физического факультета МГУ, 2019.— 101 с.

22. Purdie, T. G. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position / Purdie T.G., Bissonnette J-P., Franks K. [et al] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2007. – V. 68. – No. 1. – P. 243-252. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.12.022

23. Scarfe, W. C. What is cone-beam CT and how does it work? / Scarfe W. C., Farman A. G. // Dent Clin N Am. – 2008. – V. 52. – No. 4. – P. 707-730.

24. Loubele, M. Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications / Loubele M., Bogaerts R., Dijck E. V. [et al] // European journal of Radiology. – 2009. – V. 71. – No. 3. – P. 461-468.

25. Tsiklakis, K. Dose reduction in maxillofacial imaging using low dose Cone Beam CT / Tsiklakis K., Donta C., Gavala S. [et al] // European Journal of Radiology. – 2005. – V. 56. – No. 3. – P. 413-417. DOI:10.1016/j.ejrad.2005.05.011

26. Sajja, S. Technical principles of dual-energy cone beam computed tomography and clinical applications for radiation therapy / Sajja S., Lee Y., Eriksson M. [et al] // Advances in Radiation Oncology. – 2019. – V. 5. – No. 1. – P. 1-16. DOI:10.1016/j.adro.2019.07.013

27. Климанов, В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Ч. 1. Дистанционная лучевая терапия пучками тормозного и гамма-излучения: учебное пособие / В.А. Климанов, Т.А. Крылова. – М.: МИФИ, 2007. – 216 с.
28. Amer, A. Imaging doses from the Elekta Synergy X-ray cone beam CT system / Amer A., Marchant T., Sykes J.R. [et. al] // BJR. – 2007. – V. 80. – No. 954. – P. 476-482.
29. Ma C.-M. AAPM protocol for 40–300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology / Ma C.-M., Coffey C.W., DeWerd L.A. [et al] // Medical Physics. №6. – 2001. – V. 28. – No. 6. – P. 868-893. DOI:10.1118/1.1374247
30. Scandurra, D. A dosimetry technique for measuring kilovoltage cone-beam CT dose on a linear accelerator using radiotherapy equipment / Scandurra D., Lawford C. // Journal of applied clinical medical physics. - 2014. - V.15. - I. 4. - P. 80-91. DOI: 10.1120/jacmp.v15i4.4658
31. Meng, H. Feasibility evaluation of kilovoltage cone-beam computed tomography dose calculation following scatter correction: investigations of phantom and representative tumor sites / Meng H., Meng X., Qiu Q [et al] // Transl Cancer Res. – 2021. V. 10. – I. 8. – P. 3726-3738. DOI: 10.21037/tcr-21-495
32. Козлова А.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей. – Медицина, 1971.
33. Трофимова, О.П. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии / Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – Т. 6. – №. 4. – С. 355-364.
34. Ding, G.X. A study on adaptive IMRT treatment planning using kV cone-beam CT / Ding G.X., Duggan D.M., Coffey C.W. [et al] // Radiotherapy and Oncology. – 2007. – V. 85. – P. 116–125. DOI:10.1016/j.radonc.2007.06.015
35. Rong, Y. Dose calculation on kv cone beam CT images: An investigation of the HU-Density conversion stability and dose accuracy using the site-specific calibration / Rong Y., Smilowitz J., Tewatia D. [et al] // Medical Dosimetry. – 2010. – V. 35. – I. 3. – P. 195-207. DOI:10.1016/j.meddos.2009.06.001

36. Emmens, D. CBCT dose calculation accuracy in head and neck / Emmens D. // *Radiotherapy and Oncology*. – 2011. – V. 99. – P. S576
37. Sriram, P. A study on evaluation of kV-CBCT-image-based treatment planning using anthropomorphic phantom / Sriram P., Vivekanandan N., Prabakar S. // *Journal of Medical and Biological Engineering*. – 2011. – V. 31. – No. 6. – P. 429-435.
38. Guibert, G. CBCT-IGRT use to implement adaptive treatment: comparative study of CT- and CBCT-based dosimetries using the CIRS phantom and the gamma index / Guibert G., Cossmann P., Tamburella C. [et al] // *Physica Medica*. – 2014. – V.30. – P. e124-e125. DOI:/10.1016/j.ejmp.2014.10.008
39. Ma, C. Radiotherapy dose calculation on KV cone-beam CT image for lung tumor using the CIRS calibration / Ma C., Cao J., Yin Y., Zhu J. // *Thoracic Cancer*. – 2014. – N. 5. – P. 68–73. DOI: 10.1111/1759-7714.12055
40. Takemura, A. Long-term stability of the Hounsfield unit to electron density calibration curve in cone-beam computed tomography images for adaptive radiotherapy treatment planning / Takemura A., Tanabe S., Tokai M. [et al] // *Journal of Radiotherapy in Practice*. – 2015. – V. 14. – No. 4. – P. 410-417. DOI:10.1017/S1460396915000321
41. Zhang, J. A correction algorithm for kilovoltage cone-beam computed tomography dose calculations in cervical cancer patients / Zhang J., Zhang W., Lu J. // *Medical Physics*. – 2015. – V. 42. – No. 6Part5. – P. 3242. DOI:10.1118/1.4924002
42. Thing, R.S. Accuracy of dose calculation based on artefact corrected Cone Beam CT images of lung cancer patients / Thing R.S., Bernchou U., Hansen O., Brink C. // *Physics and Imaging in Radiation Oncology*. – 2017. – V. 1. – P. 6–11. DOI:10.1016/j.phro.2016.11.001
43. Boggula, R. A new strategy for online adaptive prostate radiotherapy based on cone-beam CT / Boggula R., Lorenz F., Abo-Madyan Y. [et al] // *Z. Med. Phys.* – 2009. – V. 19. – No. 4. – P. 264–276.
44. Poludniowski, G.G. Cone beam computed tomography number errors and consequences for radiotherapy planning: An investigation of correction methods /

Poludniowski G.G., Evans P.M., Webb S. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 84. – No. 1. – P. e109-e114. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.02.019

45. Fotina, I. Feasibility of CBCT-based dose calculation: Comparative analysis of HU adjustment techniques / Fotina I., Hopfgartner J., Stock M. [et al] // *Radiotherapy and Oncology.* – 2012. – V. 104. – No. 2. – P. 249–256. DOI:10.1016/j.radonc.2012.06.007

46. Dunlop, A. Comparison of CT number calibration techniques for CBCT based dose calculation / Dunlop A., McQuaid D., Nill S. [et al] // *Strahlenther Onkol.* – 2015. – V. 191. – No. 12. – P. 970–978. DOI 10.1007/s00066-015-0890-7

47. Richter, A. Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation / Richter A., Hu Q., Steglich D. [et al] // *Radiat. Oncol.* – 2008. – V. 3. – No. 1. – P. 42.

48. Hu, W. Use of kilovoltage X-ray volume imaging in patient dose calculation for head-and-neck and partial brain radiation therapy / Hu W., Ye J., Wang J. [et al] // *Radiat. Oncol.* – 2010. – V. 5. – No. 1. – P. 29.

49. Gardner, S.J. Investigation into image quality and dose for different patient geometries with multiple cone-beam CT systems / Gardner S.J., Studenski M.T., Giaddui T. [et al] // *Med. Phys.* – 2014. – V. 41. – No. 3. – P. 031908. DOI:10.1118/1.4865788

50. Ping, H.S. The influence of the patient size and geometry on cone beam-computed tomography Hounsfield unit / Ping H.S., Kandaiya S. // *J. Med. Phys.* – 2012. – V. 37. – No. 3. – P. 155–158. DOI: 10.4103/0971-6203.99239

51. Лисовская, А.О. Оценка точности расчета дозы на основе КТ с коническим пучком в области легких / Лисовская А.О., Логинова А.А., Нечеснюк А.В. // *Мед. физика.* – 2017. – Т.73 – №. 1. С. 38–42.

52. Seet, K.Y.T. The effects of field-of-view and patient size on CT numbers from cone-beam computed tomography / Seet K.Y.T., Barghi A., Yartsev S., Dyk J.V. // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – V. 54. – No 20. – P. 6251–6262. DOI:10.1088/0031-9155/54/20/014

53. Kowatsch, M. Analysis of image quality and dose calculation accuracy in cone beam CT acquisitions with limited projection data (half scan, half fan) with regard to usability for adaptive radiation therapy treatment planning / Kowatsch M., Winkler P., Zurl B. [et al] // *Z. Med. Phys.* – 2011. – V. 21. – No. 1. – S. 11–18. DOI:10.1016/j.zemedi.2010.08.002
54. Elstrom, U.V. The impact of CBCT reconstruction and calibration for radiotherapy planning in the head and neck region – a phantom study / Elstrom U.V., Olsen S.R.K., Muren L.P. [et al] // *Acta Oncologica.* – 2014. – V. 53. – No. 8. – P. 1114–1124. DOI: 10.3109/0284186X.2014.927073
55. Rafic, M. Evaluation of on-board imager cone beam CT Hounsfield units for treatment planning using rigid image registration / Rafic M., Ravindran P. // *J. Cancer Res. Ther.* – 2015. – V. 11. – No. 4. – P. 690–696. DOI:10.4103/0973-1482.146087
56. Chen, S. Feasibility of CBCT-based dose with a patient-specific stepwise HU-to-density curve to determine time of replanning / Chen S., Le Q., Mutaf Y. [et al] // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2017. – V. 18. – No. 5. – P. 64–69. DOI: 10.1002/acm2.12127
57. Yoo, S. Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning / Yoo S., Yin F.-F. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – V. 66. – No. 5. – P. 1553–1561. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.08.031
58. Hatton, J. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy / Hatton J., McCurdy B., Greer P.B. // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – V. 54. – No. 15. – P. N329–N346. DOI:10.1088/0031-9155/54/15/N01
59. Yang, Y. Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation / Yang Y., Schreibmann E., Li T. [et al] // *Phys. Med. Biol.* – 2007. – V. 52. – No. 3. – P. 685–705. DOI:10.1088/0031-9155/52/3/011
60. Guan, H. Dose calculation accuracy using cone-beam CT (CBCT) for pelvic adaptive radiotherapy / Guan H., Dong H. // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – V. 54. – No. 20. – P. 6239–6250. DOI: 10.1088/0031-9155/54/20/013

61. Chapman, A. Verification of CT number to density conversion for a simulator-CT attachment / Chapman A., Butson M., Quach K. [et al] // Australas. Phys. & Eng. Sci. in Med. – 2002. – V. 25. – No. 2. – P. 78–80. DOI:10.1007/bf03178469
62. Dorthé, M. CT treatment planning based on a simulator CT-option: comparison between calculation and measurements using TLDs in a humanoid phantom / Dorthé M., Cossmann P.H. // Z. Med. Phys. – 2002. – V. 12. – No. 4. – P. 238–245. DOI: 10.1016/s0939-3889(15)70479-4
63. Chu, J.C.H. Applications of simulator computed tomography number for photon dose calculations during radiotherapy treatment planning / Chu J.C.H., Ni B., Kriz R., Saxena V.A. // Radiother. Oncol. – 2000. – V. 55. – No. 1. – P. 65–73. DOI: 10.1016/s0167-8140(00)00159-6
64. Verellen, D. Characteristics and clinical application of a treatment simulator with CT-option / Verellen D., Vinh-Hung V., Bijdekerke P. et al. // Radiother. Oncol. – 1999. – V. 50. – No. 3. – P. 355–366. DOI:10.1016/s0167-8140(99)00033-x
65. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований: Методические рекомендации. —М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2015. — 42 с.
66. Gvay, A.S. Analysis techniques in determining exposure dose in X-ray computed tomographs / Gvay A.S., Averyanova L.A. // Bulletin of the National Technical University "KhPI". A series of "Information and Modeling". – 2013. – No. 39 (1012). – P. 41 – 47. DOI: 10.20998/2411-0558.2013.39.07
67. Delis, H. Dosimetry in diagnostic radiology for paediatric patients / Delis H., Mclean I.D., Van W. // IAEA human health Series No. 24. – 2013. – V. 159. – P. 43-47.
68. Климанов, В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Ч. 2. Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия: учебное пособие / В. А. Климанов; М.: МИФИ, 2008. – 328 с.

69. Connell, P.P. Advances in Radiotherapy and Implications for the Next Century: A Historical Perspective / Connell P.P., Hellman, S. // *Cancer Res.* – 2009. – V. 59. – N. 2. – P. 69, 383–392. DOI:10.1158/0008-5472.can-07-6871
70. Ahmad, S.S. Advances in radiotherapy / Ahmad, S.S.; Duke, S.; Jena, R. [et al] // *BMJ.* – 2012. – V. 345, - No. 4. – P. e7765. DOI: 10.1136/bmj.e7765
71. Lemus, O.M.D. Adaptive Radiotherapy: Next-Generation Radiotherapy / Lemus O.M.D., Cao, M., Cai, B. [et al] // *Cancers.* – 2024. – V. 16. – No. 6. - P. 1206. DOI:10.3390/cancers16061206
72. Antolak, J.A. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy / Antolak J.A.; Rosen I.I.; Childress [et al] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – V. 42. – No. 3. – P. 661–672/ DOI:10.1016/s0360-3016(98)00248-x
73. Crevoisier, R. Changes in the Pelvic Anatomy After an IMRT Treatment Fraction of Prostate Cancer / Crevoisier R., Melancon A.D., Kuban D.A. [et al] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – V. 68. - No. 5. – P. 1529–1536. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.01.069
74. McDermott, L.N. Anatomy changes in radiotherapy detected using portal imaging / McDermott L.N., Wendling, M., Sonke J.-J. [et al] // *Radiother. Oncol.* – 2006. – V. 79. – No. 2. – P. 211–217. DOI:10.1016/j.radonc.2006.04.003
75. Noble, D.J. Anatomical change during radiotherapy for head and neck cancer, and its effect on delivered dose to the spinal cord / Noble D.J., Yeap P.-L., Seah S.Y.K. [et al] // *Radiother. Oncol.* – 2019. – V. 130, 32–38. [CrossRef]
76. Yan, D. Organ/patient geometric variation in external beam radiotherapy and its effects / Yan D., Lockman D. // *Medical Physics.* – 2001. – V. 28. – No. 4. – P. 593-602. DOI:10.1118/1.1357224
77. Beard, C.J. Analysis of prostrate and seminal vesicle motion: Implications for treatment planning / Beard C.J., Kijewski P., Bussiere M. [et al] // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 1996. – V. 34. – No. 2. – P. 451–458. DOI: 10.1016/0360-3016(95)02081-0

78. Davies, S.C. Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen / Davies S.C., Hill A.L., Holmes R.B. [et al] // Br. J. Radiol. – 1994. – V. 67. – No. 803. – P. 1096–1102. DOI:10.1259/0007-1285-67-803-1096
79. Moerland, M.A. The influence of respiration induced motion of the kidneys on the accuracy of radiotherapy treatment planning, a magnetic resonance imaging study / Moerland M.A., van den Bergh A.C.M, Bhagwandien R. [et al] // Radiother. Oncol. – 1994. – V. 30. – No. 2. – P. 150–154. DOI:10.1016/0167-8140(94)90045-0
80. Roeske, J.C. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy / Roeske J.C., Forman J.D., Mesina C.F. [et al] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 1995. – V. 33. – No. 5. – P. 1321-1329. DOI:10.1016/0360-3016(95)00225-1
81. Ross, S. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography / Ross S., Husey D.H., Pennington E.C. [et al] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 1990. – V. 18. – No. 3. – P. 671– 677. DOI:10.1016/0360-3016(90)90076-v
82. Herk, M. van. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration / Herk M. van, Bruce A.M., Kroes A.P. [et al] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 1995. – V. 33. – No. 5. – P. 1311–1320. DOI:10.1016/0360-3016(95)00116-6
83. Griffiths, S.E. The daily reproducibility of large, complex-shaped radiotherapy fields to the thorax and neck / Griffiths S.E., Pearcey R.G. // Clinical Radiology. – 1986. – V. 37. – No. 1. – P. 39–41. DOI:10.1016/s0009-9260(86)80163-5
84. Halverson, K.J. Study of treatment variation in the radiotherapy of head and neck tumors using a fiber-optic on-line radiotherapy imaging system / Halverson K.J., Leung T.C., Pellet J.B. [et al] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 1991. V. 21. – No. 5. – P. 1327–1336. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90294-e

85. Hulshof, M. Localization errors in mantle-field irradiation for Hodgkin's disease / Hulshof M., Vanuytsel L., Van den Bogaert W. [et al] // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 1989. – V. 17. – No. 3. – P. 679-683. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90124-7
86. Hunt, M.A. An evaluation of setup uncertainties for patients treated to pelvic sites / Hunt M.A., Schultheiss T.E., Desobry G.E. [et al] // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 1995. – V. 32. – No. 1. – P. 227–233. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00409-e
87. Michalski, J.M. The use of on-line image verification to estimate the variation in radiation therapy dose delivery / Michalski J.M., Wong J.W., Gerber R.L. [et al] // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 1993. – V. 27. – No. 3. – P. 707–716. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90400-p
88. Marks, J.E. Localization error in the radiotherapy of Hodgkin's disease and malignant lymphoma with extended mantle fields / Marks J.E., Haus A.G., Sutton H. G., Griem M. L. // *Cancer.* – 1974. – V. 34. – No. 1. – P. 83-90. DOI: 10.1002/1097-0142(197407)34:1<83::aid-cnrc2820340112>3.0.co;2-p
89. Е.Н. Лыкова, К.А. Уразова ВВЕДЕНИЕ В ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПУЧКАМИ ТОРМОЗНЫХ ФОТОНОВ
90. Aubry, J.-F. Imaging Changes during Therapy: Does it Matter? / Aubry J.-F., Pouliot J. // *Imaging Decisions MRI.* – 2008. – V. 12. – No. 1. – P. 3-13. DOI: 10.1111/j.1617-0830.2008.00115.x
91. Wang, H. Validation of an accelerated 'demons' algorithm for deformable image registration in radiation therapy / Wang H., Dong L., O'Daniel J. [et al] // *Physics in Medicine and Biology.* – 2005. – V. 50. – No. 12. – P. 2887-2905. DOI:10.1088/0031-9155/50/12/011
92. Qi, X.S. Near real-time assessment of anatomic and dosimetric variations for head and neck radiation therapy via graphics processing unit-based dose deformation framework / Qi X.S., Santhanam A., Neylon J. [et al] // *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2015. – V. 92. – No. 2. – P. 415-422. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.033

93. Pirozzi, S. Atlas-based segmentation: evaluation of a multi-atlas approach for lung cancer / Pirozzi S., Horvat M., Nelson A.S. [et al] // *Med Phys.* – 2012. – V. 39. – P. 3677.

94. Choe, J. Comparison of contour-to-CT registration techniques during adaptive re-planning of radiation therapy for patients with bulky disease / Choe J., Piper J.W., Nelson A.S. [et al] // *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2007. – V. 69. – No. 3. – P. S725.

95. Fragoso, R. Evaluation of a deformable re-contouring method for adaptive therapy / Fragoso R., Piper J., Nelson A. [et al] // *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY-CANCER CLINICAL TRIALS.* – 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA : LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2008. – V. 31. – No. 6. – P. 617-618.

96. Tsuji, S.Y. Dosimetric evaluation of automatic segmentation for adaptive IMRT for head-and-neck cancer / Tsuji S.Y., Hwang A., Weinberg V. [et al] // *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2010. – V. 77. – No. 3. – P. 707-714. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.06.012

97. Ravi, A. An Evaluation of the Geometric and Dosimetric Accuracy of using Automatic Deformable Registration to Improve the Efficiency in Adaptive Radiation Therapy Treatment Planning for Head and Neck Cancer Patients / Ravi A., Smith G., Lee J., Tirona R. // *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2011. – V. 81. – No. 2. – P. S838-S839. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1484

98. Pirozzi, S. A novel framework for user-intervened correction of deformable registration / Pirozzi S., Piper J., Nelson A. [et al] // *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2013. – V. 87. – No. 2. – P. S144. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.06.372

99. Jaffray D.A. Accurate accumulation of dose for improved understanding of radiation effects in normal tissue / Jaffray D.A., Lindsay P.E., Brock K.K. [et al] // *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2010. – V. 76. – No. 3. – P. S135-S139. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.06.093

100. Nithianathan, S. Demons deformable registration for CBCT-guided procedures in the head and neck: convergence and accuracy / Nithianathan S., Brock K.K., Daly M.J. [et al] // Medical physics. – 2009. – V. 36. – No. 10. – P. 4755-4764. DOI: 10.1118/1.3223631

101. Nithianathan, S. Demons deformable registration of CT and cone-beam CT using an iterative intensity matching approach / Nithianathan S., Schafer S., Uneri A. [et al] // Medical physics. – 2011. – V. 38. – No. 4. – P. 1785-1798. DOI:10.1118/1.3555037

102. Cahill, N.D. A demons algorithm for image registration with locally adaptive regularization / Cahill N.D., Noble J.A., Hawkes D.J. // Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009: 12th International Conference, London, UK, September 20-24, 2009, Proceedings, Part I 12. – Springer Berlin Heidelberg, 2009. – P. 574-581. DOI: 10.1007/978-3-642-04268-3\_71

103. Tang, C. Improved image registration technique using demons and B-Spline / Tang C., Xie X., Du R. // Volume 3A: Biomedical and Biotechnology Engineering: American Society of Mechanical Engineers, 2013. – T. 56215. – C. V03AT03A042. DOI:10.1115/imece2013-65830

104. Gao, X. SMILE: Siamese Multi-scale Interactive-representation LEarning for Hierarchical Diffeomorphic Deformable image registration / Gao X., Zheng G. // Computerized Medical Imaging and Graphics. – 2024. – V. 111. – P. 102322. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2023.102322

105. Manon, R. Do Anatomic Changes During Radiation Impact Normal Tissue and Target Dosimetry? An Analysis of Calculated Cumulative Dose in Head and Neck Patients / Manon R., Lee C., Langen K. [et al] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2007. – V. 69. – No. 3. – P. S429-S430. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.1583

106. Meldolesi, E. Evaluation of Anatomic and Dosimetric Changes During Treatment Course of Head and Neck (HN) IMRT: Is Replanning Necessary? / Meldolesi E., Wu Q., Chen P. [et al] // J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2006. – V. 66. – No. 3. – P. S101-S102.

107. Turcas, A. Adaptive radiotherapy in paediatric patients: a SIOP Europe ROWG Survey to map European patterns of practice / Turcas A., Bolle S., Fajardo R.D. [et al] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2025. – V. 206. – P. S2234-S2236.

108. Лисовская, А.О. Количественная оценка изменения объема тела пациента для проведения адаптивной лучевой терапии / Лисовская А.О., Попова А.В., Нечеснюк А.В. и др. // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2025. – Т. 24. – №. 3. – С. 24-36. DOI:10.24287/j.953

109. Henke, L.E. First Reported Case of Pediatric Radiation Treatment With Magnetic Resonance Image Guided Radiation Therapy / Henke L.E., Green O.L., Schiff J. [et al] // *Advances in Radiation Oncology*. – 2019. – V. 4. – No. 2. – P. 233-236. DOI: 0.1016/j.adro.2019.01.008

110. Egriboyun, S. Magnetic resonance image-guided stereotactic body radiation therapy for liver rhabdoid tumor in infancy: A case report. / Egriboyun S., Ugurluer G., Corapcioglu F.V. [et al] // *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. – 2021. – V. 52. – No. 2. – P. 305-311. DOI:10.1016/j.jmir.2021.02.006

111. Лейхтер, С.В. Обзор методов регистрации изображений на основе нежёстких преобразований / Лейхтер С.В. // *Математические структуры и моделирование*. – 2024. – №. 1 (69). – С. 88-93. DOI:10.24147/2222-8772.2024.1.88-93

112. Statistics Definitions. Overview. [Электронный ресурс] – 2023. – URL: [https://www.mimsoftware.com/portal/training/radiation\\_oncology/kb/appendix/td1131-statistics-definitions/](https://www.mimsoftware.com/portal/training/radiation_oncology/kb/appendix/td1131-statistics-definitions/)

113. Календер В. Компьютерная томография. Основы, техника, качество изображений и области клинического использования. – М: Техносфера, 2006. – 344 с.

114. Song, W. A dose comparison study between XVI and OBI CBCT systems / Song W., Kamath S., Ozawaet. S. [et. al] // *Medical Physics*. – 2008. – V. 35. – No. 2. – P. 480-486.

115. Лисовская А.О., Оценка индекса дозы при использовании протоколов сканирования компьютерной томографии в коническом пучке для пациентов детского возраста / Лисовская А.О., Логинова А.А., Галич К.А., Беляев В.Н., Нечеснюк А.В. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63. – № 6. – С. 65-70.
116. Elekta «Optimizing Image Quality in XVI VolumeView™», 2012
117. Elekta «XVI R5.0 Customer Acceptance Tests», 2013
118. myQA Patients User's Guide Vol. 3 myQA Machines SW Version: 2.9 Release: 2017-002
119. The Phantom Laboratory Catphan® 500 and 600 Manual Copyright. – 2015.
120. Liu, H. SU-E-T-342: Evaluation of Volumetric Change and Dosimetric Discrepancy with Daily Cone-Beam CT for Patients with Head-And-Neck Cancer / Liu H., Greskovich J., Koyfman S. [et al] // Medical Physics. – 2012. – V. 39. – No. 6Part15. – P. 3782-3782. DOI: 10.1118/1.4735429
121. Low, D.A. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions / Low D.A., Harms W.B., Mutic S., Purdy J.A. // Med. Phys. – 1998. – V. 25. – I. 5. – P. 656-661. DOI:10.1118/1.598248
122. Saw, C.B. Determination of CT-to-density conversion relationship for image-based treatment planning systems / Saw C.B., Loper A., Komanduri K. [et al] // Medical Dosimetry. – 2005. – V. 30. – N. 3. – P. 145-148. DOI:10.1016/j.meddos.2005.05.001
123. Серия изданий МАГАТЭ по здоровью человека № 31. Требования к точности и факторы неопределенности в лучевой терапии. Международное агентство по атомной энергии. Вена. 2015
124. Егоров О.Б. Использование деформирующих алгоритмов регистрации медицинских изображений в лучевой терапии органов малого таза / Егоров О.Б., Крейнина Ю.М., Смыслов А.Ю., Васильев В.Н. // Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2018.

125. Piper J, Nelson, A, Harper J. Deformable image registration in MIM Maestro evaluation and description. Cleveland, OH: MiM Software Inc.; 2013.

126. Hatton, J. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy / Hatton J., McCurdy B., Greer P.B. // *Phys Med Biol.* – 2009. – V. 54. – I. 15. – P. 329–346. DOI: 10.1088/0031-9155/54/15/N01

127. Miften, M. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: recommendations of AAPM Task Group No. 218 / Miften M., Olch A., Mihailidis D. [et al] // *Medical physics.* – 2018. – V. 45. – I. 4. – P. e53-e83. DOI: 10.1002/mp.12810