

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М. В. ЛОМОНОСОВА  
ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*

**Щербаков Алексей Александрович**

**Оценка влияния физических факторов  
на дозовое распределение в лучевой терапии**

1.5.1 Радиобиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научные руководители

доктор физико-математических наук, профессор

Черняев Александр Петрович

кандидат физико-математических наук

Лыкова Екатерина Николаевна

Москва – 2026

## Оглавление

<b>Введение .....</b>	<b>3</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы .....</b>	<b>11</b>
1.1. Физические причины отдаленных последствий лучевого лечения	11
1.2. Физические причины неопределённостей на разных этапах лучевой терапии	20
<b>Глава 2. Оценка дисторсии магнитно-резонансных изображений.....</b>	<b>36</b>
2.1. Материалы и методы	36
2.2. Полученные результаты	45
2.3. Обсуждение	56
<b>Глава 3. Расчет вклада излучения вторичных нейтронов в эквивалентную дозу .....</b>	<b>58</b>
3.1. Материалы и методы	58
3.2. Результаты	63
3.3. Обсуждение	68
<b>Глава 4. Оценка вклада утечек излучения через многолепестковые коллиматоры в поглощенную дозу.....</b>	<b>71</b>
4.1. Материалы и методы	71
4.2. Результаты	73
4.3. Обсуждение	75
<b>Глава 5. Комплексная оценка вклада рассмотренных неопределенностей в величину и распределение поглощенной дозы .....</b>	<b>77</b>
5.1. Материалы и методы	77
5.2. Результаты	80
5.3. Обсуждение	81
<b>Заключение .....</b>	<b>83</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>85</b>
<b>Список использованных источников.....</b>	<b>86</b>
<b>Приложение .....</b>	<b>106</b>

## Введение

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. По данным исследований, от 50% до 70% онкологических пациентов рекомендуется лучевая терапия на различных этапах лечения, как в составе радикальных программ, так и в паллиативных целях [1,2]. Расширение показаний для проведения облучения связано с совершенствованием технологий и методов планирования дозы, повышением точности и снижением токсичности лечения [3,4].

Современные методы лучевого лечения включают трёхмерную конформную лучевую терапию (3D-КЛТ), лучевую терапию с модулированием интенсивности (ЛТМИ), стереотаксическую радиохирургию (СРХ) и лучевую терапию с визуализацией в реальном времени [3]. Внедрение методов компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностику и планирование облучения позволило существенно повысить точность определения критических структур и повысить эффективность лечения [5,6]. Развитие технологий высокоточной доставки дозы, включая объемно-модулированную дуговую лучевую терапию (ОДЛТ) [7] и гипофракционированные режимы [8], позволило увеличить дозовую нагрузку на опухоль при одновременном снижении облучения окружающих тканей.

Развитие методов диагностики и лечения онкологических заболеваний привело к увеличению продолжительности жизни онкологических пациентов в последние десятилетия. В 1930-е годы ожидаемая пятилетняя выживаемость не превышала 5 % [9], тогда как к 2020-м годам достигла уровня 70%, а по отдельным локализациям превышает 95% [10,11]. Стало возможным длительное наблюдение пациентов после лучевой терапии и выявление отдалённых последствий, которые могут проявляться через месяцы, годы и десятилетия после завершения лечения [3,4].

Ключевыми физическими факторами развития отдаленных последствий лечения являются величина и распределение поглощенной дозы в тканях пациента. Недостаточное облучение опухоли снижает эффективность лечения [12]. Избыточное облучение окружающих тканей и прилегающих к опухоли органов пациента повышает вероятность развития осложнений [13]. Для различных органов описаны зависимости частоты развития поздних осложнений от полученной дозы и ее распределения по объёму органа [14]. В отчёте МКРЕ №50 установлено требование к однородности дозы в мишени<sup>1</sup>: «В пределах мишени поглощенная доза должна быть не ниже 95% и не выше 107% от предписанной» [15]. Для окружающих мишень органов приводят максимальные допустимые уровни дозовой нагрузки [16]. Эти положения задают требуемую точность к планированию и проведению лучевого лечения.

В клинической практике получение достоверных данных о фактической величине доставленной дозы затруднено из-за наличия обусловленных физическими причинами неопределённостей на всех этапах лучевого лечения [17,18]. Часть неопределенностей возникает на этапе диагностики и подготовки пациента к лечению. Они могут быть связаны с геометрическими искажениями КТ-, МР- и ПЭТ-снимков пациента или неучтенной дозовой нагрузкой при выполнении диагностических процедур [19–22]. На этапе планирования лучевого лечения может не учитываться ряд физических процессов. Примером этого служит образование вторичных нейтронов, которые характеризуются высокими значениями относительной биологической эффективности (ОБЭ) [23]. Наконец, на этапе проведения лечения возникают неопределенности, связанные с технологическими и механическими факторами, влияющими на воспроизводимость плана лечения на ускорителе. В частности, утечка дозы через лепестки коллиматора может приводить к отклонениям от запланированного распределения дозы за пределами поля облучения [24–26]. Ошибки от отдельных факторов

---

<sup>1</sup> Под мишенью в лучевой терапии понимают объем ткани или орган, подлежащий облучению заданной дозой для лечения заболевания.

неопределенностей суммируются и могут превышать допустимые требования к однородности дозы.

Хотя в литературе представлены исследования отдельных неопределенностей, как правило, они рассматриваются изолированно друг от друга. В то же время, недостаточно изучено совокупное влияние неопределенностей на формирование клинически и радиобиологически значимых дозовых распределений. Комплексное изучение вкладов различных физических факторов позволит повысить эффективность лучевого лечения пациентов.

### **Цель и задачи исследования**

**Целью** работы является комплексная оценка вклада неучтенных доз в дозовую нагрузку на пациента на различных этапах лучевого лечения, включая искажения МР-снимков, неучтенные дозы от нейтронов и утечки излучения через многолепестковые коллиматоры.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценка влияния геометрических искажений магнитно-резонансных изображений на этапе диагностики на точность доставки дозы при планировании лучевой терапии.
2. Разработка экспериментального фантома на основе модульных конструкций из стандартных элементов и его апробация для оценки пространственных искажений магнитно-резонансных изображений.
3. Расчет вклада неучтенной дозы от вторичных нейтронов на этапе планирования лучевой терапии на основе оригинальной компьютерной модели медицинского линейного ускорителя.
4. Экспериментальное исследование влияния утечек излучения через многолепестковый коллиматор на распределение дозы за пределами поля облучения на этапе проведения лучевой терапии.
5. Комплексная оценка вклада исследуемых неопределенностей в величину и распределение поглощенной дозы.

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

1. Учет геометрических искажений изображений опухоли на МР-снимках позволяет повысить точность планирования дозового распределения при лучевом воздействии.
2. Разработанная математическая модель линейного ускорителя электронов позволяет оценить неучтенную дозу от нейтронов на этапе планирования лучевого лечения на медицинском линейном ускорителе с максимальной энергией тормозных фотонов 20 МэВ, которая составляет до 1,61% в мишени и 2,5% вне поля облучения от суммарной дозы за полный курс лечения, соответственно.
3. Экспериментально измеренные дозовые распределения пучков тормозных фотонов свидетельствуют, что утечки излучения через многолепестковый коллиматор медицинского линейного ускорителя увеличивают дозовую нагрузку на ткани пациента в области геометрической тени по сравнению с рассчитанным планом лечения на 2%.
4. Предложенный комплексный подход к оценке неучтенных доз, возникающих на этапах подготовки, планирования и проведения лучевой терапии на пучках тормозных фотонов с энергией до 20 МэВ позволяет оценить вклад геометрических искажений МР-изображений, вторичных нейтронов и утечек излучения через многолепестковые коллиматоры в величину и распределение дозы, который может достигать 4% от предписанной дозы в мишени.

### **Методология и методы исследования**

В настоящей работе использован комплексный подход, сочетающий экспериментальные исследования и численное моделирование. Изучение неопределённостей, возникающих на этапе подготовки к лечению, проводилось путём анализа геометрических искажений магнитно-резонансных изображений с использованием специально изготовленных фантомов из ABS-пластика. Моделирование рождения вторичных нейтронов и

распределения дозы при работе медицинского линейного ускорителя осуществлялось с использованием пакета GEANT4 версии 11.4.0. Верификация результатов моделирования выполнялась на основании центрально-осевых распределений дозы в зависимости от глубины, экспериментально измеренных на медицинском линейном ускорителе Varian Trilogy (Varian, США) с энергией электронов 20 МэВ, с применением водного фантома и ионизационных камер SNC 350. Исследование утечек дозы через многолепестковые коллиматоры проводилось на ускорителе Varian Halcyon (Varian, США). Экспериментальные результаты сопоставлялись с расчётными данными для количественной оценки влияния выявленных неопределённостей на итоговое распределение дозы.

### **Научная новизна**

1. Впервые проведена комплексная оценка вкладов неучтенных доз, возникающих на этапах лучевой диагностики, планирования и лучевого лечения, в величину и распределение дозы, получаемой пациентом.
2. Впервые выполнена количественная оценка вклада вторичных нейтронов, образующихся при работе медицинского ускорителя с максимальной энергией фотонов 20 МэВ, в эквивалентную дозу, получаемую пациентом.
3. Проведена оценка дозовых вкладов, обусловленных утечками через многолепестковые коллиматоры медицинского линейного ускорителя, с учётом их влияния на облучение тканей за пределами целевого объёма.

### **Практическая значимость работы**

1. Предложен и апробирован метод изготовления фантома на основе модульных конструкций из стандартных элементов для измерения дисторсии МР-снимков в широком диапазоне размеров исследуемых объектов.
2. Применение метода оценки геометрических искажений магнитно-резонансных изображений на основе предложенного фантома позволяет

осуществлять дополнительный контроль качества диагностических данных для планирования лучевого лечения.

3. Использование разработанной компьютерной модели медицинского линейного ускорителя, верифицированной на основании экспериментальных данных, позволяет произвести оценку неучтенной дозовой нагрузки от вторичных нейтронов.

4. Применение комплексного подхода к оценке неучтенных доз, возникающих на этапах диагностики, планирования и проведения лучевого лечения, позволяет учесть совокупное влияние рассматриваемых факторов (включая искажения МР-снимков, неучтенные дозы от нейтронов, утечки излучения через многолепестковые коллиматоры) на итоговое распределение дозы в органах пациента и скорректировать план лечения.

### **Степень достоверности научных результатов**

Достоверность научных результатов обусловлена использованием апробированных методик численного моделирования процессов генерации и распространения вторичных частиц в среде пакета GEANT4 версии 11.4.0, а также экспериментальной верификацией расчётных данных по измерениям центрально-осевых распределений дозы в зависимости от глубины. Достоверность результатов исследований геометрических искажений магнитно-резонансных изображений подтверждена сопоставлением полученных данных с опубликованными результатами, представленными в литературе. Высокая степень воспроизводимости результатов обеспечена использованием сертифицированного медицинского оборудования, апробированных в клинической практике методик измерений и расчётов, а также соответствием применяемых процедур рекомендациям Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ).

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.1 Радиобиология по области исследований: Исследование закономерностей биологического ответа на воздействие ионизирующих излучений; Фундаментальные и прикладные проблемы дозиметрии радиобиологических эффектов; Радиобиология опухолей, основы лучевой терапии опухолей.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в проведении анализа литературных источников, участии в постановке задач и формулировании целей исследования, участии в постановке и проведении экспериментов (общее количество проведенных экспериментов – 31). Автором выполнена разработка модели медицинского ускорителя и проведение модельных расчетов с использованием программного кода GEANT4, обработка экспериментальных данных, оценка неопределённостей на различных этапах лучевой терапии и их влияния на риск развития вторичных онкологических заболеваний. Личный вклад автора в совместных публикациях основополагающий.

### **Апробация работы**

Основные результаты и положения работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных научных конференциях, конгрессах, форумах и школах, таких как «VIII Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, Россия, 13-15 февраля 2025), Ломоносовские чтения (Москва, Россия, 2023, 2024, 2025), I и II Международные молодежные научные форумы «РадМед» (Москва, Россия, 2024, 2025), Семинар памяти профессора Б.С. Ишханова (Москва, Россия, 2024), LXXI, LXXII, LXXIV и LXXV международные конференции ЯДРО-2021, 2022, 2024, 2025 (Москва, Дубна, Санкт-Петербург, Россия, 2021, 2022,

2024, 2025), XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2021» (Москва, Россия, 2021).

### **Публикации**

Основные материалы работы отражены в 6 статьях общим объемом 6,57 п.л. в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в МГУ имени М.В. Ломоносова по специальности и отрасли науки.

### **Структура и объем диссертации**

Материалы диссертации изложены на 113 страницах. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 25 рисунков и 16 таблиц. Список литературы содержит 245 наименований.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Физические причины отдаленных последствий лучевого лечения

#### *Физические методы лечения онкологических заболеваний*

История возникновения медицинской физики напрямую связана с внедрением физических методов в диагностику и лечение заболеваний. Ключевым этапом стало открытие рентгеновского излучения Вильгельмом Рентгеном в 1895 году, что стало первой возможностью неинвазивной визуализации внутренних органов человека [27]. Уже в 1896 году Эмиль Груббе провёл первую в мире процедуру лучевой терапии у пациента с неоперабельной опухолью молочной железы [28]. Практически одновременно в Европе радиация начала использоваться для терапии злокачественных новообразований благодаря исследованиям супругов Кюри, открывших полоний и радий [29]. К началу XX века в медицинской практике появились первые попытки использовать радиоактивные изотопы для лечения и диагностики пациентов [30]. Открытие рентгеновского излучения и последующие физические открытия в области радиоактивности, заложили фундамент физики взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, что определило возможности диагностики и лечения пациентов без оперативного вмешательства. Дальнейшее развитие технологий визуализации строилось на физическом моделировании процессов прохождения, рассеяния и поглощения квантов в различных биологических средах.

Первые клинические попытки использования рентгеновского излучения и радиоактивных веществ сопровождались высокой частотой осложнений из-за недостаточного понимания биологического действия ионизирующего излучения и отсутствия контроля доставки дозы и планирования дозовых распределений [8, 9, 10, 11]. К концу XIX века были зафиксированы многочисленные случаи лучевых ожогов и дерматитов у персонала радиотерапевтических установок, не использовавших достаточную защиту от

ионизирующих излучений [31,32]. В обзоре [33] описано более 80 случаев ожогов у радиологов, большинство из которых случилось в 1896–1897 гг. К началу XX века были зарегистрированы случаи лучевых ожогов, некрозов и даже летальных исходов вследствие чрезмерного облучения пациентов [34].

В связи с этим, возникла острая необходимость в разработке физических методов оценки воздействия ионизирующих излучений. Это потребовало привлечения специалистов с физической подготовкой, способных обеспечить точность и безопасность процедур [32].

В 1921 году в клиническую практику впервые были внедрены ионизационные камеры, что позволило контролировать лучевую нагрузку и сделать процедуры более управляемыми и предсказуемыми [33]. Количественные оценки лучевого воздействия были закреплены при введении единицы «рентген» в 1928 году. Дальнейшее введение понятия «доза» и развитие дозиметрии способствовало вхождению медицинских физиков в клинический персонал для расчёта дозовой нагрузки, обеспечения безопасности персонала и контроля качества оборудования [32,35]. Вместе с этим происходило развитие радиационной безопасности: с 1920-х годов вводились первые нормативы ограничения доз для персонала и пациентов [33].

Уже к 1930-м годам началась формирование устойчивая практика интеграции физиков в клинические коллективы, что обеспечило постепенное совершенствование аппаратов, методов дозиметрии и процедур планирования [33,36,37]. В это время началось промышленное производство радиотерапевтического оборудования — кобальтовых пушек и источников для брахитерапии [35]. В 1937 году в Лондоне был создан первый ускоритель для медицинских целей [38]. Первоначальной задачей физиков в медицине было обслуживание оборудования. Позже, физики стали заниматься также оценкой доз и радиационной безопасностью. Расчет доз стал прообразом будущих систем планирования лучевой терапии. Так сформировалась система взаимодействия физиков и врачей в клинике, что заложило организационные и методические основы медицинской физики как самостоятельной научной и

практической области [36]. В результате к середине XX века был заложен фундамент современной концепции «триады» в онкологии, где хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое лечение рассматриваются как взаимодополняющие подходы, а медицинский физик играет ключевую роль в оптимизации, обеспечении безопасности и контроле качества всего терапевтического процесса [33,37].

В таблице 1 представлены основные этапы развития медицинской физики, выделены важные физические достижения и указан вклад медицинских физиков на каждом этапе. Вклад физических исследований определил развитие и диагностики, и терапии в онкологии. Создание рентгеновских, ядерных, компьютерных и МР-методов визуализации обеспечило возможность раннего выявления опухолей, развитие дозиметрии и ускорительных технологий позволило перейти к точной и индивидуализированной лучевой терапии. Физики разработали основы дозового планирования, методы расчёта и контроля распределения энергии, что повысило безопасность и эффективность лучевого лечения новообразований.

*Таблица 1. Ключевые этапы развития радиационной медицинской физики и вклад медицинских физиков на каждом этапе.*

<b>Год(ы)</b>	<b>Событие</b>	<b>Влияние на медицину и клинику</b>
<b>1895</b>	Открытие рентгеновского излучения [1]	Появление лучевой диагностики
<b>1896</b>	Открытие радиоактивности [39]	Появление радионуклидов в медицине
<b>1896</b>	Первое применение рентгенотерапии [40]	Начало терапевтического применения излучения
<b>1898–1902</b>	Открытие полония и радия, радиоактивность [4]	Внедрение изотопов в медицину
<b>1903</b>	Применение радионуклидов для лечения карциномы в России [41]	Появление брахитерапии
<b>1918</b>	Учреждение Государственного рентгенологического и радиологического института [42]	Зарождение российской радиологической школы
<b>1921</b>	Создание первой ионизационной камеры [43]	Появление способа измерения дозы

<b>1922</b>	Получение первого отечественного препарата радия [44]	Начало отечественного производства изотопов
<b>1928</b>	Введение единицы «рентген» [45]	Возникновение дозиметрии в клинической практике
<b>1930-е</b>	Зарождение радиобиологии [46,47]	Описание радиоустойчивости опухолей
<b>1930-е</b>	Появление физиков в клиниках [48,49]	Повышение качества лечения
<b>1934</b>	Фракционирование облучения [49]	Появление норм получения доз
<b>1937</b>	Первый ускоритель электронов для медицинских целей (Лондон) [38]	Появление ускорителей в медицине
<b>1946</b>	Зарождение ядерной медицины [50]	Серийное производство изотопов для медицины
<b>1949</b>	Создание гамма-камеры [51]	Применение изотопов для визуализации
<b>1950</b>	Первый советский медицинский линейный ускоритель электронов [52]	Развитие отечественной медицинской техники
<b>1951</b>	Создание кобальтовых терапевтических установок [53]	Повышение доступности дистанционной лучевой терапии
<b>1954</b>	Первый ускоритель протонов в медицине [54–56]	Внедрение протонной терапии
<b>1960-е</b>	Концепция терапевтического интервала [57]	Увеличение эффективности терапии
<b>1971</b>	Создание Компьютерного томографа (Хаунсфилд) [58,59]	Трехмерная визуализация внутренних органов
<b>1968</b>	Первая установка гамма-нож [60]	Лечение опухолей мозга без хирургического вмешательства
<b>1973</b>	Появление первых МРТ [61,62]	Применение физических и химических МР-технологий
<b>1980-е–1990-е</b>	Возникновение компьютерного дозиметрического планирования [63,64]	Появление индивидуальных планов лучевого лечения
<b>2010-е</b>	Создание отечественных установок ОНИКС и Брахиум	Импортозамещение оборудования
<b>2014</b>	Зарождение FLASH-терапии [65]	Доставка сверхвысоких доз в опухоль

Благодаря развитию физических методов медицинской визуализации, совершенствованию технологий генерации и управления ионизирующим

излучением, а также внедрению дозиметрии в клиническую практику, за последние десятилетия наблюдается существенный рост пятилетней выживаемости онкологических пациентов. В 1930-е годы она редко превышала 5 % [9,66,67]. Так, в ретроспективном исследовании женщин с метастатическим раком молочной железы в Йельском университете [9] показано, что в 1920-е годы пятилетняя выживаемость составляла около 5 %. В хирургическом обзоре по тотальной гастрэктомии при раке желудка [66] отмечено, что пятилетние выжившие встречались лишь как редкие исключения, а большинство пациентов умирало в течение первого–второго года. В исследовании [67] авторы анализируют клинические случаи рака лёгкого и отмечают, что в 1930–1940-х годах пятилетняя выживаемость практически отсутствовала.

Существенный прогресс наступил в 1960-х годах с внедрением линейных ускорителей и появлением первых систем дозиметрического контроля, что позволило повысить точность доставки излучения и минимизировать нецелевое облучение окружающих тканей [68–72]. Средняя пятилетняя выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями увеличилась до 30–40 % [68]. Так, исследование по колоректальному раку в Швеции [72] показало пятилетнюю выживаемость около 40 %. В США выживаемость при раке молочной железы выросла до 35 %, что связывали с улучшением методов диагностики и лечения [71]. Тем не менее, по ряду локализаций злокачественных опухолей этот показатель оставался существенно ниже среднего. Пятилетняя выживаемость при раке лёгкого в США в 1960–1963 годах составляла 12,2 % [69]. Несмотря на развитие физических методов в онкологии, показатели выживаемости при ряде опухолей оставались низкими. Так, например, для рака поджелудочной железы в США в 1975–1977 годах пятилетняя выживаемость была на уровне 2 % [70].

К 2010–2020-м годам совершенствование физических методов диагностики и терапии продолжалось. Массово внедрялись компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), системы

планирования лучевой терапии (СПЛТ). Активно развивались конформная (3D-КЛТ), модулированная по интенсивности (ЛТМИ) и объёмно-модулированная (ОМЛТ) лучевая терапия на современных ускорителях. Внедрение комплексных физических моделей расчёта дозы, развитие химио- и таргетной терапии обеспечили рост средней пятилетней выживаемости при онкологических заболеваниях до 70 %. [10,11,73–77]. Особенно значительное улучшение отмечается при раке молочной железы, где показатель превысил 90 % в развитых странах [73]. При раке простаты в США пятилетняя выживаемость поднялась выше 95 %, благодаря распространению ПСА-скрининга [10]. В исследовании [74] было указано, что показатели по раку толстой кишки в развитых странах стабилизировались на уровне 65–70 %, отражая значительные успехи в ранней диагностике и хирургическом лечении. Результаты исследования [75] показывают, что выживаемость при остром лимфобластном лейкозе у детей превысила 90 % в странах Западной Европы и Северной Америки. В то же время, согласно данным исследования [76], по раку лёгкого выживаемость выросла до 20–25 % за счёт новых таргетных и иммунотерапевтических подходов. В исследовании [77] существенное улучшение зафиксировано также для рака яичников: пятилетняя выживаемость увеличилась с 20 % в 1960-х до 45–50 % в настоящее время.

За последние сто лет показатели пятилетней выживаемости при большинстве злокачественных опухолей значительно выросли [11,78–85]. Особенно заметный прогресс отмечается при раке молочной железы [11,78], колоректальном раке [78], лимфоме Ходжкина [83], остром лимфобластном лейкозе у детей [84] и раке яичка [85]. Это связано с развитием физических методов диагностики и лечения. Важную роль сыграли новые технологии визуализации, точное планирование лучевой терапии и совершенствование контроля дозы. Также большое значение имело внедрение эффективных методов скрининга [82]. При ряде опухолей, например, при раке лёгкого [80,86] и поджелудочной железы [87], улучшения менее выражены. Это связано с физическими и технологическими ограничениями современных

методов. Таким образом, развитие физических технологий напрямую влияет на рост выживаемости онкологических пациентов [11,80].

Сводные данные о статистике выживаемости по разным локализациям онкологических заболеваний представлены в Приложении в таблице 1.

### ***Закономерности развития отдаленных последствий***

Существенный рост выживаемости пациентов привёл к тому, что стало возможным фиксировать отдалённые последствия лечения спустя несколько лет после завершения терапии [88]. Это связано с тем, что недооблучение области первичной опухоли приводит к рецидивам [89,90], а переоблучение — к развитию радиационно-индуцированных опухолей [91]. В работе [92] показано, что доля вызванных переоблучением заболеваний увеличилась с 9 % в 1975–1979 годах до 20 % в 2005–2009 годах. Поэтому требования к точности лучевой терапии значительно повысились.

Изучение радиационно-индуцированных злокачественных новообразований началось после наблюдений за лицами, пережившими атомные взрывы в Хиросиме и Нагасаки [93–96]. В этих исследованиях риск оценивают по двум ключевым показателям: относительному ( $ERR^2$ ) и абсолютному ( $EAR^3$ ) избыточному риску. Первый отражает, насколько часто опухоли встречаются у облучённой группы населения по сравнению с необлучённой, второй — насколько увеличивается число случаев заболевания в подвергшейся облучению группе. В исследованиях [93,94,96] показано, что однократное облучение дозой 1 Гр населения в возрасте около 30 лет приводит к увеличению относительного избыточного риска развития злокачественных новообразований на 20-47 % у мужчин и 58-64 % у женщин. В работе [93] показано, что с увеличением возраста в момент облучения избыточный абсолютный риск снижается.

---

<sup>2</sup> Статистическая величина, которая отражает, на сколько процентов возрастает заболеваемость у облучённой группы населения по сравнению с необлучённой.

<sup>3</sup> Статистическая величина, показывающая насколько увеличивается число случаев заболевания у представителей облучённой группы в сравнении с необлучённой.

Эти подходы стали применяться и для оценки рисков, связанных с проведением лучевой терапии у пациентов. Использование крупнейших международных баз данных, таких как NCDB<sup>4</sup> и SEER<sup>5</sup> (США), позволило выявить статистические закономерности возникновения вторичных опухолей после лечения.

Риск зависит как от вида излучения (фотоны или протоны), так и от выбранного метода доставки дозы. В исследованиях [97–99] проводилось сравнение рисков при лучевой терапии с использованием протонов и фотонов. По данным анализа [97], лечение протонами связано с втрое меньшей вероятностью вторичных заболеваний по сравнению с фотонной лучевой терапией с модуляцией интенсивности. Это согласуется с расчетами [98]: риск для протонной терапии составляет 26–39% по сравнению с лучевой терапией фотонами. При этом расчётные сравнения показывают, что при сканирующем протонном пучке риск может быть ниже и составлять около 16% от риска при трехмерной конформной лучевой терапии на фотонах [99].

Ряд исследований не подтверждает преимущества протонов. В исследовании [100] при сравнении протонной терапии с пассивным рассеянием и лучевой терапии фотонами существенной разницы по суммарному риску не показано. В исследовании [101] статистически значимого отличия между протонной и фотонной терапией также не получено. Это подчёркивает, что риск развития определяется не только выбором частиц, но и конкретной техникой облучения, предписанной дозой и вкладом рассеянного излучения [98,99].

Частота развития вторичных новообразований также зависит от других факторов, включая возраст, пол, а также использование химиотерапии в

---

<sup>4</sup> NCDB (National Cancer Database) — национальная база данных по онкологическим заболеваниям, формируемая Американским колледжем хирургов совместно с Американским онкологическим обществом. Содержит клинические данные о более чем 34 миллионах случаев рака, зарегистрированных с 1989 года на базе информации из более 1 500 аккредитованных центров США.

<sup>5</sup> SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) — программа эпидемиологического надзора Национального института рака США, ведущая регистрацию случаев онкологических заболеваний с 1973 года. Включает данные о демографии, лечении и исходах более 10 миллионов пациентов, охватывая до 34% населения США.

сочетании с лучевым воздействием [102–105]. Согласно данным исследования [102] из 14 тысяч пациентов, переживших онкологические заболевания в детстве, у 9% было зарегистрировано развитие вторичного заболевания в течение 30-летнего периода наблюдения. Более высокие риски отмечались у детей младше 10 лет на момент первичного лечения, а также при сочетании лучевой терапии с химиотерапией. Проходившие лучевое лечение в детском возрасте имеют в 3,4 раза большие риски развития онкологии к 50 годам [103]

В работе [104] показано, что риск развития вторичных заболеваний у женщин значительно выше, чем у мужчин. Более высокие риски у женщин связаны с большей чувствительностью тканей молочной и щитовидной железы к облучению. Риск развития вторичных заболеваний у девушек после лучевого лечения органов грудной клетки в раннем возрасте превышает показатели сверстников в 20-55 раз. В этой же работе показано: у женщин, подвергшихся облучению головы и шеи, риск заболеваний щитовидной железы возрастает в 53 раза; тогда как у мужчин риск повышается только в 5-15 раз.

Необходимо учитывать, что сама лучевая терапия во многих случаях является жизненно необходимой и значительно повышает шансы на излечение или стойкую ремиссию у пациентов с злокачественными опухолями [106–109].

Сводные данные по исследованиям вторичного канцерогенеза в зависимости от различных параметров представлены в Приложении в таблице 2. Представленные данные показывают необходимость дальнейшего развития физических методов планирования, совершенствования технологий облучения и индивидуализации лечения для снижения отдалённых рисков и повышения безопасности онкологической помощи.

## 1.2. Физические причины неопределённостей на разных этапах лучевой терапии

### *Неопределенности на этапе диагностики пациента*

**Компьютерная томография.** Компьютерная томография применяется для диагностики и планирования лучевой терапии. Она также используется для контроля положения тела пациента при проведении каждого облучения. От качества КТ-снимков зависит точность и эффективность лечения пациента. В связи с этим важно учитывать ошибки, возникающие при получении и использовании томографических данных.

Современные алгоритмы реконструкции изображения делят на аналитические и итерационные. Аналитические методы представляют собой решение задачи об обращении интегрального преобразования. Большая часть из них сводится к вычислению интегральных уравнений или преобразования Фурье с использованием численных методов и приближений. К таким методам относятся методы обратного проецирования с одномерной или двумерной фильтрацией, метод Абеля и метод Фурье-синтеза [110,111].

Аналитические методы чувствительны к полноте измеренных данных. Например, в работе [112] показано, что при использовании метода фильтрованной обратной проекции с неполным набором измерений на изображении неизбежно возникают артефакты в виде полос. В исследовании [113] показано, что неоднородность энергии фотонов в рентгеновском пучке не учитывается аналитическими методами, что приводит к затемнению центра и возникновению полос между плотными включениями.

Итерационные методы реконструкции (ART [114], SIRT [115], а также MBIR [116]) также называют алгебраическими. В основе реконструкции в них лежит принцип матричного решения систем линейных уравнений. Эти методы используют некоторое начальное приближение и в течение некоторого числа итераций уменьшают расхождение между рассчитанными и измеренными данными. Это позволяет учесть индивидуальные особенности пациента [117],

рассеяние при прохождении излучения через вещество [118], а также полихроматичность спектра излучения, но требует использования больших вычислительных мощностей.

Современные КТ-сканеры работают в спиральной или конусно-лучевой геометрии измерений. При спиральной томографии движение стола и вращение рентгеновской трубки обеспечивают полный набор проекций и полный охват исследуемого объема. При конусно-лучевых измерениях угол обзора ограничен, а часть информации об объекте может быть недоступна. По этой причине на КТ-снимках возникают артефакты и систематические ошибки определения электронной плотности. В исследовании [119] показано, что такие отклонения достигают ~150 HU на периферии и до 200 HU в областях рядом с неоднородностями.

Неоднородность энергий фотонов в рентгеновском пучке приводит к эффекту, называемому «упрочнением». При прохождении через тело фотоны с меньшими энергиями рассеиваются и поглощаются сильнее. В результате спектр излучения смещается в сторону более высоких энергий. Это приводит к ошибкам определения чисел Хаунсфилда в плотных структурах. В исследовании [120] при изменении напряжения на рентгеновской трубке от 100 кВ до 140 кВ в высокоплотных материалах обнаружены смещения чисел Хаунсфилда до ~300 HU. Показано, что такие смещения приводят к ошибкам распределения дозы до 4% при планировании лучевого лечения.

В протонной терапии погрешности определения чисел Хаунсфилда на КТ-снимках приводят к ошибкам расчета тормозной способности и пробега протонов [121]. В исследовании [122] приводится оценка таких ошибок. Показано, что каждый сантиметр кости на пути пучка приводит к увеличению ошибки на 1,6 мм.

Металлические импланты приводят к большему рассеянию и значительно искажают изображение. Вблизи имплантов значения чисел Хаунсфилда могут быть завышены в несколько раз [123]. Это приводит к искажению контуров исследуемых объектов и ошибкам при расчёте дозы. В

исследовании [124] показано, что титановые фиксаторы позвоночника приводят к ошибкам, превышающим 500 HU. В работах [125,126] показано, что алгоритмы подавления артефактов и использование двухэнергетической КТ уменьшают погрешности, но полностью их не устраняют.

В обзоре [127] показано, что шум и пространственное разрешение КТ-снимков оказывают влияние на точность оконтуривания мишени. Так при проведении сканирования с низкими дозами или с увеличенной толщиной среза границы объектов на снимках становятся менее четкими. Так, в работе [128] показано, что при увеличении толщины среза с 2 до 5 мм ошибка в метриках мишени может достигать 10-12%. Это связано с усреднением плотностей тканей в одном вокселе, в результате чего тонкие границы объектов и небольшие структуры могут теряться при реконструкции.

Несмотря на широкое применение компьютерной томографии, ее использование сопряжено с повышением рисков развития вторичных заболеваний. Одна процедура КТ обычно даёт дополнительную дозу 10–30 мГр [129]. При множественных обследованиях, проводимых для наблюдения или повторного планирования, суммарная доза может достигать 100–250 мГр [130,131]. В работе [132] показано, что частое применение КТ, например, при наблюдении пациентов с ранним раком желудка, увеличивает риск опухолевой трансформации клеток. В исследовании [133] показано, что у пациентов с различными злокачественными опухолями рост числа обследований на КТ, привел к возрастанию риска возникновения вторичных заболеваний на 15%.

**Эмиссионная томография.** Для повышения точности диагностики, уточнения стадий заболевания и подготовки к лучевой терапии применяются эмиссионные методы томографии. Они используются для уточнения границ мишени и для оценки функционального состояния опухоли и отдельных органов перед планированием облучения [134]. Эмиссионная томография не визуализирует ткани, в которых не накапливает вводимый радиоактивный препарат. Поэтому функциональные данные совмещают с КТ- или МР-

снимками, которые задают анатомические границы и геометрию для планирования [135].

Точность эмиссионной визуализации зависит от устойчивости реконструкции изображения. Число регистрируемых детектором событий конечно, поэтому колебания отсчетов неизбежны [136]. При низкой активности введенного препарата уменьшается число регистрируемых событий. В исследовании [137] показано, что это приводит к заметному изменению численных значений на ПЭТ снимках без изменений состояния органа. Авторы работы [138] приходят к выводу, что разброс может достигать 39%. Это может быть причиной неопределенностей определения границ мишени при оконтуривании опухоли.

Число зарегистрированных событий определяется активностью введенного препарата и временем исследования, поэтому изменение протокола сканирования приводит к изменению уровня шума и видимости очагов [136]. В работе [139] при времени сканирования одного положения стола ~1 минуты качество и устойчивость снимка снижалась. В то же время, при увеличении времени сканирования до 2 минут на одно положение, устойчивость достигала плато. Этим обусловлена необходимость тщательного контроля протокола сканирования при проведении лучевой терапии.

В работах [140,141] было выявлено, что ограничение пространственного разрешения снимков приводит к сглаживанию распределения активности и систематическому занижению чисел в малых очагах. Такое сглаживание приводит к смещению границы вглубь очага или изменению границ при повторной реконструкции. Согласно данным исследований [141,142] при проведении ОФЭКТ-исследований наличие коллиматора и коррекций дополнительно ограничивает точность визуализации. Погрешность определения активности в клинических условиях может достигать порядка 15%. При планировании лучевого лечения размеры очагов могут быть недооценены. Это может привести к их недооблучению и снижению эффективности лечения.

При проведении эмиссионного исследования важен корректный учёт ослабления излучения в тканях. Учет ослабления основан на данных компьютерной томографии. Необходимо точное совпадение КТ с данными эмиссионной томографии [141,142]. Авторы работы [143] указывают, что при проведении исследований грудной клетки КТ-снимки и эмиссионные данные часто соответствуют разным фазам дыхания. Для лёгочных очагов описаны изменения эмиссионных данных до 30%. В работах [144,145] для печени и области диафрагмы показано, что из-за таких несовпадений возникают артефакты совмещения. Авторами подчеркивается, что ни один протокол не гарантирует идеального совпадения.

Применение данных методов повышает точность, но сопряжено с ростом дозовой нагрузки и риском вторичного канцерогенеза. Одна процедура обычно создаёт дополнительную дозовую нагрузку 10–20 мГр [146]. При серийных исследованиях доза накапливается. В исследовании [147] показана необходимость минимизации дополнительных диагностических процедур. В то же время, применение ОФЭКТ/КТ после лечения позволяет сократить количество дополнительных исследований примерно у 20% пациентов и может уменьшить вероятность риска рецидива у 6,4% пациентов [148].

Исследования [149–152] показали, что при использовании ПЭТ и ОФЭКТ возраст пациентов и тип заболевания влияют на вероятность возникновения вторичных онкологических заболеваний. В исследовании [153] показано, что данные исследования подвержены ложноположительным результатам. С таким исходом сталкиваются 20–40% пациентов [154]. Это приводит к необходимости проведения дополнительных обследований и увеличению лучевой нагрузки. Повторные исследования могут добавлять десятки мГр, а в отдельных случаях — до 50–100 мГр дополнительной дозы [155,156].

**Магнитно-резонансная томография.** Планирование и проведение лучевого лечения требуют точной визуализации тканей пациента. В то время как на КТ-снимках достаточно точно визуализируются кости и плотные ткани организма, на магнитно-резонансных изображениях контрастно отображаются

мягкие ткани. Использование МР-снимков при планировании повышает точность определения границ мишени и органов риска для ряда локализаций. В то же время магнитно-резонансная томография подвержена геометрическим искажениям и ошибкам определения интенсивности. Они приводят к смещению контуров, ошибкам определения объемов органов. Хотя использование МРТ не связано с воздействием ионизирующего излучения на пациента, перечисленные ошибки могут приводить к перераспределению дозы с мишени на окружающие ткани.

Наиболее критические ошибки МРТ в контексте лучевой терапии связаны с геометрическими искажениями, называемыми дисторсией. Они возникают из-за нелинейности градиентов, неоднородности основного поля и различий магнитной восприимчивости тканей, и растут по мере удаления от изоцентра [157]. В исследовании [22] показано, что даже после коррекции дисторсии МР-снимков остаётся остаточное искажение порядка 0,5 мм в центральной области. На удалении более 5 см от центра однородности магнитного поля остаются отклонения больше 1 мм. В многоцентровом анализе [158] при рассмотрении различных последовательностей сканирования уровни искажений заметно различаются для разных зон тела пациента. Для головы-шеи и таза значения доходят примерно до 4 мм, тогда как для брюшной полости лежат ниже.

Величина искажений зависит от режима сканирования. В исследовании [159] для диффузионных режимов сканирования головы и шеи в среднем наблюдались смещения порядка 3,1 мм для стандартного быстрого режима. При модифицированных схемах сканирования наблюдались меньшие смещения, достигающие ~1,5–1,8 мм в центральной области. В работе [158] для тех же задач показано, что увеличение полосы приёма по частоте уменьшает долю смещений, превышающих 2 мм. В то же время это приводит к снижению отношения сигнал/шум и требует компромисса по параметрам протокола.

Отдельная группа ошибок связана не с геометрией, а с неоднородностью яркости изображения. Она возникает из-за особенностей радиочастотного поля и приёмных катушек. В результате таких ошибок фон и контраст могут различаться в разных частях одного и того же объёма. Авторами исследования [160] для T2-взвешенных изображений предстательной железы показано, что коррекция неоднородности уменьшает влияние «провалов» яркости на анализ снимков.

Использование МР-снимков при планировании требует совмещения с КТ и переноса контуров в систему планирования. В исследовании [161] на примере стереотаксической радиотерапии мозга устанавливаются требования к точности совмещения на уровне 1–2 мм. В исследовании [162] на примере предстательной железы отмечено, что точность совмещения КТ и МРТ ограничена примерно 2–3 мм. Погрешности совмещения приводят к систематической ошибке при планировании лучевого лечения.

Отдельно выделяют ситуации, где МРТ используется как основной метод визуализации для расчёта дозы и контроля подведения. В таких случаях требуется синтетическая КТ для задания электронных плотностей. Обзор [163] показывает, что погрешность расчёта дозы для лучевой терапии на пучках фотонов достигает несколько процентов.

Наличие металла в исследуемой области создаёт на МР-изображении выраженные артефакты, включая провалы сигнала и геометрические искажения. Видимые границы тканей смещаются, что снижает точность оконтуривания органов [164]. Для уменьшения таких артефактов применяют специализированные режимы и параметры съёмки. Пример применения таких последовательностей предложен в работе [165] для стоматологических имплантов.

Отдельно от качества МР-изображения, в системах МР-управляемой лучевой терапии (MR-Linac) магнитное поле действует во время облучения и меняет поведение вторичных электронов [166]. Из-за этого на границах «воздух–ткань» возникают локальные скачки дозы за счёт возврата электронов

в ткань. Для области околоносовых пазух в работе [167] описаны дополнительные дозы, достигающие десятков процентов. Это требует отдельной проверки расчёта дозы и критериев приёма плана.

### ***Неопределённости при планировании лучевой терапии***

На этапе планирования рассчитывают дозовые распределения, задают допустимые нагрузки для органов риска и заранее оценивают вероятность осложнений, выбирая обоснованный компромисс между надёжным покрытием опухоли и защитой окружающих тканей [13,168–170].

Исторически планирование проводилось вручную. Медицинский физик подбирает оптимальные углы облучения. Для оценки дозовых распределений использовались изодозовые атласы для заданной энергии и размера поля. Семейства изодозовых кривых переносились на рентгеновские снимки пациента в двух проекциях. Для выравнивания распределений подбирались свинцовые блоки или клинья [171,172]. Глубинное распределение дозы и профили пучка измерялись в водных фантомах, а суммарный вклад нескольких полей оценивали по отдельным точкам или секторно, с использованием метода Кларксона. Это позволяло учесть рассеяние при сложных апертурах [173]. Неоднородности тканей компенсировались приблизительно через расчет водозэквивалентных толщин. Это было причиной систематических ошибок при планировании, особенно при использовании малых полей и рядом с полостями [174–176].

Первые компьютерные системы планирования воспроизводили знакомую «ручную» механику: система формировала изодозы для заданной геометрии на основании справочных данных и моделей установки [171]. С внедрением КТ планирование стало более точным. Томографические данные позволили проводить расчеты в трехмерной компьютерной модели пациента. Информация об электронных плотностях тканей пациента из томограмм позволила улучшить учёт неоднородностей и снизило долю эмпирики [177].

Для ЛТМИ оптимизация планирования стала обратной. Медицинский физик задает условия и ограничения для мишени и органов риска, а система планирования подбирает углы, веса и определяет оптимальное положение лепестков коллиматора [170]. Те же принципы распространяются на ОМЛТ. Вместо набора статических полей формируется непрерывная дуга, а система одновременно определяет траекторию, скорость и положение коллиматоров. Это позволяет обеспечить сопоставимое качество лечения при заметном сокращении времени облучения пациента [178]. В таблице 2 приведены основные этапы развития систем планирования лучевого лечения.

*Таблица 2. Основные этапы развития систем планирования  
лучевого лечения*

<b>Планирование</b>	<b>Геометрия и данные</b>	<b>Алгоритмы расчета дозы</b>	<b>Клинические возможности</b>	<b>Типичные уязвимости</b>
Докомпьютерное (атласы)	Рентген в 2 проекциях, контуры на кальке, изодозовые атласы	Табличные зависимости, суммирование вкладов	Крупные однородные поля	Грубый учёт неоднородностей; ошибки в малых полях [173,179]
2D-КЛТ	Отдельные КТ-срезы, проекционная геометрия	Простые «карандашные» модели	Базовая конформность в отдельных сечениях	Чувствительность к неоднородностям и краям поля [175]
3D-КЛТ	Полный набор КТ-срезов, 3D-воксели	Суммирование полей с учётом плотностей	Трёхмерная конформная терапия, начальные ограничения по кривым «доза–объём»	Ограниченная гибкость в сложной анатомии [180]
ЛТМИ (обратное планирование)	Полная 3D, учёт положения лепестков МЛК	Свёртка–суперпозиция	Высокая конформность при контроле органов риска	Недоучёт периферийной дозы; повышенные требования к верификации плана [170]
ОМЛТ (дуговая модуляция)	Непрерывные дуги	Свёртка–суперпозиция	Сложные планы за клиническое время	Мелкие сегменты; усиленная верификация [178]

Планирование	Геометрия и данные	Алгоритмы расчета дозы	Клинические возможности	Типичные уязвимости
Планирование с интеграцией переноса	3D/4D	Численное решение уравнения переноса излучения; метод Монте-Карло	Точные пересчёты критических зон	Ресурсоёмкость и строгие калибровки [181,182]

При планировании числа Хаунсфилда с КТ-изображения переводят в электронную плотность по калибровочной кривой. Любой сдвиг кривой меняет рассчитанную дозу. Сдвигаются гистограммы «доза–объём» для мишени и для органов. В клинике у «костных» вставок отмечали сдвиги до примерно 260 HU при смене протокола и эталонов. Это приводило к ощутимым различиям доз в плотных тканях. Регулярная верификация таблиц пересчёта уменьшает систематическую составляющую. Игнорирование проверки искажает оценку риска осложнений даже при малых процентах по дозе [183,184]. Двухэнергетическая томография улучшает оценку электронной плотности и тормозной способности, в результате чего ошибка уменьшается. В исследованиях [185,186] показано, что гистограммы «доза–объём» становятся стабильнее между днями и протоколами.

Алгоритм расчёта дозы определяет величину возможной ошибки. Простые модели «карандашного пучка» плохо учитывают неоднородности и размеры малых полей. В исследовании [176] на лёгочном фантоме при энергии 18 МэВ и поле  $2 \times 2$  см<sup>2</sup> расхождение с измерением достигало 32% в среднем и 39% максимально. Более сложные методы, такие как свёртка–суперпозиция и метод Монте-Карло, удерживали расхождение около 2%.

В исследовании [187] при пересчётах планов лечения для легких переход от простой модели снижал минимальную, среднюю и максимальную дозу в планируемом объёме мишени на 13%, 8% и 6% соответственно. Это означало риск недооблучения, который раньше скрывался завышением дозы.

Различия сохраняются и между современными методами. Семейство Acuros XB даёт более низкую дозу в мишени лёгких по сравнению с

аналитическим анизотропным алгоритмом. Это меняет расчётную вероятность контроля и риск осложнений [188]. Важно и то, как определяется «тип дозы». Расчёт дозы в среде и в воде приводит к изменениям гистограмм для мишеней и органов. В клинических когортах эти различия были значимы и различались от пациента к пациенту [189].

Размер вокселей для расчета дозы ограничивает видимое пространственное разрешение. В исследовании [190] показано, что для стереотаксического лечения сетка крупнее 2 мм приводит к систематическому снижению дозы в спинном мозге. Авторы рекомендуют использовать размер вокселя 1–1,5 мм, особенно при малых мишенях. В исследованиях [191,192] с расчетом методом Монте-Карло показано, что шум порядка 0,5–1% в вокселе приводит к ошибке расчета распределения дозы в мишени около одного процента.

Оптимизация плана задаёт компромисс между покрытием мишени и ограничениями для органов риска. Этот компромисс задают критерии оптимизации и их веса. В исследовании [193] показана связь сложности дуговых планов с результатами контрольных измерений и с точностью движения лепестков многолепесткового коллиматора. Показано, что изменение весов приводит к изменению формы распределения дозы и увеличивает градиенты дозы. При усложнении плана возрастает чувствительность плана к небольшим отклонениям при доставке.

При планировании лучевой терапии неучтенные дозы возникают также из-за вторичных частиц, которые не учитываются при планировании. Вторичные нейтроны возникают выше порога фотоядерных реакций (10 МэВ). В исследовании [194] производилась экспериментальная оценка спектров вторичных нейтронов, возникающих при работе медицинских линейных ускорителей электронов. Средняя энергия нейтронов, определённая по восстановленному спектру, составила 0,89 МэВ при энергии пучка электронов 20 МэВ. В работах [195,196] показано, что вклад нейтронов в дозу, особенно при высоких энергиях, существенно увеличивает риск возникновения

вторичных опухолей, а суммарная дополнительная доза при фракционированном облучении может превышать дозу одной фракции. Кроме того, неопределённости, связанные с оборудованием и состоянием пациента, приводят к увеличению неучтенной дозы в мишени на 5% [197,198].

### ***Неопределенности при доставке дозы***

На этапе проведения лучевого лечения установка должна воспроизвести расчётное распределение. Любая погрешность в механике, дозиметрии или навигации превращается в сдвиг изодоз, изменение дозы вне поля и отклонение клинических исходов. Ниже перечислены эти погрешности, их размеры и то, как они меняют покрытие цели и нагрузки на органы риска.

Терапия на кобальтовых установках основывалась на использовании изотопов  $^{60}\text{Co}$ , формирующих пучки гамма-излучения с фиксированным спектром. Размер поля облучения задавался диафрагмами. Для корректного размещения пациента использовался рентгенологический контроль. Индивидуальное экранирование выполняли литым легкоплавким сплавом на основе висмута — церробендом (сплав Липовица) [199], отливая блоки по шаблонам с симулятора или портальных снимков [200]. Применимость и физические свойства данного сплава широко исследованы экспериментально, особенно в контексте взаимодействия с высокоэнергетичными фотонами [201,202]. Для формирования наклонных изодоз использовали клиновидные фильтры. Из-за радиационного распада источника выход со временем снижался, поэтому продолжительность сеанса и параметры пучка регулярно пересчитывали по текущим дозиметрическим измерениям [203].

Современный медицинский линейный ускоритель включает электронную пушку, СВЧ-генератор и ускоряющую структуру сантиметрового диапазона частот (обычно S-диапазон  $\sim 3$  ГГц), систему фокусировки и изгиба пучка, поворотный магнит и головку, где формируется и контролируется терапевтический пучок [204]. Электроны эмитируются катодом в результате термоэлектронной эмиссии [205] и ускоряются в волноводе стоячей или

бегущей волной [206,207]. Пучок ускоренных электронов попадает в магнитное поле, где происходит разворот пучка на 270 градусов [208]. Это позволяет отсеять частицы с энергиями, далекими от средних, и сфокусировать пучок перед выводом в головку ускорителя [209].

Пучок электронов после ускорения коллимируется в головке медицинского линейного ускорителя. Для получения пучка фотонов используется тормозная мишень, представляющая собой, как правило, вольфрамовую пластину с медным напылением [210]. Пучок ускоренных электронов сталкивается с мишенью, в результате чего возникает тормозное излучение [211]. Спектр излучения немонахроматический, максимальная энергия фотонов равна энергии электронов. Полученное излучение ограничивается первичным коллиматором, изготавливаемым из тяжелых элементов [212]. Это позволяет избежать рассеяния пучка на большие углы и избежать утечки частиц. Для выравнивания интенсивности пучка по ширине используется сглаживающий фильтр, который сильнее ослабляет центральную часть пучка [213]. В режимах без сглаживающего фильтра (FFF, flattening filter free) фильтр удаляют, что позволяет повысить мощность дозы и снизить дозу на периферии [214]. Для оценки дозиметрических характеристик пучка используются мониторинговые ионизационные камеры [215].

Форма выходного пучка задается вторичными диафрагмами и многолепестковым коллиматором [213]. Вторичные диафрагмы также называют шторками или челюстями. Они представляют собой две пары подвижных вольфрамовых пластин,двигающихся во взаимно-перпендикулярных направлениях. Шторки формируют прямоугольную апертуру и определяют крутизну спада дозы на краях поля [216]. Использование шторок позволяет ограничить поле излучения прямоугольной формой заданного размера. Для точного совпадения поля с формой опухоли используется многолепестковый коллиматор. Он состоит из набора индивидуально управляемых листов шириной 5–10 мм – лепестков. Каждый лепесток может двигаться независимо, что позволяет воссоздать форму

опухоли с высокой точностью для статического облучения и при движении ускорителя [26].

Несовпадение расчётной модели и реальной головки ускорителя даёт вклад неучтенной дозы в поле и вне поля. В работе [217] показано, что при размерах поля  $10 \times 10$  см вклад может достигать 92–97%. К нему добавляются доли от первичного коллиматора 0,6–3,4% и от сглаживающего фильтра 0,6–4,5%. У поверхности заметна электронная примесь 5,7–11%. На глубине максимума остаётся 0,16–2,5%. Малые расхождения в моделировании этих элементов меняют профиль, выход и периферическую дозу. Изодозные поверхности смещаются на миллиметры. Нежелательная нагрузка на соседние ткани растёт. В исследовании [218] показано, что режим без сглаживающего фильтра уменьшает утечки из головки примерно на 52% для 6 МэВ и на 65% для 10 МэВ. На расстоянии около 20 см от края поля периферическая доза снижается на 16–31% в зависимости от методики. Это сокращает суммарную дозу вне цели при сопоставимом покрытии.

На показания мониторной камеры оказывает влияние обратное рассеяние от вторичных коллиматоров. По данным исследований [219,220] при изменении размера и асимметрии поля камера недосчитывает до 2,5% для 6 МэВ и до 4% для 18 МэВ. Если этого не учитывать, крупные или асимметричные сегменты получают недостаточную подачу. Объём цели, получающий не менее 95% дозы, уменьшается на единицы процентов. Ошибка растёт при сложной геометрии полей и может маскироваться общей калибровкой.

Многолепестковый коллиматор создаёт утечки излучения и ошибки в распределении дозы. Через толщину листа проходит около 1% излучения. Между листами протекает больше, до нескольких процентов при неблагоприятной геометрии. Точность позиции листьев обычно лучше 1 мм. Систематический сдвиг на 1 мм в областях с высоким градиентом даёт локальные ошибки 2–5% и смещает изодозы на миллиметры. По данным исследования [221] это может приводить к локальным снижениям дозовой нагрузки и превышениям в

соседних органах риска. В динамических планах добавляются дозовые «хвосты» при открытии и закрытии и ошибки времени включения. Уже субмиллиметровые смещения или сотые доли секунды рассинхронизации снижают покрытие сложных планов. В работе [25] показано, что порог чувствительности различается по типам ошибок: около 0,95 мм для общего сдвига, 0,32 мм для недооткрытия и 0,38 мм для перераскрытия.

Малые поля усиливают зависимость рассеяния от геометрии. Отведение челюстей на 1–2 см от концов апертуры МЛК увеличивает дозы от рассеянных частиц и расширяет полутень. Эффект особенно заметен для полей  $0,5 \times 0,5$ ;  $1 \times 1$ ;  $2 \times 2$  см<sup>2</sup>. В работе [222] показано, что уменьшение поля изменяет дозы в узких критических структурах и повышает риск горячих участков на краях цели. Рекомендации по малым полям подчёркивают чувствительность выходных факторов и профилей к положению челюстей и к типу детектора. Авторами исследования [223] показано, что для самых узких полей ошибки выхода достигают десятков процентов, а ширина полутени меняется на миллиметры. Такие конфигурации требуют отдельной валидации и аккуратного моделирования.

Даже при корректном расчёте дозы движение пациента и погрешности позиционирования меняют покрытие мишени и нагрузку на соседние ткани. В работе [224] подчёркивается, что за один дыхательный цикл толщина ткани на пути пучка изменяется более чем на 1 см почти у четверти пациентов; средние смещения печени и почек составляют около 2 см. Вероятность вызванных этим осложнений колеблется от 3 % до 43 % при одинаковых исходных предположениях, что подчёркивает чувствительность плана к движению. Обзоры [168,169,225] рекомендуют фиксировать эти неопределённости в отчётности и проверять устойчивость планов движению пациента и ошибкам техники, чтобы пороги по кривым «доза–объём» соответствовали реальным клиническим исходам.

В протонной терапии при последовательном сканировании дыхание «перемешивает» дозу. Без мер снижения покрытие падает на проценты за

фракцию при больших амплитудах. По данным исследований [121,226] многократное пересканирование и синхронизация с дыханием возвращают потери к единицам процентов. Дозы органам риска остаются в плановом коридоре. Воздушные прослойки на поверхности и на границе «воздух–ткань» меняют пробег и создают локальные пики. Болюс, плотная укладка и робастные допуски на неоднородности снижают эти эффекты.

В электронной терапии фольги, аппликаторы и расстояние до поверхности задают равномерность поля и полутень. В исследованиях [227] показано, что различия в конструкциях меняют равномерность на проценты и утечки за пределы апертуры. В работе [228] для специализированных электронных коллиматоров утечки через листы составили единицы процентов. Вклад рассеянных электронов от листов на глубине максимума может достигать около 6% для полей  $10 \times 10$  см<sup>2</sup>. Это важно учитывать в расчёте и при регулярном контроле профилей [229].

## Глава 2. Оценка дисторсии магнитно-резонансных изображений

### 2.1. Материалы и методы

Эксперименты по оценке геометрических искажений выполнялись на трёх томографах, установленных в подразделениях Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Используются низкопольная система Tomikon S50 (Bruker, Эттлинген, Германия), а также две системы с магнитным полем 1,5 Тл — Magnetom Avanto и Magnetom Aera (Siemens, Мюнхен, Германия), установленные в Центре рентгенодиагностики Университетской клиники МНОИ МГУ. В таблице 3 приведены технические характеристики данных аппаратов.

*Таблица 3. Технические характеристики использованных МР-сканеров*

	<b>Tomikon S50</b>	<b>Magnetom Avanto</b>	<b>Magnetom Aera</b>
<b>Класс</b>	Клинический	Клинический	Клинический
<b>Магнитное поле</b>	0,5 Тл	1,5 Тл	1,5 Тл
<b>Диаметр апертуры</b>	60 см	60 см	70 см
<b>Градиент</b>	16,7 мТ/м	33 мТ/м	33 мТ/м
<b>Число приёмных каналов</b>	1	18	24
<b>Магнит</b>	Сверхпроводящий	Сверхпроводящий	Сверхпроводящий
<b>Охлаждение</b>	Жидкий Не	Жидкий Не	Жидкий Не
<b>Тип катушки приёмника</b>	Единая система передатчик/приёмник	Отдельный объёмный передатчик; поверхностные массивы приёмников	Отдельный объёмный передатчик; поверхностные массивы приёмников

### Оценка дисторсии с использованием фантома из пробирок

Эксперименты с использованием фантома из пробирок проводились на МР-томографах Tomikon S50 с магнитным полем 0.5 Тл (Bruker, Ettlingen, Germany) и Siemens Magnetom Avanto с магнитным полем 1.5 Тл (Erlangen, Germany). Используемые МР-сканеры и схематическое изображение систем координат, связанных с ними, представлены на рис. 1.



Рис. 1. МР-томографы а) Tomikon S50, б) Siemens Magnetom Avanto

Экспериментальные снимки представляли собой T1-взвешенные изображения, полученные с использованием спин-эхо импульсной последовательности. Поле обзора (FOV) составило 300 мм, использовалась толщина среза 3 мм. Параметры сканирования представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Параметры МР-сканирования

Характеристика	SIEMENS Magnetom Avanto	Bruker Tomikon S50
Последовательность	T1 Spin Echo, coronal	MSSE_TOMO
FOV, мм	300	150 × 150
Размер матрицы, пикс.	512 × 512	512 × 512
Pixel Spacing, мм	0,586 × 0,586	0,29 × 0,29
Толщина среза, мм	10	10
TR, мс	500	300

Характеристика	SIEMENS Magnetom Avanto	Bruker Tomikon S50
TE, мс	15	15
Flip Angle, °	90	0

Для проведения эксперимента был использован фантом с простой геометрией, состоящий из поликарбонатных пробирок с водой, закрепленных на пластиковой подставке, изготовленной методом 3D-печати из ABS-пластика. Изображение фантома представлено на рис. 2. Параметры фантома указаны в Таблице 5.



*Рис. 2. Фантом для исследования геометрических искажений, связанных с неоднородностью поля*

Данный фантом был выбран в связи с возможностью наполнения водой, которая хорошо визуализируется при МР-сканировании и заранее известными геометрическими размерами, что позволило рассчитать отклонения положения пробирок от реального положения на МР-изображении.

Таблица 5. Параметры фантома

Параметры фантома	Значение
Материал держателя	ABS-пластик
Материал пробирок	Поликарбонат
Количество пробирок в ряд	6
Ширина одного ряда пробирок	132 мм
Расстояние между пробирками	5 мм
Внутренний диаметр пробирок	14 мм
Внешний диаметр пробирок	18 мм

Помимо фантома в качестве массивных тел были использованы резервуары с водой объемом 5 литров. Эти тела использовались для мнимого увеличения размера тела пациента и исследования возможного смещения центра однородности магнитного поля. Это было необходимо для подтверждения гипотезы, что однородность магнитного поля зависит от позиционирования пациента. Так, в частности, при исследовании головного мозга с метастазом в верхних слоях большого полушария геометрический центр исследуемого объема позиционируется на уровне носа.

Фантом размещался в центре катушки, производилась настройка однородности магнитного поля. Производился первый цикл сканирований. При первом сканировании центр однородности магнитного поля совпадал с центром фантома. Далее при неизменных настройках центра однородности поля, выполнялись сканирования со смещением фантома на 10 см вверх по оси  $z$  относительно центра магнитного поля.

Для проверки гипотезы о смещении центра однородности по длине исследуемого объекта в непосредственной близости от фантома размещалось массивное тело ниже вдоль оси  $z$ . Это приводило к увеличению продольных размеров области сканирования. Проводился второй цикл сканирований. Сканирования выполнялись в аналогичных первому циклу условиях.

Эксперимент повторялся с добавлением второго массивного тела рядом с первым, в результате чего центр однородности снова смещался.

Для обработки полученных снимков на каждом из них была построена сетка, повторяющая реальные размеры фантома, как это показано на рис. 3(а). Сетка накладывалась на полученные снимки. На снимках отмечались центры однородности магнитного поля. При помощи сетки проводились измерения отклонения положения центра пробирок от реального местоположения и расстояния от геометрического центра каждой пробирки до центра однородности.

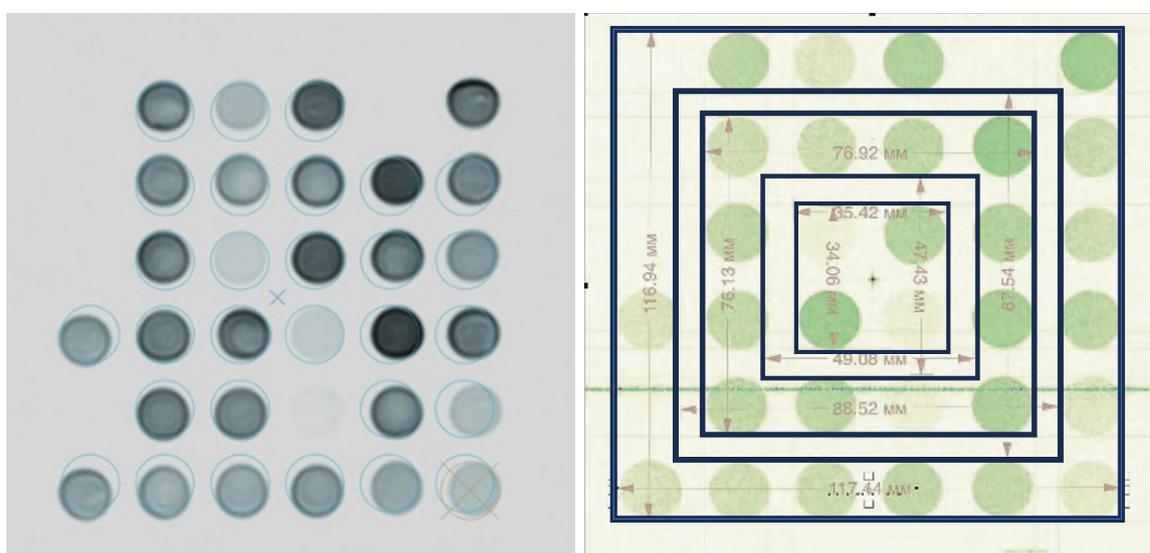


Рис. 3. МР-снимок фантома с наложенной а) сеткой; б) размерами выделенных квадратов

Для оценки искажения площади измеряемых объектов были рассчитаны площади квадратов, построенных по внешнему и внутреннему краям квадратов, составленных из 4, 16 и 25 пробирок, центрированных относительно центра однородности поля. МР-изображение фантома с нанесенными размерами квадратов представлено на рис. 3 (б). Искажения площадей изображений рассчитывались как разницы между реальной площадью квадрата и площадью, определенной по полученным изображениям. Зависимости искажения площади изображений от реальных размеров объекта аппроксимировалась квадратичной функцией с использованием метода наименьших квадратов (МНК) для каждого аппарата.

### *Оценка дисторсии МР-изображений с использованием модульного фантома из стандартных элементов.*

В клинике для оценки дисторсии МР-снимков применяются специализированные фантомы. Однако такие приборы имеются не в каждом медицинском центре ввиду их высокой стоимости. Кроме того, специализированные фантомы могут иметь небольшие фиксированные размеры. Это не позволяет оценивать дисторсию на периферии сканируемой области.

Для решения данной проблемы предложен модульный фантом из стандартных элементов, обеспечивающий высокую воспроизводимость геометрии и возможность масштабирования под размеры анатомических областей пациента.

В данной работе размеры фантома подбирались таким образом, чтобы соответствовать размерам головы человека и составили 14,32 x 19,18 x 9,52 см<sup>3</sup>. Элементы фантома представляли собой детали конструктора из ABS-пластика. Такой пластик используется в ряде коммерческих фантомов.

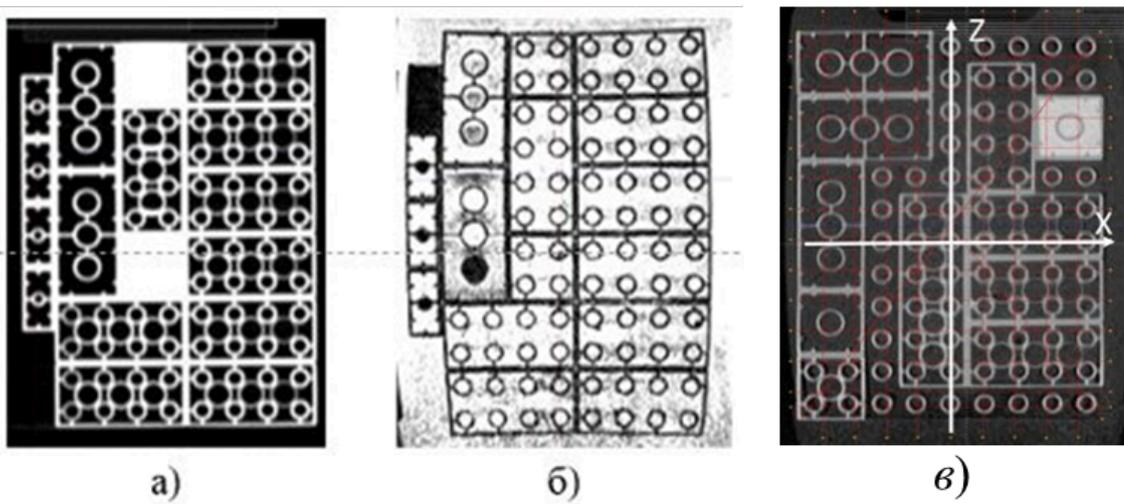
Выбор элементов конструктора обусловлен присутствием периодических структур внутри, которые позволяют фиксировать дисторсию по всему объему. Геометрически правильные структуры круглой формы расположены на одинаковом расстоянии друг от друга. Точность расположения периодических структур составляет 2 микрометра. Модульная конструкция фантома позволяет варьировать размеры исследуемой области, позволяя воссоздавать режимы исследования различных областей пациента.

Сканирование производилось на аппарате Siemens Magnetom Aera (1,5 Тл) в режиме T1. Центр магнитного поля совмещался с геометрическим центром фантома. Толщина срезов составила 1 мм, разрешение изображения – 1 мм. Сравнение производилось с КТ-снимками, полученными на аппарате Philips Brilliance iCT (Амстердам, Нидерланды).



*Рис. 4. Модульный фантом из стандартных элементов*

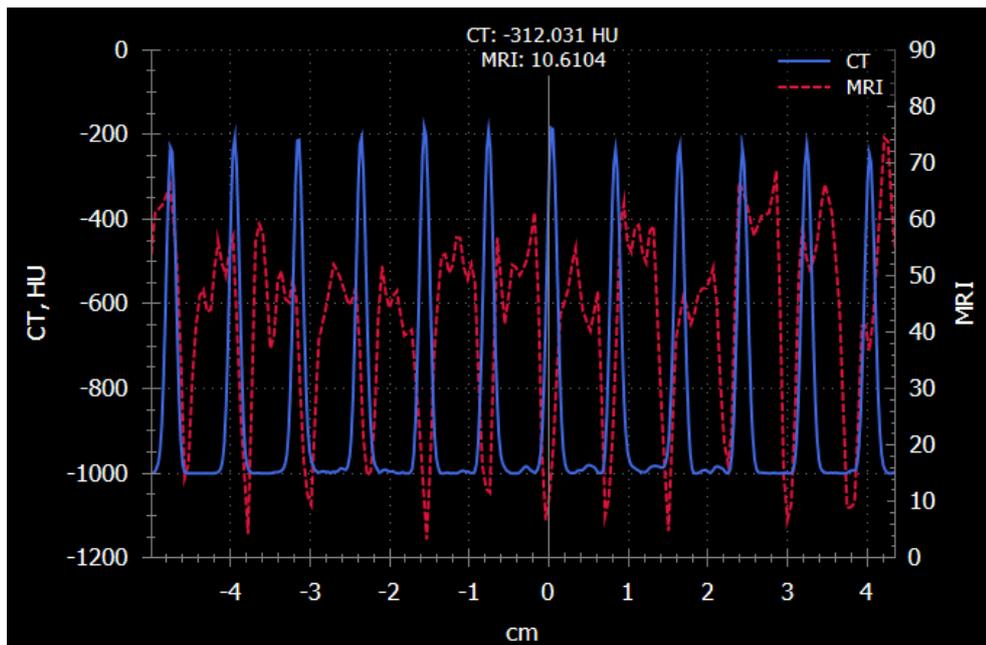
Для проведения МР-сканирования фантом погружался в воду для создания необходимого контраста. Это обусловлено низкой контрастностью пластика относительно воздуха для МР-исследований. Емкость с фантомом размещалась в фиксирующем устройстве для головы. При проведении КТ-сканирования фантом размещался на кушетке без погружения в воду, поскольку для КТ-снимков контрастность пластика относительно воздуха достаточна. КТ- и МР-снимки фантома представлены на рис.5.а и б соответственно.



*Рис.5. а) КТ - изображение фантома в аксиальной плоскости, б) МРТ – изображение фантома в аксиальной плоскости, в) Совмещенные КТ- и МР-снимки фантома*

Последующая обработка изображений проводилась в системе планирования Eclipse (Varian). Трехмерные изображения КТ и МРТ были совмещены по всему объему фантома, как это представлено на рис. 5 (в). На совмещенный снимок были наложены координатные оси для определения смещения.

Для каждого ряда периодических структур вдоль оси X формировались кривые плотности ткани по обоим снимкам, как это представлено на рис. 6. Периодической структуре фантома соответствовали максимумы в КТ-кривой и минимумы в МР-кривой. Экстремумы на графике соответствуют структурам (окружностям) в фантоме. Максимум кривой КТ связан с тем, что плотность пластика в числах Хаунсфилда превышает плотность окружающего воздуха, минимум МРТ-кривой соответствует границе структуры (пластик), имеющей меньшую протонную плотность по сравнению с окружающей ее водой. По итогам измерений был получен массив данных, содержащий координаты элемента периодической структуры и значение плотности в нем. Дисторсия для каждого элемента оценивалась как разность координат минимумов и максимумов полученных кривых. Таким образом были получены значения дисторсии для контрольных точек.



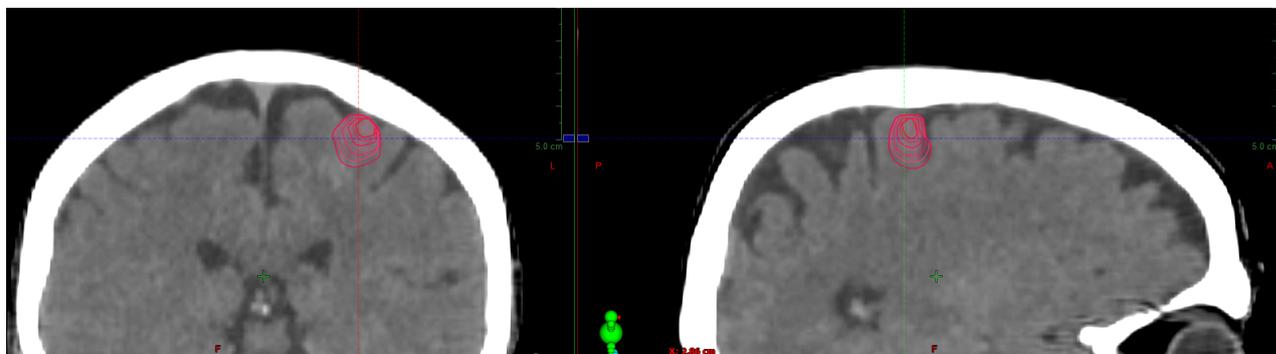
*Рис.6. Кривые плотности ткани МРТ и КТ – изображений, измеренные вдоль одного ряда периодических структур*

### ***Оценка влияния дисторсии МР-снимков на точность доставки дозы.***

Для оценки влияния искажения изображений на точность доставки дозы использовалась система планирования

В качестве примера рассматривалось лучевое лечение метастаза в головном мозге. Выбор данной локализации в настоящем случае связан с тем, что при планировании стереотаксического облучения метастазов головного мозга целевой объем нередко задается по непосредственно визуализируемым границам очага, тогда как дополнительные геометрические отступы отсутствуют либо ограничиваются минимальными величинами.

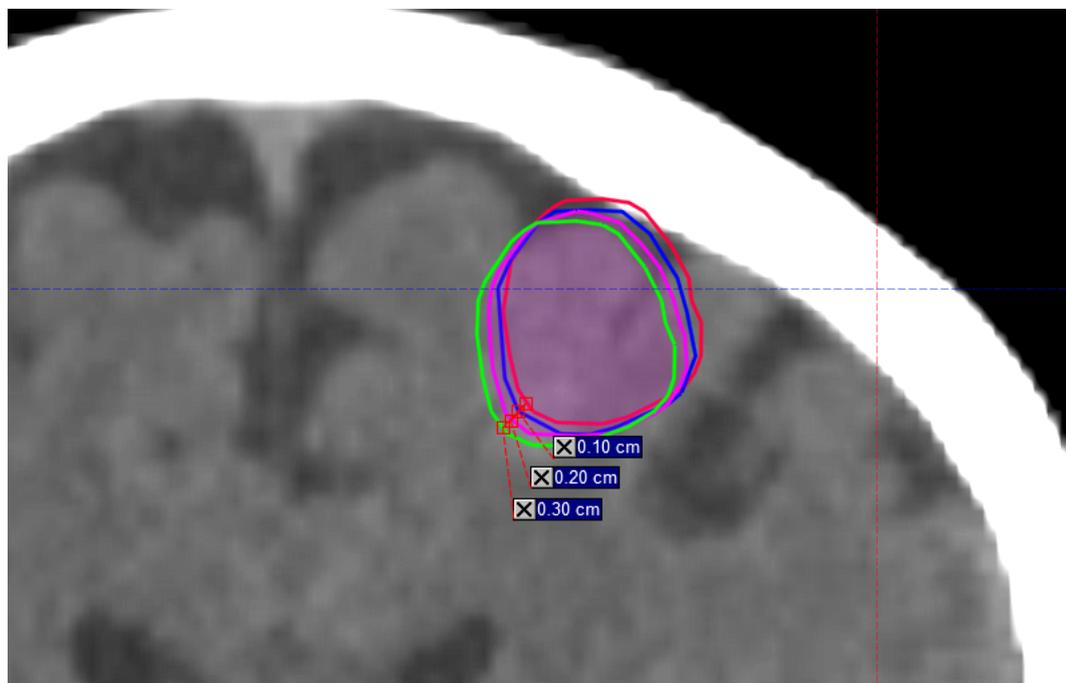
На МР-изображении здорового мозга в системе планирования накладывалась модельная мишень, представляющая собой аналог метастаза в головном мозге. Она располагалась в верхней части головного мозга, как это представлено на рис. 7. Данная локализация мишени обусловлена увеличением дисторсии МР-изображений с ростом расстояния от центра однородности поля. Объем мишени варьировался.



*Рис. 7. Локализация исследуемых метастазов разных объемов*

Рассматривались десять мишеней с объемами 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,2; 1,6; 2,4; 3,2; 4,6 и 5,2 см<sup>3</sup>. Для каждой мишени рассчитывались четыре плана лечения: для положения без смещения и со смещением на 1, 2 и 3 мм. Смещения контура мишени имитировали искажение положения метастаза на МР-снимке. Пример смещения контура мишени представлен на рис. 8.

Планы рассчитывались для методики ОМЛТ с энергией 6 МэВ в режиме работы ускорителя без сглаживающего фильтра. Для каждой мишени производилось сравнение гистограмм «Доза-объем» по четырем планам. Это позволяло количественно определить снижение покрытия мишени дозой.



*Рис. 8. Пример смещения контура мишени относительно начального положения*

## 2.2. Полученные результаты

### *Оценка дисторсии МР-снимков на используемых в клинической практике МР-сканерах*

На рис. 9 представлена серия снимков, полученных с использованием фантома из пробирок на сканере Tomikon S50. Различные цвета пробирок обусловлены визуализацией в программе обработки изображений и не несут физического смысла. Аналогичные измерения для сканера Siemens Magnetom Avanto представлены на рис. 10.

В результате автоматической коррекции центра однородности магнитного поля при каждом измерении, искажение формы изображений

пробирок фантома не наблюдалось для сканера Siemens Magnetom Avanto, в отличие от серии снимков на аппарате Tomikon S50.

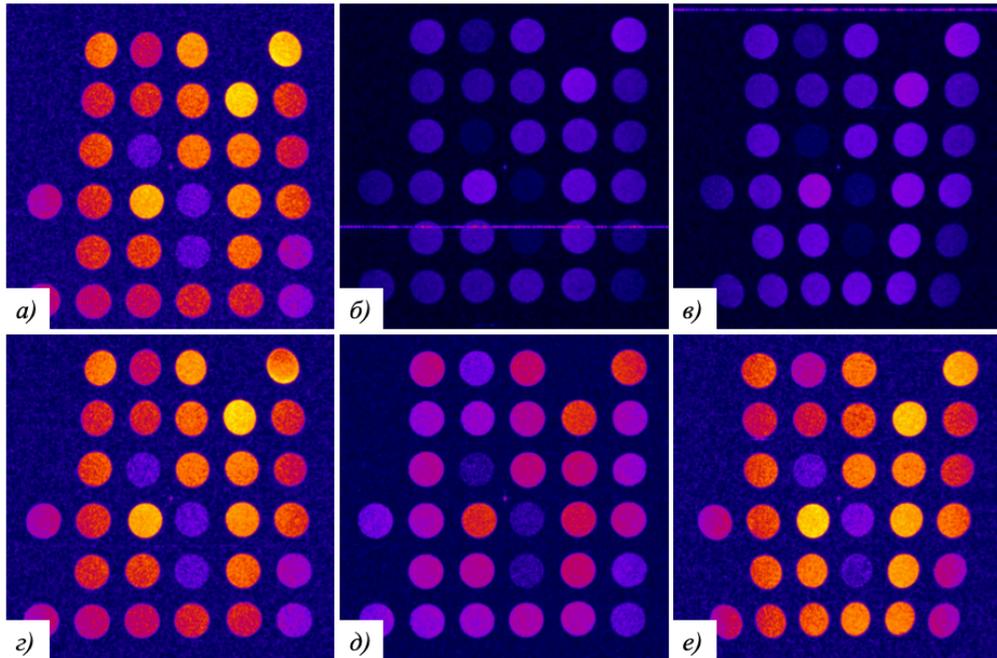


Рис. 9. Снимки, полученные на томографе Tomikon S50 с одним массивным телом: (а) без смещения, (б) со смещением на 10 см вверх, (в) со смещением на 10 см вниз; с двумя массивными телами: (г) без смещения, (д) со смещением на 10 см вверх, (е) со смещением на 10 см вниз

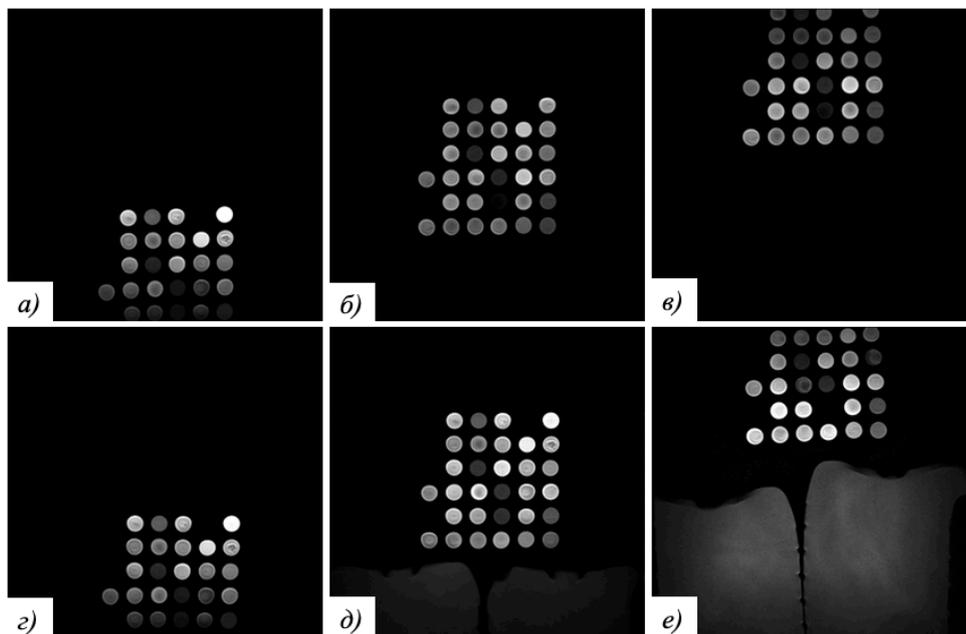


Рис. 10. Снимки, полученные на томографе «Siemens Magnetom Avanto» без массивных тел: (а) со смещением фантома на 10 см вниз (б) без смещения фантома (в) со смещением на 10 см вверх; с размещением массивных тел в непосредственной близости от фантома: (г) со смещением фантома на 10 см вниз (д) без смещения фантома, (е) со смещением на 10 см вверх

Графики зависимости отклонения центра пробирки на изображении от реального местоположения от расстояния до центра однородности, основанные на полученных значениях, представлены на рис.11. На представленных графиках видно, что среднее отклонение растет с увеличением расстояния до центра однородности и достигает 5 мм на расстоянии 160 мм от центра для обоих сканеров.

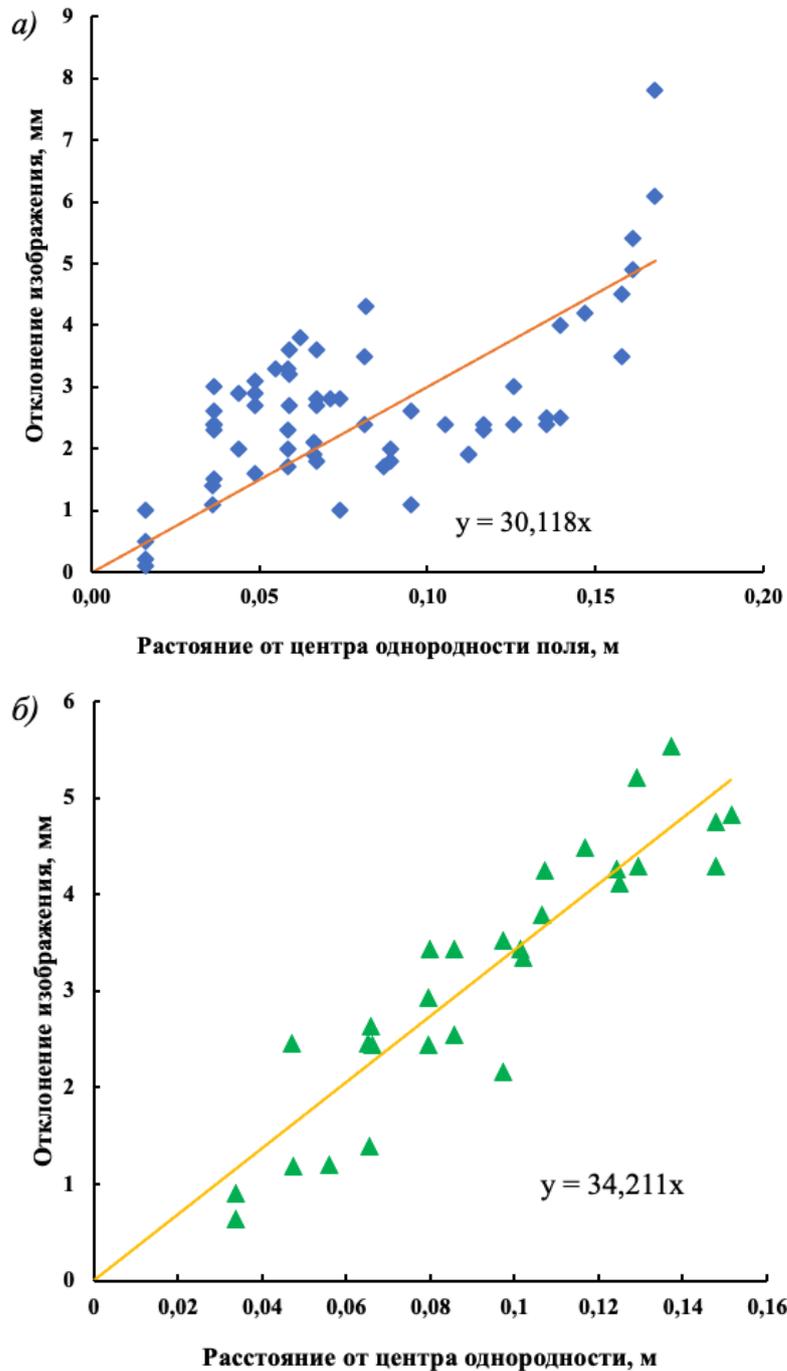


Рис. 11. Зависимость смещения от расстояния до однородности магнитного поля для сканера а) Tomikon S50; б) Siemens Magnetom Avanto

Для подтверждения гипотезы о зависимости отклонений от градиента магнитного поля, теоретически рассчитывался градиент магнитного поля для каждого сканера.

Исходя из закона Био-Савара-Лапласа возможно оценить зависимость индукции магнитного поля от расстояния до центра однородности. Эта зависимость может быть представлена следующим выражением:

$$B(r) = \frac{1}{2} \mu_0 n I \left( \frac{\frac{L}{2} - r}{\sqrt{R^2 + \left(\frac{L}{2} - r\right)^2}} + \frac{\frac{L}{2} + r}{\sqrt{R^2 + \left(\frac{L}{2} + r\right)^2}} \right) \quad (1)$$

Учитывая параметры использованных сканеров, можно рассчитать зависимости градиентов магнитного поля от расстояния до центра однородности для обоих использованных сканеров. Полученные выражения принимают вид:

$$\begin{aligned} \text{grad } B_{Siemens}(r) = 1.68 \left( \frac{(0.6 - r)^2}{\left(\left((0.6 - r)^2 + 0.09\right)^{\frac{3}{2}}\right)} - \frac{1}{\sqrt{(0.6 - r)^2 + 0.09}} + \right. \\ \left. + \frac{1}{\sqrt{(0.6 + r)^2 + 0.09}} - \frac{(0.6 + r)^2}{\left(\left((0.6 + r)^2 + 0.09\right)^{\frac{3}{2}}\right)} \right) \quad (2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{grad } B_{Tomikon}(r) = 0.26 \left( \frac{(1 - r)^2}{\left(\left((1 - r)^2 + 0.09\right)^{\frac{3}{2}}\right)} - \frac{1}{\sqrt{(1 - r)^2 + 0.09}} + \right. \\ \left. + \frac{1}{\sqrt{(1 + r)^2 + 0.09}} - \frac{(1 + r)^2}{\left(\left((1 + r)^2 + 0.09\right)^{\frac{3}{2}}\right)} \right) \quad (3) \end{aligned}$$

Графики этих зависимостей представлены на рис.12 (а). На интервале от 0 до 0,2 м полученная зависимость представляет собой линейный участок, что хорошо согласуется с линейной аппроксимацией зависимости отклонений положения объектов от расстояния до центра однородности. Совмещенные экспериментальные зависимости отклонений и градиенты магнитного поля представлены на рис.12 (б).

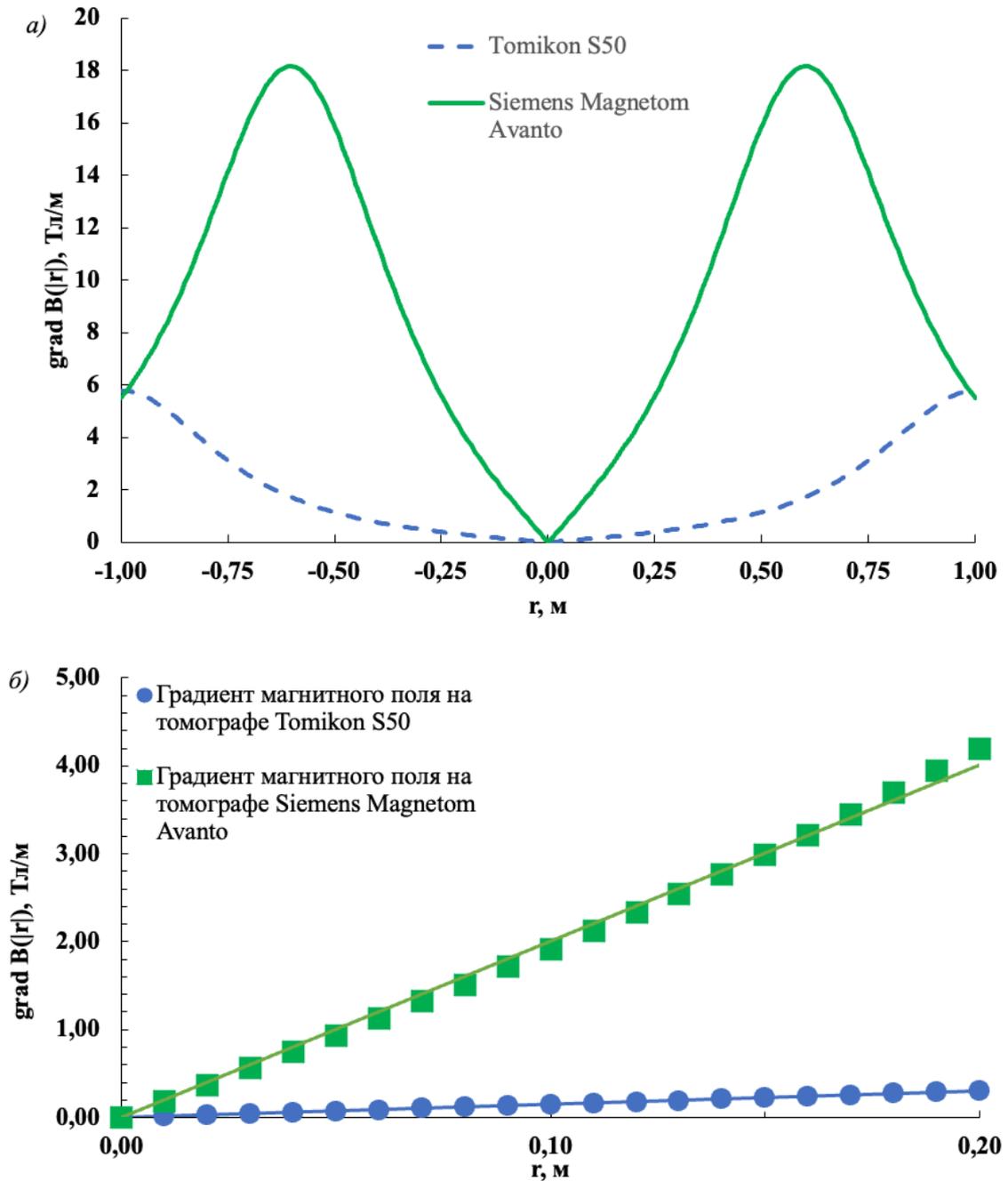


Рис. 12. График зависимости градиента магнитного поля от расстояния до центра катушки а) на интервале от  $-1$  м до  $1$  м; б) на интервале от  $0$  до  $0,2$  м.

Результаты расчетов площадей квадратов, построенных по внешнему и внутреннему краям квадратов, составленных из 4, 16 и 25 пробирок, центрированных относительно центра однородности поля приведены в таблице 6.

Таблица 6. Измеренные и оцененные по полученным снимкам значения площади объектов и рассчитанные искажения площади

$S_{\text{реал}}, \text{см}^2$	$S_{\text{Magnetom}}, \text{см}^2$	$\Delta S_{\text{Magnetom}}, \text{см}^2$	$S_{\text{Tomikon}}, \text{см}^2$	$\Delta S_{\text{Tomikon}}, \text{см}^2$
176,89	158,02	18,87	137,33	39,55
98,01	91,43	6,58	77,49	20,52
75,69	70,35	5,34	58,56	17,13
28,09	25,60	2,49	23,28	4,81
16,81	14,11	2,70	12,6	4,74

По полученным данным был построен график зависимости дисторсии площади изображений от реальных размеров объекта на каждом томографе. Зависимости аппроксимировались квадратичной функцией с использованием метода наименьших квадратов (МНК). Вид полученной зависимости и кривая ее аппроксимирующая представлены на рис. 13. Параметры аппроксимации с использованием МНК представлены в таблице 7.

Таблица 7. Параметры аппроксимации зависимости искажения площади объектов на снимках от реальной площади объекта методом наименьших квадратов

Томограф	Tomikon S50	Siemens Magnetom Avanto
Уравнение	$y = Ax^2 + Bx$	
Коэффициент корреляции	0,99	0,97
A	$8,0 \times 10^{-5}$	$3,4 \times 10^{-4}$
B, $\text{см}^{-2}$	0,208	0,046

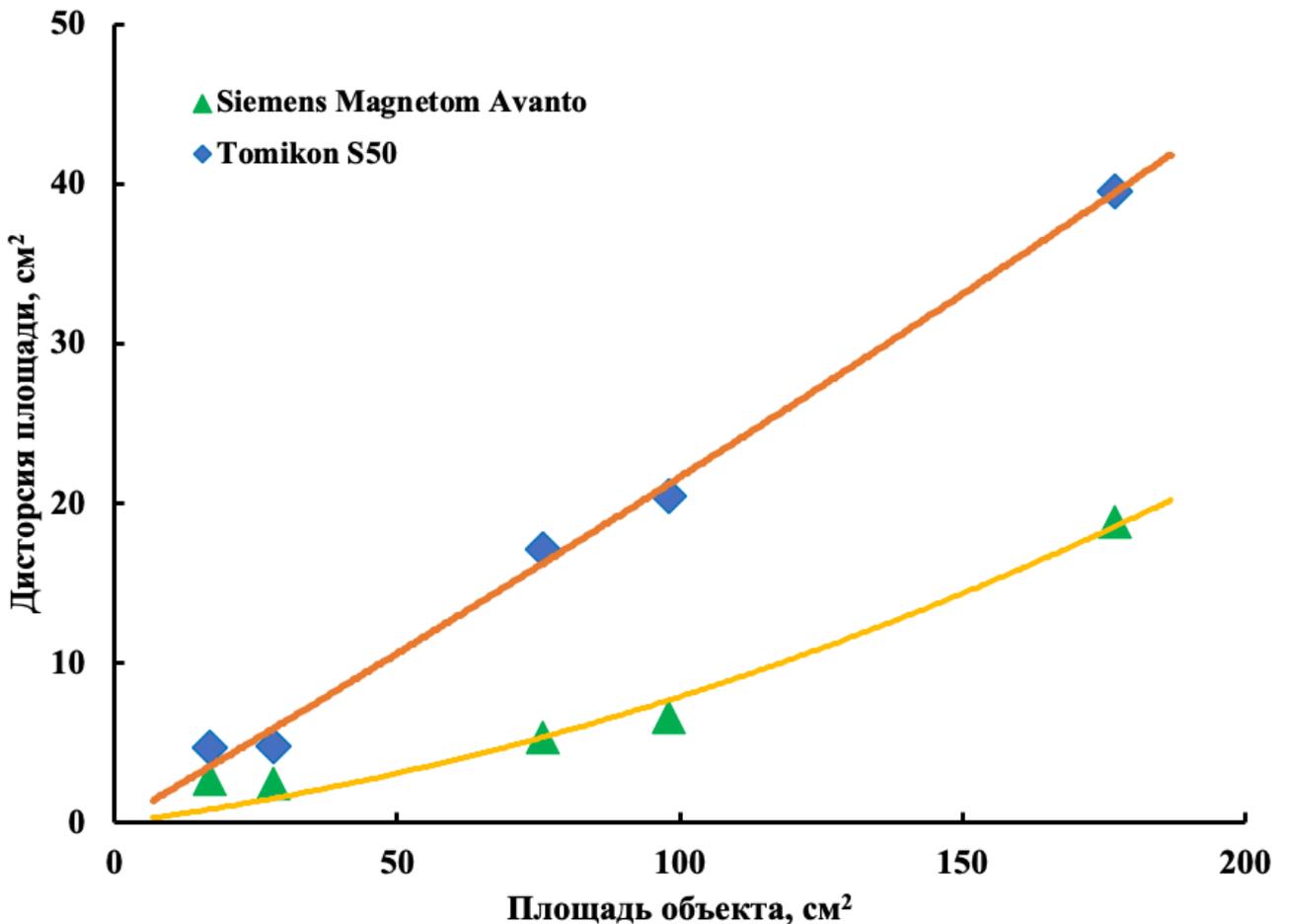
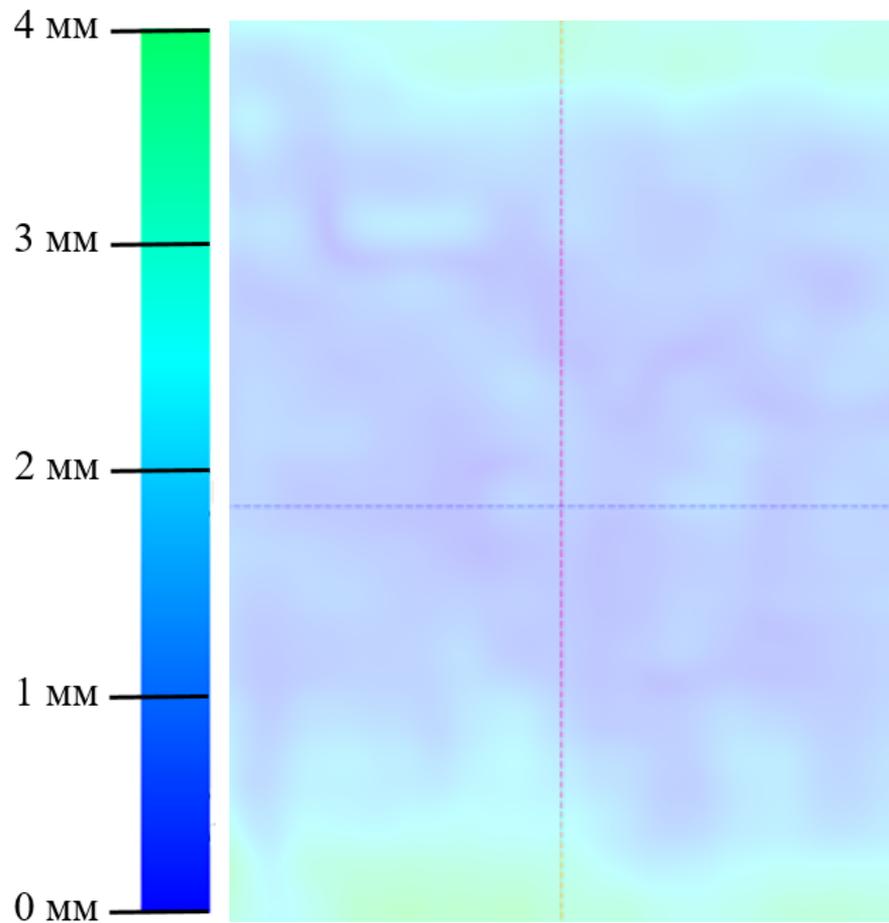


Рис. 13. График зависимости дисторсии площади от размеров объекта

При использовании фантома из стандартных конструкций дисторсия оценивалась по центральному срезу. Для визуальной оценки искажений была построена карта дисторсии на аксиальном срезе изображения фантома с помощью специального инструмента «Deformable Registration» в системе планирования Eclipse. Полученная карта представлена на рис.14. Средняя дисторсия на аксиальном срезе на расстоянии меньшем 6 см от центра составила 0,03 мм, что находится в пределах погрешности разрешения и КТ, и МРТ-изображений. Максимальное найденное смещение составляет 3,1 мм и располагается на удалении 6 см от центральной оси фантома и 10 см от центра фантома, совпадающего с центром однородности поля.



*Рис. 14. Карта дисторсии на аксиальном срезе фантома*

Карта отражает значение отклонения одного изображения от другого с помощью градиента цвета. На рисунке видно, насколько сильно и в каких областях отличается КТ-изображение фантома от МРТ-снимка. Полученная автоматически карта дисторсии согласуется с измеренными значениями искажения: дисторсия наблюдается вблизи горизонтальных граней фантома и достигает 3 мм.

### ***Влияние дисторсии МР-снимков на планы лучевого лечения***

Для оценки влияния размеров искажений на точность доставки дозы были построены гистограммы «доза – объем», представленные на рис. 15. Были созданы планы лечения для шести объемов мишени. Четыре линии на каждом рисунке соответствуют реальному положению мишени (красным), и смещению мишени на 1, 2 и 3 мм: синим, розовым и зеленым цветом соответственно.

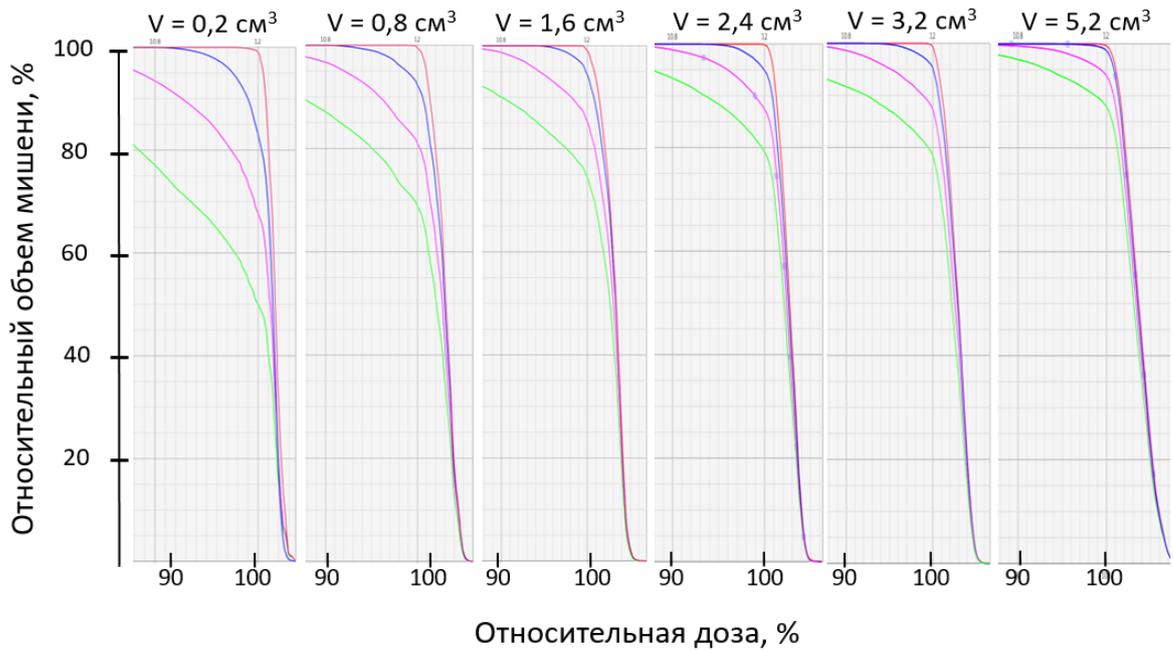


Рис. 15. Гистограммы «Доза – объем» для мишеней шести различных объемов

В таблице 8 представлены данные ГДО: значения относительной дозы и покрытого ей объема мишени для каждой мишени при различных смещениях.

Таблица 8. Данные гистограмм «Доза – объем» для площади покрытия каждой мишени дозой, составляющей 90%, 95%, 98% и 99% соответственно от предписанной

Объем мишени, см <sup>3</sup>	Смещение, мм	Дозовое покрытие, %			
		99	98	95	90
V=0,1	0	99,88	100	100	100
	1	86,85	90,49	96,36	99,33
	2	64,36	68,69	78,02	87,56
	3	42,67	47,12	58,81	72,18
V=0,2	0	99,82	100	100	100
	1	90,11	93,79	98,51	99,99
	2	73,71	78,21	86,07	93,37
	3	54,92	59,3	67,02	77,06
V=0,4	0	99,86	100	100	100
	1	93,11	96,61	99,7	100
	2	76,66	79,55	87,19	95,57
	3	61,08	63,96	0,98	82,15

Объем мишени, см <sup>3</sup>	Смещение, мм	Дозовое покрытие, %			
		99	98	95	90
V=0,8	0	99,99	100	100	100
	1	94,68	96,17	98,99	100
	2	83,53	85,43	91,52	96,72
	3	71,41	73,39	80,09	87,11
V=1,2	0	100	100	100	100
	1	95,68	97,02	98,96	99,81
	2	86,28	88,21	92,61	96,97
	3	75,3	77,19	82,18	88,46
V=1,6	0	100	100	100	100
	1	96,13	98,35	99,59	100
	2	88,27	90,25	94,32	98,67
	3	77,34	79,31	83,92	90,02
V=2,4	0	100	100	100	100
	1	96,83	98,2	99,82	100
	2	89,72	91,86	95,15	96,06
	3	81,65	83,7	87,05	88,36
V=3,2	0	100	100	100	100
	1	97,24	98,28	99,68	100
	2	89,73	91,46	95,15	98,06
	3	82,95	82,87	88,35	91,68
V=5,2	0	100	100	100	100
	1	99,43	99,72	100	100
	2	95,26	96,36	98,37	99,55
	3	89,55	90,79	93,63	96,93

Покрытия мишени дозами, составляющими 99% и 98% от предписанной, являются клинически применимыми для оценки качества плана в соответствии с публикацией №91 Международной комиссии по радиационным единицам. Уровни покрытия 90% и 95% дозой были взяты дополнительно для оценки регрессии качества плана.

На рис. 16 изображена зависимость относительного объема мишени, покрытого определенной дозой, от объема мишени при различных смещениях мишени.

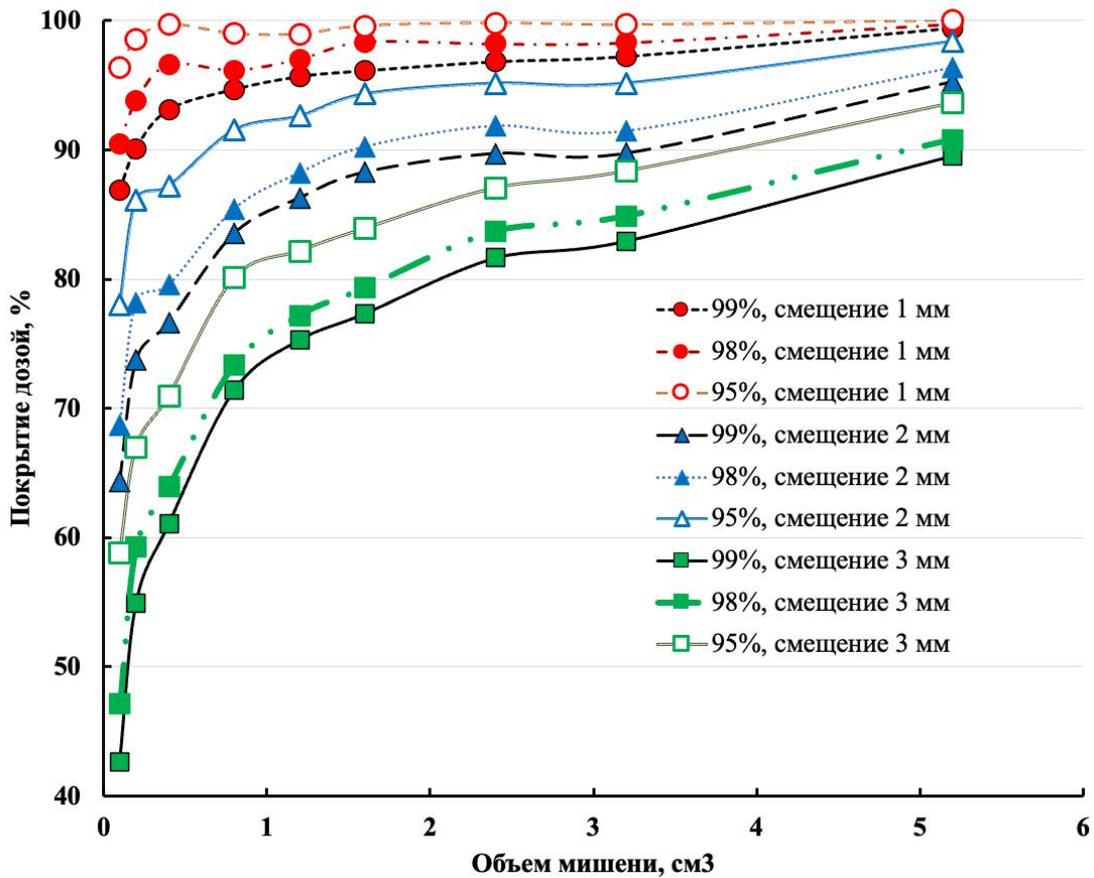


Рис. 16. График зависимости относительного объема мишени, покрытого определенной дозой, от общего объема мишени при разном смещении относительно референсного положения

Исходя из приведенных данных можно заключить, что смещение мишени на 1 мм приводит к падению покрытия 99% дозой на 13% относительного объема для наименьшей мишени и на 0,5% - для наибольшей. Покрытие 95% дозой испытывает меньшую зависимость от смещения мишени. При смещении 1 мм различие в покрытых объемах для этой дозы составляет 4% для меньшей мишени и 0% - для большей мишени. Смещение мишеней объемом, меньшем  $1 \text{ см}^3$ , на 3 мм приводит к снижению покрытого клинической дозой объема до 75%.

Влияние дисторсии изображения уменьшается с увеличением объема мишени. Покрытие 99% и 90% дозой зависят от дисторсии одинаково: можно заметить, что оранжевые и малиновые линии, соответствующие смещению мишени на 2 мм и 3 мм, отстоят друг от друга на равном расстоянии, начиная с объема мишени =  $1,6 \text{ см}^3$ .

### 2.3. Обсуждение

Полученные результаты показывают, что клиническое значение геометрических искажений МР-изображений определяется не только абсолютной величиной смещения, но и объемом мишени, а также ее положением относительно центра магнитной системы. В центральной области фантома искажения оставались на уровне погрешности пространственного разрешения КТ и МРТ. По мере удаления к периферии они возрастали до миллиметровых значений. Это указывает на то, что для структур, расположенных вблизи центра магнита, влияние дисторсии на точность планирования ограничено. Для периферически расположенных мишеней тот же эффект становится значительно более существенным.

Анализ гистограмм «доза – объем» показал, что чувствительность дозового покрытия к смещению особенно выражена для малых мишеней. При одинаковом линейном смещении меньший объем теряет большую долю области, покрытой высокой дозой. По этой причине даже небольшая дисторсия приводит к заметному ухудшению покрытия прежде всего для небольших очагов. Для более крупных мишеней влияние того же смещения выражено слабее, что согласуется с полученными зависимостями покрытия от объема.

С практической точки зрения важно, что при смещении мишени на 1 мм для объемов более 1,6 см<sup>3</sup> показатели покрытия в целом сохраняются в пределах клинически приемлемого диапазона по используемым критериям качества плана. При увеличении смещения до 2 мм потеря покрытия становится клинически значимой уже для мишеней объемом менее 5,2 см<sup>3</sup>. Таким образом, сама по себе величина искажения должна рассматриваться не изолированно, а в сочетании с размером облучаемой структуры. Один и тот же уровень искажений может быть допустим для крупной мишени и недопустим для малой.

Дополнительно следует отметить характер зависимостей на графике покрытия от объема мишени. Для объемов, превышающих 1,6 см<sup>3</sup>, расстояние

между кривыми, соответствующими смещениям 2 и 3 мм, меняется сравнительно слабо. Это указывает на более устойчивый характер ухудшения покрытия в области средних и больших объемов. В диапазоне малых объемов, напротив, даже небольшое увеличение смещения приводит к резкому падению покрытого объема, что подтверждает высокую чувствительность небольших мишеней к остаточным геометрическим искажениям.

Полученные данные также показывают, что применение алгоритмов коррекции геометрических искажений не устраняет проблему полностью. Остаточная дисторсия сохраняется и может оказывать влияние на качество дозового распределения. Поэтому при использовании МРТ в лучевом планировании необходимо не только выполнять коррекцию искажений, но и количественно оценивать их величину в пределах области, где располагается интересующая анатомическая структура. Особенно это важно при планировании облучения небольших мишеней и структур, находящихся в периферических отделах поля обзора.

В целом результаты работы подтверждают необходимость учета геометрических искажений МР-изображений как одного из факторов дозовой неопределенности. Их влияние наиболее выражено для малых мишеней и при удалении от центра магнита. Это следует учитывать при оконтуривании, интерпретации МР-изображений и выборе допустимых условий использования МРТ в задачах лучевого планирования.

## Глава 3. Расчет вклада излучения вторичных нейтронов в эквивалентную дозу

### 3.1. Материалы и методы

#### *Моделирование головки медицинского линейного ускорителя электронов*

Моделирование выполнялось методом Монте-Карло в среде GEANT4 с использованием многопоточности. Расчёты проводились на виртуальной машине, созданной на сервисе Yandex Compute Cloud, что обеспечивало воспроизводимость и приемлемое время счета без специализированного вычислительного кластера. Для расчетов в виртуальной машине использовались процессоры Intel Cascade Lake (Intel Corp., Санта-Клара, Калифорния, США). Использовалось 80 вычислительных потоков. Объем ОЗУ составил 80 ГБ.

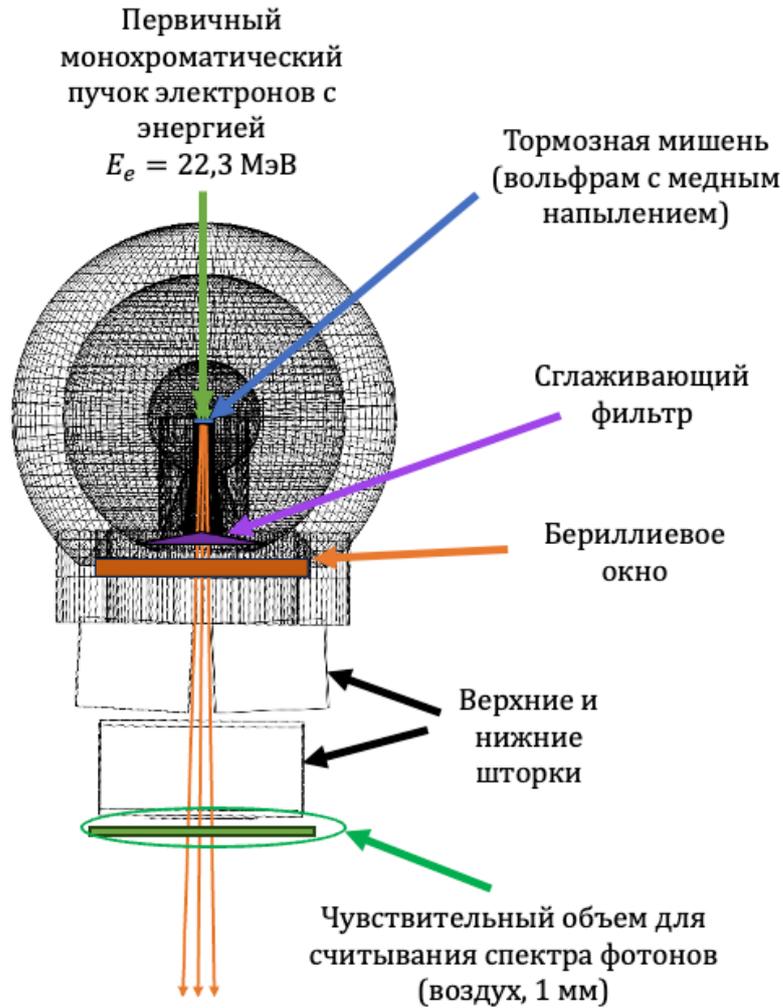
Для описания взаимодействий использовался физический лист QGSP\_BIC\_HP, основанный на модели кварк-глюонных струн для физики высоких энергий и модели бинарных внутриядерных каскадов. Взаимодействие нейтронов с веществом на энергиях до 20 МэВ рассчитывалось с использованием экспериментального пакета NeutronHP. Выбор набора физики и использование NeutronHP обусловлены подтвержденным, в частности в работах [230,231], соответствием расчетов и экспериментальных данных по нейтронам в указанном энергетическом диапазоне. Используемые в данном физическом листе модели представлены в таблице 9.

*Таблица 9. Физические модели, используемые в листе QGSP\_BIC\_HP*

Процесс	Используемая модель	Ограничения
Электромагнитные взаимодействия (электроны, фотоны)	Стандартный электромагнитный набор процессов G4EmStandardPhysics	от кэВ до сверхвысоких энергий; треки $e^-/e^+/\gamma$

Распады нестабильных частиц	Модель распадов частиц G4Decay	распады $\mu$ , $\pi$ , K и др. при их появлении в треках
Взаимодействие протонов и нейтронов, неупругие процессы	Модель бинарного внутриядерного каскада (BIC) + предравновесные процессы	$\approx 0-6$ ГэВ (каскад); последующая де-возбуждение ядра
Взаимодействие $\pi$ -мезонов и каонов, неупругие процессы	Модель внутриядерного каскада Бертини + предравновесные процессы	$\approx 0-6$ ГэВ (каскад); де-возбуждение ядра
Взаимодействие адронов высоких энергий	Модель кварк-глюонных струн (QGS) + предравновесные процессы	$\geq 12$ ГэВ ... вплоть до ТэВ-областей
Взаимодействие лёгких ионов (d, t, $^3\text{He}$ , $\alpha$ ), неупругие процессы	Бинарный каскад для лёгких ионов + предравновесные процессы	до нескольких ГэВ/нуклон
Транспорт нейтронов низких энергий ( $\leq 20$ МэВ)	Высокоточная нейтронная библиотека (NeutronHP) на основе ядерных данных	от тепловых энергий до 20 МэВ; упругие/неупругие, захват, деление

Поскольку детальная геометрия головки коммерчески доступного линейного ускорителя недоступна в открытом доступе, была использована упрощённая модель, основанная на примере GEANT4 (medicalLinac2). Модель включала мишень, первичный коллиматор, выравнивающий фильтр, ионизационную камеру и челюсти коллиматора. Первичный коллиматор включал три концентрических сферических слоя из вольфрама, железа и свинца соответственно. Слои были расположены аналогично упрощенной модели головки линейного ускорителя, описанной в работе [232]. Визуализация полученной модели представлена на рис. 16.



*Рис. 16. Визуализация полученной модели головки медицинского линейного ускорителя*

Мишень представляла собой вольфрамовую пластину с медным напылением, размером  $1 \times 1$  см<sup>2</sup> и толщиной 5 мм. Выравнивающий фильтр был изготовлен из железа с танталовым сердечником. Ионизационная камера состояла из шести цилиндрических слоев из полиимида каптон и располагалась за первичным коллиматором. В качестве шторок использовались две пары взаимно перпендикулярных вольфрамовых параллелепипедов. Модель позволяла варьировать раскрытие апертуры шторок и тем самым менять размер поля облучения.

В качестве первичного излучения использовался моноэнергетический пучок электронов с энергией 22,3 МэВ. Для статистики  $2 \times 10^{10}$  первичных частиц время расчёта составило около 40 ч.

### ***Верификация модели на основании экспериментальных данных***

Верификация модели производилась на основании рассчитанных и измеренных глубинных дозовых распределений и дозовых профилей в водном фантоме по методике, аналогичной предложенным в работах [233,234]. Эксперимент выполнялся на клиническом ускорителе Varian Trilogy (Varian Medical Systems, Inc., Пало Альто, Калифорния, США) на базе ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России.

Использовался водный фантом с размерами  $30 \times 30 \times 30$  см<sup>3</sup>. Измерения проводили ионизационной камерой SNC125 (Sun Nuclear Corporation, Мельбурн, Флорида, США) в соответствии с рекомендацией МАГАТЭ TRS-398 [235]. Параметры ионизационной камеры представлены в таблице 10.

*Таблица 10. Параметры ионизационной камеры SNC125*

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
Активный объём	0,108 см <sup>3</sup>
Активная длина	7,05 мм
Активный диаметр	4,75 мм
Чувствительность	3,4 нКл/Гр
Поляризующее напряжение	±400 В (макс.)

Для расчёта глубинных дозовых распределений в модели воссоздавались условия эксперимента. На расстоянии 100 см от тормозной мишени располагался водный фантом с аналогичными размерами. Вдоль центральной линии фантома рассчитывалось глубинное распределение дозы. Размер вокселей при расчете соответствовал чувствительному объёму ионизационной камеры.

Полученные глубинные дозовые распределения сравнивались поточечно, для каждой глубины вычислялось отклонение модельного значения от эксперимента.

## *Расчет спектра и оценка вклада вторичных нейтронов в эквивалентную дозу*

Расчет спектра вторичных нейтронов, возникающих в результате фотоядерных реакций, производился в соответствии с методикой, предложенной в работе [194].

В модель была добавлена пластиковая стойка, которая моделировалась как однородный цилиндрический слой толщиной 2 мм. Внешний диаметр цилиндра составил 54 мм, высота составила 114 мм, что соответствует размерам штатного блока детектирования БДМН-96. Внутренний объём стенда и прилегающая зона заполнялись парафином. На верхнем торце стенда была размещена танталовая фольга с размерами  $10 \times 10 \times 0,35$  мм<sup>3</sup>.

В качестве чувствительного объема была выбрана танталовая пластина, размещенная на поверхности стенда. Кинетическая энергия фотонейтронов фиксировалась в момент попадания в танталовую пластину. Сферические замедлители (сферы Боннера) в расчётах не использовались, поскольку разделение фотонейтронов по энергиям производилось программным образом при регистрации.

Фотонный пучок направлялся вертикально вниз; гантри и коллиматор устанавливались на  $0^\circ$ . Апертура раскрытия шторок соответствовала размеру поля  $40 \times 40$  см<sup>2</sup>. Расчёты производились со статистикой 6 миллиардов первичных электронов.

Для количественной оценки вклада в эквивалентную дозу в модель добавлялся водный фантом размерами  $20 \times 20 \times 20$  см<sup>3</sup>, установленный при расстоянии «источник–поверхность» SSD = 90 см. В центре фантома по оси пучка определяли чувствительный слой воды размером  $10 \times 10 \times 1$  мм<sup>3</sup>; геометрический центр слоя располагался на расстоянии 100 см от мишени тормозного излучения. Раскрытие апертуры шторок соответствовало размеру поля  $20 \times 20$  см<sup>2</sup>. Вычисления производились со статистикой 10 миллиардов первичных частиц.

В чувствительном слое независимо регистрировалась поглощенная доза, обусловленная нейтронами с кинетическими энергиями ниже 0,01 МэВ, от 0,01 до 0,1 МэВ, от 0,1 до 2 МэВ и свыше 2 МэВ. Также регистрировалась поглощенная доза, обусловленная другими частицами.

Для оценки эквивалентной дозы, каждая поглощенная доза умножалась на соответствующий взвешивающий коэффициент излучения, определяемый в соответствии с нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009. Суммарный вклад нейтронного излучения в эквивалентную дозу оценивался как:

$$\omega_{Eq} = \frac{\sum_i D_{EqNi}}{D_{Eq\gamma} + \sum_i D_{EqNi}} \quad (4)$$

### 3.2. Результаты

#### *Верификация модели*

Измеренные и рассчитанные глубинные дозовые распределения представлены на рис. 17.

Погрешность измерения дозы в водном фантоме не превышала 1,8%. Статистическая неопределённость моделирования оценивалась в 0,04%. В диапазоне глубин 0–10 мм значения распределения существенно зависели от условий измерения, поэтому этот диапазон не учитывался при дальнейшем рассмотрении. В интервале глубин от 10 до 250 мм расхождение между рассчитанным и измеренным распределениями составило менее 4% при стандартном отклонении 1,7%. Ввиду отсутствия информации о реальной геометрии головки медицинского линейного ускорителя Varian Trilogy, отклонения на уровне ниже 4% были признаны приемлемыми для использования модели.

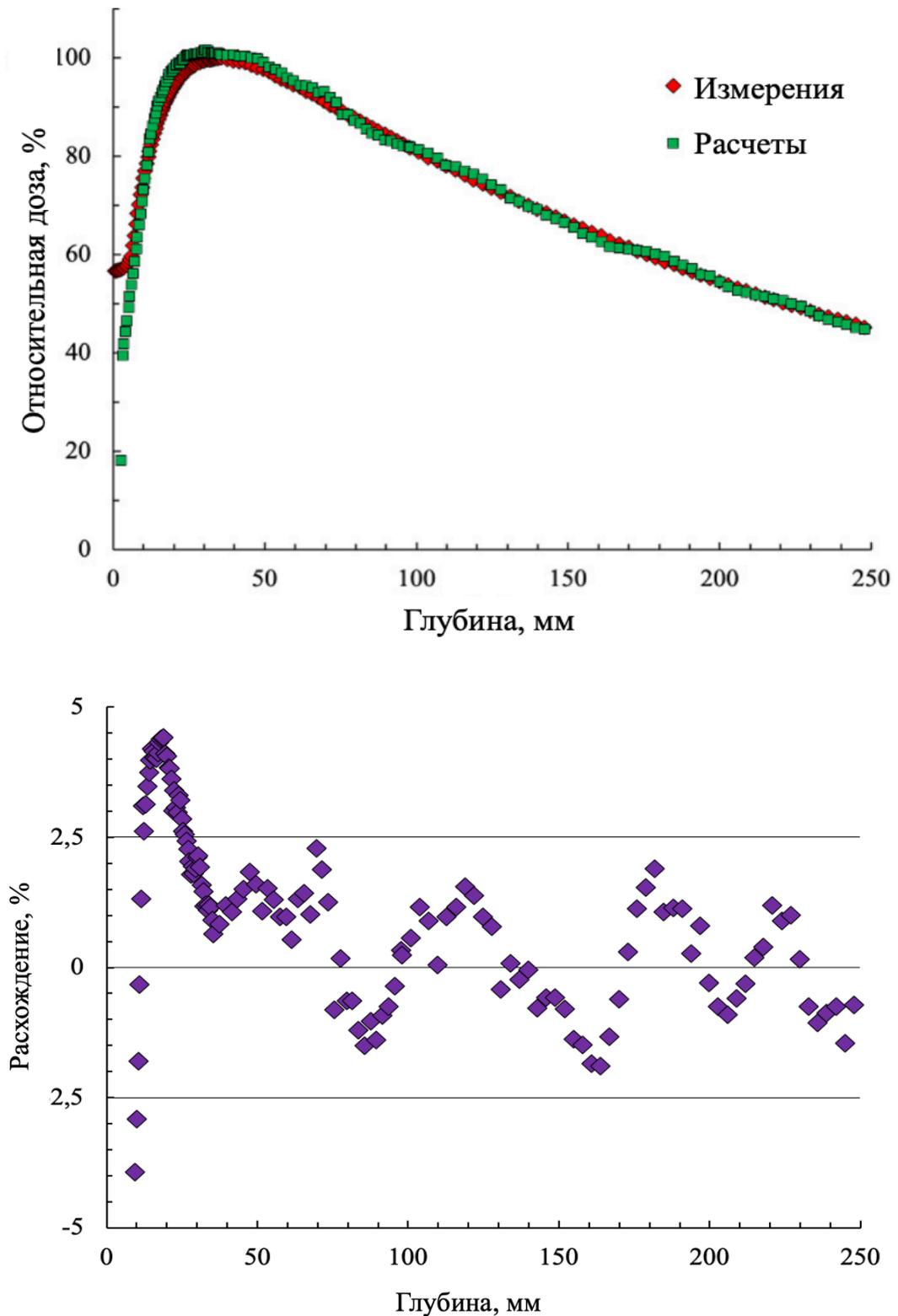
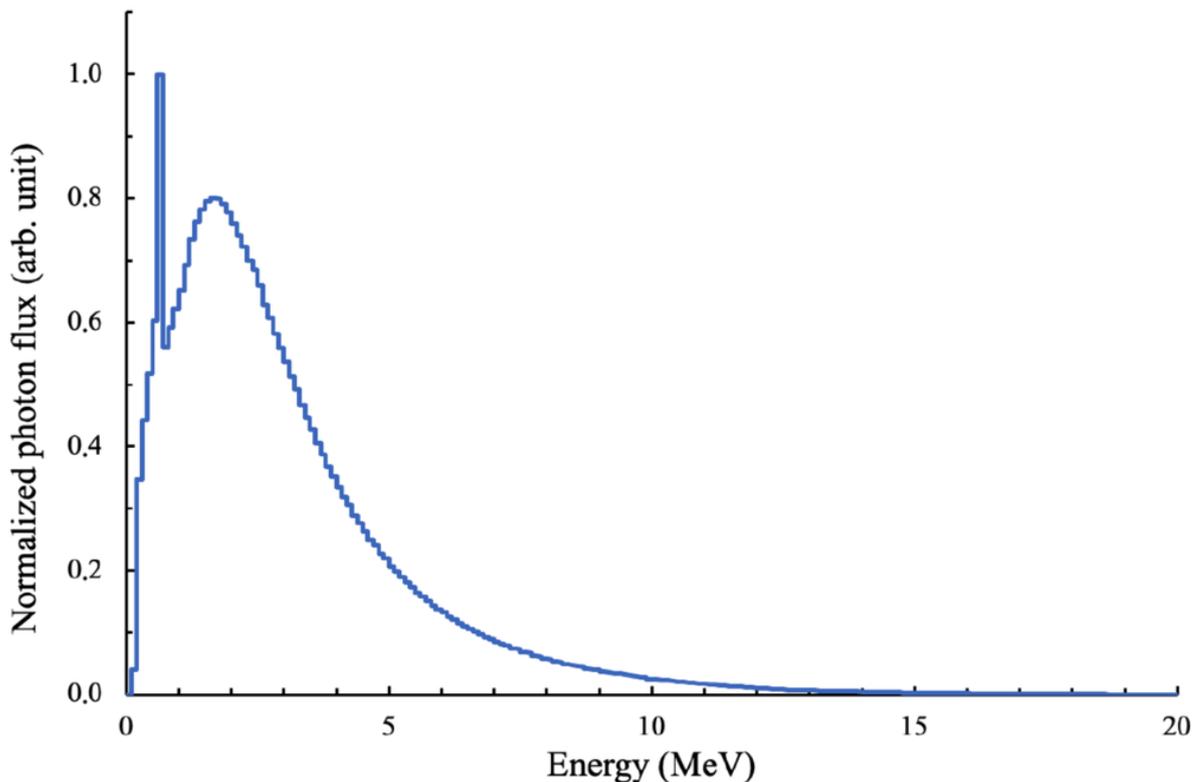


Рис. 17. а) Измеренные и рассчитанные глубинные дозовые распределения в водном фантоме; б) Относительное отклонение рассчитанных данных от измеренных

Погрешность измерения дозы в водном фантоме не превышала 1,8%. Статистическая неопределённость моделирования оценивалась в 0,04%. В диапазоне глубин 0–10 мм значения распределения существенно зависели от

условий измерения, поэтому этот диапазон не учитывался при дальнейшем рассмотрении. В интервале глубин от 10 до 250 мм расхождение между рассчитанным и измеренным распределениями составило менее 4% при стандартном отклонении 1,7%. Ввиду отсутствия информации о реальной геометрии головки медицинского линейного ускорителя Varian Trilogy, отклонения на уровне ниже 4% были признаны приемлемыми для использования модели.

Нормированный спектр ускорителя после прохождения головки представлен на рис. 18. В полученном спектре ускорителя отмечается аннигиляционный пик, обусловленный наличием значительного числа фотонов с энергией выше 1,022 МэВ. Электрон-позитронные пары формировались в кулоновском поле ядер. При взаимодействии с атомными электронами позитроны аннигилировали с образованием пары фотонов с энергией 0,511 МэВ.



*Рис. 18. Спектр тормозного излучения ускорителя*

### Расчет спектра вторичных нейтронов

Спектр вторичных нейтронов, возникших в результате фотоядерных реакций в головке медицинского линейного ускорителя и зарегистрированный в танталовой пластине, приведён на рис. 19.

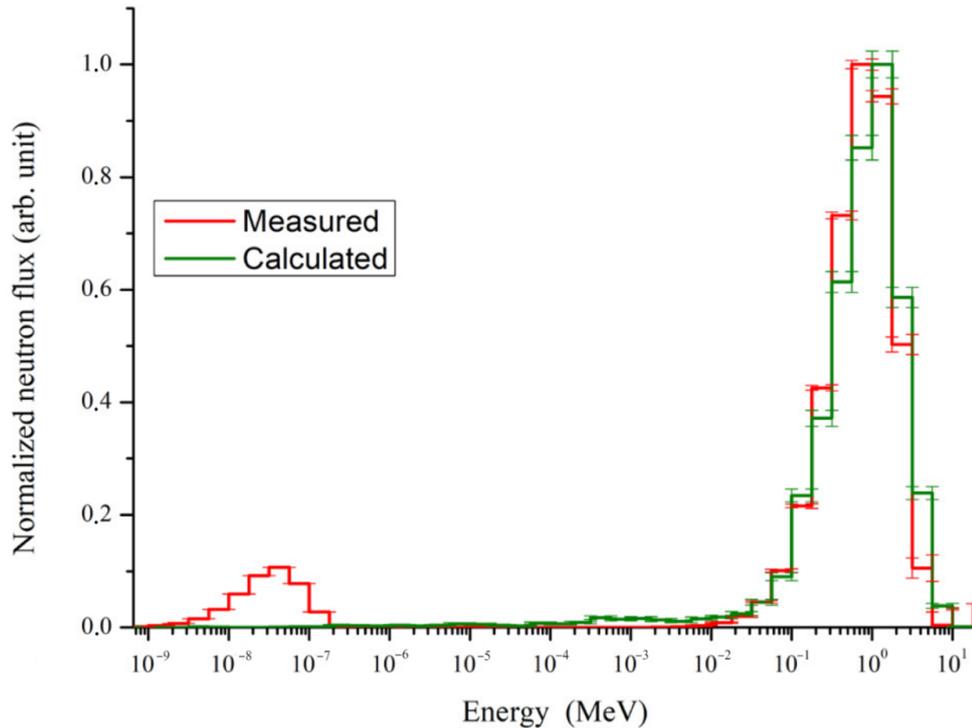


Рис. 19. Рассчитанный спектр вторичных нейтронов, сопоставленный с полученным экспериментальным спектром из работы.

Зарегистрированные кинетические энергии нейтронов разделялись на диапазоны по аналогии с [194]. Погрешность измерения для максимального значения составила 7%. Погрешность расчёта спектра в области пика составила менее 11%. В окрестности энергии пика величина погрешности составила менее 3%. Расхождение между расчётными и экспериментальными данными составило менее 17% при стандартном отклонении 10% в диапазоне энергий от 32 кэВ до 3,16 МэВ.

Среднее значение энергии фотонейтронов составило  $\langle E_n \rangle = 0,94 \pm 0,12$  МэВ, что согласуется с измеренным средним значением, приведённым в [26]:  $0,83 \pm 0,02$  МэВ.

Расчётный спектр имеет одиночный пик с максимумом при 1 МэВ. Измеренный спектр содержит два пика: пик быстрых нейтронов при 1 МэВ и

пик тепловых нейтронов с максимумом 0,03 эВ. Формы пиков высокоэнергетических нейтронов в смоделированном и измеренном спектрах в области резонансных энергий сходны с описанными в аналогичных работах, однако в смоделированном спектре тепловой пик не наблюдается.

### **Оценка вклада нейтронного излучения в эквивалентную дозу**

Вклад нейтронного излучения в дозу в чувствительном слое приведён в таблице 11.

*Таблица 11. Вклад нейтронов различных энергий в поглощенную и эквивалентную дозы в чувствительном объеме*

<b>Излучение</b>	<b>Диапазон энергий, МэВ</b>	<b>Вклад в поглощенную дозу, %</b>	<b>Вклад в эквивалентную дозу, %</b>
Нейтроны	Суммарно	0,22	1,61
	< 0,01	0,17	0,86
	0,01–0,1	0,02	0,24
	0,1–2	0,02	0,51
	2–20	$3,8 \times 10^{-5}$	$37 \times 10^{-5}$
Фотоны	Суммарно	99,77	98,39

Аналогично производился расчет вклада в плоскости вокруг чувствительного объема. Данные о вкладах нейтронов каждого диапазона приведены в таблице 12.

*Таблица 12. Вклад нейтронов различных энергий в поглощенную и эквивалентную дозы вне чувствительного объема*

<b>Излучение</b>	<b>Диапазон энергий, МэВ</b>	<b>Вклад в поглощенную дозу, %</b>	<b>Вклад в эквивалентную дозу, %</b>
Нейтроны	<b>Суммарно</b>	<b>0,41</b>	<b>2,50</b>
	< 0,01	0,36	1,79
	0,01–0,1	0,04	0,35
	0,1–2	0,02	0,36
	2–20	$1,2 \times 10^{-5}$	$12 \times 10^{-5}$
Фотоны	<b>Суммарно</b>	<b>99,59</b>	<b>97,50</b>

В таблице.13 приведено сравнение энергий пиков фотонейтронных спектров и максимальных энергий тормозного излучения, полученных в расчётах методом Монте-Карло в указанных работах. Описанные в литературе расчётные модели отличаются по максимальным энергиям тормозного излучения, конструкции головки, наличию или отсутствию стен бункера и лечебного стола, размещению детекторов и позиции измерения. Прямое сопоставление спектров затруднено, поскольку в каждой работе они получены при разных условиях. Тем не менее максимум для резонансных нейтронов, как правило, приходится на диапазон энергий 0,1–1 МэВ.

*Таблица 13. Положения пиков на спектрах вторичных нейтронов, представленных в различных исследованиях*

<b>Ссылка</b>	<b>Энергия тормозного излучения, МэВ</b>	<b>Энергия пика (резонансные нейтроны), МэВ</b>	<b>Энергия пика тепловых нейтронов, эВ</b>
Маhמודi и соавт. [18]	15	0,8	0,05
Рена и соавт. [6]	15	0,7	0,7
Howell и соавт. [9]	18	0,2	н/д
Кase и соавт. [24]	18	0,1	н/д
Vega-Carillo и соавт. [29]	18	0,3	н/д
Talebi и соавт. [28]	18	0,6	н/д
Расчёты (данная работа)	20	1,0	н/д

### 3.3. Обсуждение

Форма расчётного спектра, показанная на рис. 19, соответствует спектрам, представленным в указанных работах. Однако видно, что тепловой

пик, наблюдаемый в экспериментальных данных, в моделировании не появляется, вероятно, из-за упрощённости модели, не учитывающей бетонные стены и лабиринт бункера. Наличие стен приводит к замедлению быстрых фотонейтронов до тепловых энергий, что и вызывает появление соответствующего пика в спектре — это подтверждено результатами моделирования.

Анализ наших результатов показывает, что необходимо учитывать элементы процедурного помещения: лечебный стол, экранирующие элементы, стены и геометрию каньона для каждого конкретного медицинского линейного ускорителя.

Использование алгоритма Монте-Карло даёт ряд ключевых преимуществ при оценке спектра фотонейтронов и эффективной дозы. Во-первых, отпадает необходимость в дорогостоящих и труднодоступных приборах для нейтронной дозиметрии и в штате узких специалистов, способных проводить такие измерения. Во-вторых, можно воссоздать практически любую геометрию: головку ускорителя, стол, бункер с лабиринтом, экранирующие конструкции и т. п. В модель можно добавить и анатомию пациента, что позволяет определять не только спектр фотонейтронов в любой точке процедурного помещения, но и рассчитывать распределение дозы от фотонейтронов в организме пациента — особенно важно для прогноза риска органоспецифического радиоиндуцированного рака. При достаточно высокой скорости расчёта такие оценки эффективной дозы можно выполнять индивидуально для каждого пациента; при больших затратах времени — для усреднённой анатомии.

Применение трековых детекторов CR-39 для фотонейтронной дозиметрии в водном фантоме требует знания спектра фотонейтронов в заданной точке. Алгоритм Монте-Карло позволяет выполнить калибровку CR-39, что, в свою очередь, даёт возможность проводить экспериментальные измерения распределений дозы от фотонейтронов. МК-модель также применима для оценки дозы от фотонейтронов, генерируемых линейным

ускорителем; в частности, с её помощью можно прогнозировать рождение нейтронов внутри тела пациента. Таким образом, моделирование методом Монте-Карло — гибкий инструмент для исследования вторичных нейтронов. Однако для полноценной реализации подхода требуется точно воспроизвести геометрию и химический состав головки ускорителя и элементов процедурного помещения. Дополнительно необходим высокий уровень вычислительной производительности, чтобы обеспечить оптимальный объём статистики (число историй) за приемлемое время расчёта. Выбор материалов для моделирования стен, а также их форма и расположение вносят в модель дополнительные неопределённости.

В сходных исследованиях сведения о времени вычислений не приводились, поэтому сопоставить требуемое время моделирования не представляется возможным. Тем не менее модель следует оптимизировать для сокращения времени расчёта, что принципиально важно для клинического применения. Скорость однопоточных расчётов в GEANT4 возрастает по мере усложнения модели, тогда как время вычислений в MCNP и PHITS растёт с увеличением линейных размеров модели. В многопоточных вычислениях прирост производительности GEANT4 с числом потоков оказывается выше, чем у MCNP. Для PHITS наблюдается насыщение ускорения после восьми потоков; дальнейшее увеличение числа потоков не даёт дополнительного выигрыша. По этой причине для корректного сравнения временных затрат в двух программных средах расчёты следует выполнять на одной и той же модели в каждой из них.

## Глава 4. Оценка вклада утечек излучения через многолепестковые коллиматоры в поглощенную дозу

### 4.1. Материалы и методы

Исследования влияния утечек излучения через многолепестковые коллиматоры на распределение дозы за пределами поля облучения выполнялись на линейном ускорителе Varian Halcyon V1.0. Исследовалась дополнительная дозовая нагрузка в области геометрической тени. Под областью тени понимается часть профиля, где доза не превышает 20% от суммарной очаговой (рис. 20).

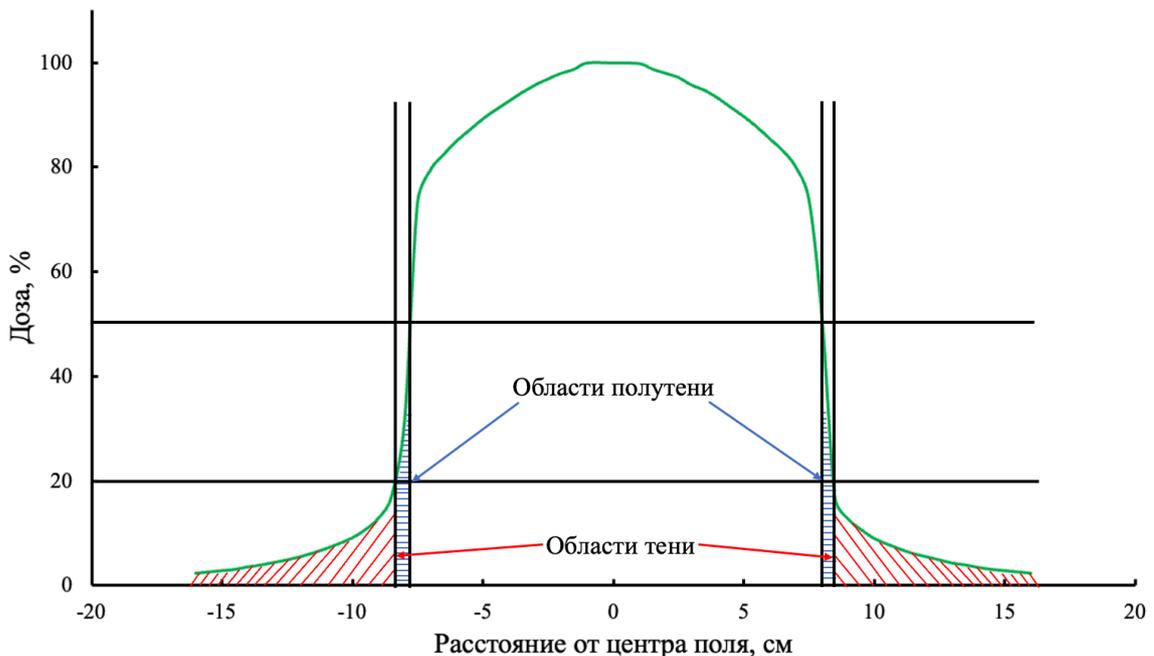


Рис. 20. Иллюстрация области тени профиля дозового распределения.

Расчеты проводились с использованием пучка тормозных фотонов с граничной энергией 6 МэВ. Для каждого набора измерений предварительно создавался план облучения в системе планирования лучевой терапии Eclipse v15.6 (Varian Eclipse Treatment Planning System).

Расчёты дозы проводились с применением анизотропного аналитического алгоритма (AAA), что обеспечивало корректное сопоставление рассчитанных и экспериментальных профилей при одинаковых

условиях облучения. Алгоритм AAA включает этап настройки и этап расчёта дозы. На этапе настройки определяют параметры, описывающие флюенс и энергетические спектры фотонов и электронов лечебного пучка, а также их рассеяние в водно-эквивалентной среде. Поскольку полный набор таких параметров экспериментально получить практически невозможно, в AAA их заранее рассчитывают методом Монте-Карло и затем уточняют по измеренным глубинным дозам и поперечным профилям в водно-эквивалентном фантоме. Это позволяет быстро и с высокой точностью задать физические параметры, необходимые для расчёта доз.

При постановке экспериментов учитывались особенности системы формирования поля, выполненной в виде ступенчатой двухслойной конструкции, включающей верхний и нижний слои. В данной системе раскрытие первичного и вторичного коллиматора фиксированы. Сглаживающий фильтр отсутствует. Нижний слой состоит из двух блоков по 28 лепестков, а верхний — из двух блоков по 29 лепестков. Лепестки изготовлены из естественной смеси вольфрама и расположены в шахматном порядке со смещением 0,5 см относительно друг друга. Лепестки перемещаются по прямой траектории и имеют закруглённые концы, а скорость движения лепестков достигает 5,0 см/с при мощности дозы 800 мониторных единиц в минуту.

Экспериментальная оценка вклада рассеянного излучения в поглощённую дозу выполнялась по измерениям дозовых профилей в водном фантоме на глубине 10 см при расстоянии от источника до поверхности 90 см. Измерение профилей дозового распределения регистрировалось в середине фантома с применением ионизационной камеры Semiflex SNC125 (Sun Nuclear, США). Измерения проводились для клинически значимых размеров полей  $4 \times 4$ ,  $10 \times 10$ ,  $16 \times 16$  и  $20 \times 20$  см<sup>2</sup>.

Полученные экспериментальные профили соотносились с профилями, рассчитанными в Eclipse для тех же условий. Для оценки дозы вне терапевтического пучка рассматривалась область на расстоянии 0,5–2 см от

номинальной границы выбранного поля. В этом диапазоне выполнялось поточечное сравнение измеренной дозы со значением, предписанным в системе планирования, поскольку именно здесь проявляется вклад утечек и рассеянного излучения, имеющий практическое значение при оценке дозы в окружающих тканях.

## 4.2. Результаты

Примеры дозовых профилей, полученных экспериментально и рассчитанных в системе планирования, приведены на рис. 21. Средние результаты оценки отклонений измеренных и рассчитанных профилей дозовых распределений представлены в табл.14.

*Таблица 14. Результаты измерений и расчетов профилей дозовых распределений в водном фантоме для оцененных размеров поля.*

Поле, см <sup>2</sup>	Расстояние, см	SNC125, %	Eclipse, %	$\Delta$ (абс), %
4x4	2,5	9,56±0,17	7,95±0,14	1,61±0,04
10x10	5,5	13,50±0,24	11,79±0,21	1,71±0,04
16x16	8,5	14,27±0,26	12,64±0,23	1,63±0,04
20x20	11	12,42±0,22	9,72±0,18	2,7±0,07

Установлено, что дополнительная дозовая нагрузка возрастает с увеличением размера поля. При этом рассчитанное максимальное отклонение между измеренными и планируемыми значениями составило 1,5–2,5% в зависимости от размера поля и положения относительно его границы. Средняя дополнительная доза за пределами поля, обусловленная вторичными электронами, достигала порядка 2% от суммарной очаговой дозы, что подтверждает необходимость учёта данной составляющей при анализе дозовой нагрузки вне терапевтического пучка.

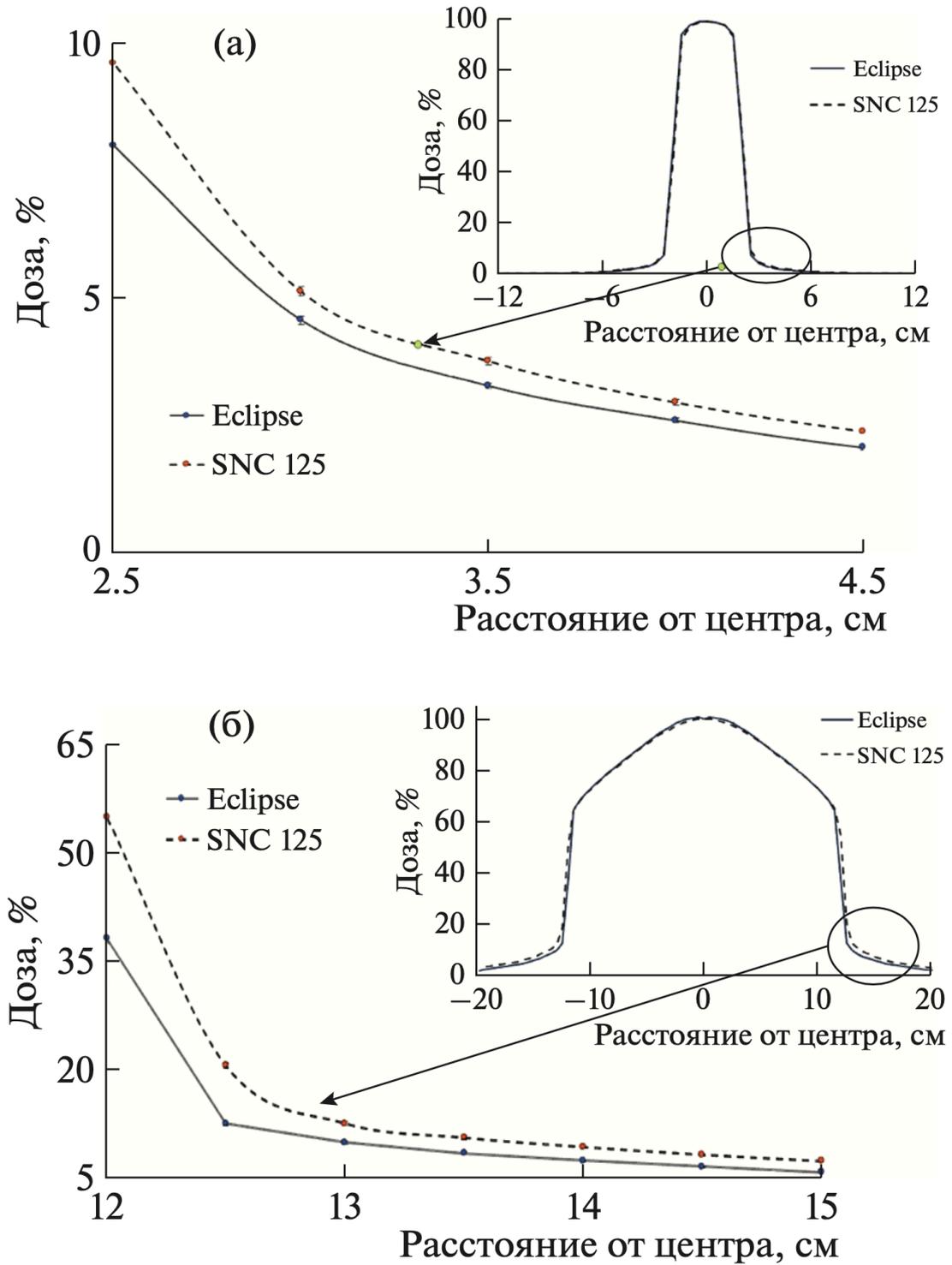


Рис. 21. Отклонение измеренной дозы от планируемой за пределами поля облучения

В случае проведения фракционированного лечения с суммарной очаговой дозой 70 Гр в течение 35 фракций облучения, дополнительная дозовая нагрузка составит 1,2 – 1,5 Гр, что сопоставимо с дозой одной фракции.

### 4.3. Обсуждение

Полученные результаты показывают, что в области геометрической тени система планирования в целом правильно передает общий вид дозового профиля, однако различия между измеренными и рассчитанными значениями сохраняются. При этом такие различия не являются характеристикой ускорителя или алгоритма расчета. Они зависят от калибровки ускорителя, параметров пучка, особенностей измерений и того, как модель пучка была внесена в систему планирования лучевого лечения.

При увеличении размеров поля возрастает вклад излучения, связанного с утечкой через систему формирования пучка и с рассеянием вторичных электронов и фотонов. Поэтому в периферических областях профиля, где основное поле уже отсутствует, измеряемая доза оказывается тем выше, чем больше размер открытого поля. С этой точки зрения полученные результаты подтверждают, что дополнительная доза определяется не только расстоянием от края поля, но и параметрами самого облучения.

При введении терапевтического оборудования в эксплуатацию основное внимание уделяется области терапевтического поля, его границам и области полутени. Участки профиля в области геометрической тени могут измеряться с более крупным пространственным шагом. В результате детали распределения дозы в низкодозовой области могут сглаживаться и не полностью воспроизводиться в расчетной модели. Часть выявленных расхождений может быть связана не только с физикой формирования пучка, но и с особенностями набора исходных данных для системы планирования.

Полученные в работе значения дополнительной дозы за пределами терапевтического поля и различия между измерением и расчетом следует относить именно к исследованным условиям. Они характеризуют использованный ускоритель, примененный детектор, выбранный алгоритм расчета и внесенную в систему планирования модель пучка. Поэтому корректнее говорить не о том, что такая дополнительная доза обязательно

имеет одно и то же значение, а о том, что в подобных условиях она может достигать величин порядка нескольких процентов от предписанной дозы.

Практический смысл этого результата состоит в том, что даже сравнительно небольшая неучтенная доза за пределами поля облучения может быть заметной при оценке дозового распределения в окружающих тканях.

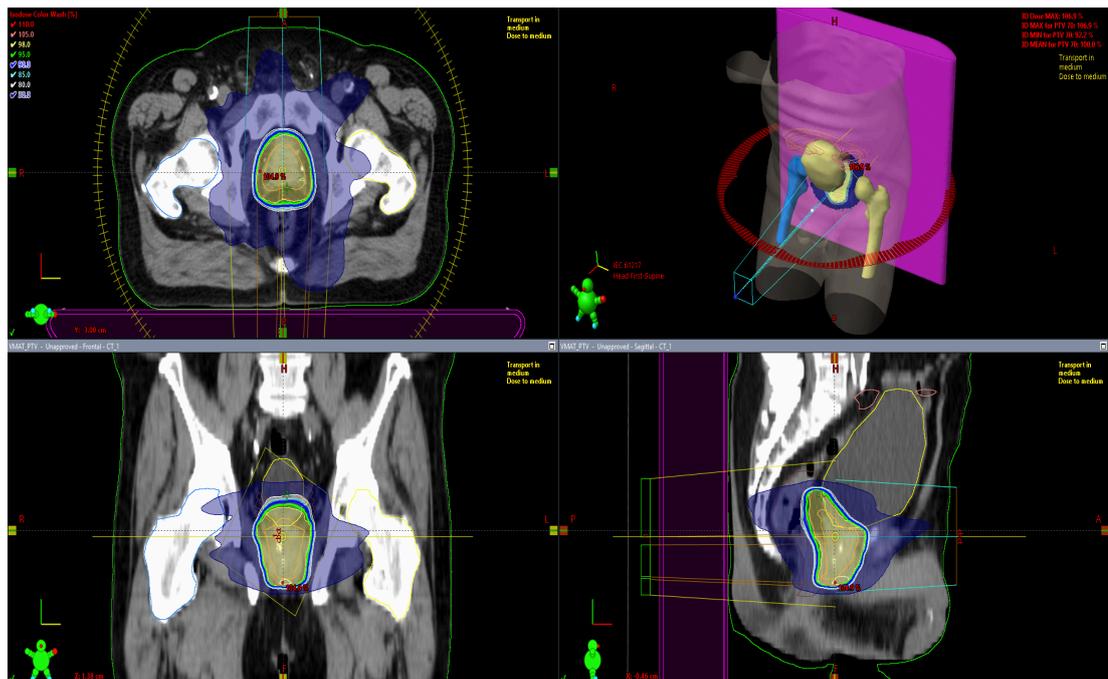
Таким образом, полученные данные показывают, что при анализе дозы вне терапевтического поля нельзя полностью полагаться только на расчет в системе планирования. Для таких областей желательно использовать дополнительные экспериментальные измерения или отдельную проверку модели именно в низкодозовой периферической части профиля. Это особенно важно в тех случаях, когда требуется более надежная оценка нецелевой дозовой нагрузки.

## Глава 5. Комплексная оценка вклада рассмотренных неопределенностей в величину и распределение поглощенной дозы

### 5.1. Материалы и методы

В данной главе предстательная железа выбрана в качестве клинического примера как локализация, при лечении которой одновременно могут реализоваться все рассмотренные источники дозовых неопределенностей. Для визуализации требуется использование МР-снимков, в случае полноты пациента могут использоваться ускорители с энергиями до 20 МэВ и в клинической практике используются планы лечения с модуляцией по интенсивности или объему, требующие использования многолепестковых коллиматоров.

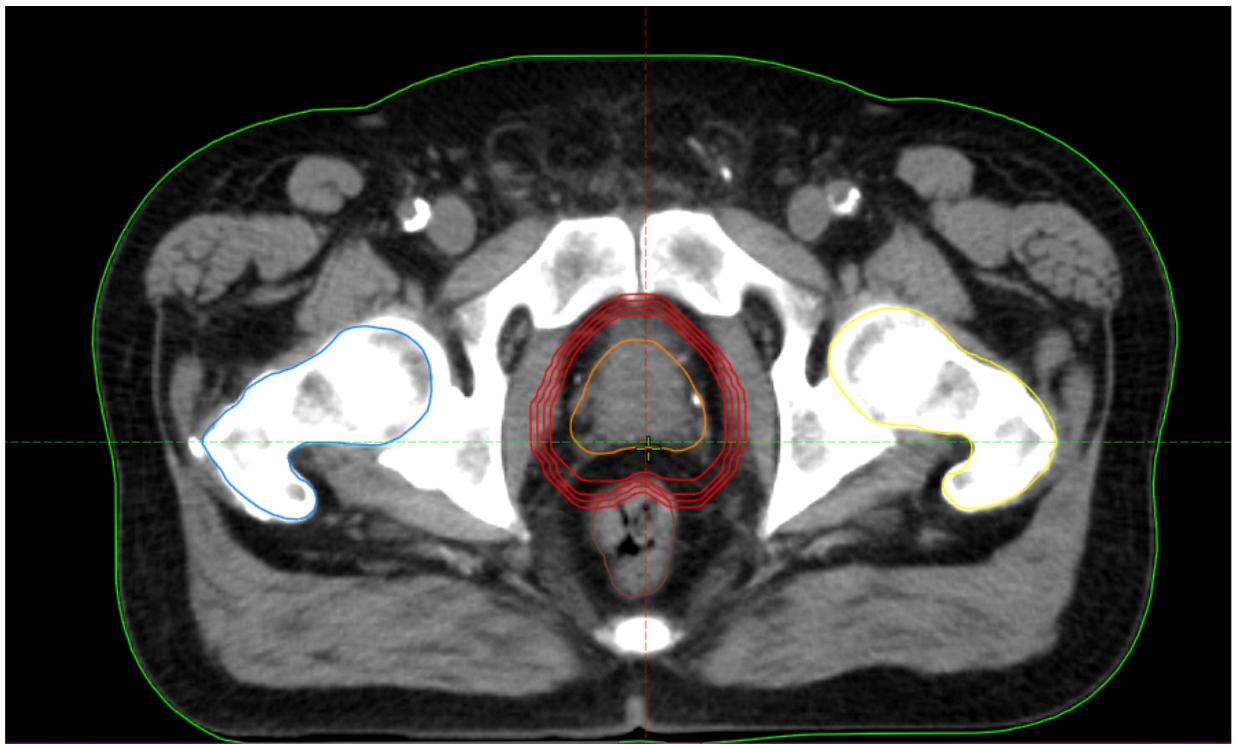
В качестве частного примера рассматривалась дополнительная доза на мочевой пузырь пациента. Мочевой пузырь попадает в поле облучения из-за его близости к предстательной железе. Рассматривался стандартный режим облучения с суммарной очаговой дозой 70 Гр, реализуемой за 35 фракций.



*Рис. 22. Визуализация планирования лучевого лечения предстательной  
железы*

В системе планирования Varian Eclipse были созданы 2 плана лечения предстательной железы. Один из них соответствовал исходному размеру предстательной железы, другой – смещенному на 1 мм контуру предстательной железы. Такое смещение границ обусловлено искажением из-за дисторсии МР-снимков. В Главе 2 было показано, что при характерном радиусе исследуемого объекта равном радиусу предстательной железы (20-25 мм) границы могут смещаться именно на такую величину.

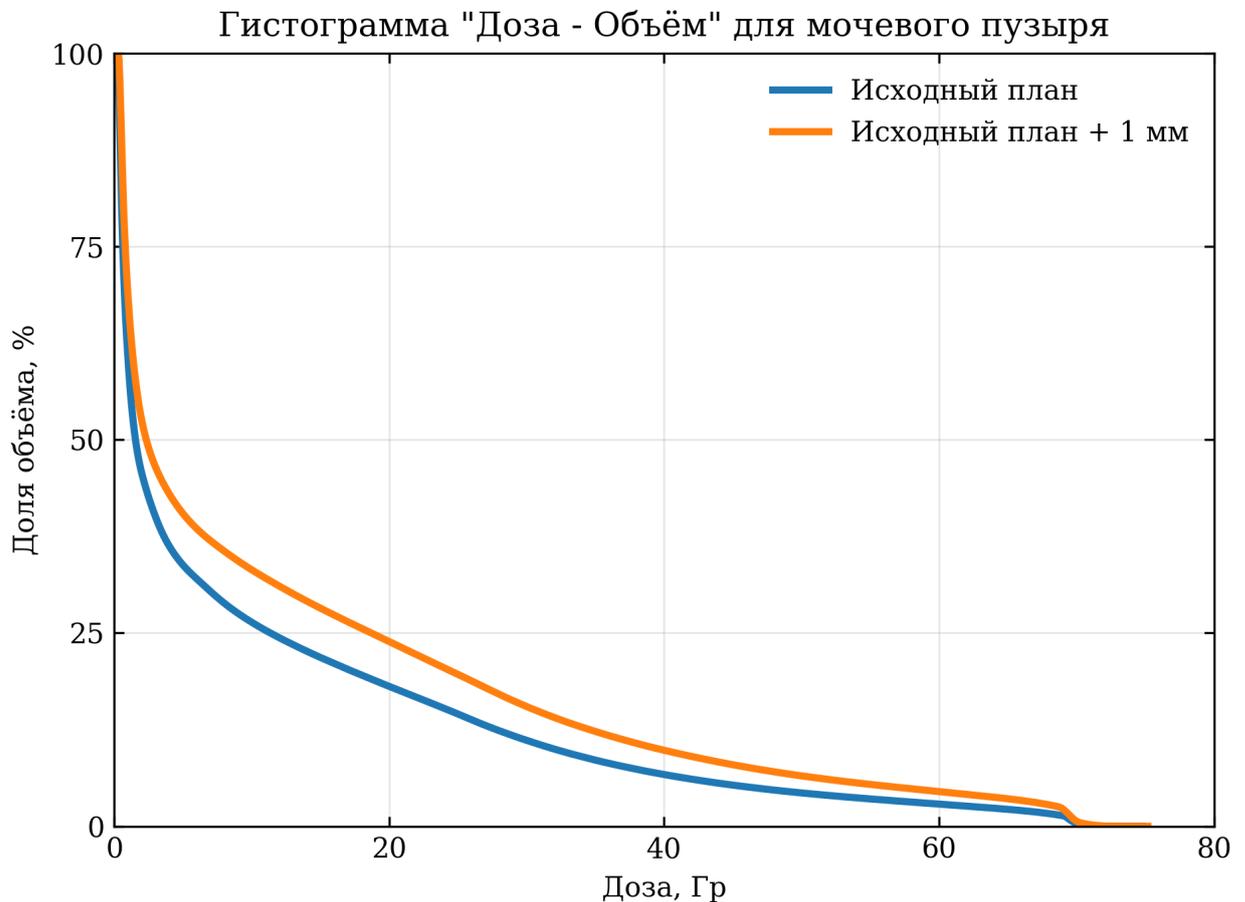
Для проведения оценки в качестве примера был выбран метод объемно-модулированной дуговой лучевой терапии. При планировании была задана суммарная очаговая доза 70 Гр. Предполагалось лечение в течение 35 сеансов. Были рассчитаны два плана лечения: для реальных размеров предстательной железы и для увеличенного на 1 мм контура. Такое смещение соответствует выявленной дисторсии МР снимков на расстоянии, соответствующему размерам предстательной железы. Визуализация смещения представлена на рис. 23.



*Рис. 23. Пример смещения контура предстательной железы (на рисунке красным цветом)*

Рассчитывалась суммарная доза, приходящаяся на мочевой пузырь. Данный орган риска был выбран в качестве примера для расчета ввиду того, что он непосредственно попадает в поле облучения. Кроме того, переоблучение мочевого пузыря может быть связано с развитием большого числа отдаленных последствий лечения, что может негативно сказаться на качестве жизни пациента.

В системе планирования Eclipse были получены гистограммы «Доза – Объем» для мочевого пузыря, соответствующие исходному размеру предстательной железы и увеличенному на 1 мм контуру. Полученные гистограммы представлены на рис.24.



*Рис. 24. Гистограммы «Доза – Объем» для мочевого пузыря, соответствующие исходному размеру предстательной железы и увеличенному на 1 мм контуру.*

Вклад вторичных нейтронов в дозу учитывался как 2,5% от суммарной очаговой дозы в предстательной железе по всему объему мочевого пузыря. Вклад рассеянного излучения фотонов и электронов учитывался как 2% в области тени от суммарной очаговой дозы в предстательной железе. Под областью тени понимался объем мочевого пузыря, получающий дозу не выше 20% от суммарной очаговой дозы в предстательной железе.

## 5.2. Результаты

На основании полученных гистограмм «Доза – Объем» по парам соседних точек определялись интервалы доз и доли объема, получающие дозы в этих интервалах в соответствии с формулами (1) и (2).

$$D(\Delta v_k) = \frac{D_k + D_{k+1}}{2}; \quad (5)$$

$$\Delta v_k = \frac{V_{\geq}(D_k) - V_{\geq}(D_{k+1})}{100} \quad (6)$$

где  $\Delta v_k$  — доля объема органа в  $k$ -м дозовом интервале;  $V_{\geq}(D_k)$  и  $V_{\geq}(D_{k+1})$  — значения гистограмм «Доза – Объем» в процентах для соседних точек с дозами  $D_k$  и  $D_{k+1}$ . Пересчитанные гистограммы представлены на рис.25.

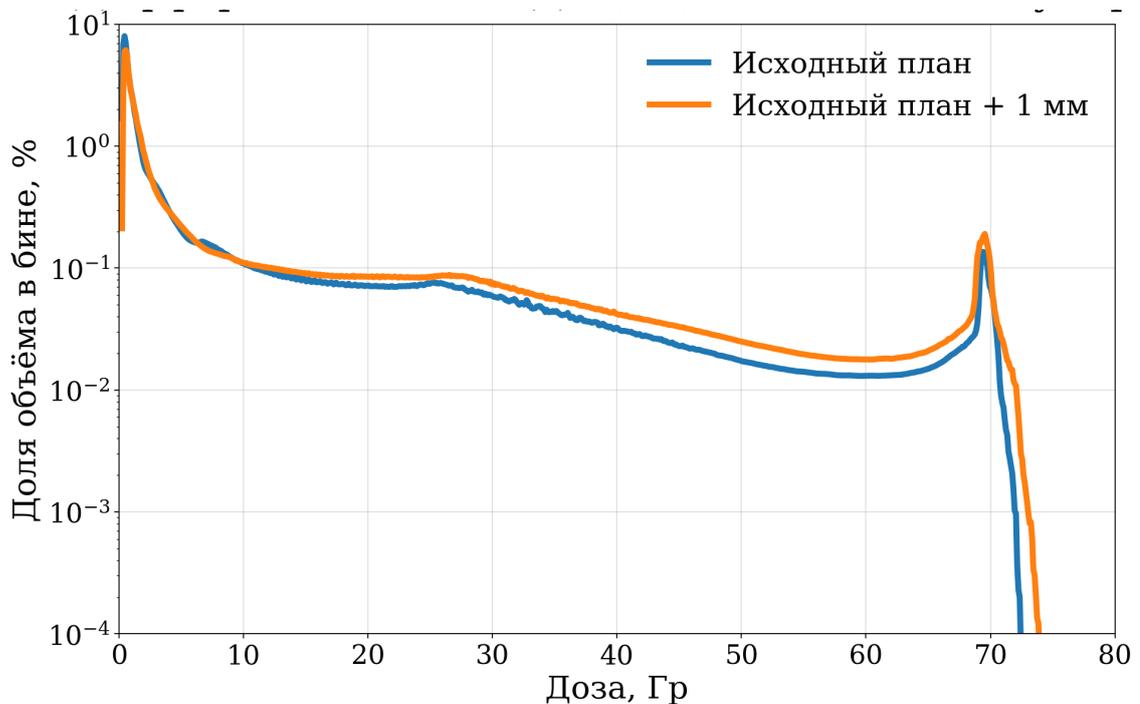


Рис. 25. Пересчитанная зависимость доли объема мочевого пузыря, получающая дозу в диапазоне от  $D_k$  до  $D_k + D_{k+1}$  от величины дозы  $D_k$ .

Для плана со смещенным контуром предстательной железы дополнительно учитывались вклад вторичных нейтронов и вклад рассеянного излучения в области тени. Суммарная доза в мочевом пузыре рассчитывалась как объемно-взвешенная сумма доз по всем рассмотренным долям объема:

$$D = \frac{\sum_k \Delta v_k \times D(\Delta v_k)}{\sum_k \Delta v_k} \quad (7)$$

В результате расчетов для плана без смещения контура предстательной железы, без поправок на рассеянное излучение и вторичные нейтроны, суммарная доза для мочевого пузыря составила  $D = 9,61 \pm 0,15$  Гр. Для плана с учетом всех неопределенностей доза составила  $D_{\text{неопр}} = 12,38 \pm 0,38$  Гр.

Таким образом, на частном примере мочевого пузыря при лучевом лечении предстательной железы показано, что дополнительная дозовая нагрузка может достигать:

$$\Delta D = 2,77 \text{ Гр.}$$

Это значение составляет 4% от суммарной очаговой дозы в предстательной железе и превышает дозу за одну фракцию лечения.

Также был рассчитан вклад каждой неопределенности в это значение. Более 50% дополнительной нагрузки обусловлена вкладом искажений МР-снимков, 32% дополнительной дозы приходится на вклад вторичных нейтронов и 18% – на вклад рассеянных фотонов и электронов.

### 5.3. Обсуждение

Полученный результат представляет практический интерес, поскольку в абсолютном большинстве моделей рисков развития лучевых осложнений и радиационно-индуцированных заболеваний в качестве исходных параметров используются величина поглощенной дозы. Это относится как к моделям вероятности повреждения нормальных тканей, так и к моделям оценки риска радиационно-индуцированных новообразований. Поэтому дополнительная неучтенная доза в окружающих тканях может приводить к увеличению

расчетных рисков отдаленных последствий лучевой терапии и к большему повреждению здоровых органов. Оценка рисков требует корректной оценки величины и распределения дозы в тканях пациента.

В рассмотренном примере показано, что даже при сравнительно небольших вкладах отдельных факторов их суммарное действие может приводить к заметному увеличению дозы в органе риска. При этом проведенная оценка, вообще говоря, является консервативной, поскольку вклады вторичных нейтронов и утечек излучения через многолепестковый коллиматор учитывались по средним значениям, а не по распределениям дозы в органах. Следовательно, в реальных клинических условиях дополнительная дозовая нагрузка в отдельных участках может отличаться от рассчитанной. Вместе с тем уже такой подход показывает, что каждый из рассмотренных источников неопределенности вносит вклад в итоговую дозу и не должен рассматриваться как заведомо пренебрежимо малый.

На конкретном примере показано, что для корректной оценки неучтенной дозовой нагрузки требуется совместно рассматривать неопределенности, возникающие на разных этапах, начиная с диагностики и заканчивая планированием и проведением лучевой терапии. Только такой комплексный подход позволяет перейти от разрозненных оценок отдельных факторов к более реалистичной оценке полной дозы, получаемой окружающими тканями и учесть нелинейный характер их сложения.

Представленный подход может быть расширен и на другие органы, расположенные как вблизи мишени, так и за пределами основного поля облучения. Кроме того, он может быть распространен и на другие виды неопределенностей, если для них удастся получить количественные оценки дополнительной дозы. В этом состоит одно из основных практических следствий проведенного расчета.

## Заключение

Полученные результаты подтверждают, что неучтенная дозовая нагрузка оказывает клинически значимое влияние на итоговое дозовое распределение. Показано, что на точность доставки дозы оказывают влияние не только параметры плана, но и физические факторы, возникающие на этапах получения изображений и подведения облучения. Это создаёт прямые предпосылки как для недооблучения части мишени, так и для увеличения дозы на окружающие ткани и органы риска.

Установлено, что геометрические искажения магнитно-резонансных изображений приводят к систематическим ошибкам исходной геометрии при планировании. Следствием этого является перераспределение дозы в области мишени и критических структур: мишень может недополучать часть предписанной дозы, а прилежащие ткани — получать дополнительную нагрузку. В клиническом смысле это означает снижение эффективности лечения, что может повышать вероятность рецидива. Одновременно возрастает вероятность лучевых повреждений и функциональных нарушений близлежащих органов риска.

Показано, что существенную роль в формировании нецелевой дозовой нагрузки играют компоненты дозы, возникающие вне основной области облучения. Вклад вторичных нейтронов при облучении на высоких энергиях и дополнительная доза от рассеянного излучения за пределами поля имеют системный характер и накапливаются по мере проведения курса. Такие дозы приходятся на окружающие мишень ткани, что определяет риск развития отдаленных последствий лечения. Они включают развитие радиационно-индуцированных заболеваний, а также стойкие нарушения функций органов и снижение качества жизни пациентов при длительном наблюдении.

Перечень возможных физических факторов неопределенностей в лучевой терапии существенно шире рассмотренных факторов. Вместе с тем для углублённого анализа выделены те причины, которые наиболее

воспроизводимо оцениваются, широко встречаются в клинической практике и обладают высокой радиобиологической значимостью.

Предложенный комплексный подход к оценке таких неопределенностей позволяет оценить суммарный вклад исследованных неопределённостей в величину и распределение поглощенной дозы. Он может быть расширен на другие факторы неопределённостей по мере накопления экспериментальных и расчетных данных. Полученные данные позволяют обосновать необходимость дополнительного контроля качества лечения и повышения точности оценки полученной пациентом дозы.

## Выводы

1. Геометрические искажения магнитно-резонансных изображений на этапе диагностики достигают 5 мм на расстоянии 160 мм от центра, а обусловленные дисторсией максимальные искажения регистрируемой площади изображения исследуемых объектов достигают 20%. Это приводит к снижению покрытия мишени поглощенной дозой свыше 10% при размерах мишени меньших 5 см<sup>3</sup>.
2. Предложен и апробирован метод изготовления фантома на основе модульных конструкций из стандартных элементов для пространственной оценки искажений МР-изображений. Предлагаемый фантом позволяет оценивать геометрические искажения в широком диапазоне размеров исследуемого объекта.
3. Построена и верифицирована на основании экспериментальных данных компьютерная модель медицинского линейного ускорителя, работающего с максимальной энергией 20 МэВ. Рассчитанный вклад вторичных нейтронов в эквивалентную дозу составил 1,61% от предписанной дозы в мишени и 2,5% от предписанной дозы вне поля облучения.
4. Измеренная дополнительная дозовая нагрузка на ткани пациента в области геометрической тени составляет 2% от предписанной дозы в мишени.
5. Комплексная оценка вклада исследуемых неопределенностей в величину и распределение поглощенной дозы показывает, что неучтенная дозовая нагрузка может достигать 4% от предписанной дозы в мишени для органов риска.

**Список использованных источников**

1. Abdel-Wahab M. и др. Radiotherapy and theranostics: a Lancet Oncology Commission // *Lancet Oncol.* Lancet Oncol, 2024. Т. 25, № 11. С. e545–e580.
2. Delaney G. и др. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines // *Cancer.* John Wiley & Sons, Ltd, 2005. Т. 104, № 6. С. 1129–1137.
3. Chandra R. A. и др. Contemporary radiotherapy: present and future // *Lancet.* Lancet, 2021. Т. 398, № 10295. С. 171–184.
4. Wang K., Tepper J. E. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention // *CA Cancer J. Clin.* CA Cancer J Clin, 2021. Т. 71, № 5. С. 437–454.
5. Dawson L. A., Sharpe M. B. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations // *Lancet Oncol.* Lancet Oncol, 2006. Т. 7, № 10. С. 848–858.
6. Beaton L. и др. How rapid advances in imaging are defining the future of precision radiation oncology // *British Journal of Cancer* 2019 120:8. Nature Publishing Group, 2019. Т. 120, № 8. С. 779–790.
7. Teoh M. и др. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice // *Br. J. Radiol.* 2011. Т. 84, № 1007. С. 967–996.
8. Kirkpatrick J. P. и др. Stereotactic body radiotherapy: A critical review for nonradiation oncologists // *Cancer.* John Wiley & Sons, Ltd, 2014. Т. 120, № 7. С. 942–954.
9. Todd M., Shoag M., Cadman E. Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. // *Journal of Clinical Oncology.* 1983. Т. 1, № 6. С. 406–408.
10. Howlader N и др. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2018. Bethesda, MD, 2021.
11. Allemani C. и др. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients from 322 population-based registries in 71 countries // *The Lancet.* 2018. Т. 391, № 10125. С. 1023–1075.
12. Munck Af Rosenschold P. и др. Image-guided radiotherapy reduces the risk of under-dosing high-risk prostate cancer extra-capsular disease and improves biochemical control. // *Radiat. Oncol.* BioMed Central Ltd., 2018. Т. 13, № 1. С. 64.
13. Bentzen S. M. и др. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues // *International*

- Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics. Elsevier Inc., 2010. Т. 76, № 3. С. S3–S9.
14. Emami В. и др. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation // International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. Т. 21, № 1. С. 109–122.
  15. Mrozowska M., Kukołowicz P. Relationships between various indices of doses distribution homogeneity // Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. Urban and Partner, 2015. Т. 20, № 4. С. 278–283.
  16. Majumder D. и др. Prescribed dose versus calculated dose of spinal cord in standard head and neck irradiation assessed by 3-D plan // South Asian J. Cancer. Medknow Publications, 2014. Т. 03, № 01. С. 022–027.
  17. Goitein M. Calculation of the uncertainty in the dose delivered during radiation therapy // Med. Phys. Med Phys, 1985. Т. 12, № 5. С. 608–612.
  18. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy // Semin. Radiat. Oncol. Semin Radiat Oncol, 2004. Т. 14, № 1. С. 52–64.
  19. Seibert T. M. и др. Distortion Inherent to Magnetic Resonance Imaging (MRI) Can Lead to Geometric Miss in Radiosurgery Planning // Pract. Radiat. Oncol. Elsevier Inc., 2016. Т. 6, № 6. С. e319.
  20. Lewis B. С. и др. First clinical experience of correcting phantom-based image distortion related to gantry position on a 0.35T MR-Linac // J. Appl. Clin. Med. Phys. John Wiley & Sons, Ltd, 2021. Т. 22, № 11. С. 21–28.
  21. Pappas E. P. и др. MRI-Related Geometric Distortions in Stereotactic Radiotherapy Treatment Planning: Evaluation and Dosimetric Impact // Technol. Cancer Res. Treat. SAGE Publications Inc., 2017. Т. 16, № 6. С. 1120–1129.
  22. Theocharis S. и др. Geometric distortion assessment in 3T MR images used for treatment planning in cranial Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy // PLoS One / под ред. Zhang Q. PLoS One, 2022. Т. 17, № 5. С. e0268925.
  23. Israngkul-Na-Ayuthaya I., Suriyapee S., Pengvanich P. Evaluation of equivalent dose from neutrons and activation products from a 15-MV X-ray LINAC // J. Radiat. Res. Oxford Academic, 2015. Т. 56, № 6. С. 919–926.
  24. Mu G., Ludlum E., Xia P. Impact of MLC leaf position errors on simple and complex IMRT plans for head and neck cancer // Phys. Med. Biol. Phys Med Biol, 2008. Т. 53, № 1. С. 77–88.
  25. Deng J. и др. Comparison of dosimetric effects of MLC positional errors on VMAT and IMRT plans for SBRT radiotherapy in non-small cell lung cancer // PLoS One / под ред. Mitra D. PLoS One, 2022. Т. 17, № 12. С. e0278422.

26. LoSasso T., Chui C., Ling C. C. Physical and dosimetric aspects of a multileaf collimation system used in the dynamic mode for implementing intensity modulated radiotherapy // *Med. Phys. Med Phys*, 1998. T. 25, № 10. C. 1919–1927.
27. Glasser O. W. C. Roentgen and the discovery of the Roentgen rays. // *American Journal of Roentgenology*. 1995. T. 165, № 5. C. 1033–1040.
28. Formenti S. C., Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy // *Lancet Oncol. Elsevier*, 2009. T. 10, № 7. C. 718–726.
29. Mould R. F. The discovery of radium in 1898 by Maria Sklodowska-Curie (1867-1934) and Pierre Curie (1859-1906) with commentary on their life and times. // *Br. J. Radiol.* 1998. T. 71, № 852. C. 1229–1254.
30. Riet A. van't и др. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate // *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 1997. T. 37, № 3. C. 731–736.
31. Foray N. Victor Despeignes, the Forgotten Pioneer of Radiation Oncology // *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 2016. T. 96, № 4. C. 717–721.
32. Goodman P. C. The X-ray enters the hospital. // *American Journal of Roentgenology*. 1995. T. 165, № 5. C. 1046–1050.
33. Colvett K. The History of Radiation Oncology // *South. Med. J.* 2006. T. 99, № 10. C. 1155–1156.
34. Brierley J., Sherman E. The Role of External Beam Radiation and Targeted Therapy in Thyroid Cancer // *Semin. Radiat. Oncol.* 2012. T. 22, № 3. C. 254–262.
35. Huh H. Do, Kim S. History of Radiation Therapy Technology // *Progress in Medical Physics*. 2020. T. 31, № 3. C. 124–134.
36. A G Cronquist, T Smith, G D Zanelli. A simple whole-body counter for measuring radionuclides in large dogs // *Phys. Med. Biol.* 1977. T. 22, № 6. C. 1197–1201.
37. Mohamed M. M., Sloane B. F. multifunctional enzymes in cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2006. T. 6, № 10. C. 764–775.
38. Ginzton E. L., Nunan C. S. History of microwave electron linear accelerators for radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Elsevier*, 1985. T. 11, № 2. C. 205–216.

39. Becquerel H. On the Radiation Emitted in Phosphorescence // *Compte rendus hebdomadaires des seances de l'academie des sciences*. 1896. Т. 122. С. 420–421.
40. Grubbé E. H. Priority in the Therapeutic Use of X-rays // *Radiology. The Radiological Society of North America*, 1933. Т. 21, № 2. С. 156–162.
41. Baltas D., Sakelliou L., Zamboglou N. The physics of modern brachytherapy for oncology. 2007.
42. Майстренко Д.Н., Гранов Д.А. К 100-летию ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России: история, настоящее и перспективы развития // *Вопросы онкологии. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии»*, 2018. Т. 64, № 4. С. 459–469.
43. Sievert R. M. Die Intensitätsverteilung der primären  $\gamma$ -Strahlung in der Nahe medizinischer Radiumpräparate // *Acta radiol.* 1921. Т. 1, № 1. С. 89–128.
44. Хлопин В. Получение радиевых солей в России // *Успехи физических наук*. 1922. Т. 3, № 1. С. 99–103.
45. Radiation Quantities and Units International Commission on Radiological Units and Measurements (ICRU) Report 10a 1962 Handbook 84 United States Department of Commerce National Bureau of Standards. 1962.
46. L. H. Gray. An ionization method for the absolute measurement of  $\gamma$ -ray energy // *Proc. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.* 1936. Т. 156, № 889. С. 578–596.
47. Sievert R. M. Determination of Ionisation in Biological Objects // *Acta radiol.* 1940. Т. 2, № 2. С. 189–205.
48. Webster J. H. D. The Protracted-fractional X-ray Method (Coutard) in the Treatment of Cancer of the Larynx: (Section of Radiology) // *Proc. R. Soc. Med. Proc R Soc Med*, 1934. Т. 27, № 7. С. 901–924.
49. Coutard H. PRINCIPLES OF X RAY THERAPY OF MALIGNANT DISEASES // *The Lancet. Elsevier*, 1934. Т. 224, № 5784. С. 1–8.
50. McCready V. R. Radioiodine – the success story of Nuclear Medicine // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017. Т. 44, № 2. С. 179–182.
51. D E COPELAND, E W BENJAMIN. Pinhole camera for gamma-ray sources // *Nucleonics*. 1949. Т. 5, № 2.
52. Левин В. М., Румянцев В. В. Линейный ускоритель электронов на 5 МэВ для медицинских целей // *Атомная энергия*. 1968. Т. 25, № 5. С. 449–450.
53. Johns H. E. и др. 1,000-Curie Cobalt-60 Units for Radiation Therapy // *Nature* 1951 168:4285. Nature Publishing Group, 1951. Т. 168, № 4285. С. 1035–1036.

54. Slater J. M., Miller D. W., Archambeau J. O. Development of a hospital-based proton beam treatment center // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. T. 14, № 4. C. 761–775.
55. Larsson B. и др. The High-Energy Proton Beam as a Neurosurgical Tool // *Nature* 1958 182:4644. Nature Publishing Group, 1958. T. 182, № 4644. C. 1222–1223.
56. Alenitsky Y. G. и др. Specialised cyclotron for beam therapy application. 2006.
57. Fowler J. F. The Estimation of Total Dose for Different Numbers of Fractions in Radiotherapy // *Br. J. Radiol.* 1965. T. 38, № 449. C. 365–368.
58. Hounsfield G. N. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system // *British Journal of Radiology. Oxford Academic*, 1973. T. 46, № 552. C. 1016–1022.
59. Ambrose J. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 2. Clinical application\* // *Br. J. Radiol.* 1973. T. 46, № 552. C. 1023–1047.
60. L. Leksell. Cerebral radiosurgery. I. Gammathalanotomy in two cases of intractable pain // *Acta Chir. Scand.* 1968. T. 134, № 8. C. 585–595.
61. Lauterbur P. C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance // *Nature* 1973 242:5394. Nature Publishing Group, 1973. T. 242, № 5394. C. 190–191.
62. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes // *Journal of Physics C: Solid State Physics.* 1977. T. 10, № 3.
63. McCullough E. C., Krueger A. M. Performance evaluation of computerized treatment planning systems for radiotherapy: external photon beams // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980. T. 6, № 11. C. 1599–1605.
64. Cunningham J. R. Development of computer algorithms for radiation treatment planning // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. T. 16, № 6. C. 1367–1376.
65. Favaudon V. и др. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice // *Sci. Transl. Med. American Association for the Advancement of Science*, 2014. T. 6, № 245.
66. Allen A. W. Carcinoma of the stomach // *Ann. Surg.* 1938. T. 107, № 5. C. 770–782.
67. OCHSNER A. Carcinoma of the lung // *Archives of Surgery.* 1941. T. 42, № 2. C. 209.

68. Cutler S. J., Myers M. H., Green S. B. Trends in Survival Rates of Patients with Cancer // *New England Journal of Medicine*. 1975. Т. 293, № 3. С. 122–124.
69. Howlader N. и др. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988–2001, Patient and Tumor Characteristics. Bethesda, MD., 2007.
70. Howlader N. и др. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. Bethesda, MD, 2019.
71. Miller A. B. и др. Mortality from Breast Cancer after Irradiation during Fluoroscopic Examinations in Patients Being Treated for Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. 1989. Т. 321, № 19. С. 1285–1289.
72. Talbäck M. и др. Cancer Survival in Sweden 1960–1998 Developments Across Four Decades // *Acta Oncol. (Madr)*. 2003. Т. 42, № 7. С. 637–659.
73. Bray F. и др. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Т. 68, № 6. С. 394–424.
74. Arnold M. и др. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality // *Gut*. 2017. Т. 66, № 4. С. 683–691.
75. Pui C.-H. и др. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. Т. 33, № 27. С. 2938–2948.
76. Herbst R. S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer // *Nature*. 2018. Т. 553, № 7689. С. 446–454.
77. Torre L. A. и др. Ovarian cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Т. 68, № 4. С. 284–296.
78. Siegel R. L. и др. Cancer statistics, 2024 // *CA Cancer J. Clin.* 2024. Т. 74, № 1. С. 12–49.
79. Balakrishnan M. и др. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2017. Т. 19, № 8. С. 36.
80. De Angelis R. и др. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5, a population-based study // *Lancet Oncol.* 2014. Т. 15, № 1. С. 23–34.
81. Kang M. J. и др. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2019 // *Cancer Res. Treat.* 2022. Т. 54, № 2. С. 330–344.
82. Jemal A. и др. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival // *J. Natl. Cancer Inst.* 2017. Т. 109, № 9. С. dx030.

83. Shanbhag S., Ambinder R. F. Hodgkin Lymphoma: A Review of Survival and Treatment Improvements over the Past Decades // *Blood Rev.* 2018. Т. 32, № 6. С. 548–554.
84. Hunger S. P., Mullighan C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children // *N. Engl. J. Med.* 2015. Т. 373, № 16. С. 1541–1552.
85. Power D. A. и др. Trends in testicular carcinoma in England and Wales, 1971–99 // *BJU Int.* 2001. Т. 87, № 4. С. 361–365.
86. Lu T. и др. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades // *Cancer Manag. Res.* 2019. Т. 11. С. 943–953.
87. Sun H. и др. Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: A period analysis of the SEER database, 1981–2010 // *Sci. Rep.* 2014. Т. 4, № 1. С. 6747.
88. Jefford M. и др. Improved models of care for cancer survivors // *The Lancet. Elsevier B.V.*, 2022. Т. 399, № 10334. С. 1551–1560.
89. Van Herk M., Remeijer P., Lebesque J. V. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. Т. 52, № 5. С. 1407–1422.
90. Van Herk M. и др. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. Т. 47, № 4. С. 1121–1135.
91. Hall E. J., Wu C. S. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Elsevier Inc.*, 2003. Т. 56, № 1. С. 83–88.
92. Anderson C., Mayer D. K., Nichols H. B. Trends in the proportion of second or later primaries among all newly diagnosed malignant cancers // *Cancer. Cancer*, 2021. Т. 127, № 15. С. 2736–2742.
93. Preston D. L. и др. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997 // *Radiat. Res. Radiat Res*, 2003. Т. 160, № 4. С. 381–407.
94. Grant E. J. и др. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009 // *Radiat. Res. Radiation Research Society*, 2017. Т. 187, № 5. С. 513–537.
95. Ozasa K. и др. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases // *Radiat. Res. Radiat Res*, 2012. Т. 177, № 3. С. 229–243.

96. Preston D. L. и др. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998 // *Radiat. Res. Radiat Res*, 2007. Т. 168, № 1. С. 1–64.
97. Xiang M., Chang D. T., Pollom E. L. Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy // *Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 2020. Т. 126, № 15. С. 3560–3568.
98. Fontenot J. D., Lee A. K., Newhauser W. D. Risk of secondary malignant neoplasms from proton therapy and intensity-modulated x-ray therapy for early-stage prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. Т. 74, № 2. С. 616–622.
99. Pithadia K. J. и др. Comparing Risk for Second Primary Cancers After Intensity-Modulated vs 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer, 2002-2015 // *JAMA Oncol. American Medical Association*, 2023. Т. 9, № 8. С. 1119.
100. Chung C. S. и др. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. Т. 87, № 1. С. 46–52.
101. Eaton B. R. и др. Secondary Malignancy Risk Following Proton Radiation Therapy // *Front. Oncol. Front Oncol*, 2015. Т. 5, № NOV.
102. Friedman D. L. и др. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study // *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2010. Т. 102, № 14. С. 1083.
103. Reulen R. C. и др. Long-term Risks of Subsequent Primary Neoplasms Among Survivors of Childhood Cancer // *JAMA. American Medical Association*, 2011. Т. 305, № 22. С. 2311–2319.
104. Bhatia S., Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer // *Nat. Rev. Cancer. Nat Rev Cancer*, 2002. Т. 2, № 2. С. 124–132.
105. Hou N. и др. Radiotherapy and increased risk of second primary cancers in breast cancer survivors: An epidemiological and large cohort study // *The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology. Churchill Livingstone*, 2024. Т. 78. С. 103824.
106. Thompson I. M. и др. Adjuvant Radiotherapy for Pathologic T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-term Followup of a Randomized Clinical Trial // *J. Urol.* 2009. Т. 181, № 3. С. 956.

107. В С. и др. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* N Engl J Med, 1997. Т. 336, № 14. С. 980–987.
108. McGale P. и др. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *The Lancet.* Elsevier B.V., 2014. Т. 383, № 9935. С. 2127–2135.
109. Darby S. и др. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials // *Lancet.* Lancet, 2011. Т. 378, № 9804. С. 1707–1716.
110. Терещенко С.А. Эмиссионная томография радиально-симметричных объектов и экспоненциальное преобразование Абеля // *Журнал технической физики.* 2005. Т. 75, № 2. С. 13–18.
111. Терещенко С. А. Методы вычислительной томографии. Физматлит, 2004.
112. Borg L. и др. Analyzing Reconstruction Artifacts from Arbitrary Incomplete X-ray CT Data // *SIAM J. Imaging Sci.* 2018. Т. 11, № 4. С. 2786–2814.
113. Levi J. и др. Calibration-free beam hardening correction for myocardial perfusion imaging using CT // *Med. Phys.* 2019. Т. 46, № 4. С. 1648–1662.
114. Gordon R., Bender R., Herman G. T. Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography // *J. Theor. Biol.* J Theor Biol, 1970. Т. 29, № 3.
115. Gilbert P. Iterative methods for the three-dimensional reconstruction of an object from projections // *J. Theor. Biol.* J Theor Biol, 1972. Т. 36, № 1. С. 105–117.
116. Thibault J. B. и др. A three-dimensional statistical approach to improved image quality for multislice helical CT // *Med. Phys.* Med Phys, 2007. Т. 34, № 11. С. 4526–4544.
117. Nuyts J. и др. Modelling the physics in the iterative reconstruction for transmission computed tomography // *Phys. Med. Biol.* Phys Med Biol, 2013. Т. 58, № 12.
118. Tilley S., Siewerdsen J. H., Stayman J. W. Model-based Iterative Reconstruction for Flat-Panel Cone-Beam CT with Focal Spot Blur, Detector Blur, and Correlated Noise // *Phys. Med. Biol.* Institute of Physics Publishing, 2015. Т. 61, № 1. С. 296.

119. Yoo S., Yin F.-F. Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. Т. 66, № 5. С. 1553–1561.
120. Cozzi L. и др. Dosimetric impact of computed tomography calibration on a commercial treatment planning system for external radiation therapy // *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier, 1998. Т. 48, № 3. С. 335–338.
121. Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations // *Phys. Med. Biol. Phys Med Biol*, 2012. Т. 57, № 11. С. R99–R117.
122. Grantham K. K. и др. The impact of CT scan energy on range calculation in proton therapy planning. // *J. Appl. Clin. Med. Phys. John Wiley & Sons, Ltd*, 2015. Т. 16, № 6. С. 100–109.
123. Rijs Z. и др. Evaluation of computed tomography artefacts of carbon-fiber and titanium implants in patients with spinal oligometastatic disease undergoing stereotactic ablative radiotherapy. // *Sci. Rep. Nature Publishing Group*, 2024. Т. 14, № 1. С. 6700.
124. Bolstad K. и др. Metal artifact reduction in CT, a phantom study: subjective and objective evaluation of four commercial metal artifact reduction algorithms when used on three different orthopedic metal implants. // *Acta Radiol. SAGE PublicationsSage UK: London, England*, 2018. Т. 59, № 9. С. 1110–1118.
125. Ceccarelli L. и др. Reduction of Metal Artifacts Caused by Titanium Peduncular Screws in the Spine by Means of Monoenergetic Images and the Metal Artifact Reduction Software in Dual-Energy Computed Tomography. // *J. Med. Phys. Wolters Kluwer Medknow Publications*, 2022. Т. 47, № 2. С. 152–158.
126. Puvanasuntharajah S. и др. The application of metal artifact reduction methods on computed tomography scans for radiotherapy applications: A literature review // *J. Appl. Clin. Med. Phys. John Wiley and Sons Ltd*, 2021. Т. 22, № 6. С. 198–223.
127. Prabhakar R. и др. Impact of Different CT Slice Thickness on Clinical Target Volume for 3D Conformal Radiation Therapy // *Medical Dosimetry. Med Dosim*, 2009. Т. 34, № 1. С. 36–41.
128. Sorooshfard E. и др. Evaluating the effects of variation in CT scanning parameters on the image quality and Hounsfield units for optimization of dose in radiotherapy treatment planning: A semi-anthropomorphic thorax phantom study // *J. Cancer Res. Ther.* 2023. Т. 19, № 2. С. 426–434.

129. Atlı E. и др. Radiation doses from head, neck, chest and abdominal CT examinations: an institutional dose report. // *Diagnostic and interventional radiology*. Turkish Society of Radiology, 2021. Т. 27 1, № 1. С. 147–151.
130. Sodickson A. и др. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults // *Radiology*. 2009. Т. 251, № 1. С. 175–184.
131. Dalah Z. и др. Incidence and Mortality Life-Attributable Risks for Patients Subjected to Recurrent CT Examinations and Cumulative Effective Dose Exceeding 100 mSv // *Clinics and Practice 2024*, Vol. 14, Pages 1550-1561. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2024. Т. 14, № 4. С. 1550–1561.
132. Kim T. J. и др. Risk of Second Primary Malignancies among Patients with Early Gastric Cancer Exposed to Recurrent Computed Tomography Scans // *Cancers (Basel)*. 2021. Т. 13, № 5. С. 1144.
133. Cao C.-F. и др. CT Scans and Cancer Risks: A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis // *BMC Cancer*. 2022. Т. 22, № 1. С. 1238.
134. Unterrainer M. и др. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology // *Radiation Oncology*. BioMed Central Ltd., 2020. Т. 15, № 1. С. 88.
135. Ireland R. H. и др. Nonrigid Image Registration for Head and Neck Cancer Radiotherapy Treatment Planning With PET/CT // *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2007. Т. 68, № 3. С. 952–957.
136. Boellaard R. и др. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2015. Т. 42, № 2. С. 328–354.
137. de Langen A. J. и др. Repeatability of <sup>18</sup>F-FDG Uptake Measurements in Tumors: A Metaanalysis // *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine, 2012. Т. 53, № 5. С. 701–708.
138. Weber W. A. и др. Repeatability of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Prospective Assessment in 2 Multicenter Trials // *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine, 2015. Т. 56, № 8. С. 1137–1143.
139. Yang H. и др. Investigation of PET image quality with acquisition time/bed and enhancement of lesion quantification accuracy through deep progressive learning // *EJNMMI Phys*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2024. Т. 11, № 1. С. 7.

140. Marquis H., Willowson K. P., Bailey D. L. Partial volume effect in SPECT & PET imaging and impact on radionuclide dosimetry estimates. // *Asia Ocean. J. Nucl. Med. Biol.* Mashhad University of Medical Sciences, 2023. Т. 11, № 1. С. 44–54.
141. Rogasch J. M. и др. Reconstructed spatial resolution and contrast recovery with Bayesian penalized likelihood reconstruction (Q.Clear) for FDG-PET compared to time-of-flight (TOF) with point spread function (PSF). // *EJNMMI Phys.* Springer, 2020. Т. 7, № 1. С. 2.
142. Dickson J. C. и др. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023. Т. 50, № 4. С. 980–995.
143. Chi P. M. и др. Design of respiration averaged CT for attenuation correction of the PET data from PET/CT // *Med. Phys.* John Wiley and Sons Ltd, 2007. Т. 34, № 6Part1. С. 2039–2047.
144. Vogel W. V. и др. Evaluation of Image Registration in PET/CT of the Liver and Recommendations for Optimized Imaging // *Journal of Nuclear Medicine.* Society of Nuclear Medicine, 2007. Т. 48, № 6. С. 910–919.
145. Goerres G. W. и др. Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. // *Radiology.* Radiological Society of North America, 2003. Т. 226, № 3. С. 906–910.
146. Verfaillie G. и др. A systematic review and meta-analysis on the radiation dose of computed tomography in hybrid nuclear medicine imaging // *EJNMMI Phys.* 2023. Т. 10, № 1. С. 32.
147. Brix G. и др. Radiation risk and protection of patients in clinical SPECT/CT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Т. 41, № S1. С. 125–136.
148. Grewal R. K. и др. The Effect of Posttherapy <sup>131</sup>I SPECT/CT on Risk Classification and Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer // *Journal of Nuclear Medicine.* 2010. Т. 51, № 9. С. 1361–1367.
149. Huang B., Law M. W. M., Khong P. L. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk // *Radiology.* Radiology, 2009. Т. 251, № 1. С. 166–174.
150. Alshamrani A. F. A., Alrehily F. A. Lifetime attributable risk of radiation exposure from cardiac and parathyroid SPECT/CT scan // *JRRAS.* Elsevier BV, 2025. Т. 18, № 1. С. 101303.
151. Murat H. и др. Assessment of lifetime attributable risk (LAR) of cancer incidence from whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET/CT examinations using established

- polynomial fittings // Radioprotection. EDP Sciences, 2025. Т. 60, № 1. С. 65–75.
152. Fabritius G. и др. Cumulative radiation exposure from imaging procedures and associated lifetime cancer risk for patients with lymphoma // Scientific Reports 2016 6:1. Nature Publishing Group, 2016. Т. 6, № 1. С. 1–9.
153. Schöder H, Gönen M. Screening for cancer with PET and PET/CT: potential and limitations // Nucl Med. 2007. № 48. С. 4S-18S.
154. Ben-Sellem D., Ben-Rejeb N. Does the Incremental Value of <sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine SPECT/CT over Planar Imaging Justify the Increase in Radiation Exposure? // Nucl. Med. Mol. Imaging. 2021. Т. 55, № 4. С. 173–180.
155. Hosono M. и др. Cumulative radiation doses from recurrent PET–CT examinations // Br. J. Radiol. 2021. Т. 94, № 1126.
156. Chawla S. С. и др. Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review // Pediatr. Radiol. 2010. Т. 40, № 5. С. 681–686.
157. Glide-Hurst C. К. и др. Task group 284 report: magnetic resonance imaging simulation in radiotherapy: considerations for clinical implementation, optimization, and quality assurance. // Med. Phys. John Wiley & Sons, Ltd, 2021. Т. 48, № 7. С. e636–e670.
158. Hasler S. W. и др. Geometric distortions in clinical MRI sequences for radiotherapy: insights gained from a multicenter investigation // Acta Oncol. (Madr). Acta Oncol, 2023. Т. 62, № 11. С. 1551–1560.
159. Aliotta E. и др. Reduced-distortion diffusion weighted imaging for head and neck radiotherapy // Phys. Imaging Radiat. Oncol. Elsevier, 2024. Т. 32. С. 100653.
160. Dovrou A. и др. A segmentation-based method improving the performance of N4 bias field correction on T2weighted MR imaging data of the prostate // Magn. Reson. Imaging. Magn Reson Imaging, 2023. Т. 101. С. 1–12.
161. Masitho S. и др. Accuracy of MRI-CT registration in brain stereotactic radiotherapy: Impact of MRI acquisition setup and registration method // Z. Med. Phys. Elsevier GmbH, 2022. Т. 32, № 4. С. 477–487.
162. Goudschaal K. и др. Accuracy of an MR-only workflow for prostate radiotherapy using semi-automatically burned-in fiducial markers // Radiation Oncology. BioMed Central Ltd, 2021. Т. 16, № 1. С. 37.

163. Edmund J. M., Nyholm T. A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy // *Radiation Oncology*. BioMed Central Ltd., 2017. Т. 12, № 1. С. 28.
164. Hargreaves B. A. и др. Metal-induced artifacts in MRI // *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society, 2011. Т. 197, № 3. С. 547–555.
165. Gunzinger J. M. и др. Metal artifact reduction in patients with dental implants using multispectral three-dimensional data acquisition for hybrid PET/MRI. // *EJNMMI Phys*. EJNMMI Phys, 2014. Т. 1, № 1. С. 102.
166. Raaijmakers A. J. E., Raaymakers B. W., Lagendijk J. J. W. Magnetic-field-induced dose effects in MR-guided radiotherapy systems: dependence on the magnetic field strength // *Phys. Med. Biol*. Phys Med Biol, 2008. Т. 53, № 4. С. 909–923.
167. Steciw S., Fallone B. G., Yip E. Dose perturbations at tissue interfaces during parallel linac-MR treatments: The “Lateral Scatter Electron Return Effect” (LS-ERE) // *Med. Phys*. John Wiley & Sons, Ltd, 2024. Т. 51, № 11. С. 8506–8523.
168. Marks L. B. и др. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. Т. 76, № 3 SUPPL.
169. Jackson A. и др. The Lessons of QUANTEC: Recommendations for Reporting and Gathering Data on Dose-Volume Dependencies of Treatment Outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. Elsevier, 2010. Т. 76, № 3 SUPPL. С. S155–S160.
170. Bortfeld T. IMRT: a review and preview // *Phys. Med. Biol*. Phys Med Biol, 2006. Т. 51, № 13.
171. Goitein M., Abrams M. Multi-dimensional treatment planning: I. Delineation of anatomy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983. Т. 9, № 6. С. 777–787.
172. Goitein M. и др. Multi-dimensional treatment planning: II. Beam’s eye-view, back projection, and projection through CT sections // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983. Т. 9, № 6. С. 789–797.
173. Clarkson J. R. A Note on Depth Doses in Fields of Irregular Shape // *British Journal of Radiology*. Oxford Academic, 1941. Т. 14, № 164. С. 265–268.
174. Ahnesjö A., Aspradakis M. M. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy // *Phys. Med. Biol*. Phys Med Biol, 1999. Т. 44, № 11.

175. Knöös T. и др. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations // *Phys. Med. Biol. Phys Med Biol*, 2006. Т. 51, № 22. С. 5785–5807.
176. Carrasco P. и др. Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. // *Med. Phys. John Wiley & Sons, Ltd*, 2004. Т. 31, № 10. С. 2899–2911.
177. Pan X. и др. Anniversary Paper: Development of x-ray computed tomography: The role of Medical Physics and AAPM from the 1970s to present // *Med. Phys. John Wiley & Sons, Ltd*, 2008. Т. 35, № 8. С. 3728–3739.
178. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc // *Med. Phys. Med Phys*, 2008. Т. 35, № 1. С. 310–317.
179. Hurkmans C. и др. Limitations of a pencil beam approach to photon dose calculations in the head and neck region // *Radiotherapy and Oncology. Elsevier*, 1995. Т. 37, № 1. С. 74–80.
180. Mohan R. и др. A comprehensive three-dimensional radiation treatment planning system // *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics. Elsevier*, 1988. Т. 15, № 2. С. 481–495.
181. Fogliata A. и др. Dosimetric validation of the Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm: fundamental characterization in water // *Phys. Med. Biol. Phys Med Biol*, 2011. Т. 56, № 6. С. 1879–1904.
182. Bush K. и др. Dosimetric validation of Acuros XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations // *Med. Phys. Med Phys*, 2011. Т. 38, № 4. С. 2208–2221.
183. Hatton J., McCurdy B., Greer P. B. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy // *Phys. Med. Biol. Phys Med Biol*, 2009. Т. 54, № 15. С. N329–N346.
184. Bär E. и др. Assessment of the impact of CT calibration procedures for proton therapy planning on pediatric treatments. // *Med. Phys. Med Phys*, 2021. Т. 48, № 9. С. 5202–5218.
185. Wohlfahrt P. и др. Refinement of the Hounsfield look-up table by retrospective application of patient-specific direct proton stopping-power prediction from dual-energy CT // *Med. Phys. Med Phys*, 2020. Т. 47, № 4. С. 1796–1806.
186. Yang M. и др. Dual- and multi-energy CT for particle stopping-power estimation: current state, challenges and potential // *Phys. Med. Biol. Phys Med Biol*, 2023. Т. 68, № 4. С. 04TR01.

187. Herman T. D. F. и др. Impact of tissue heterogeneity corrections in stereotactic body radiation therapy treatment plans for lung cancer // *J. Med. Phys.* 2010. Т. 35, № 3. С. 170.
188. Liang X. и др. Radiobiological impact of dose calculation algorithms on biologically optimized IMRT lung stereotactic body radiation therapy plans // *Radiation Oncology. BioMed Central Ltd.*, 2016. Т. 11, № 1. С. 10-.
189. Muñoz-Montplet C. и др. Dosimetric Impact of Acuros XB Dose-to-Water and Dose-to-Medium Reporting Modes on Lung Stereotactic Body Radiation Therapy and Its Dependency on Structure Composition // *Adv. Radiat. Oncol.* *Adv Radiat Oncol*, 2021. Т. 6, № 4. С. 100722.
190. Karen C. S. и др. Investigating the dosimetric effects of grid size on dose calculation accuracy using volumetric modulated arc therapy in spine stereotactic radiosurgery // *J. Radiosurg. SBRT.* 2017. Т. 4, № 4. С. 303–313.
191. Goodall S. K., Ebert M. A. Recommended dose voxel size and statistical uncertainty parameters for precision of Monte Carlo dose calculation in stereotactic radiotherapy // *J. Appl. Clin. Med. Phys. J Appl Clin Med Phys*, 2020. Т. 21, № 12. С. 120–130.
192. Kawrakow I. The effect of Monte Carlo statistical uncertainties on the evaluation of dose distributions in radiation treatment planning // *Phys. Med. Biol.* IOP Publishing, 2004. Т. 49, № 8. С. 1549–1556.
193. Agnew C. E., Irvine D. M., McGarry C. K. Correlation of phantom-based and log file patient-specific QA with complexity scores for VMAT // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* John Wiley & Sons, Ltd, 2014. Т. 15, № 6. С. 204–216.
194. Ганцовский П. П. и др. Радиационные технологии в медицине: роль вторичных частиц в формировании дозы // *Известия Российской академии наук. Серия физическая. The Russian Academy of Sciences*, 2020. Т. 84, № 11. С. 1547–1552.
195. Hall E. J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. Т. 65, № 1. С. 1–7.
196. Romero-Expósito M., Toma-Dasu I., Dasu A. Determining Out-of-Field Doses and Second Cancer Risk From Proton Therapy in Young Patients—An Overview // *Front. Oncol. Frontiers Media S.A.*, 2022. Т. 12. С. 892078.
197. Kinoshita N. и др. Quantification of uncertainties in reference and relative dose measurements, dose calculations, and patient setup in modern external beam radiotherapy // *Radiol. Phys. Technol.* 2025. Т. 18, № 1. С. 58–77.

198. Yock A. D. и др. Robustness Analysis for External Beam Radiation Therapy Treatment Plans: Describing Uncertainty Scenarios and Reporting Their Dosimetric Consequences // *Pract. Radiat. Oncol.* 2019. Т. 9, № 4. С. 200–207.
199. Huen A., Findley D. O., Skov D. D. Attenuation in Lipowitz's metal of x rays produced at 2, 4, 10, and 18 MV and gamma rays from cobalt-60 // *Med. Phys.* 1979. Т. 6, № 2. С. 147–148.
200. Khan F. M., Moore V. C., Burns D. J. The Construction of Compensators for Cobalt Teletherapy // *Radiology.* 1970. Т. 96, № 1. С. 187–192.
201. Edland R. W., Hansen H. Irregular Field-Shaping for <sup>60</sup>Co Teletherapy // *Radiology.* 1969. Т. 92, № 7. С. 1567–1568.
202. Cohen M., Burns J. E., Sear R. Physical aspects of cobalt 60 teletherapy using wedge filters // *Acta radiol.* 1960. Т. 53, № 6. С. 486–504.
203. Mohtashemi B. A nomogram for cobalt 60 teletherapy calculations. // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* American Roentgen Ray Society, 1966. Т. 97, № 4. С. 1041–1044.
204. C J Karzmark, N C Pering. Electron linear accelerators for radiation therapy: history, principles and contemporary developments // *Phys. Med. Biol.* 1973. Т. 18, № 3. С. 321–354.
205. McKee C. B., John M. M. J. Optimization of a thermionic microwave electron gun // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A.* North-Holland, 1991. Т. 304, № 1–3. С. 386–391.
206. Knapp E. A., Knapp B. C., Potter J. M. Standing Wave High Energy Linear Accelerator Structures // *Review of Scientific Instruments.* AIP Publishing, 1968. Т. 39, № 7. С. 979–991.
207. Miller C. W. Travelling-Wave Linear Accelerator for X-Ray Therapy // *Nature.* Nature Publishing Group, 1953. Т. 171, № 4346. С. 297–298.
208. Sutherland W. H. Stability of a linear accelerator with “achromatic” electron beam bending // *Br. J. Radiol.* 1976. Т. 49, № 579. С. 262–266.
209. Zhang S. и др. Clinical implementation of electron energy changes of Varian linear accelerators // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* John Wiley and Sons Ltd, 2009. Т. 10, № 4. С. 177–187.
210. Wang J. и др. Thermal limits on MV x-ray production by bremsstrahlung targets in the context of novel linear accelerators // *Med. Phys.* John Wiley and Sons Ltd, 2017. Т. 44, № 12. С. 6610–6620.

211. Sheikh-Bagheri D., Rogers D. W. O. Monte Carlo calculation of nine megavoltage photon beam spectra using the BEAM code // *Med. Phys.* John Wiley & Sons, Ltd, 2002. T. 29, № 3. C. 391–402.
212. Chaney E. L., Cullip T. J., Gabriel T. A. A Monte Carlo study of accelerator head scatter. // *Med. Phys.* Med Phys, 1994. T. 21, № 9. C. 1383–1390.
213. Thwaites D. I., Tuohy J. B. Back to the future: the history and development of the clinical linear accelerator. // *Phys. Med. Biol.* IOP Publishing, 2006. T. 51, № 13. C. R343-62.
214. Kragl G. и др. Flattening filter free beams in SBRT and IMRT: Dosimetric assessment of peripheral doses // *Z. Med. Phys.* Z Med Phys, 2011. T. 21, № 2. C. 91–101.
215. Zhu T. C. и др. Report of AAPM Therapy Physics Committee Task Group 74: In-air output ratio, , for megavoltage photon beams // *Med. Phys.* John Wiley & Sons, Ltd, 2009. T. 36, № 11. C. 5261–5291.
216. Chow J. C. L., Seguin M., Alexander A. Dosimetric effect of collimating jaws for small multileaf collimated fields // *Med. Phys.* Med Phys, 2005. T. 32, № 3. C. 759–765.
217. Sheikh-Bagheri D., Rogers D. W. O. Sensitivity of megavoltage photon beam Monte Carlo simulations to electron beam and other parameters // *Med. Phys.* Med Phys, 2002. T. 29, № 3. C. 379–390.
218. Kragl G., Albrich D., Georg D. Radiation therapy with unflattened photon beams: Dosimetric accuracy of advanced dose calculation algorithms // *Radiotherapy and Oncology.* Radiother Oncol, 2011. T. 100, № 3. C. 417–423.
219. Swinnen A. C. C. и др. Influence of the jaw tracking technique on the dose calculation accuracy of small field VMAT plans // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* John Wiley & Sons, Ltd, 2017. T. 18, № 1. C. 186–195.
220. Faught A. M. и др. Development of a flattening filter free multiple source model for use as an independent, Monte Carlo, dose calculation, quality assurance tool for clinical trials // *Med. Phys.* John Wiley and Sons Ltd, 2017. T. 44, № 9. C. 4952–4960.
221. Han C. и др. Dosimetric Impact of Systematic and Random Errors With Multi-Leaf Collimator Leaf Positioning in Intracranial Stereotactic Radiosurgery // *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics.* Elsevier, 2021. T. 111, № 3. C. e545–e546.
222. Morin J. и др. A comparative study of small field total scatter factors and dose profiles using plastic scintillation detectors and other stereotactic dosimeters:

- The case of the CyberKnife // *Med. Phys.* John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Т. 40, № 1. С. 011719.
223. George S. и др. Influence of Jaw Setting in the Determination of Stereotactic Small-Field Output Factors with Different Detectors // *J. Med. Phys.* Wolters Kluwer Medknow Publications, 2022. Т. 47, № 1. С. 65–72.
224. Balter J. M. и др. Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing // *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. Elsevier Inc., 1996. Т. 36, № 1. С. 167–174.
225. Bentzen S. M. и др. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Elsevier Inc., 2010. Т. 76, № 3 Suppl. С. S3.
226. Gelover E. и др. Clinical implementation of respiratory-gated spot-scanning proton therapy: An efficiency analysis of active motion management // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* John Wiley and Sons Ltd, 2019. Т. 20, № 5. С. 99–108.
227. Gauer T. и др. Characterization of an add-on multileaf collimator for electron beam therapy // *Phys. Med. Biol.* IOP Publishing, 2008. Т. 53, № 4. С. 1071–1085.
228. Eldib A. A. и др. Dosimetric characteristics of an electron multileaf collimator for modulated electron radiation therapy // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* John Wiley and Sons Ltd, 2010. Т. 11, № 2. С. 5–22.
229. Takam R. и др. Out-of-Field Neutron and Leakage Photon Exposures and the Associated Risk of Second Cancers in High-Energy Photon Radiotherapy: Current Status // *Radiat. Res. Radiat Res*, 2011. Т. 176, № 4. С. 508–520.
230. Geng C. и др. GEANT4 calculations of neutron dose in radiation protection using a homogeneous phantom and a Chinese hybrid male phantom // *Radiat. Prot. Dosimetry*. Oxford University Press, 2014. Т. 168, № 4. С. 433–440.
231. Apostolakis J. и др. Progress in hadronic physics modelling in Geant4 // *Journal of Physics: Conference Series*. Institute of Physics Publishing, 2009. Т. 160.
232. Kase K. R. и др. *MEDICAL ACCELERATOR*. 1998.
233. Brkić H. и др. The influence of field size and off-axis distance on photoneutron spectra of the 18 MV Siemens Oncor linear accelerator beam // *Radiat. Meas.* Pergamon, 2016. Т. 93. С. 28–34.
234. Lin S.-Y., Chu T.-C., Lin J.-P. Monte Carlo simulation of a clinical linear accelerator // *Applied Radiation and Isotopes*. Appl Radiat Isot, 2001. Т. 55, № 6. С. 759–765.

235. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2024.
236. Rosahn P. D. Results of Treatment of Carcinoma of Breast: Comparison of Five-Year Survival Rates Obtained by Two Different Groups of Surgeons in a Community Hospital // *Ann. Surg.* 1957. Т. 146, № 6. С. 899–911.
237. Pui C.-H., Evans W. E. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Т. 354, № 2. С. 166–178.
238. Travis L. B. и др. Hodgkin's disease: epidemiology and survivorship // *JAMA.* 2003. Т. 290, № 12. С. 1648–1654.
239. Nur U. и др. Survival from testicular cancer in England and Wales up to 2001 // *Br. J. Cancer.* 2008. Т. 99. С. S77–S79.
240. Schneider U. и др. The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence // *Strahlenther. Onkol.* *Strahlenther Onkol*, 2006. Т. 182, № 11. С. 647–652.
241. Timlin C. и др. 3D calculation of radiation-induced second cancer risk including dose and tissue response heterogeneities // *Med. Phys.* John Wiley & Sons, Ltd, 2015. Т. 42, № 2. С. 866–876.
242. Armstrong G. T. и др. Long-term health status among survivors of childhood cancer: does sex matter? // *J. Clin. Oncol.* *J Clin Oncol*, 2007. Т. 25, № 28. С. 4477–4489.
243. Berrington De Gonzalez A. и др. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries // *Lancet Oncol.* *Lancet Oncol*, 2011. Т. 12, № 4. С. 353–360.
244. Burt L. M. и др. Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer: Comprehensive results // *Breast.* *Breast*, 2017. Т. 35. С. 122–129.
245. Berrington De Gonzalez A. и др. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. Т. 86, № 2. С. 224–233.

## Приложение

Таблица 15. Пятилетняя выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями, в разные исторические периоды.

Локализация	Период	Страна/регион	Основные методы лечения	5-летняя выживаемость, %	Размер выборки	База данных / место проведения исследования
Рак молочной железы	1940-е	США	Хирургический метод; лучевая терапия	~53 [236]	24 870	Клиники США (многоцентровые отчёты)
	2010-е	США	Хирургический метод; химиотерапия; гормонотерапия; таргетная; лучевая	~90 [78]	280 000+	SEER (США)
	2010–2014	США, Австралия	Хирургический метод; лекарственная терапия; лучевая	≈ 90 [11]	4 344 012	CONCORD-3 (2010–2014)
Рак легкого	~1970-е	США	Хирургический метод; ограниченная химио- и лучевая терапия	~11 [86]	55 000	SEER (США)
	2000–2010	Европа	Хирургический метод; химиотерапия; таргетная; иммунотерапия; лучевая	≈ 13–15 [80]	210 000+	EUROCARE-5
	2000–2010	Япония	Хирургический метод; химиотерапия; таргетная; иммунотерапия; лучевая	≈ 33 [11]	—	CONCORD-3 (2010–2014)
	2010-е	США	Хирургический метод; химиотерапия; таргетная; иммунотерапия; лучевая	~20 [78]	200 000+	SEER (США)
Рак желудка	~1930–1950-е	США/Европа	Хирургический метод	9–12 [79]	1 710	Крупные госпитали США/Европы (исторические отчёты)
	2000–2010	Япония, Южная Корея	Хирургический метод; химиотерапия; скрининг/ранняя диагностика	≈ 60 [80]	129 192	EUROCARE-5
	2000–2010	Европа	Хирургический метод; химиотерапия	≈ 30 [80]	129 192	EUROCARE-5

Локализация	Период	Страна/регион	Основные методы лечения	5-летняя выживаемость, %	Размер выборки	База данных / место проведения исследования
	2010-е	США	Хирургический метод; химиотерапия	~31 [11]	20 000+	CONCORD-3 (2010–2014)
	2010-е	Япония	Скрининг/ранняя диагностика; хирургический метод; химиотерапия	~60–67 [11]	50 000+	CONCORD-3 (2010–2014)
Рак поджелудочной железы	~1977-1981	США/мир	Хирургический метод	0,9 [87]	1 263	Исторические клинические отчёты (США/Европа)
	1977–2010	США	Хирургический метод; химиотерапия; лучевая терапия	4,2[87]	60 021	SEER (США)
	2020-е	США	Хирургический метод; химиотерапия, лучевая терапия	~12 [78]	33 130	SEER (США)
Рак простаты	~1980-е	США	Хирургический метод; гормонотерапия	~75 [82]	91 704	SEER (США) и др. нац. массивы
	1993–1995	Южная Корея	Хирургический метод; лучевая терапия	≈ 59 [81]	4 382	KCCR (Корея)
	2015–2019	Южная Корея	Скрининг; комбинированные подходы лечения	96 [81]	15 152	KCCR (Корея)
	2000-е	США	Скрининг; хирургический метод; лучевая терапия; гормонотерапия; химиотерапия	~99 [78]	120 000+	SEER (США)
Колоректальный рак	1970-е	США	Хирургический метод; химиотерапия	~50 [78]	62 000	SEER (США)
	2010-е	США	Хирургический метод; химиотерапия; таргетная; скрининг	~65 [78]	102 000+	SEER (США)
	2010–2014	Южная Корея	Хирургический метод; химиотерапия; лучевая (по показаниям)	≈ 72 [11]	86 525	CONCORD-3 (2010–2014)

Локализация	Период	Страна/регион	Основные методы лечения	5-летняя выживаемость, %	Размер выборки	База данных / место проведения исследования
Острый лимфобластный лейкоз	~1960-е	США	Паллиативные подходы; ранние лекарственные терапии	< 10 [237]	3 100	Национальные публикации США (исторические)
	2010-е	США / Северная Европа	Комбинированные лекарственные терапии; трансплантация костного мозга; таргетная/иммунотерапия	~90–95 [84]	—	NEJM; CONCORD-3 (2010–2014)
Лимфома Ходжкина	1930–1947	Канада (Торонто)	Лучевая терапия	≈ 50 [238]	153	Toronto General Hospital
	1950-е	США/Европа	Лучевая терапия	~30 [83]	2 205	Крупные клинические отчёты; нац. массивы
	1973–1979	США	Комбинированные лекарственные терапии; лучевая терапия	≈ 80 [238]	11 432	SEER/CDC (США)
	2000-е	США/Европа	Современные лекарственные терапии; лучевая терапия; трансплантация при рецидивах	~86 [83]	15 500	Крупные нац. массивы
Рак яичка	~1970-е	Великобритания	Хирургический метод; лучевая терапия	~71 [85]	2 150	ONS/NCRAS (Англия и Уэльс)
	1993–1995	Южная Корея	Хирургический метод; химиотерапия	≈ 87 [81]	626	KCCR (Корея)
	2010-е	Великобритания	Хирургический метод; химиотерапия	~98 [239]	4 700	ONS/NCRAS (Англия и Уэльс)

Таблица 16. Исследования рисков развития вторичного канцерогенеза в зависимости от различных факторов

Источник	Оценка	Методы (тип облучения, дизайн)	Выборка (N, первичное заболевание)	Базы данных	Показатели риска развития вторичных заболеваний	Основные выводы
Preston D.L. et al. (2003) [126]	Риск опухолей после лучевого воздействия (смертность)	Ретроспективный анализ; длительное наблюдение; 1950–1997	86 572 выживших; экспозиция ионизирующему излучению	LSS (Япония)	9 335 смертей от солидных опухолей; $\approx 440$ (5%) связаны с радиацией; при облучении в 30 лет — к 70 годам относительный избыточный риск +47% на 1 Гр; относительные риски снижаются с ростом достигнутого возраста	Риск растёт с дозой; сильнее при более раннем возрасте облучения.
Ozasa K. et al. (2012) [128]	Риск опухолей после лучевого воздействия (смертность)	Ретроспективный анализ; длительное наблюдение; 1950–2003	86 611 выживших; экспозиция ионизирующему излучению	LSS (Япония)	Добавочный риск солидных опухолей растёт всю жизнь; усреднённый ERR $\approx 42\%$ на 1 Гр в 70 лет после экспозиции в 30 лет; риск $\uparrow$ на $\sim 29\%$ при каждом десятилетии уменьшения возраста при облучении	Повышенный риск сохраняется пожизненно; выше при более раннем возрасте облучения.

Источник	Оценка	Методы (тип облучения, дизайн)	Выборка (N, первичное заболевание)	Базы данных	Показатели риска развития вторичных заболеваний	Основные выводы
Grant E.J. et al. (2017) [127]	Риск опухолей после лучевого воздействия	Ретроспективный анализ; длительное наблюдение; 1958–2009	105 444 выживших; экспозиция ионизирующему излучению	LSS (Япония)	22 538 случаев солидных опухолей; 992 (~4,4%) связаны с радиацией; ERR на 1 Гр: женщины +64%, мужчины +20%; риск остаётся повышенным >60 лет после облучения	Риск зависит от пола; сохраняется десятилетиями.
Preston D.L. et al. (2007) [129]	Риск опухолей после лучевого воздействия	Ретроспективный анализ; длительное наблюдение; 1958–1998	105 427 выживших; экспозиция ионизирующему излучению	LSS (Япония)	17 448 случаев солидных опухолей; ≈850 (11%) связаны с радиацией; при 1 Гр в 30 лет — ERR: мужчины +35%, женщины +58%	Риск растёт с дозой; женщины более чувствительны; эффект длительный.
<b>Xiang M. et al. (2020) [97]</b>	Связь метода лучевой терапии с риском вторичных опухолей	Ретроспективный анализ; сравнение 3D-КЛТ, ЛТМИ, протонной терапии	450 373 пациента; 9 локализаций	NCDB (США)	Протонная терапия даёт примерно на 69% ниже риск по сравнению с ЛТМИ; между ЛТМИ и 3D-КЛТ различий нет	Протонная терапия связана с меньшим риском вторичных опухолей; ЛТМИ и 3D-КЛТ сопоставимы.
<b>Schneider U. et al. (2006) [240]</b>	Связь типа лучевой терапии с риском вторичных опухолей	Планово-дозиметрическое моделирование; сравнение планов	30 пациентов; первичный рак простаты	Моделирование	При ЛТМИ прирост риска примерно на 15% (6 МВ)– 60% (15–18 МВ) относительно 3D-КЛТ; при протонах риск ниже на ~50%	Протонная терапия даёт наименьший расчётный риск; ЛТМИ умеренно выше 3D-КЛТ (зависит от энергии).

Источник	Оценка	Методы (тип облучения, дизайн)	Выборка (N, первичное заболевание)	Базы данных	Показатели риска развития вторичных заболеваний	Основные выводы
<b>Timlin C. et al. (2015)</b> [241]	Сравнение моделей риска при разных планах	Оценка планов лечения	1 пациент; атипичная менингиома	Моделирование	При ОМЛТ выше примерно на 13%, при ЛТМИ ниже на 20–50%, протоны ниже на 60–80%.	Минимальный расчётный риск при протонах; различия зависят от выбора модели
<b>Friedman D.L. et al. (2010)</b> [102]	Анализ долгосрочных рисков у прошедших лучевое лечение в детстве	Ретроспективный анализ; длительное наблюдение	14 359 пятилетних выживших; детские онкозаболевания разных типов	CCSS (США)	К 30 годам общий риск выше на 20,5%	Риск после лечения в детстве выше, особенно при лучевой терапии и отдельных нозологиях.
<b>Reulen R.C. et al. (2011)</b> [103]	Анализ долгосрочных рисков у прошедших лучевое лечение в детстве	Ретроспективный анализ; длительное наблюдение	17 981 выживший после детского рака	UKCCS (Великобритания)	К 50 годам после прямого облучения живота/таза риск колоректального рака 1,4 случая на 100 пациентов	У детских выживших повышены отдалённые риски, особенно после облучения живота/таза.
<b>Armstrong G.T. et al. (2007)</b> [242]	Анализ долгосрочных рисков у прошедших лучевое лечение в детстве	Мета-анализ, сопоставление исходов	Несколько тысяч выживших; различная локализация первичных заболеваний	CCSS (США) и др.	Отмечается более высокая уязвимость женщин для ряда поздних эффектов, включая вторичные опухоли молочной железы	Подтверждает повышенные отдалённые риски и роль облучения среди факторов.

Источник	Оценка	Методы (тип облучения, дизайн)	Выборка (N, первичное заболевание)	Базы данных	Показатели риска развития вторичных заболеваний	Основные выводы
<b>Bhatia S., Sklar C. (2002)</b> [104]	Анализ долгосрочных рисков у прошедших лучевое лечение в детстве	Систематический обзор	Обзор (тысячи пациентов в сумме, разные нозологии)	Разные регистры/публикации	Риск у прошедших лечение в детстве в 3–6 раз выше.	Ключевые факторы риска: возраст, пол, ЛТ, отдельные химиопрепараты
<b>Preston D.L. et al. (2007)</b> [96]	Риск опухолей после лучевого воздействия	Ретроспективный анализ	105 427 выживших; экспозиция ионизирующему излучению (Япония)	LSS (Япония)	При облучении в 30 лет: к 70 годам увеличение рисков на ~35% на 1 Гр у мужчин и ~58% на 1 Гр у женщин	Риск растёт с дозой; чувствительность выше у женщин; эффект сохраняется пожизненно.
<b>De Gonzalez A.B. et al. (2011)</b> [243]	Анализ рисков развития вторичных заболеваний у взрослых, прошедших лечение	Ретроспективный анализ; сравнение получавших и не получавших ЛТ	647 672 пятилетних выживших; 15 локализаций (взрослые)	SEER (США)	Около 8% всех вторичных опухолей связаны с ЛТ; ~5 дополнительных случаев на 1000 пациентов через 15 лет после лечения	ЛТ объясняет небольшую, но значимую долю вторичных опухолей; вклад зависит от дозы на орган и возраста.
<b>Burt L.M. et al. (2017)</b> [244]	Риск вторичных опухолей после лечения рака молочной железы	Ретроспективный анализ; сравнение получавших и не получавших лучевую терапию	374 993 пациентки; рак молочной железы (1973–2008)	SEER (США)	У пациенток без лучевого лечения риск на 20% выше чем в популяции, после лучевой терапии на 33% выше.	Лёгкое повышение риска вторичных опухолей после ЛТ, особенно у молодых и при длительном наблюдении.

Источник	Оценка	Методы (тип облучения, дизайн)	Выборка (N, первичное заболевание)	Базы данных	Показатели риска развития вторичных заболеваний	Основные выводы
<b>Hou N. et al. (2024)</b> [105]	Влияние ЛТ на риск вторичных опухолей у пациенток с опухолями молочной железы	Ретроспективный анализ; сравнение групп с ЛТ и без	248 268 женщин; рак молочной железы (1988–2018)	SEER (США; 9 регистров)	К 30 годам: 24,7% после ЛТ против 18,1% без ЛТ; совокупно — повышение риска вторичных опухолей у получивших ЛТ	У молодых и при длительном наблюдении риск выше; требуется долгосрочный мониторинг.
<b>Berrington de Gonzalez A.B. et al., 2013</b> [245]	Зависимость риска от дозы при облучениях высокими дозами	Мета-анализ	28 исследований; 3434 случая вторичных опухолей	Разные базы/публикации	Риск вторичных опухолей возрастает линейно с дозой; для щитовидной железы снижается при высоких дозах	Подтверждает важность минимизации дозы на здоровые ткани