

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Белихин Михаил Александрович

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

1.5.1. Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2023

Диссертация подготовлена на кафедре физики ускорителей и радиационной медицины физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, практическая ее часть выполнена в Физико-Техническом центре ФИАН им. П.Н. Лебедева РАН.

Научный руководитель

Черняев Александр Петрович
доктор физико-математических наук,
профессор

Официальные оппоненты

Ширков Григорий Дмитриевич
доктор физико-математических наук,
член-корреспондент РАН,
помощник директора Объединенного
института ядерных исследований (ОИЯИ)

Лебедев Виктор Михайлович
доктор физико-математических наук,
доцент, ведущий научный сотрудник Научно-
исследовательского института ядерной физики
имени Д.В. Скобельцына, Отдел ядерных реакций

Кузнецов Михаил Александрович
кандидат физико-математических наук,
медицинский физик, филиал компании с
ограниченной ответственностью «Хадасса
Медикал ЛТД», отделение медицинской
физики и радиационной безопасности

Защита диссертации состоится «14» декабря 2023 г. в 16 часов 30 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.6 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, ул. Ленинские горы, д. 1 стр. 10, ауд. 308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (А.В. Северин, учёный секретарь диссертационного совета МГУ.014.6); mikhaibelikhin@protom.ru (М.А. Белихин, соискатель).

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д.27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/014.6/2755>

Автореферат разослан «10» ноября 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

А.В. Северин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

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

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

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

индуцированного рака с 14% (5%-41%) (медианное значение (диапазон)) до 4% (3%-8%) по сравнению с ФТ при лечении метастазов печени.

Однако реализация в полной мере дозиметрических преимуществ ПТ затрудняется существенным влиянием движения опухоли и окружающих ее внутренних органов, которое происходит непосредственно в процессе сеанса облучения. Такое движение называется интрафракционным [10]. Интрафракционные движения вызваны в наибольшей степени дыханием пациента [11] и сердцебиением [12]. Движение опухоли чаще всего является суперпозицией поступательного, вращательного движения и деформации. При движении опухоли происходит не только ее смещение относительно направления пучка, но и локальные изменения плотности на пути пучка [13]. Это в свою очередь приводит к сдвигам пика Брэгга (вариациям водно-эквивалентной толщины WET¹). Кроме того, между движением опухоли и движением сканирующего пучка наблюдается расфазировка [14]. Поскольку время полного сканирования одного моноэнергетического слоя, как правило, соизмеримо с периодом движения опухоли, сканирование отдельных точек данного слоя производится в различных фазах движения. Перечисленные эффекты приводят к искажениям дозового распределения, которые проявляются в виде «горячих» и «холодных» точек (областей передозировки и недостаточной дозировки, соответственно) и размывании дозового поля вдоль траектории движения и выходом дозы за пределы объема опухоли [15].

Согласно рекомендациям ААРМ² TG-290 [16], существующие методы компенсации движения опухоли разделяются на два типа: пассивные и активные. К пассивным методам относятся все стратегии облучения, которые предполагают выбор наиболее оптимальных углов доставки пучка или расширение облучаемого объема таким образом, чтобы обеспечить достаточное покрытие объема опухоли с учетом амплитуды ее движения. Также к пассивным методам относится режим многократного сканирования (МС) [17]. Данный метод заключается в повторяющемся сканировании объема опухоли пучком, интенсивность которого кратно меньше интенсивности, используемой при обычном облучении. Это приводит к статистическому усреднению дозы и компенсации областей передозировки и недостаточной дозировки. Активные методы компенсации объединяют все стратегии, в которых производится преднамеренная модификация или управление дыханием пациента и системой доставки пучка. К активным методам относятся облучение на задержке дыхания (ЗД) [18], режим стробирования [19], режим слежения [20], а также компрессия грудной клетки и оксигенация [16]. Применение

¹ Англ. Water Equivalent Thickness (WET)

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

вышеперечисленных методов компенсации движения позволяет в значительной мере снизить неопределенности при доставке сканирующего пучка и достичь высокой однородности и конформности дозового распределения, особенно при гипофракционированном лечении (лечение с малым количеством фракций).

Выбор наиболее оптимального метода компенсации для конкретного пациента производится на основе критерия амплитуды движения опухоли. Согласно рекомендациям ААРМ TG-76 [21], критерием применимости активных методов компенсации в ФТ является смещение опухоли в диапазоне более чем 5 мм в любом направлении. Данное значение может быть меньше, когда применяется гипофракционирование. Для ПТ данный критерий может варьироваться в зависимости от характеристик системы доставки пучка. Например, в работе [22] критерий применения для облучения опухоли легкого составил 4 мм. В то же время в работе [19], в которой продемонстрированы результаты клинического применения метода компенсации в протонной терапии с точечным сканированием, был использован критерий 10 мм. На основании этого, в отчете ААРМ TG-290 [16] рекомендуется, чтобы каждое учреждение самостоятельно определяло и устанавливало критерий применимости активных методов компенсации в зависимости от параметров терапевтического пучка и характеристик системы его доставки.

Одной из современных клинических установок для ПТ является установка «Прометеус» (АО ПРОТОМ, Протвино, Россия) [23]. В настоящее время данная установка используется для лечения только неподвижных локализаций, таких как голова и шея. Для расширения области ее применения на локализации грудной клетки и брюшной полости требуется разработка и внедрение метода компенсации движения опухоли. Это позволит производить на данной установке высокоэффективное лечение подвижных опухолей легких, молочной железы и печени. Поэтому **целью** данной работы является разработка и исследование метода компенсации движения опухолей в протонной терапии с сканирующим пучком для клинической установки на основе протонного синхротрона. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработать метод моделирования подвижной мишени и измерения поглощенной дозы в ней при облучении сканирующим пучком протонов.
2. Разработать систему для мониторинга движения опухоли в реальном времени на основе неионизирующего излучения.
3. Исследовать зависимость коэффициента однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от параметров ее движения.

4. Разработать режим синхронизации процесса инъекции и ускорения протонов в синхротроне с движением опухоли.
5. Провести сравнительный анализ эффективности разработанного метода с методами многократного сканирования и облучения на задержке дыхания в контексте оптимизации дозовых распределений и времени облучения.

Методология исследования

Основные результаты, представленные в работе, получены экспериментальными методами. Расчет плана облучения был произведен в системе планирования лечения, интегрированной в используемую клиническую установку, на основе алгоритма Монте-Карло. Валидация рассчитанного плана производилась с помощью ионизационной камеры PinPoint 31022 (PTW, Фрайбург, Германия) и электрометра UNIDOS (PTW, Фрайбург, Германия). Для имитации движущейся опухоли был разработан динамический фантом, который позволяет моделировать движение мишени в водной среде. Облучение мишени фантома производилось на сертифицированной клинической установке «Прометеус» (г. Протвино). Верификация положения фантома производилась непосредственно перед облучением по двум ортогональным рентгеновским снимкам. Для моделирования движения мишени были разработаны ассиметричные модели свободного дыхания (СД) и дыхания с задержками на глубоком вдохе (ЗД) с возможностью включения случайных флуктуаций всех параметров движения. Измерение дозы в подвижной мишени фантома производилось с помощью радиохромных пленок Gafchromic EBT3 (Ashland, США). Калибровка пленок проводилась на источнике ^{60}Co . Экспериментальные калибровочные данные были аппроксимированы полиномиальной функцией 3-го порядка по красному цветовому каналу согласно рекомендациям [24]. Оцифровка дозиметрических пленок производилась с помощью сканера Epson Perfection V700 (Epson, Токио, Япония) в разрешении 72 точки на дюйм, что обеспечило пространственное разрешение $\approx 0,35$ мм. Анализ дозовых распределений производился в собственном программном обеспечении, разработанном в среде LabWindows/CVI (National Instruments, Аустин, США) на языке ANSI C. При анализе дозовых распределений проводились расчеты глобального гамма-индекса с критерием 3%/3мм согласно рекомендациям [25] и порогом малых доз 10% согласно рекомендациям AAPM TG-119. Тестирование и измерение характеристик систем мониторинга движения производилось с помощью динамического фантома, цифрового осциллографа ADS-2114T (АКТАКОМ, Москва, Россия) и цифрового мультиметра U3401A (Keysight Technologies, Санта Роза, США). Демонстрационные сигналы дыхания были получены на здоровом добровольце (мужчина, 29 лет).

Объект и предмет исследования

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Коэффициент однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени в зависимости от амплитуды движения описывается квадратичной моделью с точностью 3%, амплитуда является доминирующим фактором, влияющим на коэффициент однородности ($p < 0,001$), в то время как период движения и начальная фаза облучения не оказывают статистически значимого влияния ($p > 0,05$) и определяют только локальные случайные вариации дозы до 14% ($p < 0,001$).
2. Разработанный режим синхронизации процессов инъекции и ускорения частиц в синхротроне с движением опухоли в комбинации с разработанными системами отслеживания движения, построенными на основе неионизирующих излучений, вносит временную задержку между актуальным движением и выводом пучка не более 10 мс, что потенциально может обеспечить точность доставки пучка около 1 мм при скорости движения опухоли вплоть до 100 мм/сек.
3. Разработанный метод компенсации движения повышает коэффициент однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени с $83,1 \pm 0,9\%$ до $97,4 \pm 0,3\%$ и гамма-индекс с $64 \pm 9\%$ до $97 \pm 2\%$ при увеличении времени облучения всего лишь на 25%, в то время как другие методы увеличивают его более чем на 120%.

Научная новизна

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

движущейся мишени от амплитуды ее движения при облучении сканирующим пучком протонов.

Практическая значимость

1. Разработанный метод компенсации движения позволяет оптимизировать распределение поглощенной дозы и обеспечить сохранение здоровых тканей при гипофракционированном лечении в ПТ.
2. Разработанный метод компенсации движения позволяет снизить вероятность возникновения отдаленных последствий воздействия ионизирующим излучением при ПТ рака легких, молочной железы и печени.
3. Реализованный режим синхронизации процессов инъекции и ускорения пучка с движением опухоли для клинических установок на основе синхротрона обеспечивает оптимизацию распределения поглощенной дозы при минимальном увеличении времени лечения.
4. Предложенная модель движения и метод измерения дозы в подвижной мишени может быть основой для процедуры доклинического контроля качества ПТ движущихся опухолей.
5. Результаты диссертационной работы в настоящее время внедряются в клиническую практику действующих центров ПТ: МРНЦ имени А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия), MGH (Бостон, Массачусетс, США), McLaren Hospital (Флинт, Мичиган, США) и P-Cure Clinical and Research Center (Шилат, Израиль).

Степень достоверности научных результатов

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

Личный вклад автора

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

Апробация работы

Основные результаты и положения диссертации докладывались и обсуждались на всероссийских и международных научных конференциях, конгрессах и школах, таких как

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

Финансовая поддержка

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

Публикации

Основные результаты диссертации отражены в 16 публикациях, в том числе в 6 публикациях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Scopus, WoS и RSCI, и 3 публикациях в сборниках трудов конференций.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 118 страницах печатного текста и включает 79 рисунков, 39 формул и 12 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, 2 глав, посвящённых собственным исследованиям, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 100 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении описывается актуальность исследования по теме диссертации, формулируются цель и задачи работы, обосновывается научная новизна и практическая значимость, описывается личный вклад автора диссертационной работы, приводится список публикаций и докладов на научных конференциях, в которых представлены основные результаты, а также структура и краткое содержание диссертационной работы.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором рассмотрены основные аспекты ПТ движущихся опухолей. В **п.1.1.** изложены особенности взаимодействия пучка ускоренных протонов с веществом и описан метод активного сканирования. В **п.1.2.** рассмотрены основные аспекты влияния движения опухоли на распределение дозы в ПТ. В **п.1.3.** описаны существующие методы отслеживания движения опухоли. В **п.1.4.** рассмотрены основные методы облучения движущихся опухолей, которые могут применяться в ПТ.

Вторая глава содержит описание материалов и методов, которые были использованы в ходе текущей работе. В **п.2.1.** приводится краткое описание клинической установки «Прометеус», на которой проводилось текущее исследование. Данная установка состоит из протонного синхротрона, системы фиксации пациента в вертикальном положении и рентгеновской системы. Протонный синхротрон обеспечивает ускоренный пучок протонов в диапазоне энергий от 30 до 330 МэВ с интенсивностью $\sim 10^9$ частиц в секунду. Доставка пучка производится в режиме точечного сканирования.

В **п.2.2** описывается процесс расчета плана облучения, который использовался для облучения движущейся мишени фантома. Предварительно была выполнена конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) динамического фантома с помощью рентгеновской системы, встроенной в комплекс. Далее было произведено оконтуривание объемов фантома, мишени и планируемого целевого объема³. План облучения был рассчитан методом Монте-Карло в интегрированной системе планирования. Целевой объем имел форму куба размером $5 \times 5 \times 5$ см³. Предписанная доза составляла 2 Гр.

В **п.2.3** описываются методы МС и ЗД, которые использовались в текущей работе. Применялось объемное МС с равномерным сканированием моноэнергетических слоев. План облучения в режиме МС был получен путем пересчета из исходного плана, рассчитанного для стандартного режима сканирования без снижения интенсивности пучка. При масштабировании исходного плана использовался адаптивный подход, который заключается в том, что количество сканирований для каждой точки дозового поля рассчитывается индивидуально исходя из заданного порога минимального

³ Англ. Planning Target Volume (PTV)

количества частиц, которое может быть выведено из синхротрона с точностью не хуже 3%. Заданная пороговая величина составляла 5×10^6 протонов за секунду. Режим ЗД в текущем исследовании был реализован, используя классический подход. Он заключается в ручном включении и выключении пучка оператором ускорителя в фазе задержки дыхания путем визуального наблюдения за графиком движения мишени. Для отслеживания движения мишени динамического фантома использовалась оптическая система мониторинга, разработанная в рамках текущей работы. Сигнал движения был выведен в пультовую комнату ускорителя на экран цифрового осциллографа таким образом, чтобы оператор мог его наблюдать.

В п.2.4 описан процесс облучения динамического фантома. Облучение движущейся мишени фантома было проведено в различных режимах: в режиме СД при различных амплитудах движения, в режиме МС при различных амплитудах движения, в режиме ЗД при различной повторяемости положения мишени на глубоком вдохе, а также в новом режиме синхронизации ускорителя с движением мишени, который был разработан в рамках текущей работы. Позиционирование фантома на столе производилось путем совмещения лазерных указателей в процедурной с заранее нанесенными метками на корпусе фантома. Верификация положения фантома выполнялась с помощью двух ортогональных рентгеновских снимков. Также непосредственно перед облучением производилась калибровка интенсивности пучка с помощью цилиндра Фарадея.

В п.2.5 описан процесс дозиметрии. Для валидации рассчитанного плана использовалась ионизационная камера PinPoint 31022. С помощью нее доза была измерена в 7-ми точках целевого объема. Расхождение между рассчитанной и измеренной дозой составило не более 3% во всех точках. Для получения распределения поглощенной дозы внутри мишени использовались радиохромные пленки ЕВТЗ. Для установки в слот мишени пленки были нарезаны на куски размером 100 мм × 92 мм. Оцифровка облученных пленок производилась через 24 часа с помощью сканера Epson Perfection V700 в разрешении 72 точки на дюйм. Оцифрованные пленки представляют собой двумерные цветовые распределения.

Третья глава содержит основные результаты, полученные в ходе диссертационной работы. В п.3.1 приводится описание разработанного динамического фантома (Рис. 1) и новой модели движения мишени, учитывающей случайные флуктуации параметров движения. Данный фантом позволяет моделировать движение мишени в водной среде вдоль одного направления. Точность позиционирования мишени составляет 0,1 мм. В мишени фантома предусмотрены слоты для установки радиохромных пленок, которые использовались для измерения распределения поглощенной дозы в мишени. Управление

фантомом осуществляется с помощью программного обеспечения на персональном компьютере, которое было разработано в среде LabWindows/CVI на языке ANSI C. Для адаптации динамического фантома к системе оптического мониторинга на верхнюю часть сервопривода устанавливалась отражающая пластина размером 30 см × 20 см, которая повторяла движение мишени.

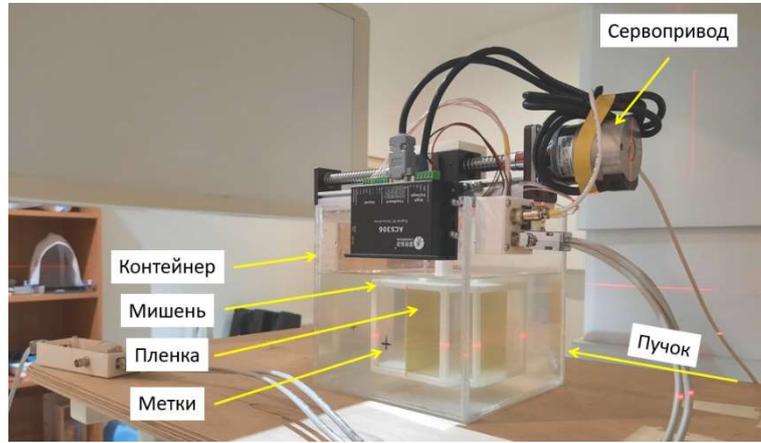


Рисунок 1 – Внешний вид динамического фантома с указанием основных функциональных элементов и направления подвода пучка протонов

Классический подход к моделированию движения опухоли основан на использовании гармонических функций (1-3):

$$A \sin\left(\frac{2\pi}{T} t\right) \quad (1)$$

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

$$A \left(\cos\left(\frac{2\pi}{T} t\right)\right)^6 \quad (3)$$

Такой подход используется в коммерческих динамических фантомах. Его недостаток заключается в том, что можно задавать величину только амплитуды и периода движения. Новый разработанный подход позволяет задавать параметры дыхания, такие как длительность вдоха, длительность выдоха, длительность паузы дыхания, амплитуда и др. независимо друг от друга. Кроме того, новый подход позволяет моделировать не только свободное дыхание, но и дыхание с задержками на глубоком вдохе (Рис. 2). Уравнения движения мишени для моделей свободного дыхания (4) и дыхания с задержками на глубоком вдохе (5) имеют вид:

$$x_{FB}(t) = \begin{cases} (x_0 \pm \Delta x_0) + \frac{A_{FB} \pm \Delta A_{FB}}{t_{in} \pm \Delta t_{in}} (t - nT_{FB}), & \text{если } nT_{FB} < t < (nT_{FB} + t_{in}) \\ (x_0 \pm \Delta x_0) + (A_{FB} \pm \Delta A_{FB}) - \frac{A_{FB} \pm \Delta A_{FB}}{t_{ex} \pm \Delta t_{ex}} (t - nT_{FB}), & \text{если } (nT_{FB} + t_{in}) < t < (nT_{FB} + t_{in} + t_{ex}) \\ x_0 \pm \Delta x_0, & \text{если } (nT_{FB} + t_{in} + t_{ex}) < t < (nT_{FB} + t_{in} + t_{ex} + t_p) \end{cases} \quad (4)$$

$$x_{DIVH}(t) = \begin{cases} x_{FB}(t), & \text{если } mT_{BH} < t < (mT_{BH} + t_{FB}) \\ (x_0 \pm \Delta x_0) + \frac{A_{BH} \pm \Delta A_{BH}}{t_{in} \pm \Delta t_{in}} (t - mT_{BH}), & \text{если } (mT_{BH} + t_{FB}) < t < (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in}) \\ (x_0 \pm \Delta x_0) + (A_{BH} \pm \Delta A_{BH}), & \text{если } (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in}) < t < (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in} + t_{BH}) \\ (x_0 \pm \Delta x_0) + (A_{BH} \pm \Delta A_{BH}) - \frac{A_{BH} \pm \Delta A_{BH}}{t_{ex} \pm \Delta t_{ex}} (t - mT_{BH}), & \text{если } (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in} + t_{BH}) < t < (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in} + t_{BH} + t_{ex}) \end{cases} \quad (5)$$

где x_0 – начальное положение мишени; t_{in} , t_{ex} , t_p – длительности вдоха, выдоха и паузы дыхания, T_{FB} , T_{BH} – длительность цикла движения, A_{FB} , A_{BH} – амплитуда, Δx_0 , Δt_{in} , Δt_{ex} , Δt_p , Δt_{FB} , Δt_{BH} , ΔA_{FB} , ΔA_{BH} – случайные флуктуации, n , m – номера текущего цикла движения. В дополнение к этому, в модели могут задаваться случайные флуктуации всех параметров движения, что позволяет моделировать нерегулярности движения, характерные для реальной опухоли.

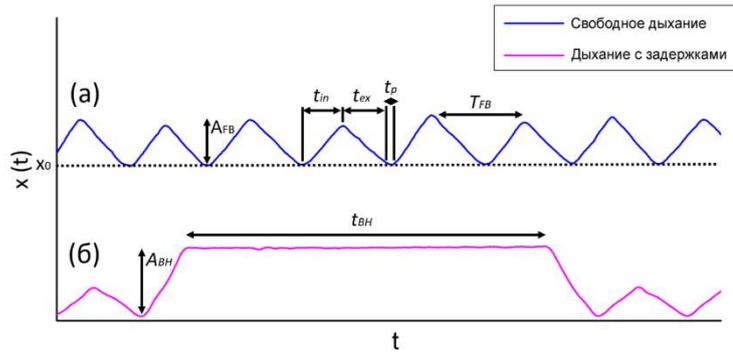


Рисунок 2 – Графики движения мишени динамического фантома для моделей (а) свободного дыхания и (б) дыхания с задержками на глубоком вдохе

Величина флуктуаций Δp параметров имеют гауссово распределение и рассчитывались по формуле (6):

$$\Delta p = \frac{1}{2\pi p_{SD}^2} \exp\left(-\frac{ran^2}{2p_{SD}^2}\right) \quad (6)$$

где p – параметр движения, p_{SD} – заданное стандартное отклонение параметра движения, ran – число, сформированное генератором случайных чисел. Уравнения (4), (5) и (6) были использованы в реализации программного кода алгоритма управления динамическим фантомом.

В п.3.2 приводится описание разработанной оптической системы мониторинга движения. Данная система использует неионизирующее (инфракрасное) излучение для отслеживания движения опухоли по движению поверхности грудной клетки пациента в реальном времени (Рис. 3). Для данной системы были измерены чувствительность (S), нелинейность (ANL), шум выходного сигнала (N_{RMS}), соотношение сигнал/шум (SNR) и временная задержка (τ) между актуальным движением и соответствующим изменением выходного сигнала. Также были получены сигналы дыхания на добровольце при различных расстояниях (D). Величина N_{RMS} была определена по формуле (7):

$$N_{RMS}(D) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (U_i - U_m)^2}{n}} \quad (7)$$

где U_i – мгновенное значение выходного сигнала, U_m – среднее значение выходного сигнала, n – количество мгновенных значений, которое было использовано для расчета среднего значения. Аналогичным образом рассчитывалось среднеквадратичное значение сигналов дыхания (U_{RMS}). Величина SNR для оптической системы была определена по формуле (8):

$$SNR(D) = 20 \log_{10} \left(\frac{U_{RMS}(D)}{N_{RMS}(D)} \right) \quad (8)$$

Величина SNR количественно показывает качество сигнала дыхания при текущем расстоянии между оптическим датчиком и поверхностью грудной клетки пациента. Величина ANL была определена по формуле (9):

$$ANL = \left| \frac{U_{lin} - U_{exp}}{S(D)} \right| \quad (9)$$

где U_{lin} – значение сигнала в случае линеаризованной характеристики, U_{exp} – значение сигнала в случае экспериментальной характеристики. Величина ANL количественно показывает отклонение реальной передаточной характеристики датчика от линейной. Величина τ была определена по формуле (10):

$$\tau = t_2 - t_1 \quad (10)$$

где t_1 – момент времени, в который произошло изменение положения поверхности грудной клетки в пространстве, t_2 – момент времени, в которой произошло соответствующее изменение выходного сигнала датчика. Величина τ количественно показывает скорость реакции оптической системы мониторинга на изменение положения отражающей поверхности и определяет ее временное разрешение.



Рисунок 3 – Процесс мониторинга дыхания добровольца с помощью оптической системы

Чувствительность оптической системы при увеличении расстояния до пациента от 0,4 до 1,2 м снижалась от 210 ± 11 мВ/мм до 7 ± 1 мВ/мм (среднее \pm стандартное отклонение). В требуемом диапазоне расстояний 0,4-0,7 м чувствительность была не менее 46 ± 4 мВ/мм. Наибольшая чувствительность наблюдалась при перпендикулярном направлении к поверхности грудной клетки. Когда угол наклона увеличивался от 0° до 60° при фиксированном расстоянии, чувствительность уменьшалась с 71 ± 2 мВ/мм до 9 ± 1 мВ/мм. Не наблюдалось статистически значимой разницы ($p \approx 0,02$) при работе на различные отражающей поверхности (белая бумага и черная ткань). Размер области чувствительности в диапазоне расстояний 0,4-0,8 м составил 7-14 см. Шум выходного сигнала в диапазоне расстояний от 0,4 до 1,2 м увеличивался с 0,03 мм до $0,6 \pm 0,1$ мм. Нелинейность ANL_{RMS} была максимальной при наименьшем рабочем расстоянии 0,4 м и составила $0,09 \pm 0,02$ мм (среднее \pm стандартное отклонение). Величина SNR при смещении поверхности в 10 мм в диапазоне расстояний 0,4-1,2 м составила 40-15 дБ. Временная задержка между актуальным движением поверхности и изменением выходного сигнала составила $1,2 \pm 0,2$ мс.

В п.3.3 приводится описание разработанной биоимпедансной системы мониторинга. Биоимпедансный мониторинг основан на измерении в реальном времени биоимпеданса – электрического импеданса биологического объекта, который в данном случае измерялся в области грудной клетки пациента. В настоящее время не существует подобных биоимпедансных коммерческих или экспериментальных систем, которые используются в лучевой терапии. Данный метод отслеживания можно считать недооценённым. Потенциально он может обеспечить более высокую точность отслеживания фазы движения опухоли по сравнению с широко распространёнными оптическими системами, поскольку изменение биоимпеданса при дыхании ассоциировано с движением внутренних органов, а не с движением поверхности грудной клетки. При вдохе происходит заполнение легких воздухом, из-за чего происходит их расширение и смещение прилегающих органов, поэтому увеличивается длина токопроводящих путей между измерительными электродами, что приводит к увеличению биоимпеданса. Соотношение между биоимпедансом и степенью заполнения легких воздухом может быть приблизительно описано линейной функцией. Поскольку движение опухоли происходит из-за вентиляции воздуха в легких и смещения других органов, то изменение биоимпеданса может также коррелировать с движением опухоли. Шум выходного сигнала разработанной биоимпедансной системы составил $0,15 \pm 0,03$ Ом (среднее \pm стандартное отклонение) и 0,4 Ом (диапазон). Временная задержка, вносимая между актуальным изменением биоимпеданса и изменением выходного сигнала, составила $2,1 \pm 0,3$ мс.

Температурный дрейф выходного сигнала составил 0,23 Ом за 30 минут работы при комнатной температуре 27 °С. В наихудшем случае величина SNR сигнала дыхания (Рис. 4), полученного на добровольце, составила $9,6 \pm 0,2$, а характерное изменение биоимпеданса грудной клетки при дыхании составило 1,4 Ом (среднеквадратичное значение).

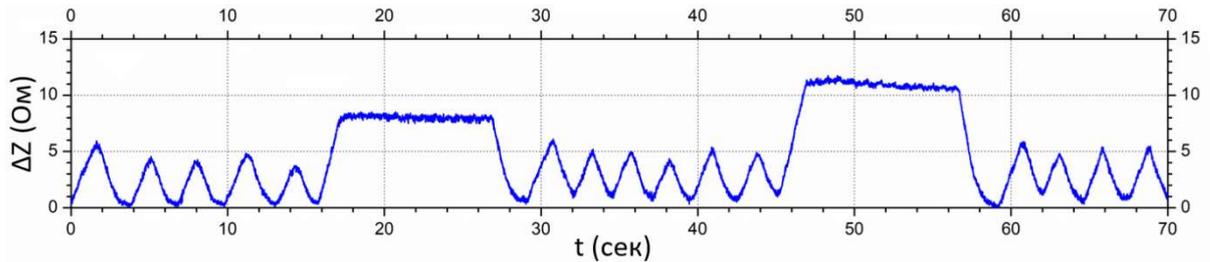


Рисунок 4 – График изменения величины относительного значения импеданса во времени при дыхании с задержками на глубоком вдохе, полученный в реальном времени с помощью разработанной системы на добровольце

В п.3.4 приводится описание программного обеспечения, разработанного для проведения для анализа дозовых распределений (Рис. 5). Для пересчета изображения отсканированной пленки в дозовое распределение сначала производится пересчет цветового значения пикселя (PV_{ij}) с координатами ($i; j$) в оптическую плотность (OD_{ij}) по формуле (11):

$$OD_{ij} = \log_{10} \left(\frac{PV_0}{PV_{ij}} \right) \quad (11)$$

где i – номер строки, j – номер столбца, PV_0 – усредненное цветовое значение пикселей необлученной пленки. Затем производится пересчет оптической плотности пикселя OD_{ij} в дозу D_{ij} производится по формуле (12) с учетом калибровки:

$$D_{ij}(OD_{ij}) = 79,75902 \cdot OD_{ij}^3 - 7,95479 \cdot OD_{ij}^2 + 6,79399 \cdot OD_{ij} - 0,04996 \quad (12)$$

Средняя доза D_m и однородность дозы H на участке дозового распределения рассчитывалась по формулам (13) и (14), соответственно:

$$D_m = \frac{\sum_{i=i_1, j=j_1}^{i_2, j_2} D_{ij}}{(i_2 - i_1)(j_2 - j_1)} \quad (13)$$

$$H = 100\% - \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=i_1, j=j_1}^{i_2, j_2} (D_{ij} - D_m)^2}{(i_2 - i_1)(j_2 - j_1)}}}{D_m} \cdot 100\% \quad (14)$$

где i_1, i_2, j_1, j_2 – номера строк и столбцов, ограничивающих область интереса. Неопределенность значений дозы оценивается по формуле (15):

$$\delta D = \sqrt{(\delta D_{ran})^2 + (\delta D_{cal})^2 + (\delta D_{noise})^2} \quad (15)$$

где δD_{ran} – случайная ошибка, δD_{cal} – ошибка калибровки, δD_{noise} – шум изображения пленки. Разработанное программное обеспечение также имеет возможность выполнять расчет гамма-индекса при сравнении двух дозовых распределений: запланированного и измеренного в мишени.

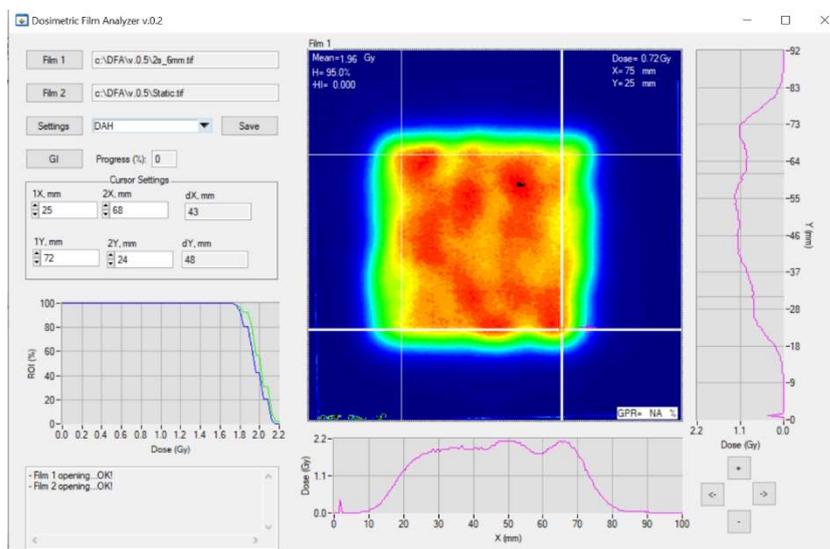


Рисунок 5 – Внешний вид окна разработанного программного обеспечения для анализа характеристик дозовых распределений

В п.3.5 демонстрируются результаты исследования зависимости коэффициента однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от параметров движения. Искажения дозы из-за движения приводят к снижению коэффициента ее однородности в движущейся мишени в среднем на $\approx 12\%$ по сравнению с неподвижной мишенью в диапазоне движения до 20 мм (Рис. 6). Амплитуда является доминирующим фактором, влияющим на коэффициент однородность дозы ($p < 0,001$), в то время как вариации периода не привели к статистически значимой разнице в коэффициенте однородности ($p = 0,49$). Зависимость коэффициента однородности распределения дозы от амплитуды хорошо описывается квадратичной моделью вида (16):

$$H(A) = 0,001A^2 - 0,603A + 97,196 \quad (16)$$

где H – коэффициент однородности дозы, A – амплитуда движения. Расхождение между экспериментальными данными и аппроксимированными не превышала 3%. Полученный в текущем исследовании экспериментальный результат подтверждает выводы исследования [26]. В этом исследовании с помощью четырехмерного (с учетом движения опухоли) численного моделирования на основе данных компьютерной томографии реальных пациентов с раком легкого было показано, что зависимость однородности дозы от амплитуды описывается линейно-квадратичной моделью. Несмотря на то, что

эксперименте, проведенном в рамках данной диссертационной работы, использовалась упрощенная геометрия по сравнению с анатомией реальных пациентов, квадратичная зависимость была подтверждена.

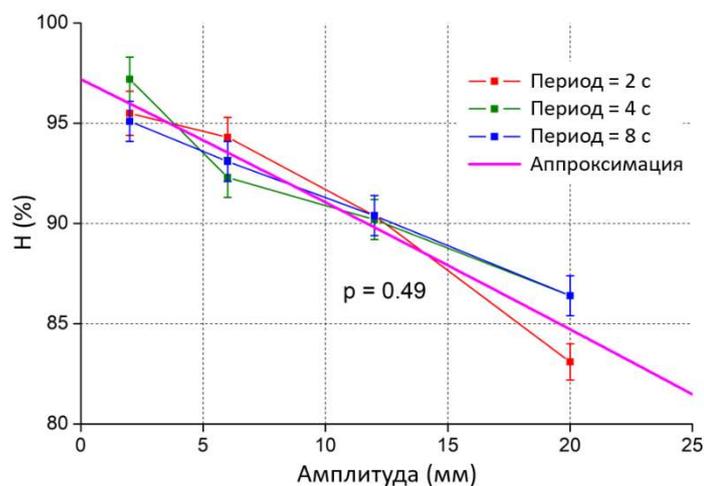


Рисунок 6 – Зависимость коэффициента однородности распределения дозы в движущейся мишени от амплитуды движения

В п.3.6 рассматривается разработанный принцип синхронизации процесса ускорения протонов в синхротроне с движением опухоли и демонстрируются результаты его применения. Компенсация движения опухоли на клинических установках на основе синхротрона (Рис. 7) представляет собой довольно сложную задачу, поскольку процесс ускорения частиц в синхротроне является многоступенчатым. Он начинается с предварительного ускорения в инжекторе, который является линейным высоковольтным ускорителем с перезарядкой. Инжектор формирует пучок с энергией порядка 1 МэВ, который поступает в вакуумную камеру кольца синхротрона через впускной канал. Далее пучок попадает в магнитное поле, которое генерируется 16-ю магнитами основного поля, расположенными вдоль вакуумной камеры и формирующими так называемую магнитную дорожку. Частицы начинают двигаться по приблизительно круговой траектории в вакуумном кольце, многократно проходя ускоряющий промежуток ускоряющей станции и приобретая за каждый проход небольшую порцию энергии. Для того, чтобы пучок удерживался на фиксированной орбите, магнитное поле в кольце должно увеличиваться пропорционально импульсу частицы. Когда частицы достигают заданной энергии ускорения, нарастание магнитного поля прекращается, и оно остается постоянным, чтобы удерживать ускоренные частицы в кольце до того момента, как начнется процесс их вывод. Классический подход синхронизации работы ускорителя с движением опухоли представлен на рисунке 8. Отслеживание движения производится в реальном времени. Выбирается фаза движения опухоли, в которой она наиболее неподвижна, и с помощью

алгоритма обработки сигнала движения в этот момент производится формирование импульса разрешения на вывод пучка.



Рисунок 7 – Внешний вид протонного синхротрона комплекса протонной терапии «Прометеус» с указанием основных функциональных элементов

Синхротрон является ускорителем импульсного типа и за каждый цикл его работы можно получить ограниченное количество частиц в пучке. Цикл работы синхротрона показан через изменение магнитного поля в кольце, удерживающего частицы в процессе ускорения. В классическом подходе синхротрон ускоряет частицы и удерживает их на орбите, ожидая прихода импульса разрешения на вывод. Как только такой импульс приходит – начинается облучение. При этом возможно 3 ситуации: (а) при которой разрешение пришло раньше, чем произошло ускорение, (в) при которой не хватило ускоренных частиц, чтобы производить облучение на протяжении всего импульса разрешения и (б) при которой облучение происходило на протяжении всего времени разрешения. Данный подход имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, при длительном удержании ускоренных частиц на орбите потери интенсивности пучка составляют примерно 5% в секунду, что приводит к потере около 50% частиц в пучке при удержании в течение 10 секунд (это примерно два цикла дыхания). Во-вторых, облучение может происходить не на протяжении всего разрешенного времени, что удлиняет сеанс лечения из-за ситуаций (а) и (в) в частности. В-третьих, синхротрон большую часть времени находится в процессе удержания частиц на орбите, требующего поддержания постоянного магнитного поля, что приводит к перегреву магнитной системы (особенно на высоких энергиях пучка) и возможной остановке лечения. Новый режим (Рис. 9) позволяет преодолеть эти ограничения. Его главное отличие заключается в том, что помимо разрешения на вывод пучка производится управление и его инъекцией в кольцо. При достаточно регулярном цикле движения опухоли возможно предсказать момент, в который необходимо произвести инъекцию, чтобы к предполагаемому моменту разрешения на вывод пучок был уже ускорен и готов к выводу.

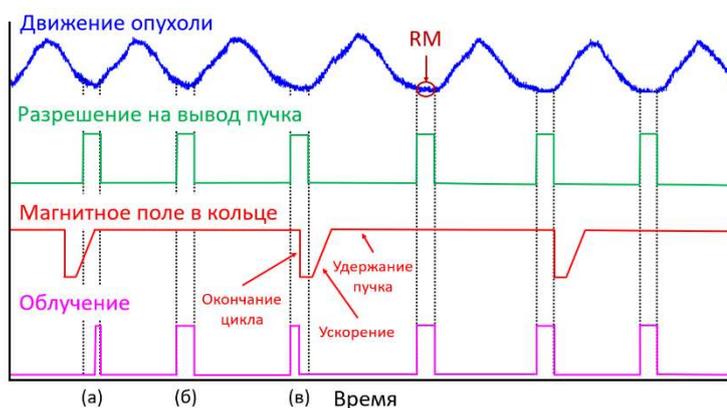


Рисунок 8 – Временная диаграмма, показывающая классический режим облучения движущейся опухоли на синхротроне

Новый подход позволяет выводить пучок сразу после его ускорения, причем при каждом импульсе разрешения пучок будет выводиться гарантированно на протяжении всего разрешения. Кроме того, магнитная система большую часть времени находится в режиме ожидания, удерживая поле инъекции (около 1 кГс), что исключает перегрев системы.

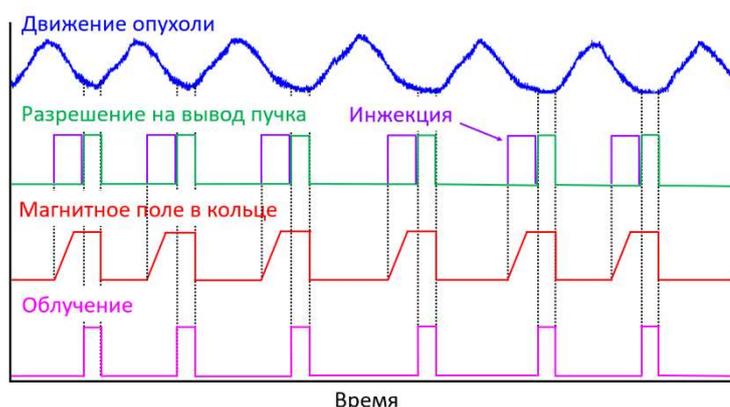


Рисунок 9 – Временная диаграмма, показывающая новый режим облучения движущейся опухоли на синхротроне

Главным параметром, который должен учитываться в ходе применения разработанного метода компенсации, является остаточное смещение опухоли (RM) в пределах окна облучения (Рис. 8). Выбор ширины окна облучения должен производиться индивидуально для каждого пациента исходя из характера движения опухоли. Ширина окна должна быть оптимальной: с одной стороны его длительность должна быть как можно больше, чтобы минимизировать время лечения, с другой стороны, остаточное смещение опухоли в пределах окна не должно превышать величину утвержденного критерия амплитуды. Использование разработанного метода позволяет компенсировать эффекты искажения распределения дозы, вызванного движением, и обеспечить коэффициент однородности распределения дозы $97,4 \pm 0,3\%$ и гамма-индекс $97 \pm 2\%$. Метод позволил получить дозовое распределение, близкое к дозовому распределению в неподвижной мишени (Рис. 10).

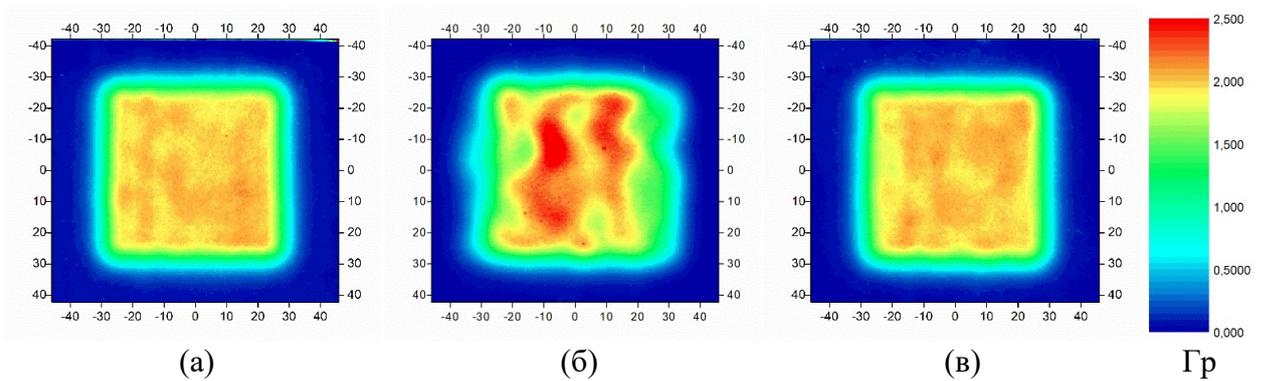


Рисунок 10 – Цветовые карты распределения поглощенной дозы в мишени фантома в диапазоне доз от 0 до 2,5 Гр, измеренные с помощью радиохромных пленок: (а) в неподвижной мишени, (б) в движущейся мишени с амплитудой 12 мм, облученной без применения каких-либо методов компенсации и (в) в движущейся мишени с амплитудой 12 мм, облученной с применением нового метода компенсации

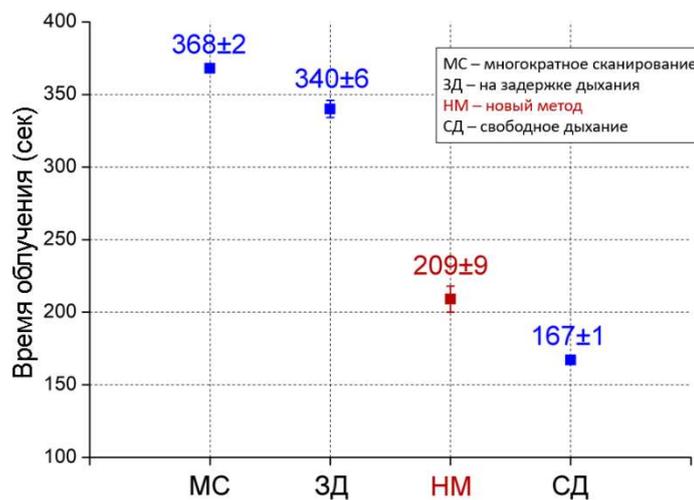


Рисунок 11 – Время облучения движущейся мишени с объемом 125 см^3 с различными методами компенсации движения

При этом время облучения целевого объема 125 см^3 увеличилось всего лишь на 25% по сравнению с облучением на свободном дыхании (Рис. 11). Использование же других распространенных методов, таких как МС и ЗД, увеличивало время облучения более чем на 120%. Таким образом, разработанный метод компенсации движения опухоли является наиболее оптимальным как с точки зрения оптимизации поглощенной дозы, так и с точки зрения минимизации времени облучения.

В п.3.7 обсуждается критерий применимости разработанного метода по величине остаточного движения. Для выработки данного критерия использовался анализ гамма-индекса. Такой анализ позволяет количественно установить степень соответствия между запланированным и реальным (измеренным) дозовым распределением. Параметр GPR , который показывает в процентном соотношении количество точек $N_{\gamma(\vec{r}_R) \leq 1}$,

удовлетворяющих критерию 3%/3мм относительно общего количества точек N дозового распределения, рассчитывался по формуле (17, 18):

$$GPR = 100\% \cdot \frac{N_{\gamma(\vec{r}_R) \leq 1}}{N} \geq 95\% \quad (17)$$

$$\text{где } \gamma(\vec{r}_R) = \min \left\{ \sqrt{\frac{\Delta r^2(\vec{r}_R, \vec{r}_E)}{\delta r^2} + \frac{\Delta D^2(\vec{r}_R, \vec{r}_E)}{\delta D^2}} \right\} \forall \{\vec{r}_E\} \quad (18)$$

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

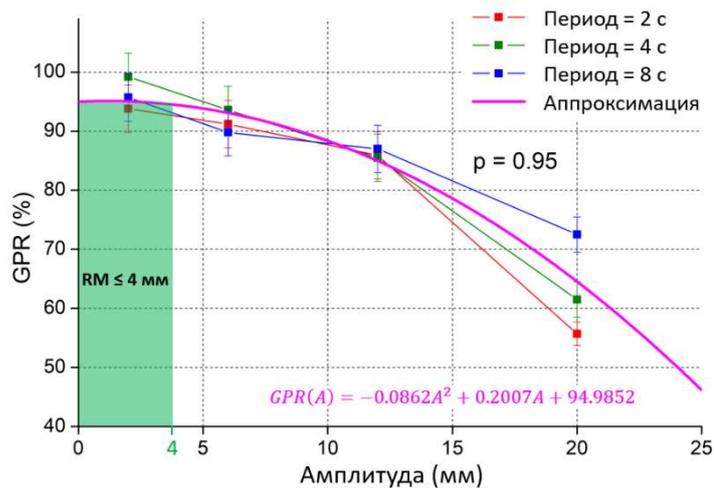


Рисунок 12 – Зависимость гамма-индекса (GPR) распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от амплитуды движения

Параметр GPR был более 95%, когда амплитуда движения не превышала 4 мм (Рис. 12):

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

Это означает, что если остаточное смещение опухоли внутри окна облучения составляет менее 4 мм, то полученное дозовое распределение будет соответствовать запланированному. Полученный критерий применимости метода компенсации получился аналогичен критерию, который применяется в госпитале Университета Хоккайдо в Японии [27].

В заключительной части диссертации изложены основные результаты и выводы о проделанной работе:

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

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

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

1. **Belikhin, M.** High-speed low-noise optical respiratory monitoring for spot scanning proton therapy / **M. Belikhin, A. Pryanichnikov, V. Balakin, A. Shemyakov, P. Zhogolev, A. Chernyaev** // *Physica Medica*. – 2023. – Vol. 112. – P. 102612. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2023.102612. (Scopus, IF = 3,4, **Q1**; 4,3 п.л. / 90%).
2. **Belikhin, M.** X-ray System of the Proton Therapy Complex “Prometheus” / **M.A. Belikhin, B.A. Kutlubulatov, P.B. Zhogolev, I.N. Zavestovskaya, V.I. Chashurin, A.P. Chernyaev, A.E. Shemyakov** // *Bulletin of the Lebedev Physics Institute*. – 2023. – Vol. 50. – № 8. – P. 360-364. – DOI: 10.3103/S1068335623080092. (WoS, Scopus, IF = 0,50, **Q3**; 1,2 п.л. / 30%).
3. **Belikhin, M.** Nonanthropomorphic Dynamic Water Phantom for Spot Scanning Proton Therapy / **M.A. Belikhin, A.A. Pryanichnikov, A.P. Chernyaev, A.E. Shemyakov** //

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

Прочие публикации:

7. Balakin, V.E. Clinical Application of New Immobilization System in Seated Position for Proton Therapy / V.E. Balakin, **M.A. Belikhin**, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov, N.S. Strelnikova // KnE Energy. – 2018. – Vol. 3. – № 2. – P. 45. – DOI: 10.18502/ken.v3i2.1790. (0,7 п.л. / 30%)
8. **Belikhin, M.** EXPERIMENTAL DOSIMETRIC ESTIMATION OF VOLUME RESCANNING FOR SPOT SCANNING PROTON THERAPY / **M. Belikhin**, A. Pryanichnikov, A. Shemyakov, A. Chernyaev // Physica Medica – 2022. – Vol. 94. – P. S86-S87. – DOI: 10.1016/s1120-1797(22)01632-5. (Scopus, IF = 3,4, **Q1**; 0,1 п.л. / 90%).
9. **Belikhin, M.** Experimental Simulation of Volume Repainting Technique at Proton Synchrotron in Context of Spot Scanning Proton Therapy / **M.A. Belikhin**, A.P. Chernyaev, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov // in Proceedings RuPAC'21, Alushta, Russia, Sep.-Oct. – 2021. – P. 192-195. – DOI: 10.18429/JACoW-RuPAC2021-MOPSA45. (0,9 п.л. / 90%)

10. Balakin, V. Clinical Application of New Immobilization System in Seated Position for Proton Therapy / V.E. Balakin, **M.A. Belikhin**, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov, N.S. Strelnikova // Book of abstracts of 2nd International Symposium and International School for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. - 2017. P. 352-353. (0,1 п.л. / 30%)
11. **Belikhin, M.** Development of cone-beam 4DCT for proton therapy of moving tumors in sitting position: first experimental results / **M.A. Belikhin**, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov, A.I. Shestopalov // Book of abstracts of 3rd International Symposium and International School for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. - 2018. P. 87-88. (0,1 п.л. / 90%)
12. Balakin, V. New modification of Protom patient positioning and immobilization system for proton therapy in lying position / V.E. Balakin, **M.A. Belikhin**, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov // Book of abstracts of 3rd International Symposium and International School for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. - 2017. P. 200-201. (0,1 п.л. / 30%)
13. Шемяков. Результаты онкологических и радиобиологических исследований на комплексе протонной терапии «ПРОМЕТЕУС» / А.Е. Шемяков, В.Е. Балакин, С.И. Заичкина, О.М. Розанова, Е.Н. Смирнова, С.С. Сорокина, А.А. Пряничников, **M.A. Белихин**, Т.А. Белякова // Сборник трудов школы-конференции молодых ученых «Ильинские чтения» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. – 2019. С. 134. (0,1 п.л. / 5%)
14. **Belikhin, M.** Features of pencil beam scanned particle therapy of intrafractionally moving tumors: a short analysis / **M.A. Belikhin**, A.P. Chernyaev, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov // Book of abstracts of 4nd International Symposium and International School for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. – 2019. P. 109-110. (0,1 п.л. / 90%)
15. **Белихин, М.** Протонная и ионная терапия внутрифракционно движущихся опухолей: основные особенности, подходы и методы / **M.A. Белихин**, А.П. Черняев, А.А. Пряничников, А.Е. Шемяков // Труды XX Межвузовской научной школы молодых специалистов “Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине”. – 2019. С. 104-107. (0,2 п.л. / 90%)
16. **Белихин, М.** Метод экспериментального исследования влияния интрафракционного движения целевого объема на дозовые распределения в протонной терапии сканирующим пучком / **Белихин М.А.**, Жоголев П.Б., Исмаилова А.А., Пряничников А.А., Чашурин В.И., Черняев А.П., Шемяков А.Е. //

Третий международный форум онкологии и радиологии, Москва, 21-25 сентября. – 2020. С. 194-196. (0,1 п.л. / 90%)

Список цитируемой литературы:

1. Bortfeld, T. MO-A-T-6B-01: Proton beam radiotherapy - the state of the art / T. Bortfeld, H. Paganetti, H. Kooy // *Med. Phys.* – 2005. – Vol. 32. – № 6. – P. 2048–2049. – DOI: 10.1118/1.1999671.
2. Furukawa, T. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy / T. Furukawa, T. Inaniwa, S. Sato, T. Tomitani, S. Minohara, K. Noda, T. Kanai // *Med. Phys.* – 2007. – Vol. 34. – № 3. – P. 1085–1097. – DOI: 10.1118/1.2558213.
3. Gillin, M.T. Commissioning of the discrete spot scanning proton beam delivery system at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston / M.T. Gillin, N. Sahoo, M. Bues, G. Ciangaru, G. Sawakuchi, F. Poenisch, B. Arjomandy, C. Martin, U. Titt, K. Suzuki, A.R. Smith, X.R. Zhu // *Med. Phys.* – 2009. – Vol. 37. – № 1. – P. 154–163. – DOI: 10.1118/1.3259742.
4. Nuyts, S. Proton Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Early Clinical Experience and Current Challenges / S. Nuyts, H. Bollen, S.P. Ng, J. Corry, A. Eisbruch, W.M. Mendenhall, R. Smee, P. Strojjan, W.T. Ng, A. Ferlito // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. 2587. – DOI: 10.3390/cancers14112587.
5. Brooks, E.D. Proton therapy for non-small cell lung cancer: the road ahead / E.D. Brooks, M.S. Ning, V. Verma, X.R. Zhu, J.Y. Chang // *Transl Lung Cancer Res.* – 2019. – Vol. 8. – № S2. – P. S202-S212. – DOI: 10.21037/tlcr.2019.07.08.
6. Mutter, R.W. Proton Therapy for Breast Cancer: A Consensus Statement From the Particle Therapy Cooperative Group Breast Cancer Subcommittee / R.W. Mutter, J.I. Choi, R.B. Jimenez, Y.M. Kirova, M. Fagundes, B.G. Haffty, R.A. Amos, J.A. Bradley, P.Y. Chen, X. Ding, A.M. Carr, L.M. Taylor, M. Pankuch, R.B. Mailhot Vega, A. Y. Ho, P.W. Nystrom, L.A. McGee, J.J. Urbanic, O. Cahlon, J.H. Maduro, S.M. MacDonald // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 111. – № 2. – P. 337-359. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.110.
7. Mondlane, G. Comparative study of the calculated risk of radiation-induced cancer after photon- and proton-beam based radiosurgery of liver metastases / G. Mondlane, M. Gubanski, P.A. Lind, A. Ureba, A. Siegbahn // *Phys Med.* – 2017. – Vol. 42. – P. 263-270. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.03.019.
8. Chi, A. Comparison of particle beam therapy and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: A systematic review and hypothesis-generating meta-

- analysis / A. Chi, H. Chen, S. Wen, H. Yan, Z. Liao // *Radiother. Oncol.* – 2017. – Vol. 123. – № 3. – P. 346-354. – DOI: 10.1016/j.radonc.2017.05.007.
9. Mondal, D. Proton versus Photon Breath-Hold Radiation for Left-Sided Breast Cancer after Breast-Conserving Surgery: A Dosimetric Comparison / D. Mondal, S.R. Jhawar, R. Millevoi, B.G. Haffty, R.R. Parikh // *Int. J. Part. Ther.* – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 24-33. – DOI: 10.14338/ijpt-20-00026.1.
 10. Kubiak, T. Particle therapy of moving targets - the strategies for tumour motion monitoring and moving targets irradiation / T. Kubiak // *Br. J. Radiol.* – 2016. – Vol. 89. – № 1066. – P. 20150275. – DOI: 10.1259/bjr.20150275.
 11. Wang, N. Evaluation and comparison of New 4DCT based strategies for proton treatment planning for lung tumors / N. Wang, B. Patyal, A. Ghebremedhin, D. Bush // *Radiat Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – № 1. – DOI: 10.1186/1748-717X-8-73.
 12. Thomas, M. A study to investigate the influence of cardiac motion on the robustness of pencil beam scanning proton plans in oesophageal cancer / M. Thomas, G. Defraene, M. Levis, E. Sterpin, M. Lambrecht, U. Ricardi, K. Haustermans // *Phys Imaging Radiat Oncol.* – 2020. – Vol. 16. – P. 50-53. – DOI: 10.1016/j.phro.2020.09.003.
 13. Smolders, A. Inter- and intrafractional 4D dose accumulation for evaluating NTCP robustness in lung cancer / A. Smolders, A.C. Hengeveld, S. Both, R. Wijsman, J.A. Langendijk, D.C. Weber, A.J. Lomax, F. Albertini, G.G. Marmitt // *Radiother Oncol.* – 2023. – Vol. 182. – P. 109488. – DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109488.
 14. Shan, J. Intensity-modulated proton therapy (IMPT) interplay effect evaluation of asymmetric breathing with simultaneous uncertainty considerations in patients with non-small cell lung cancer / J. Shan, Y. Yang, S.E. Schild, T.B. Daniels, W.W. Wong, M. Fatyga, M. Bues, T.T. Sio, W. Liu // *Med Phys.* – 2020. – Vol. 47. – № 11. – P. 5428-5440. – DOI: 10.1002/mp.14491.
 15. Bert, C. Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets / C. Bert, S.O. Grozinger, E. Rietzel // *Phys Med Biol.* – 2008. – Vol. 53. – № 9. – P. 2253-2265. – DOI: 10.1088/0031-9155/53/9/003.
 16. Li, H. AAPM Task Group Report 290: Respiratory motion management for particle therapy / H. Li, L. Dong, C. Bert [et al.] // *Med Phys.* – 2022. – Vol. 49. – № 4. – DOI: 10.1002/mp.15470.
 17. Engwall, E. Effectiveness of different rescanning techniques for scanned proton radiotherapy in lung cancer patients / E. Engwall, L. Glimelius, E. Hynning // *Phys. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 63. – № 9. – P. 095006. – DOI: 10.1088/1361-6560/aabb7b.

18. Aznar, M.C. ESTRO-ACROP guideline: Recommendations on implementation of breath-hold techniques in radiotherapy / M.C. Aznar, P. Carrasco De Fez, S. Corradini [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2023. – Vol. 185. – P. 109734. – DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109734.
19. Gelover, E. Clinical implementation of respiratory-gated spot-scanning proton therapy: An efficiency analysis of active motion management / E. Gelover, A.J. Deisher, M.G. Herman [et al.] // *Med Phys.* – 2019. – Vol. 20. – № 5. – P. 99-108. – DOI: 10.1002/acm2.12584.
20. Bert, C. Dosimetric precision of an ion beam tracking system / C. Bert, A. Gemmel, N. Saito [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2010. – Vol. 5. – № 1. – DOI: 10.1186/1748-717x-5-61.
21. Keall, P.J. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76 / P.J. Keall, G.S. Mageras, J.M. Balter [et al.] // *Med Phys.* – 2006. – Vol. 33. – № 10. – P. 3874-3900. – DOI: 10.1118/1.2349696.
22. Mori, S. Magnitude of Residual Internal Anatomy Motion on Heavy Charged Particle Dose Distribution in Respiratory Gated Lung Therapy / S. Mori, H. Asakura, S. Kandatsu [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 71. – № 2. – P. 587-594. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.024.
23. Pryanichnikov, A. Some results of the clinical use of the proton therapy complex “Prometheus” / A.A. Pryanichnikov, V.V. Sokunov, A.E. Shemyakov // *Phys Part Nucl Lett.* – 2018. – Vol. 15. – № 7. – P. 981-985. – DOI: 10.1134/S1547477118070592.
24. Borca, V.C. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification / V.C. Borca, M. Pasquino, G. Russo [et al.] // *Journal of Applied Clinical Medical Physics.* – 2013. – Vol. 14. – № 2. – P. 158-171. – DOI: 10.1120/jacmp.v14i2.4111.
25. Hussein, M. Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy - Towards good practice / M. Hussein, C.H. Clark, A. Nisbet // *Phys Med.* – 2017. – Vol. 36. – P. 1-11. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.03.001.
26. Protik A. The impact of breathing amplitude on dose homogeneity in intensity modulated proton therapy / A. Protik, M. van Herk, M. Witte, J.J. Sonke // *Phys Imaging Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 11-16. – DOI: 10.1016/j.phro.2017.07.004.
27. Yoshimura, T. Analysis of treatment process time for real-time-image gated-spot-scanning proton-beam therapy (RGPT) system / T. Yoshimura, S. Shimizu, T. Hashimoto [et al.] // *J Appl Clin Med Phys.* – 2020. – Vol. 21. – № 2. – P. 38-49. – DOI: 10.1002/acm2.12804.