

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Школа: Инженерная школа ядерных технологий

Направление подготовки: 14.04.02 Ядерная физика и технологии

Отделение школы (НОЦ): Отделение ядерно-топливного цикла

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
SBRT рака предстательной железы в режиме гипофракционирования

УДК 539.16.04:615.84:616.65

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0АМ6М	Шеффрес Елизавета Викторовна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Начальник отд. медицинской физики Томского областного онкологического диспансера	Сухих Евгения Сергеевна	к.ф.-м.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Верховская М.В.	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Гоголева Т.С.	к.ф.-м.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ядерная медицина	Черепенников Ю.М.	к.т.н		

Томск – 2018 г.

Планируемые результаты обучения

Код результата	Результат обучения
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Применять глубокие, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания для теоретических и экспериментальных исследований в области использования ядерной энергии, ядерных материалов, систем учета, контроля и физической защиты ядерных материалов, технологий радиационной безопасности, медицинской физики и ядерной медицины, изотопных технологий и материалов в профессиональной деятельности.
P2	Ставить и решать инновационные инженерно-физические задачи, реализовывать проекты в области использования ядерной энергии, ядерных материалов, систем учета, контроля и физической защиты ядерных материалов, технологий радиационной безопасности, медицинской физики и ядерной медицины, изотопных технологий и материалов.
P3	Создавать теоретические, физические и математические модели, описывающие конденсированное состояние вещества, распространение и взаимодействие ионизирующих излучений с веществом и живой материей, физику кинетических явлений, процессы в реакторах, ускорителях, процессы и механизмы переноса радиоактивности в окружающей среде.
P4	Разрабатывать новые алгоритмы и методы: расчета современных физических установок и устройств; исследования изотопных технологий и материалов; измерения характеристик полей ионизирующих излучений; оценки количественных характеристик ядерных материалов; измерения радиоактивности объектов окружающей среды; исследований в радиоэкологии, медицинской физике и ядерной медицине.
P5	Оценивать перспективы развития ядерной отрасли, медицины, анализировать радиационные риски и сценарии потенциально возможных аварий, разрабатывать меры по снижению рисков и обеспечению ядерной и радиационной безопасности руководствуясь законами и нормативными документами, составлять экспертное заключение.
P6	Проектировать и организовывать инновационный бизнес, разрабатывать и внедрять новые виды продукции и технологий, формировать эффективную стратегию и активную политику риск-менеджмента на предприятии, применять методы оценки качества и результативности труда персонала, применять знание основных положений патентного законодательства и авторского права Российской Федерации.
<i>Общекультурные компетенции</i>	
P7	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов инновационной профессиональной деятельности.
P8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности.
P9	Активно владеть иностранным языком на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности.
P10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации.

Министерство образования и науки Российской Федерации
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Школа: Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки: 14.04.02 Ядерная физика и технологии
 Отделение школы (НОЦ): Отделение ядерно-топливного цикла

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 _____ Черепенников Ю.М.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
0АМ6М	Шеффрес Елизавета Викторовна

Тема работы:

SBRT рака предстательной железы в режиме гипофракционирования	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:	01.06.2018
--	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Методика стереотаксической радиотерапии, система планирования лечения Мопасо, данные 5 пациентов, у которых диагностирован рак простаты, КТ снимки пациентов.
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	Обзор литературных источников по исследуемой тематике; создание и верификация дозиметрических планов; анализ полученных результатов; раздел «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» (Расчет себестоимости НИОКР); раздел «Социальная ответственность», раздел на английском языке.

Перечень графического материала	
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Верховская М. В.
Социальная ответственность	Гоголева Т.С.
Иностранный язык	Кабрышева О.П.
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Краткая история развития SBRT SBRT описание метода Обзор оборудования Устройства для иммобилизации Обзор установок, способных к SBRT	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
---	--

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Начальник отд. медицинской физики Томского областного онкологического диспансера	Сухих Евгения Сергеевна	к.ф.-м.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0АМ6М	Шеффрес Елизавета Викторовна		

Министерство образования и науки Российской Федерации
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Школа: Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки: 14.04.02 Ядерные физика и технологии
 Уровень образования: Бакалавр
 Отделение школы (НОЦ): Отделение ядерно-топливного цикла
 Период выполнения: осенний / весенний семестр 2017/2018 учебного года

Форма представления работы:

Магистерская диссертация

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
 выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы:	01.06.2018
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
05.03.2018	<i>Анализ и изучение литературы</i>	
15.03.2018	<i>Изучение оборудования и ПО</i>	
06.04.2018	<i>Создание, верификация планов лечения для SBRT</i>	
26.04.2018	<i>Анализ и обработка полученных данных</i>	
30.05.2018	<i>Оформление пояснительной записки</i>	
01.06.2018	<i>Подготовка к защите диссертационной работы</i>	

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Начальник отд. медицинской физики Томского областного онкологического диспансера	Сухих Евгения Сергеевна	к.ф.-м.н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ядерная медицина	Черепенников Юрий Михайлович	к.т.н		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
0АМ6М	Шеффрес Елизавета Викторовна

Школа	ИЯТШ	Отделение школы (НОЦ)	ОЯТЦ
Уровень образования	Магистрант	Направление/специальность	14.04.02 Ядерные физика и технологии/ Ядерная медицина

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

<i>1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Работа с информацией, представленной в российских и иностранных научных публикациях, аналитических материалах, статистических бюллетенях и изданиях, нормативно-правовых документах
<i>2. Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	
<i>3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<i>1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i>	Оценочная карта конкурентных технических решений
<i>2. Планирование и формирование бюджета научных исследований</i>	Иерархическая структура работ Календарный план-график реализации проекта
<i>3. Оценка ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования</i>	Определение ресурсоэффективности проекта

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценочная карта конкурентных технических решений
2. Иерархическая структура работ
3. Организационная структура проекта
4. Календарный план проекта
5. Бюджет проекта
6. Матрица ответственности
7. Определение ресурсоэффективности проекта

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Верховская Марина Витальевна	к.э.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0АМ6М	Шеффрес Елизавета Викторовна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
0АМ6М	Шеффрес Елизавета Викторовна

Школа	ИЯТШ	Отделение школы (НОЦ)	ОЯТЦ
Уровень образования	Магистрант	Направление/специальность	14.04.02 Ядерные физика и технологии/ Ядерная медицина

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<i>1. Описание рабочего места (рабочей зоны) на предмет возникновения:</i>	<ul style="list-style-type: none"> – вредных проявлений факторов производственной среды: состояние микроклимата, освещение, ионизирующие излучения, шум, вибрация, вредные вещества; – опасных проявлений факторов производственной среды: электрической и пожарной природы.
<i>2. Знакомство и отбор законодательных и нормативных документов по теме:</i>	<ul style="list-style-type: none"> – электробезопасность; – пожарная безопасность; – требования охраны труда при работе с ПЭВМ.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<i>1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:</i>	<ul style="list-style-type: none"> – действие фактора на организм человека; – приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ); – предлагаемые средства защиты (коллективные и индивидуальные).
<i>2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:</i>	<ul style="list-style-type: none"> – электробезопасность (в т.ч. статическое электричество); – термические опасности (источники, средства защиты); – пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения).

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
---	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ОЯТЦ	Гоголева Татьяна Сергеевна	к. ф.-м.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0АМ6М	Шеффрес Елизавета Викторовна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа 115 с., 21 рис., 20 табл., 39 источника, 1 прил.

Ключевые слова: лучевая терапия, стереотаксическая радиотерапия, лучевая терапия с объемной модуляцией интенсивности излучения, аденокарцинома, гипофракционирование.

Объектом исследования является стереотаксическая радиотерапия для лечения рака предстательной железы.

Цель работы – провести планирование, верификацию и доставку лечения методом SBRT пяти пациентам Томского Областного Онкологического Диспансера с диагностированной опухолью предстательной железы, провести анализ результатов лечения и сделать вывод о перспективах дальнейшего применения данной методики в лечении рака предстательной железы в Томском Областном Онкологическом Диспансере.

В процессе исследования был написан обзор литературных источников по теме исследования, проведены процедуры планирования и верификации курсов лучевой терапии для пяти пациентов, анализ результатов доставленного лечения.

Магистерская диссертация выполнена с помощью текстового редактора Microsoft Office Word 2010, редактор таблиц Microsoft Office Excel 2010.

Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки

В данной работе применены следующие обозначения и сокращения:

РПЖ – рак предстательной железы,

ЛТ – лучевая терапия,

IMRT – радиационно-лучевая терапия с модуляцией интенсивности,

SBRT – стереотаксическая экстракраниальная радиотерапия,

VMAT – лучевая терапия с объемной модуляцией интенсивности излучения,

RTOG – Американская онкологическая группа по радиационной терапии,

QUANTEC – количественный анализ нормальных тканевых эффектов в клинике,

BED – биологическая эффективная доза,

IGRT – лучевой терапии под визуальным контролем,

КТ – компьютерная томография,

AAPM – американская ассоциация физиков в медицине,

3D – трехмерный,

ПСА – простатспецифический антиген,

ТООД – Томский Областной Онкологический Диспансер,

CTV – используемый клинический объем,

PTV – планируемый объем облучения,

ГДО, DVH – гистограмма доза-объем.

В настоящей работе использованы ссылки на следующие стандарты:

1. ГОСТ Р 1.5 – 2012 Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты национальные Российской Федерации. Правила построения, изложения, оформления и обозначения.
2. ГОСТ 2.104 – 2006 Единая система конструкторской документации. Основные надписи.
3. ГОСТ 2.105 – 95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.
4. ГОСТ 2.106 – 96 Единая система конструкторской документации. Текстовые документы.
5. ГОСТ 2.301 – 68 Единая система конструкторской документации. Форматы.
6. ГОСТ 3.1105 – 2011 Единая система технологической документации. Формы и правила оформления документов общего назначения.
7. ГОСТ 3.1404 – 86 Единая система технологической документации. Формы и правила оформления документов на технологические процессы и операции обработки резанием.
8. ГОСТ 3.1407 – 86 Единая система технологической документации. Формы и требования к заполнению и оформлению документов на технологические процессы (операции), специализированные по методам сборки.
9. ГОСТ 7.0.12 – 2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Сокращения русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати.
10. ГОСТ 7.32 – 2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчёт о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
11. ГОСТ 8.417 – 2002 Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

Оглавление

Введение.....	13
1 Краткая история развития SBRT	15
2 SBRT описание метода	19
3 Обзор оборудования	21
3.1 Устройства для иммобилизации	21
3.2 Обзор установок, способных к SBRT.....	28
4 Обзор опыта применения SBRT для лечения рака предстательной железы в клинической практике	32
5 Практическая часть	36
5.1 Критерии отбора пациентов	36
5.2 Планирование, верификация и доставка терапии	38
6 Результаты терапии.....	45
7 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	56
7.1 Предпроектный анализ	56
7.2 Диаграмма Исикава.....	57
7.3 SWOT-анализ.....	59
7.4 Контрольные события проекта	62
7.5 План проекта.....	63
7.5.1 Иерархическая структура работ проекта	63
7.6 Бюджет научно-технического исследования (НТИ).....	66
7.7 Расчет материальных затрат.....	67
7.8 Расчёт затрат на амортизационные отчисления на оборудование для экспериментальных работ ..	69
8. Затраты на оплату труда исполнителей НТИ	70
8.1 Отчисления во внебюджетные фонды	72
8.2 Накладные расходы.....	73
8.3 Формирование бюджета затрат научно-технического исследования (НТИ)	73
8.4 Организационная структура проекта	74
8.5 Матрица ответственности	75
8.6 Расчет научно-технического эффекта	77
9 Социальная ответственность.....	78
9.1 Анализ опасных и вредных факторов	79
9.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПЭВМ	80
9.2.1 Организационные мероприятия.....	81
9.2.2 Планировка рабочего места	82
9.2.3 Условия безопасной работы.....	84

9.3 Электробезопасность	87
9.4 Противопожарная безопасность	89
Заключение	92
Список публикаций студента.....	93
Список литературы	94
Приложение А	99
1 Brief history of the development of SBRT	101
2 Description of the SBRT method	104
3 Equipment overview	106
3.1. Devices for immobilization.....	106
3.2 Overview of SBRT treatment equipment.....	111
References	115

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречаемая опухоль мочеполовой системы среди мужского населения в большинстве стран мира. В статистике онкологических заболеваний в России он находится на 2-м месте после рака лёгкого и на 3-м месте в структуре смертности после рака желудка и лёгкого и составляет 2,9 % в структуре общей смертности от онкологических заболеваний [1]. В США по оценкам Американского онкологического общества в 2018 году ожидается около 165000 новых случаев заболевания раком предстательной железы и около 30000 случаев летального исхода [2]. Исходя из представленных данных видно, что лечение рака предстательной железы является приоритетной задачей. Одним из консервативных методов лечения является лучевая терапия (ЛТ). В настоящее время дистанционное облучение с применением мегавольтных источников излучения рекомендуется при всех стадиях как локализованного, так и местно-распространенного РПЖ. ЛТ является альтернативой радикальной простатэктомии в начальной стадии заболевания в случае невозможности операции в связи с сопутствующими заболеваниями или в связи с отказом больного от оперативного вмешательства. Результаты рандомизированных исследований показали, что эскалация дозы связана с улучшенными биохимическими результатами как для пациентов с раком предстательной железы с низким риском, так и для пациентов с заболеваниями среднего и высокого риска. Однако недостатки внешнего облучения включают длительные курсы лечения в течение восьми-девяти недель, риски возникновения чрезмерной лучевой нагрузки на мочевой пузырь и / или кишечные симптомы во время и после лечения, а также риск развития эректильной дисфункции [3]. Также ретроспективный обзор выявил повышенный риск общей смертности от рака предстательной железы у пациентов, получавших лучевую терапию, по сравнению с хирургией, из сего следует вывод о том, что необходимы новые методы лечения данного заболевания[4]. За последнее десятилетие были разработаны радиационные методы, позволяющие доставлять большие дозы излучения для большей

эффективности курса лечения. Это такие методы как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT). Также одним из новых методов лечения является стереотаксическая экстракраниальная радиотерапия (SBRT), которая позволяет обеспечить безопасную доставку более высоких доз облучения. В связи с высоким уровнем распространения рака предстательной железы, исследование современных эффективных методик борьбы с ним, является актуальной проблемой. Исходя из этого, целью данной работы является описание опыта применения современного подхода к лечению рака предстательной железы методом SBRT в ТООД.

1 Краткая история развития SBRT

Стереотаксическая экстракраниальная радиотерапия (SBRT) имеет потенциальное биологическое преимущество по сравнению с конвенциональным фракционированием. Принцип, лежащий в основе SBRT это подведение высокой дозы радиации за небольшое количество (1-5) фракций. Чтобы обеспечить безопасное подведение высоких доз радиации при гиподифракционной (высокая доза за фракцию) лучевой терапии требуется эффективная иммобилизация пациента с возможностью точной воспроизводимости укладки, при использовании нескольких фракций, высокая точность при выборе объемов мишени, для чего нередко используются несколько видов визуализации. Доставка высокой дозы в очаг опухоли должна сочетаться с резким падением градиента дозы вне очага. Сложность доставки высокой дозы для экстракраниальных опухолей связана с необходимостью учета движения опухоли и критических органов между фракциями, а также непосредственно во время проведения сеанса лучевой терапии. До недавнего времени учитывать внутренние движения опухоли и критических органов в теле пациента не было возможно, что приводило к трудностям в использовании высоких доз за фракцию для экстракраниальных опухолей. Однако развитие технологий лучевой терапии под контролем изображения и внедрение в повседневную практику систем для учета внутреннего движения органов, несомненно, дало толчок к более широкому применению методов стереотаксической экстракраниальной радиотерапии, в частности в лечении опухолевых процессов предстательной железы.

Известно, что высокая доза за фракцию способна вызывать необратимые эффекты в нормальных и опухолевых тканях. Вскоре после обнаружения радиации на рубеже прошлого века высокие разовые дозы стали использоваться в борьбе с известными на тот момент опухолями. Реакции на лечение были впечатляющими. К сожалению, тяжелые поздние токсические эффекты проявлялись месяцами и даже годами после терапии. Эта поздняя токсичность, связанная с доставкой большой дозы за фракцию, в основном влияет на

нормальные ткани, такие как мягкие ткани, соединительные ткани и костные ткани. Такие результаты привели к отказу от использования высоких разовых доз и к появлению конвенциональной фракционированной лучевой терапии. Фракционированная лучевая терапия основана на различной реакции нормальных и опухолевых тканей на облучение. Доза разбивается на малые фракции, которые подводятся курсом в течение достаточно долгого времени (около 30 фракций за курс). В течение курса кумулятивное повреждение опухоли больше, чем кумулятивный ущерб нормальным тканям. Следовательно, существует терапевтический выигрыш, который и объясняет успех ЛТ. Впервые концепция терапевтического выигрыша была объяснена в 1920-1940 годах Кутардом и Баклесом, которые и выявили наиболее оптимальные курс, составляющий 6-8 недель [5].

Конвенциональное фракционирование было стандартным подходом для лучевой терапии в течение последних нескольких десятилетий. В 1951 году Ларс Лакселл предположил, что конкуренцию стандартному подходу может составить концепция стереотаксической радиохирургии (SRS), а в 1968 году в Швеции был установлен первый прототип установки ГаммаНож. Впервые техника SRS была использована Лакселлом для лечения краниофарингиомы – врождённой опухоли головного мозга эпителиального строения.

В 1980 году по инициативе Национального института онкологии (США) был проведен ряд исследований касательно возможности применения динамического лечения и динамического планирования лечения опухолевых заболеваний. Идея состояла в постоянном нахождении опухоли в области лечения на протяжении всего курса терапии. Это означало необходимость контроля локализации опухоли меняющейся в процессе дыхания или движения пациента. Для этих целей ряд исследовательских центров США представили различные устройства иммобилизации, которые впоследствии были внедрены в медицинских центрах. Однако на тот момент исследования показали неготовность технологий и компьютерных программ для доставки подобного лечения. Несмотря на отрицательный результат, данные исследования в

будущем станут основой для появления трехмерной конформной терапии, что в конечном итоге приведет к разработке лучевой терапии с модуляцией интенсивности в начале 1990-х годов, лучевой терапии под визуальным контролем в конце 1990-х годов и, в конечном счете, к технологиям стереотаксической лучевой терапии (SBRT) на основе ускорителей, а затем к технологии КиберНож [6].

Исследователи из Швеции, Ингмар Лакс и Хенрик Бломгрэн, сконструировали фиксирующую рамку для тела, которая комфортно обездвиживает торс пациента, а также уменьшает внутреннее движение, связанное с дыханием. Почти одновременно с работой Бломгрэна и Лакса, ученые из Японии проводили исследование по характеристике и учету дыхательного движения. Хотя первоначально они не использовали режимы доставки доз, присущие SBRT, понимание принципов движения опухоли было очень важным для осуществимости SBRT. В начале 1990-х годов группа доктора Уемацу разработала технологию для доставки нескольких фокусированных лучей излучения для экстракраниальных мишеней. Кроме того, они начали лечить пациентов с опухолями легких и тщательно следить за результатами.

С изобретением более сложных технологий группы старались усовершенствовать и расширять подходы к экстракраниальным методам лечения и начали формализовывать предполагаемые тестирования. Первоначально исследования токсичности высокой дозы проводились в печени и легких, в поисках наиболее мощных схем для уничтожения обычно радиорезистентных первичных и метастатических опухолей. Эти исследования давали новую информацию для внедрения SBRT. Например, было экспериментально установлено, что локальный контроль опухоли будет выше при использовании SBRT, чем при конвенциональном фракционировании. Однако токсичность при лечении большими дозами за фракцию часто оказывалась довольно «поздней». Поэтому маловероятно, что вся серьезная токсичность наблюдалась в исследованиях с менее чем 10-летним наблюдением.

Одним из положительных изменений, в исследовании SBRT, была реализация многоцентрового проспективного тестирования. До этого момента исследования были выполнены в плохо контролируемых условиях и представлены как ретроспективный опыт. Результаты таких исследований не могли вызывать доверия из-за недостатков данных, связанных с выбором пациентов, изменениями в курсах лечения и методами наблюдения. В Соединенных Штатах Американская онкологическая группа по радиационной терапии (RTOG) провела многоцентровое исследование SBRT для лечения неоперабельного рака легких, а также метастазов в печени. Консорциум центров, организованный Университетом Колорадо, тестировал SBRT для первичных и метастатических опухолей печени, а также метастазов в легких. Немецкий консорциум тестировал однофракционную SBRT для опухолей печени, а консорциум, организованный через Японский национальный онкологический институт, провел исследование фазы II SBRT для неоперабельного рака легких.

2 SBRT описание метода

Стереотаксическая радиационная терапия является относительно новой процедурой в лучевой терапии. Основной особенностью SBRT является доставка больших доз в несколько фракций, что приводит к высокой биологической эффективной дозе (BED). Для сведения к минимуму токсичности в нормальных тканях важна конформность высоких доз в мишени и быстрый спад дозы за ее пределами. Применение SBRT требует высокой степени точности всего процесса доставки лечения. Высокая точность достигается за счет объединения современных методов получения изображений, моделирования, планирования и технологий доставки лечения. Помимо этого SBRT от традиционной лучевой терапии отличает более высокая доза облучения, уменьшение количества фракций, увеличение количества лучей, используемых для лечения, частое использование некопланарных лучей, использование неоднородных распределений дозы. Все эти усовершенствования приводят к высококонформному распределению дозы SBRT [7].

Стереотаксическая радиотерапия является высокоэффективной в борьбе с ранними стадиями первичного и олигометастатического рака во всех отделах брюшной и грудной области, а также на спинальных и параспинальных участках. Она применяется для лечения рака простаты, легких, почек, печени, поджелудочной железы, опухолей головы и шеи, первичных и вторичных опухолей позвоночника, а также олигометастазов. Согласно клиническим данным применение SBRT является эффективным для различных стадий рака. Например, в качестве первичной терапии раннего рака легких и рака предстательной железы SBRT предлагает неинвазивный и высокоэффективный вариант лечения. А для пациентов с метастатическим заболеванием SBRT может служить физически целенаправленным системным циторедуктивным агентом, который рассматривается как дополнение к новым биологическим целевым агентам, которые замедляют рост рака в целом, но обеспечивают низкий уровень ответов в местах тяжелой болезни. Такое действие SBRT

объясняется гипотезой Нортон-Симона о росте опухолей, в которой скорость циторедукции предполагается пропорциональной скорости роста объема опухоли. Таким образом, сведение к минимуму роста рака между дозами терапии увеличило бы кумулятивную гибель клеток.

В нескольких исследованиях лечение опухолей проходило с поддержкой облучением высокими дозами между сеансами химиотерапии, что привело к улучшению выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями [8]. Также существует ряд других особых ситуаций, для которых SBRT предлагает уникальные преимущества с точки зрения большей пространственной точности доставки дозы или большей биологической активности по сравнению с обычными методами.

В отчете Национальной группы по внедрению радиотерапии высокая эффективность SBRT была показана при радикальном лечении локализованного рака предстательной железы. Разумеется, традиционная лучевая терапия также является эффективным методом лечения, однако в последнее время предпринимаются попытки увеличить эффективность лечения путем либо эскалации дозы, либо гипофракции, либо и того, и другого. Увеличение дозы, как было показано в рандомизированных исследованиях, приводит к улучшению биохимических показателей и безрецидивной выживаемости, хотя и существует риск поздней токсичности. Поэтому SBRT может быть применена как способ, позволяющий снизить лучевую нагрузку на критические органы по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией и IMRT, а также для обеспечения максимального гипофракционирования.

3 Обзор оборудования

В процессе доставки лечения методом SBRT пациент получает высокие дозы излучения и очень важно, чтобы поставленная доза максимально точно соответствовала планируемому распределению. К сожалению, это редко достигается на практике. Причиной являются пределы точности моделирования пучка, ограничения аппаратуры, возможные движения пациента во время терапии, неточности укладки и т.д. Одним из наиболее важных потенциальных источников неточностей являются позиционные изменения в мишени или окружающей ткани. Положение пациента в системе иммобилизации при лечении может не совпадать с тем, каким оно было во время компьютерного моделирования. Это особенно актуально при длительном лечении в технике SBRT. Исторически, чтобы свести к минимуму многие из этих потенциальных изменений, пациента сканировали в фиксирующей рамке с интегральной системой координат, которая могла быть визуализирована в изображении КТ.

3.1 Устройства для иммобилизации

Хорошо известно, что стереотактический метод является результатом работы Роберта Кларка, инженера, физиолога и хирурга, который вместе с нейрохирургом Виктором Хорсли разработал инструмент для моделирования и развития поражений в точно определенном месте в мозгу экспериментальных животных.

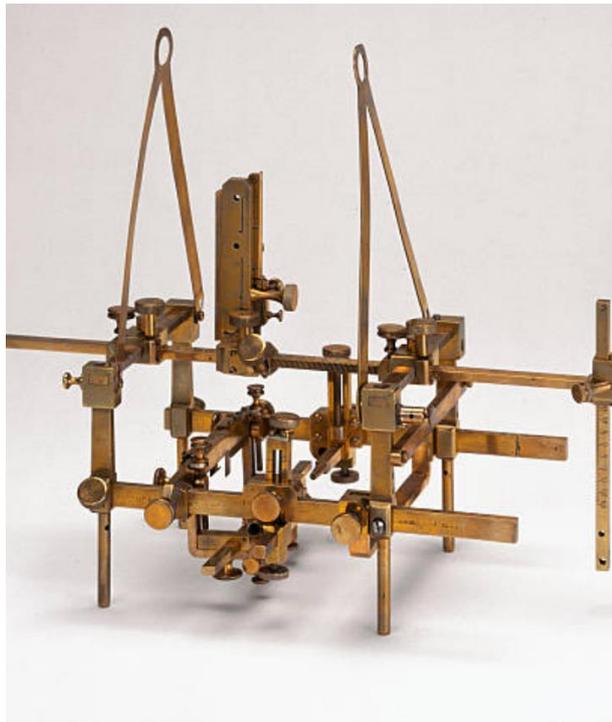


Рисунок 1 - Стереотаксическая рама Кларка и Хорсли

Тем не менее, первое успешное краниальное применение стереотаксической хирургии у людей приписывается команде Эрнеста Шпигеля и Генри Уикиса в Отделении экспериментальной неврологии в Университете Темпл в Филадельфии. Их исходная рама с использованием декартовой системы координат и аналогичная по конструкции и эксплуатации устройству Кларка и Хорсли, прикреплялась к голове пациента с помощью гипсовой отливки. Устройства были съемными, что позволяло проводить сеансы визуализации и операции отдельно друг от друга.

Наиболее успешной разработкой было устройство, построенное Ларсом Лекселем в 1949 году.

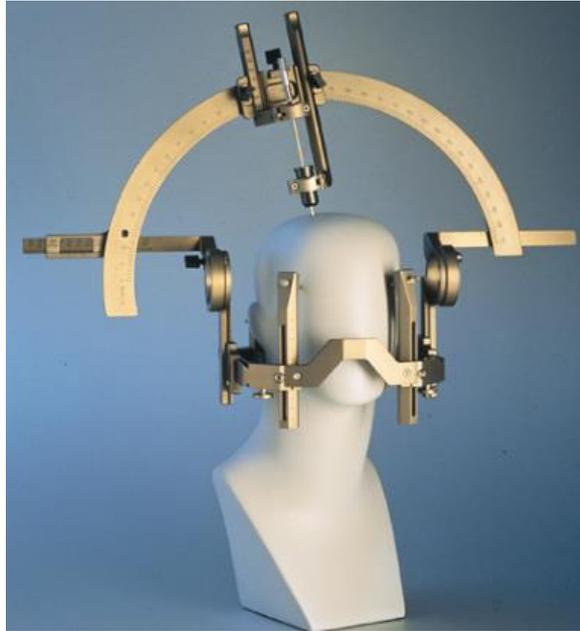


Рисунок 2 - Стереотаксическая рама Лексела

В отличие от декартовой системы координат устройства Шпигеля и Уикиса в раме Лекселла использовались три полярные координаты (угол, глубина и передне-заднее расположение). Это устройство обеспечило максимальную гибкость при выборе точки входа и траектории, и поэтому было проще в использовании. Рамка была изменена в последующие годы, но осталась удивительно похожей оригинал 1949 года по функциональным характеристикам и внешнему виду.

К счастью, текущая доступность лучевой терапии под визуальным контролем (IGRT) намного упростила процесс доставки лечения. Ошибки, возникающие в процессе укладки теперь можно исправлять на месте прямо перед сеансом облучения. Для SBRT должны использоваться методы локализации под визуальным контролем, чтобы гарантировать пространственную точность распределения дозы с высоким уровнем достоверности. Кроме того, крайне важно поддерживать пространственную точность всей доставки лечения через интегрированные системы мониторинга на основе изображений или путем агрессивной иммобилизации [7].

Цель визуализации во время моделирования SBRT – получить максимальное представление об анатомии пациента для точной укладки и, как следствие, точной доставки лечения. Планирование лечения связано с

обозначением целевой и критической структуры, а также определением оптимального подхода к лечению.

Основные источники движения органов и опухолей во время визуализации - это дыхание, сердечная функция, перистальтическая активность, заполнение и опорожнение органов. Например, было обнаружено, что респираторное движение опухолей легких способно менять положение других органов в пределах до 50 мм. Это движение может вызвать проблемы в традиционных методах обработки изображений. Например, исследование в реальном времени с использованием рентгеноскопии и имплантированных фидуциальных маркеров в опухолях легких показало, что трехмерное опухолевое движение является сложным, гистерезисным и трудно сопоставляется с ортогональными изображениями, полученными плоской визуализацией. Было обнаружено, что целевые объемы планирования PTV, полученные из рентгенограмм на экстремальных дыхательных фазах, переоценивают фактический объем дыхания. Быстрое спиральное КТ исследование свободного дыхания может не точно представлять среднее положение мишени, так как каждый срез локализует положение мишени в разных фазах дыхательного цикла. Многослойные сканеры могут делать снимок всей опухоли в положении, которое может не только отличаться от среднего, но также быть крайним положением. Аналогичная ситуация и с лечением опухолей предстательной железы. Это связано с тем, что железа не прикрепляется непосредственно к каким-либо костным структурам, и на ее положение существенно влияет степень ректального наполнения. Таким образом, допуски, основанные на учете движения опухоли, могут быть неправильно применены к случайной позиции основного объема опухоли вместо «истинной» средней позиции, что потенциально приводит к ненужному облучению нормальной ткани. В отчете AAPM TG 76 подробно описываются различные типы движения опухолей.

Методы изображения движущихся целей включают в себя медленную КТ, методы удержания и контроля дыхания, 4D КТ, используемые в сочетании с

проекцией максимальной интенсивности, проекцией минимальной интенсивности и ПЭТ – КТ в корреляции с дыханием.

Несколько устройств иммобилизации являются коммерчески доступными или встроены в устройства доставки лечения. В зависимости от используемого устройства и участка тела, можно выбрать подходящее иммобилизационное устройство. Некоторые устройства, такие как оригинальная стереотаксическая рамка фирмы Elekta, также имеют встроенную функцию абдоминального сжатия для управления дыхательным движением [9].

Современные системы иммобилизации для SBRT обычно делят на 2 типа: термопластичные маски и индивидуальные фиксирующие матрасы для тела. Термопластические маски используются в сочетании с устройствами для поддержки головы и шеи. Маски становятся мягкими при помещении в ванну с теплой водой. Затем пластиковый лист наносится на голову пациента и / или шею. Когда пластик охлаждается, он создает жесткую маску, которая соответствует контуру пациента [10].



Рисунок 3 - Пример термопластической маски для иммобилизации

Alpha Cradle®

Индивидуальные матрасы для тела обычно содержат гранулы из пенополиуретана. Alpha Cradle (Smithers Medical Products, Inc., North Canton, OH) устройства генерируются путем смешивания двух химических агентов с

образованием пены с резко увеличенным объемом, который в конечном итоге затвердевает в жесткую форму вокруг пациента.



Рисунок 4 - Индивидуальный набор для иммобилизации Alpha Cradle Vac-Lok™

Популярной альтернативой полиуретановым матрасам являются вакуумные устройства, которые можно повторно использовать. Матрасы VacLok (CIVCO Medical Solutions, Kalona, IA) заполнены небольшими шариками из полистирола. Они превращаются в жесткую, настроенную подставку вокруг пациента, когда вакуум проходит через быстроразъемный клапан.

BodyFIX® двойной вакуумная система для тела

BodyFIX (Elekta, Stockholm, Sweden) – это двойные вакуумные системы включают в себя матрас, подобный устройству Vac-Lok, где жесткая подставка создается при применении вакуума. Кроме того, системы BodyFIX применяют вакуум вокруг пациентов с прозрачным пластиковым листом покрывающим поверхность тела пациента для еще большей иммобилизации, а также для уменьшения дыхательного движения.



Рисунок 5 - Система двойной вакуумной иммобилизации BodyFIX

Иммобилизация пациентов во время лечения опухолевых заболеваний предстательной железы с использованием SBRT не имеет отличий от принципов, используемых при традиционных методах фракционирования. Матрасы для тела используются для поддержки нижних конечностей и области таза. Однако, контроль укладки имеет более строгие критерии для SBRT из-за высокой фракционной дозы. Следует отметить, что системы SBRT, которые используют визуальный контроль в реальном времени и коррекцию движения, не требуют жесткой иммобилизации [11].

Респираторный контроль может быть достигнут, по крайней мере, тремя способами:

- устройством для сжатия брюшной полости, простейшие представляют собой плоские пластины, плотно прижатые к животу, чтобы минимизировать диафрагмальное движение;
- системой удержания дыхания, такой как Active Breathing Coordinator® (Elekta), которая позволяет согласовывать время включения луча в течение фиксированного уровня вдоха;
- любой из различных систем отслеживания дыхательных движений (например, RPM®, Varian, Palo Alto, CA), которые отслеживают момент вдоха и выдоха и выключают ускоритель, если обнаружено, что дыхательное движение выходит за допустимый диапазон.

3.2 Обзор установок, способных к SBRT

Существуют также коммерчески доступные линейные ускорители, которые объединяют функции, особенно выгодные для безопасной и точной доставки SBRT. Это системы, которые включают в себя возможности для IGRT и совместимость с подходящей технологией иммобилизации и респираторного контроля [12].

Novalis® (BrainLAB) включает в себя линейный ускоритель на 6 МВ и ортогональные рентгеновские камеры, которые выполняют «стереоскопический» IGRT. Радиочастотные лучи низкой энергии в диагностическом диапазоне (кВ) пересекаются внутри пациента и принимаются в камерах, которые находятся выше пациента. Эти изображения показывают ориентиры по костным структурам и/или имплантированным маркерам, положение которых сравнивается с их ожидаемым положением на основе цифровых реконструированных рентгенограмм, построенных на основе компьютерной томографии во время планирования лечения. Затем можно определить любые требуемые позиционные сдвиги пациента, чтобы правильно выровнять положение пациентов.



Рисунок 6 - Линейный ускоритель для стереотаксической радиохирургии с роботизированным координатным столом Novalis

Как у Elekta Synergy®, так и у Varian Trilogy® устройство для визуализации КТ находится на головке гантри, чтобы обеспечить возможность получения 3D-изображений в реальном времени для внутренней локализации опухоли. Elekta Synergy® представляет собой многофункциональный высокотехнологичный ускоритель, способный к доставке IMRT и обладающий расширенным визуальным контролем за счет интегрированной системы рентгеновской объёмной визуализации. Наличие активного координатора дыхания способствует увеличению точности доставки дозы и снижению степени воздействия на нормальные ткани.



Рисунок 7 - Линейные ускорители Elekta Synergy (слева) и Varian Trilogy

Система Siemens Primaotom™ представляет собой гибридный блок, включающий в себя линейный ускоритель и сканер КТ, соединенные с помощью кушетки пациента, которая может перемещаться от одного устройства к другому, пока пациент непосредственно находится на кушетке, что также обеспечивает локализацию цели в реальном времени в лечебной комнате.

Система TomoTherapy HiArt® (TomoTherapy, Madison, WI) также обеспечивает КТ визуализацию пациента, лежащего на кушетке, но в этой системе используются высокоэнергетические рентгеновские лучи (MV). Другим заметным отличием является то, что терапевтический луч поступает через ту же самую апертуру, что и луч, используемый для получения изображений, что гарантирует высокую точность получаемых данных, а

следовательно, и высокую точность позиционирования пациента и доставки лечения.

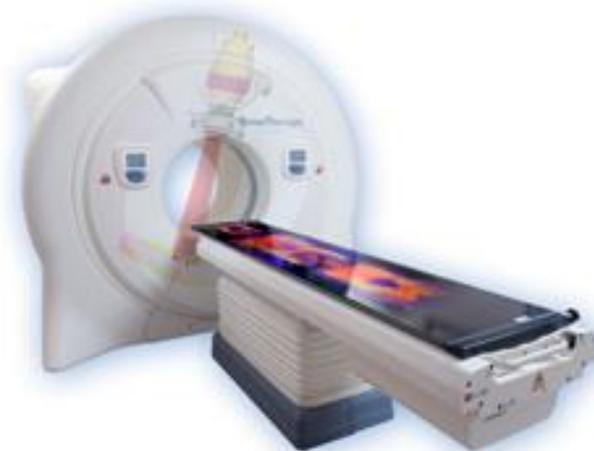


Рисунок 8 - Система TomoTherapy HiArt

CyberKnife (Accuray, Sunnyvale, CA) состоит из легкого линейного ускорителя, установленного на роботизированной руке с широким поступательным и вращательным движением. Диагностический рентгеновский луч используется для отслеживания имплантированного фидуциального маркера или надежного костного ориентира для регулировки направления роботизированной руки по мере необходимости, чтобы соответствовать положению пациента и необходимого терапевтического объема во время лечения. При проведении SBRT на данном устройстве для иммобилизации достаточно вакуумного матраса.



Рисунок 9 - Система CyberKnife

Elekta Axesse™ предлагает широкий спектр некопланарных пучков фотонов различных энергий. Мультилепестковый коллиматор позволяет максимально точно доставить дозу облучения. Визуальный контроль осуществляется с помощью роботизированной системы с графическим интерфейсом, который сочетает в себе высокоуровневое формирование луча с использованием технологии 4D Adaptive™ IGRT. Возможность получить КТ / МР - изображение пациента при иммобилизации (нет необходимости в маркерах). Система BodyFIX – вакуумная системы иммобилизации и фиксации; автоматическое перемещение до 6 степеней свободы [13].

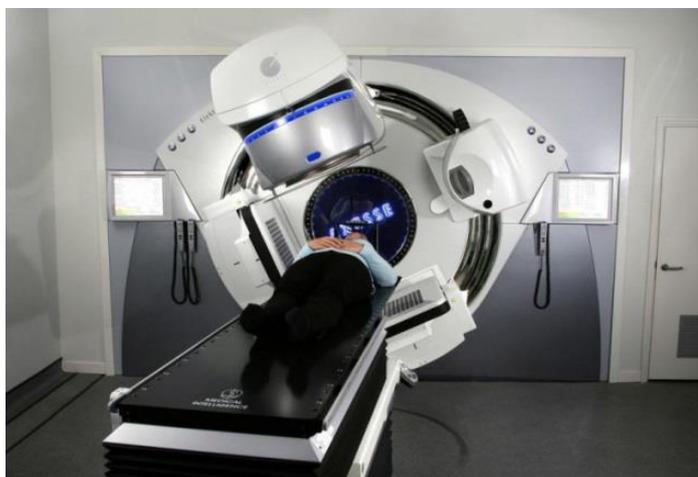


Рисунок 10 - Линейный ускоритель Elekta Axesse

4 Обзор опыта применения SBRT для лечения рака предстательной железы в клинической практике

Радикальная лучевая терапия является высокоэффективным лечением локализованного рака предстательной железы. В последние годы внимание сосредоточено на попытке улучшить результаты путем либо эскалации дозы, либо гипофракции, либо и того, и другого. Эскалация дозы способствует улучшению биохимических показателей и увеличению доли безрецидивной выживаемости, хотя и за счет увеличения поздней токсичности. Эффективность гипофракционирования основана на том факте, что отношение параметра альфа-бета линейно-квадратичной модели радиочувствительности рака простаты ниже показателей для окружающих здоровых тканей по сравнению с другими видами рака. Ранее значение отношения альфа-бета по некоторым оценкам составляло 1,5 Гр [14]. В работе [15] на основе анализа данных 14168 пациентов было показано, что параметры альфа-бета лежат в диапазоне от 0,6 до 3,8 Гр в зависимости от группы риска, а также показаны дозы необходимые для достижения 50% уровня контроля над опухолью (TCD50), которые находятся в пределах от 59 до 72 Гр также в зависимости от группы риска. В работе [16] вычислено отношение альфа-бета для прямой кишки – наиболее уязвимого в процессе лечения органа риска, которое составило 3,9 Гр, а величина TCD50 равна 80 Гр.

Использование SBRT в лечении локализованного рака предстательной железы это способ улучшить результаты путем эскалации дозы в сочетании с гипофракционированием. SBRT способствует снижению негативных последствий для прямой кишки по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией и IMRT, за счет обеспечения максимально высокого уровня гипофракционирования.

Согласно работе [9] из всех пациентов с раком предстательной железы, проходящих лучевую терапию, около 9% случаев подвергаются лечению методами SBRT. К преимуществам данного подхода относят улучшение терапевтического контроля и сокращение числа фракций, а, следовательно, и

количества посещений госпиталя пациентами. Однако отсутствие данных о длительной токсичности в сочетании с относительно небольшим числом пациентов, включенных в исследования, не позволяют SBRT вытеснить традиционную фракционированную ЛТ в настоящее время. Клинические результаты демонстрируют стабильно благоприятные результаты в краткосрочной перспективе с использованием различных графиков фракционирования SBRT. Обычно конвенциональная ЛТ подразумевает длительный курс лечения, состоящих из восьми или более недель ежедневных посещений. Ускоренный график, который предлагает SBRT, повышает логистику лечения и делает его не только более комфортным для пациента, но и более эффективным для онкологических центров в плане доставки лечения большему количеству пациентов. Первоначальные отчеты SBRT обнадеживают, хотя необходимо более длительное наблюдение, чтобы подтвердить, что приемлемо низкий уровень поздней токсичности может поддерживаться в долгосрочной перспективе [17]. В основном сообщается о применении пяти фракций с дозами, варьирующимися от 6,7 до 10,5 Гр на фракцию. Диапазон наблюдения составляет от 18 до 60 месяцев и выживаемость без биохимических рецидивов составляет более 93%.

В исследовании [18] 112 пациентов с ранней стадией рака простаты были пролечены путем SBRT. Доза облучения составляла 35 Гр и была доставлена в 5 фракциях по 7 Гр за сеанс. За время наблюдения, которое в среднем составило 24 месяца, было заметное улучшение биохимических показателей и отсутствие рецидивов болезни.

Сорок один пациент с раком предстательной железы с низким уровнем риска получили 36,25 Гр в пяти фракциях по 7,25 Гр с помощью SBRT под визуальным контролем, используя установку CyberKnife. Ранняя (<3 месяца наблюдения) и поздняя (> 6 месяцев наблюдения) токсичность мочевого пузыря и прямой кишки оценивалась с использованием проверенных вопросников качества жизни (международный показатель симптомов простаты, расширенный индекс рака простаты) и критерии токсичности опухолевой

опухоли (RTOG). Медианное наблюдение составило 33 месяца. За это время не было никаких острых или поздних ректальных / мочевого осложнений RTOG 4 степени. Было 2 пациента с токсичностью позднего мочевого синдрома RTOG 3, и ни одного случая ректальных осложнений RTOG Grade 3. Снижение уровня тяжелой ректальной токсичности наблюдалось с режимом лечения через день в сравнении с 5 дней подряд (0% против 38%) [19].

304 пациента с низким, средним и высоким уровнем риска были пролечены в работе [20]. Были применены пять фракций либо 7, либо 7,25 Гр. Не сообщалось об острой токсичности степени 3 или 4, и из 48 пациентов, которые достигли 12-месячного наблюдения на момент публикации, произошел только один случай поздней токсичности 3 степени. Качество жизни измеряли с использованием расширенного опросника для рака простаты. Пациенты сообщили о негативных изменениях функций прямой кишки и мочевой системой на начальном этапе наблюдения, однако позже показатели вернулись к исходному уровню. Однако половая функция уменьшилась примерно на 10% и осталась на этом уровне. К двенадцати месяцам у 28% пациентов наблюдался крайний спад уровня ПСА менее 0,5 нг/мл. Долгосрочное наблюдение выявило 7-летнюю выживаемость без биохимических заболеваний 95,6%, 89,3% и 68,5% для случаев с низким, средним и высоким риском, соответственно. Сообщалось о минимальной токсичности.

В работе [21] сообщали о 47 пациентах, получавших 50 Гр в 5 фракциях. Пятилетняя биохимическая выживаемость без рецидива составила 98,6%. Этот показатель превышал показатели, ранее сообщавшиеся группами, которые использовали другие методы, в том числе: IMRT, гипофракционированную лучевую терапию и радикальную простатэктомия. Однако наблюдались случаи ранней токсичности 2 степени и поздней токсичности степенью от 3 до 4. Три из четырех событий токсичности 4 степени повлияли на прямую кишку. Хотя критерии серьезной токсичности не были превышены, авторы рекомендуют использовать дозы менее 50 Гр.

Группы Неаполя и Стэнфорда исследовали в совокупности 41 пациент со средним сроком наблюдения 5 лет [22]. Пациенты в Стэнфорде получали терапию в 5 фракциях по 7,25 Гр, а у пациентов в Неаполе было 5 фракций по 7 Гр. Зарегистрированная пятилетняя выживаемость без биохимической прогрессии составила 92,7% со средним снижением ПСА 0,35 нг / мл, хотя в Стэнфорде средний уровень снижения составил 0,18 нг / мл, что значительно ниже, чем у всей когорты. Было три доказанных неудачных биопсии. Лечение обычно хорошо переносилось, а острая токсичность явно не сообщалась. Был зарегистрирован один случай поздней токсичности 3 степени и полное отсутствие поздней токсичности 4 степени.

5 Практическая часть

На базе Томского областного онкологического диспансера с помощью гипофракционированной лучевой терапии были пролечены 5 случаев аденокарциномы предстательной железы.

5.1 Критерии отбора пациентов

Для выбора оптимального курса лечения необходимо точно дифференцировать стадию и группу риска для каждого конкретного случая. Для точного определения стадии, области распространения опухоли (оценка состояния лимфатических узлов) и степени риска потребуются процедуры, такие как анализ крови, ультразвук, рентгенография грудной клетки, КТ/МРТ или скрининг костных тканей. Изображения, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, предоставляют информацию о местонахождении злокачественной опухоли в предстательной железе, ее возможном распространении за пределы железы, проникновении в соседние органы, ткани и/или лимфатические узлы. Наличие или отсутствие метастазов в кости, возникающих в результате распространения рака простаты можно выяснить путем остеосцинтиграфии, а флюорография грудной клетки и ультразвуковое исследование органов, расположенных в верхней брюшной полости, определяют наличие метастазов злокачественной опухоли в легких и печени [23].

По результатам анализов определяется уровень простатспецифического антигена (ПСА) в крови. Уровень ПСА зависит не только от степени дифференцировки опухоли, но может меняться при наличии сопутствующих заболеваний железы, таких как аденома и простатит, в связи с чем уровень ПСА необходимо оценивать в комплексе с другими показателями. В клинической практике определяют коэффициент соотношения свободного и связанного ПСА. При показателях не выше 10% можно говорить о возможности наличия рака, а при достижении 25%, можно с уверенностью говорить об аденоме предстательной железы.

По результатам биопсии тканей, осуществляется классификация раковой опухоли по шкале Глисона. Шкала содержит от 2 до 10 баллов, которые соответствуют биологической агрессивности опухоли. С ростом балла увеличивается агрессивность опухоли, проявляется быстро растущий и имеющей высокую вероятность распространения форма раковой опухоли.

С учетом ПСА крови, степени агрессивности рака по шкале Глисона и стадии заболевания определяется группа низкого, среднего и высокого риска в отношении течения и прогноза заболевания [24]. В Таблице 1 приведены градации опухолей по степеням риска в зависимости от результатов анализов согласно NCCN (National Comprehensive Cancer Network (Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США)), которые показаны к лечению в технике SBRT.

Таблица 1 - Критерии отбора пациентов с гистологически подтвержденным раком предстательной железы для проведения SBRT при низком, среднем и высоком уровне риска

	Низкая группа риска	Средняя группа риска	Высокая группа риска
Стадия	T1c - T2a	T2b -T 2c	T3
ПСА	<10 нг/мл	>10–20 нг/мл	>20 нг/мл
Сумма баллов по Глисон	<7	=7-10	8-10

В таблице 1 стадия T – это стадия, на которой постановка диагноза производится в зависимости от размера опухоли: T1-T2a – раковая опухоль занимает меньше половины одной стороны простаты; T2b – раковая опухоль занимает больше половины одной стороны простаты; T2c – раковая опухоль расположена в обеих долях простаты; T3 и выше – раковая опухоль распространена за пределы капсулы простаты.

5.2 Планирование, верификация и доставка терапии

В Томском областном онкологическом диспансере (ТООД) эксплуатируется линейный электронный ускоритель Elekta Synergy, с помощью которого реализуется методика доставки дозы VMAT [25]. Elekta Synergy – это высокоэнергетический линейный ускоритель с функцией модуляции интенсивности. Ускоритель разработан для подачи лечебных пучков рентгеновских лучей и имеет широкий диапазон энергий для пучков фотонов (6МэВ, 10МэВ, 15МэВ) и для электронов (6-18 МэВ). Также система включает в себя: многолепестковый коллиматор (MLC), систему портальной визуализации iViewGT, систему визуализации XVI.

Для верификации планов облучения в ТООД используется дозиметрический фантом с высокой точностью измерения распределения дозы для реального лечебного плана и приближенный к форме тела пациента цилиндрический дозиметрический фантом ArcCHECK [26], что позволяет реализовывать методику VMAT на практике.

Для 5 пациентов с аденокарциномой простаты ТООД были проведены планирование ЛТ, процедура независимой верификации планов облучения и доставка лечения путем гипофракционированной SBRT с методикой доставки дозы VMAT. У всех 5 пациентов рак предстательной железы был подтвержден гистологически и выявлены низкие и средние степени риска опухоли. Планирование лучевой терапии пациентам проводилось с целью получить ожидаемую продолжительность жизни как минимум 10 лет при отсутствии выраженной сопутствующей патологии.

Для проведения топометрической подготовки для всех пациентов был использован спиральный сканер Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 3 мм. Также с целью верификации положения перед каждым сеансом лечения проводилась томография в коническом пучке (Cone Beam CT) для исключения неточности укладки и коррекции смещения мишени. Комплекс средств для иммобилизации пациентов во время проведения топометрической подготовки и самого лечения состоял из вакуумного матраса, турника и

абдоминального пресса (CIVCO Medical Solution, Нидерланды). С целью контроля движения и положения внутренних критических органов проводилось наполнение мочевого пузыря одинаковым объемом жидкости при всех фракциях, а для вытеснения задней ректальной стенки применялся ректальный баллон (катетер Фолея), наполненный 60 см³ физиологического раствора [7, 27].

Из всех 5 пациентов у 4 был диагностирован рак предстательной железы с низким уровнем риска и 1 пациент со средним уровнем риска. Для низкого уровня риска используемый клинический объем, CTV (Clinical Tumor volume), включал в себя объем предстательной железы, для среднего уровня риска дополнительно была включена дистальная половина семенных пузырьков. Планируемый объем облучения, PTV (Planning Tumor volume), включает отступы от CTV, которые в зависимости от движения и положения внутренних органов составил от 2 до 8 мм и от 0 до 3 мм со стороны прямой кишки. Данные пациентов приведены в Таблице 2.

Таблица 2 - Клинические данные пациентов проходящих курс гипофракционированной SBRT.

Пациент	Возраст	Стадия	Уровень ПСА	Балл по шкале Глисона	V _{PTV/CTV} (см ³)
1	72	T ₂ N ₀ M ₀	8.7 нг/мл	5 баллов	33.6/23.05
2	70	T ₂ N ₀ M ₀	8.5 нг/мл	5 баллов	65.66/47.48
3	64	T ₂ N _x M ₀	4.8 нг/мл	4 балла	60.95/42.56
4	65	T ₂ N ₀ M ₀	1.1 нг/мл	не определен	60.95/42.56
5	76	T ₂ N _x M ₀	16.7 нг/мл	7 баллов	110.33/64.87

Все 5 пациентов за весь курс прохождения лучевой терапии получили суммарную предписанную дозу 35 Гр, за 5 фракций по 7 Гр за каждую

фракцию. Приемлемые показатели покрытия для опухоли: не менее 95% PTV должны быть покрыты дозой не ниже 95% от предписанной, но не более 2% PTV должно получить дозу, не превышающую 110% от предписанной дозы.

Для пяти фракций SBRT лучевая нагрузка на критические органы должна находиться в следующих рамках:

- $D_{\max} < 105\%$ (передняя стенка прямой кишки), т.е. передняя стенка прямой кишки не должна получить дозу, превышающую 105% от предписанной дозы облучения;
- $D_{\max} < 45\%$ (задняя стенка прямой кишки), т.е. задняя стенка прямой кишки не должна получить дозу, превышающую 45% от предписанной дозы облучения;
- $V_{90} < 3\text{см}^3$ (боковая стенка прямой кишки), т.е. не более 3см^3 объема боковых стенок прямой кишки могут получить дозу, не превышающую 90% от предписанной дозы облучения;
- $D_{\max} < 105\%$ (передняя стенка мочевого пузыря прилегающая к CTV), т.е. передняя стенка мочевого пузыря не должна получить дозу, превышающую 105% от предписанной дозы облучения;
- $V_{18,3\text{Гр}} < 15\text{см}^3$ (задняя стенка мочевого пузыря), т.е. не более 15см^3 объема задней стенки мочевого пузыря могут получить дозу облучения не более 18,3 Гр;
- $V_{20\text{Гр}} < 90\%$ (луковица полового члена), т.е. не более 90% объема луковицы полового члена могут получить дозу облучения не более 20 Гр;
- $V_{14\text{Гр}} < 5\%$ (головка бедренной кости), т.е. не более 5% объема головки бедренной кости могут получить дозу, не превышающую 90% от предписанной дозы облучения.

Данные показатели соответствуют международным требованиям по допустимой неоднородности облучения опухоли [7].

Для создания плана облучения была использована система дозиметрического планирования с алгоритмом расчета дозы на основе метода

Монте-Карло Монасо (версия 5.1). Дозиметрические планы облучения имели одинаковые технические параметры расчёта для всех 5 пациентов:

- энергия фотонного излучения 10 МВ;
- методика облучения VMAT с четырьмя полными арками (0-360°);
- расчётная сетка 0,2 см;
- максимальная ширина бимлета 0,2 см [16];
- максимальная ширина сегмента 1 см;
- углы коллиматора для первой-третьей арки - 40° для второй-четвертой 200°;
- алгоритм расчета Монте-Карло, статистическая неопределенность расчета 0,8%.

Оценка дозиметрических планов облучения созданных в системе планирования Монасо проводилась по гистограммам доза-объем (ГДО, DVH) для мишени и критических органов и на основе критериев конформности (CI, Conformal Index [28]) и гомогенности (HI, Homogeneity Index) для покрытия объемов мишени. Далее все планы оптимизировались для достижения максимального приближения CI и HI к единице, а по графикам ГДО (DVH) оптимизация проводилась для создания максимально однородного и конформного дозного распределения (равного значению предписанной дозы за курс SBRT) по объему PTV (CTV) и для того, чтоб не толерантные уровни лучевой нагрузки на критические органы не были превышены.

Чтобы убедиться в том, что дозиметрический план лечения на ускорителе будет соответствовать плану, представленному в системе планирования, необходимо провести процедуру верификации на самом терапевтическом ускорителе. Данная процедура особенно важна при проведении SBRT из-за крайне высоких разовых доз. Она позволяет увидеть реальную картину дозного распределения в теле пациента с учетом всех особенностей терапевтического аппарата (влияние силы гравитации на головку аппарата во время вращения её вокруг пациента, западание лепестков многолепесткового коллиматора,

зависимость величины мощности дозы пучка от энергии). Для этих целей используются дозиметрические фантомы. В ТООД для верификации планов облучения используется дозиметрический фантом ArcCHECK (Sun Nuclear Corporation, Мельбурн, Флорида, США) с программным обеспечением SNC Patient (версия 6.7.4) [29]. Данный фантом обладает следующими характеристиками:

- простота установки (не более 5 минут);
- чувствительность детекторов не зависит от угла падения пучка излучения (не теряется информация о полном распределении дозы в отличие от двумерной матрицы, для которой потеря информации при углах гантри 90 и 270 градусах доходит до 20%);
- высокое пространственное разрешение, что позволяет проводить верификацию маленьких полей с высоким дозным градиентом (размер диода $0,64\text{мм}^2$ в отличие от размера ионизационной камеры 3мм^2);
- регистрация как входной, так и выходной дозы (что важно при оценке общей дозовой нагрузки на пациента);
- возможность проводить калибровку раз в три года самим пользователем;
- диод в 10 раз чувствительней ионизационной камеры (точнее измеряет величину дозы);
- геометрические характеристики, близкие к телу пациента.

Для проверки дозиметрического плана используется метод ДТА (distance-to-agreement) или гамма-индекса. ДТА это метод двумерной оценки, который показывает расстояние на плоскости между дозой в точке в измеренном распределении и ближайшей по значению дозы точкой в рассчитанном распределении. Для задания критериев по методу ДТА необходимо указать пороговое расстояние между этими двумя точками, при превышении которого план будет отклонен.

Метод гамма анализа учитывает как разницу в дозах (dose difference (DD)), так и ДТА и является стандартным методом для верификации планов облучения в IMRT и SBRT. Для этого вычисляется величина γ для каждой

интересующей точки, используя предварительно выбранную разницу дозы (DD) и DTA, а затем значение γ используется для определения проходимости плана. Критерии проходимости планов образуют поверхность эллипсоида в дозовых и пространственных координат, где главные оси задаются исходя из параметров индивидуальной приемлемости, а центр эллипсоида находится в задаваемой точке измерения. Далее производится проверка на соответствие заданным критериям геометрических и дозовых характеристик для измеренной и рассчитанной точки плана. Те области, где $\gamma(r_m) > 1$ не соответствует критериям приемлемости для рассматриваемого расположения. Таким образом, количественная оценка точности проведенных расчетов для заданного плана представляет собой совокупность значений гамма-индекса по всему распределению измеренной дозы.

В различных опубликованных исследованиях выбор критериев DD и DTA и процент проходимости принимают разные значения, от DTA / DD 1 мм / 2% для идентификации надежности лучей до 4 мм / 7% для фантома головы и шеи [30]. Исследование, проведенное в 2007 году в ряде различных медицинских учреждений США, показало, что более 60% всех учреждений (всего в опросе принимало участие 139 учреждений) еще не установили стандарты для SBRT или IMRT, но при этом 3% DD и 3 мм DTA доминируют в качестве критерия проходимости. Кроме того, параметры DTA и DD и критерии прохождения широко варьировались между различными исследованиями, в которых гамма индекс использовался для оценки планов IMRT [31].

Стандартным критерием оценки плана по гамма-индексу считается критерий $\gamma(3\%, 3\text{мм})$ при прохождении рассматриваемых дозных точек более 95%. В Европейском обществе радиотерапии и онкологии (ESTRO) исследование параметров DTA / DD составило 3 мм / 4%, при прохождении рассматриваемых дозных точек более 95%, а для фантомных исследований в центре радиологической физики The Radiological Physics Center (RPC) в качестве критериев прохождения использовались параметры DTA / DD 4 мм / 7% (выбранные на основе экспериментальных исследований) и процентный

прохождения равный 85%. Практические рекомендации международного протокола рабочей группы TG-244 [32] от Ассоциации Американских физиков в медицине (AAPM), созданные для оценки IMRT/VMAT планов предлагают при использовании 2D/3D фантомов для оценки планов с помощью гамма индекса проводить оценку по критериям $\gamma(2\%, 2\text{мм})$, а не по $\gamma(3\%, 3\text{мм})$, как предполагалось ранее в протоколе рабочей группы TG-119 [33]. Это связано с тем, что критерий $\gamma(3\%, 3\text{мм})$ был показан в исследованиях довольно мягким и не учитывал систематические ошибки, такие как при вводе оборудования в эксплуатацию и ошибки при планировании высокоградиентных дозных полей IMRT/VMAT. Для обеспечения более строгого анализа необходимо стремиться к сходимости верификационного плана с расчётным для более 90% прохождения рассматриваемых дозных точек с расширенными критериями $\gamma(2\%, 2\text{мм})$.

Для цилиндрического фантома ArcCHECK используется программное обеспечение 3DVH (версия 3.3.2.29.109), позволяющее верифицировать планы лечения путем сравнения реального плана, отпущенного лечебной установкой и рассчитанного системой планирования. В результате сравнения составляются две гистограммы доза-объем, при наложении которых можно выяснить полученную тем или иным органом дозу. Критерии 3D DTA (поиск совпадения величины дозы по сфере заданного радиуса) и 3D Гамма индекс (поиск дозы в пределах процентной погрешности по объему эллипсоида с заданными радиусами) также могут быть использованы для сравнения планов по суммарному распределению дозы для каждого органа отдельно.

6 Результаты терапии

Для всех пяти пациентов с опухолью, расположенной в предстательной железе были составлены и верифицированы планы лечения с использованием методики доставки дозы с высокой объёмной модуляцией интенсивности излучения в режиме гиподифракционированного облучения. На рисунке 11 представлен один из дозиметрических планов лечения, созданный в системе Монасо, который полностью удовлетворяет международным требованиям по степени локального контроля опухоли и степени повреждения критических органов и нормальных тканей. Технические и геометрические характеристики планов облучения были одинаковы для всех пяти пациентов.

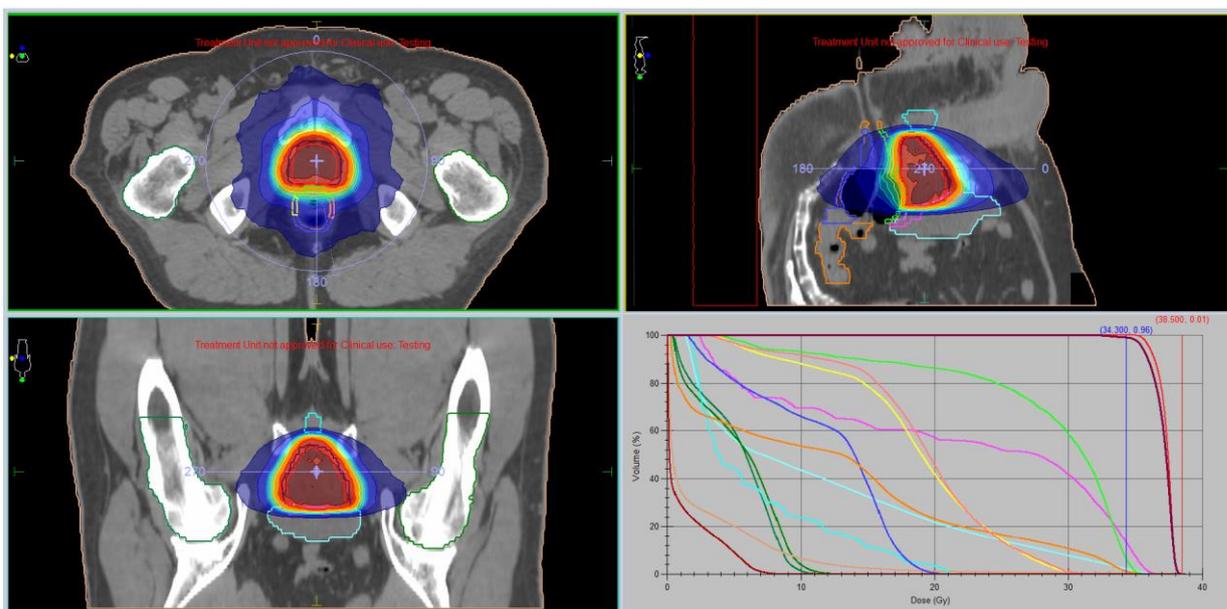


Рисунок 11 - Распределение реального дозиметрического плана, созданного в системе Монасо без искажений (с сохранением угла гантри и коллиматора, числа мониторинговых единиц, отпущенных ускорителем на весь план облучения) в модели цилиндрического фантома ArcCHECK.

На рисунке 12 показано сравнение измеренного с помощью ArcCHECK и рассчитанного в системе планирования Монасо дозиметрического плана лечения в виде двух гистограмм доза-объем (ГДО, DVH). Верификация плана проводилась по критерию $\gamma(2\%,2\text{мм})$ с локальной нормализацией по дозе.

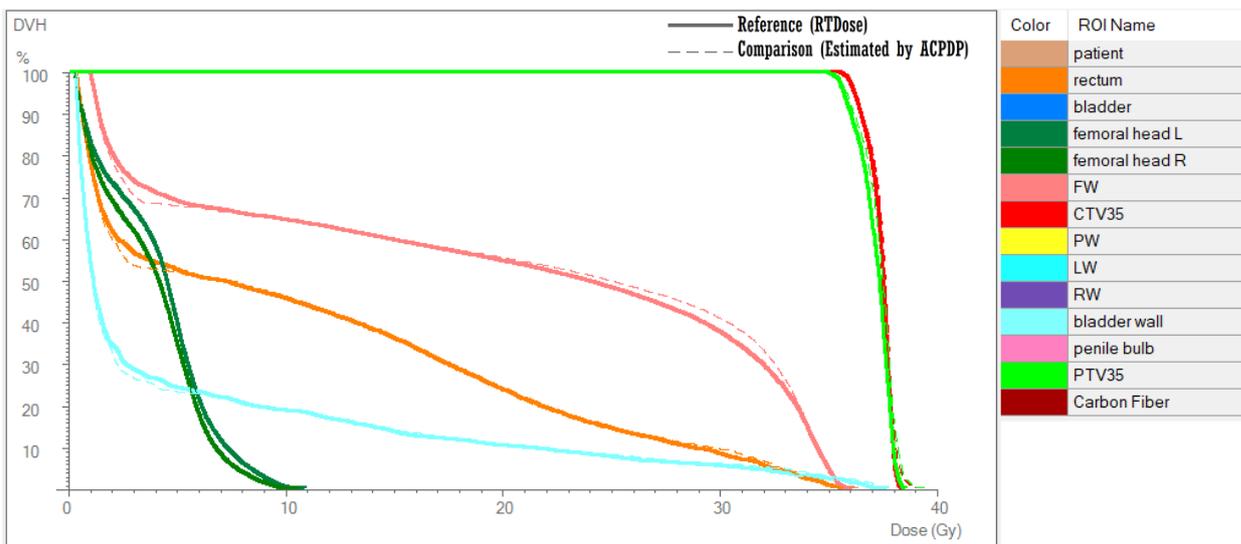


Рисунок 12 - Сравнение измеренного с помощью ArcCHECK и рассчитанного в системе планирования Monaco дозиметрического плана лечения в виде двух гистограмм доза-объем, где сплошной линией указаны значения системы планирования, а прерывистой – измеренные значения.

В результате анализа измеренной и рассчитанной ГДО можно сделать следующие заключения относительно наиболее важных структур (мишеней и критических органов (или их частей), которые наиболее подвержены лучевой нагрузке):

1. Для красной и зеленой линии, которые представляют PTV и CTV наблюдается абсолютное совпадение сплошной и штриховой линий, т.е. можно сделать вывод о том, что для объема облучения верификация прошла полностью успешно.

2. Для оранжевой линии (обозначено как FW), которая отражает переднюю стенку прямой кишки можно увидеть полное совпадение по величине максимально допустимой дозы, однако наблюдается превышение облученного объема данной структуры (штриховая линия) относительно рассчитанного плана в Monaco (сплошная линия). Тем не менее, лучевая нагрузка при этом остается в пределах толерантных уровней, поскольку максимально допустимая доза для передней стенки прямой кишки остается в пределах 105% объема ($D_{max} < 105\%$).

3. Для задней стенки мочевого пузыря, которая представлена линией голубого цвета (обозначено как Bladder wall), также наблюдается полное совпадение по величине максимально допустимой для задней стенки мочевого пузыря дозе ($D_{max} < 105\%$). На 96,6% выполняется ограничение по допустимому объему облучения, который составляет $V18.3Gr < 15\text{см}^3$.

Все выходные данные реальных дозиметрических планов лечения для всех 5 пациентов, которые удовлетворяют всем необходимым международным требованиям и критериям оценки представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Данные дозиметрических планов лечения и их верификации для всех пациентов

Пациент	Структура	% объема	% от предписанной дозы	CI	HI	% совпадения для 3D $\gamma(2\%, 2\text{мм})$ по локальной нормализации к дозе
1	CTV	100	99,5	0,98	1,02	98,6%
	PTV	98	98,2	0,97	1,06	
2	CTV	100	99,3	0,97	1,03	97,1%
	PTV	98	98,6	0,92	1,08	
3	CTV	100	99,4	0,96	1,04	95,5%
	PTV	98	98,6	0,97	1,07	
4	CTV	100	99	0,98	1,09	96,6%
	PTV	98	98,7	0,95	1,10	
5	CTV	100	99,3	0,96	1,04	97,5%
	PTV	98	98,6	0,97	1,01	

Реакция нормальных тканей и опухолевых тканей на изменения в режиме фракционирования отличается, что частично может быть объяснено различной скоростью репопуляции. Это влияние легко устраняется корректировкой полного времени облучения. Таким образом, различие возникает, в основном, из-за различий во внутренней радиочувствительности, что связано с разными α -компонентами.

Биологическая эффективная доза (BED) указывает, насколько большее повреждение создает конкретный режим фракционирования и может быть рассчитана по формуле 1 [34]:

$$BED = n \times d(1 + d/\alpha/\beta), \quad (1)$$

где n = количество фракций, доставленных за курс терапии;

d = доза за фракцию в Гр;

α/β = величина дозы, при которой линейная функция, характеризующая гибель клеток, эквивалентна квадратичной.

Идея расчета эквивалентной дозы в режиме по 2 Гр. за фракцию (EQD_2) состоит в конвертировании заданного режима в эквивалентный стандартный режим по 2 Гр за фракцию, биологический эффект которого будет эквивалентен заданному. Это необходимо, так как большинство протоколов по лучевой нагрузке приводят соответствующие стандартному режиму фракционирования значения. EQD_2 рассчитывается по формуле 2:

$$EQD_2 = D \times (d + (\alpha/\beta))/(2 + (\alpha/\beta)), \quad (2)$$

где D = общая доза за курс, Гр.;

d = доза за фракцию, Гр.;

α/β = доза, при которой линейная и квадратичная компоненты клеточной гибели равны.

Для каждого из 5 пациентов были рассчитаны значения BED и EQD_2 для мишени и критических органов. Отношение α/β для опухоли и нормальных тканей было взято из работы [35]. Также графики DVH , отражающие полученную различными структурами дозу для всех 5 пациентов приведены ниже.

График DVH для пациента 1 представлен на рисунке 13. Таблица 4 содержит данные о полученных дозах и расчет значений BED и EQD_2 для каждой из структур, а также толерантные уровни доз по протоколам QUANTEC и RTOG для стандартного фракционирования.

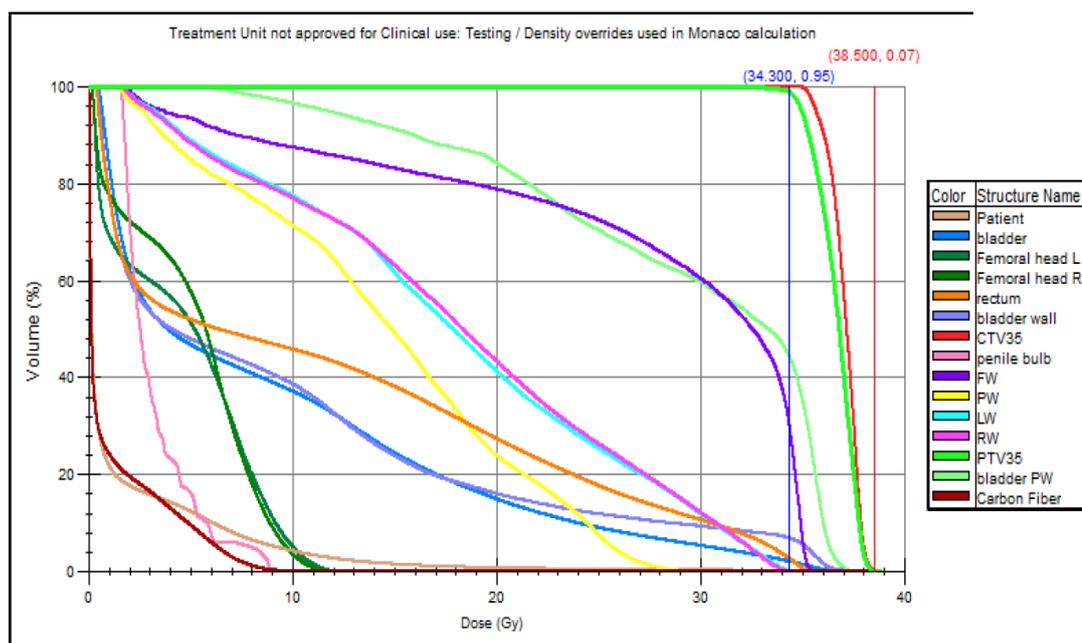


Рисунок 13 - Гистограмма доза-объем для мишени и критических органов пациента 1

Таблица 4 - Полученные дозы и расчет значений BED и EQD₂ для пациента 1

Пациент 1	Доза, Гр.	α/β , Гр.	BED, Гр.	EQD ₂ , Гр.	Объем, см ³	QUANTEC	RTOG
CTV35	36,864	1,6	188,125	88,064	67,914		
PTV35	36,379	1,6	188,125	86,905	98,511		
Передняя стенка прямой кишки	25,050	4,0	96,250	45,925	11,631	60	60
Мочевой пузырь стенка	14,696	6,0	75,833	23,881	53,022	88	70
Головка бедренной кости лев.	6,815	0,8	341,250	18,985	187,896	52	50
Головка бедренной кости прав.	6,573	0,8	341,250	18,311	203,517	52	50
Прямая кишка	15,434	3,9	97,821	28,514	103,719	63,7	75

График DVH для пациента 2 представлен на рисунке 14. Таблица 5 содержит данные о полученных дозах и расчет значений BED и EQD₂ для каждой из структур, а также толерантные уровни доз по протоколам QUANTEC и RTOG для стандартного фракционирования.

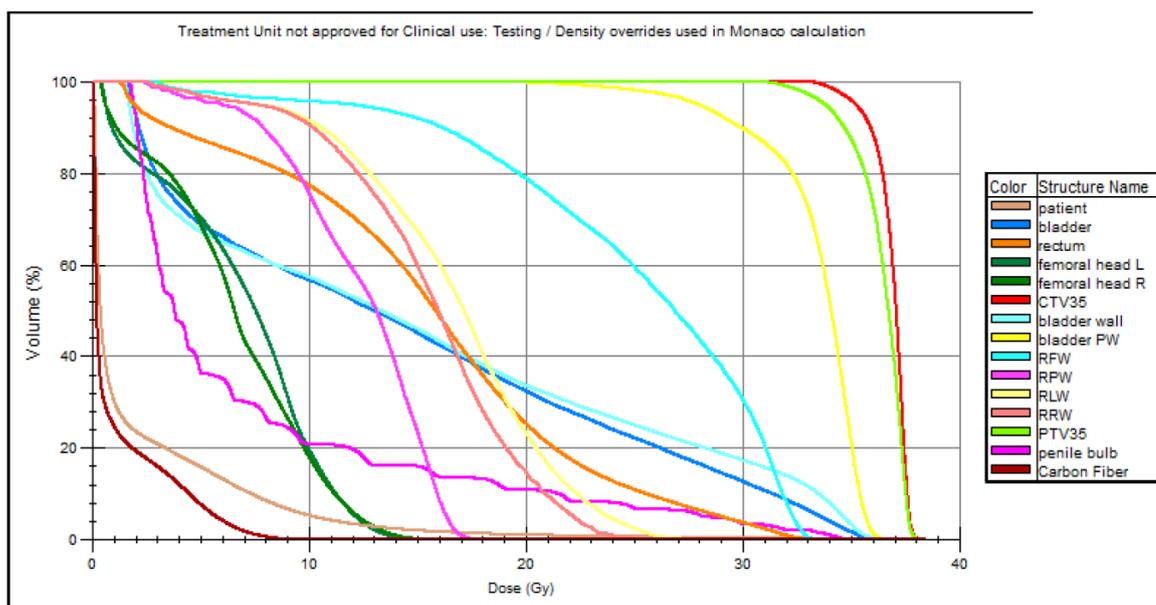


Рисунок 14 - Гистограмма доза-объем для мишени и критических органов пациента 2

Таблица 5 - Полученные дозы и расчет значений BED и EQD₂ для пациента 2

Пациент 2	Доза, Гр.	α/β , Гр.	BED, Гр.	EQD ₂ , Гр.	Объем, см ³	QUANTEC	RTOG
CTV35	37,063	1,6	188,125	88,539	64,866		
PTV35	36,636	1,6	188,125	87,519	110,334		
Передняя стенка прямой кишки	27,141	4,0	96,250	49,759	8,499	60	60
Мочевой пузырь стенка	9,514	6,0	75,833	15,460	106,356	88	70
Головка бедренной кости лев.	4,595	0,8	341,250	12,800	285,213	52	50
Головка бедренной кости прав.	4,968	0,8	341,250	13,839	292,227	52	50
Прямая кишка	11,585	3,9	97,821	21,403	176,748	63,7	75

График DVH для пациента 3 представлен на рисунке 15. Таблица 6 содержит данные о полученных дозах и расчет значений BED и EQD₂ для каждой из структур, а также толерантные уровни доз по протоколам QUANTEC и RTOG для стандартного фракционирования.

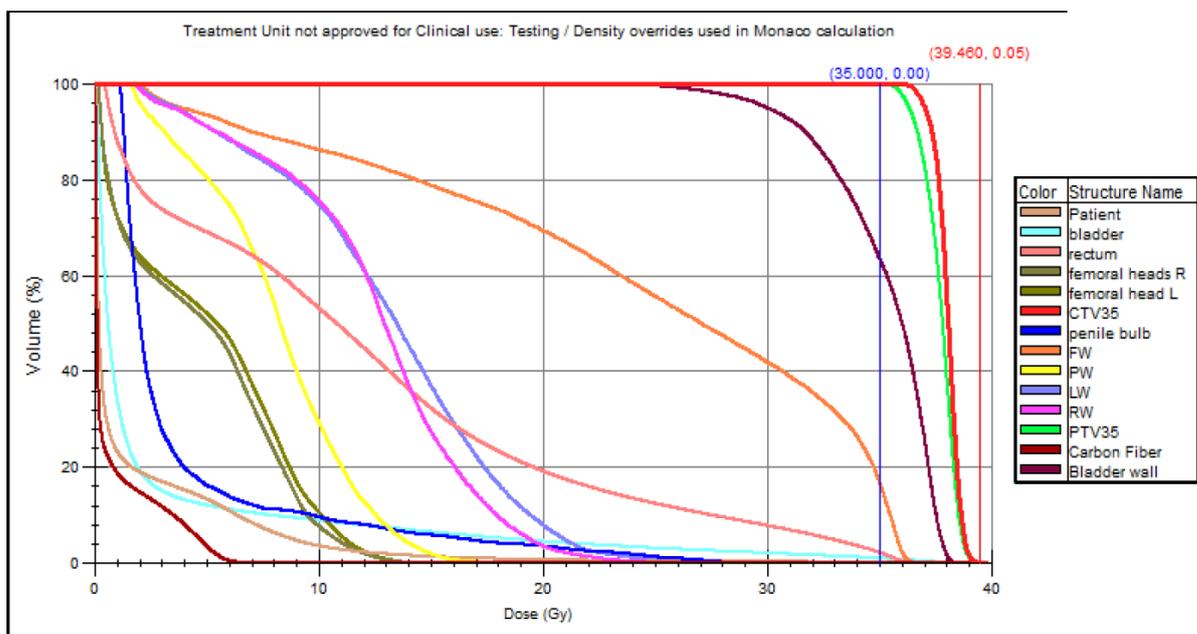


Рисунок 15 - Гистограмма доза-объем для мишени и критических органов пациента 3

Таблица 6 - Полученные дозы и расчет значений BED и EQD₂ для пациента 3

Пациент 3	Доза, Гр.	α/β , Гр.	BED, Гр.	EQD ₂ , Гр.	Объем, см ³	QUANTEC	RTOG
CTV35	38,007	1,6	188,125	90,795	42,519		
PTV35	37,706	1,6	188,125	90,075	60,912		
Передняя стенка прямой кишки	24,501	4,0	96,250	44,919	8,646	60	60
Мочевой пузырь стенка	2,857	6,0	75,833	4,643	9,399	88	70
Головка бедренной кости лев.	4,994	0,8	341,250	13,912	294,387	52	50
Головка бедренной кости прав.	4,745	0,8	341,250	13,218	312,255	52	50
Прямая кишка	11,991	3,9	97,821	22,153	148,986	63,7	75

График DVH для пациента 4 представлен на рисунке 16. Таблица 7 содержит данные о полученных дозах и расчет значений BED и EQD₂ для каждой из структур, а также толерантные уровни доз по протоколам QUANTEC и RTOG для стандартного фракционирования.

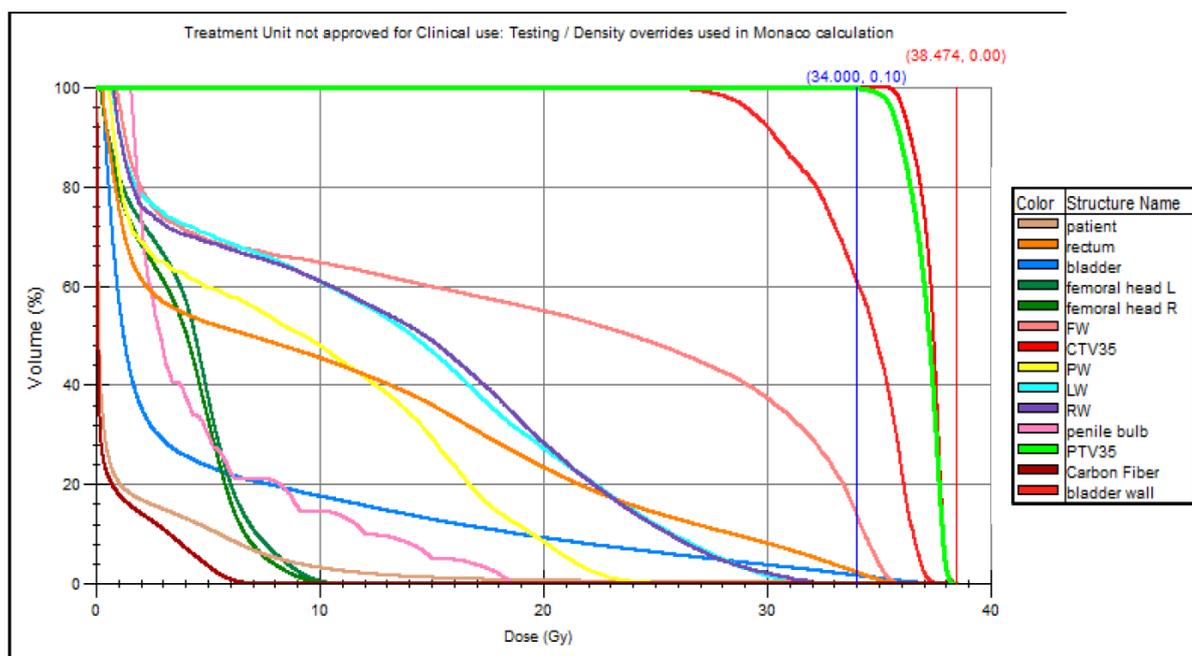


Рисунок 16 - Гистограмма доза-объем для мишени и критических органов пациента 4

Таблица 7 - Полученные дозы и расчет значений BED и EQD₂ для пациента 4

Пациент 4	Доза, Гр.	α/β , Гр.	BED, Гр.	EQD ₂ , Гр.	Объем, см ³	QUANTEC	RTOG
CTV35	37,301	1,6	188,125	89,108	23,052		
PTV35	37,031	1,6	188,125	88,463	33,600		
Передняя стенка прямой кишки	19,362	4,0	96,250	35,497	7,605	60	60
Мочевой пузырь стенка	34,102	6,0	75,833	55,416	4,425	88	70
Головка бедренной кости лев.	4,067	0,8	341,250	11,330	207,438	52	50
Головка бедренной кости прав.	3,730	0,8	341,250	10,391	212,700	52	50
Прямая кишка	36,037	3,9	97,821	66,577	124,311	63,7	75

График DVH для пациента 5 представлен на рисунке 17. Таблица 8 содержит данные о полученных дозах и расчет значений BED и EQD₂ для каждой из структур, а также толерантные уровни доз по протоколам QUANTEC и RTOG для стандартного фракционирования.

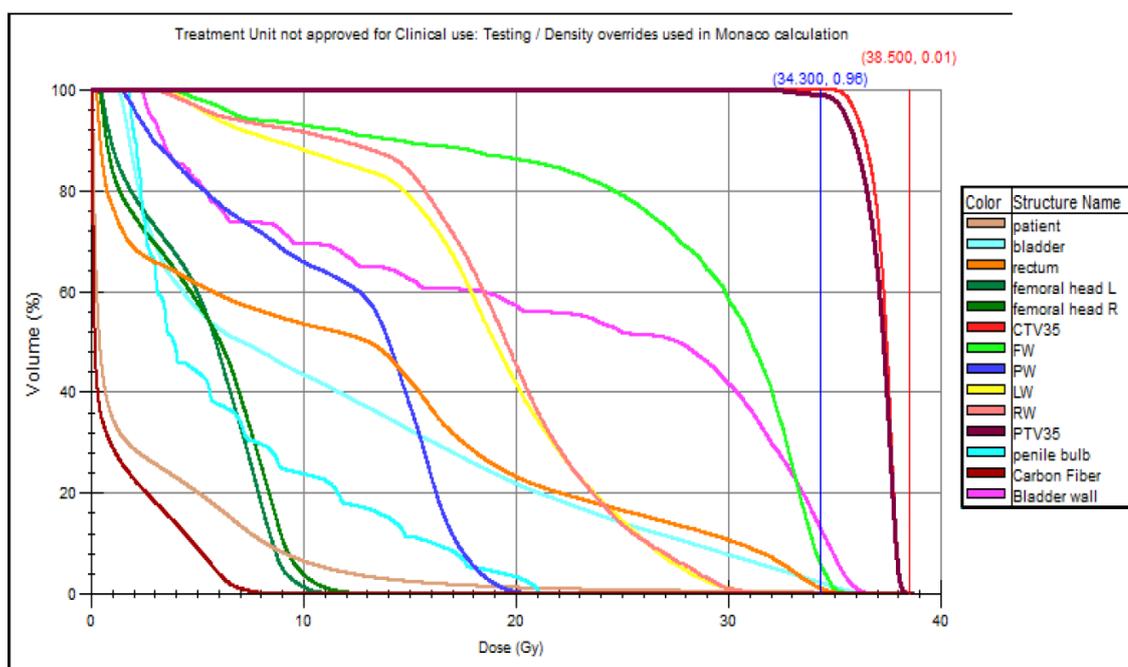


Рисунок 17 - Гистограмма доза-объем для мишени и критических органов пациента 5

Таблица 8 - Полученные дозы и расчет значений BED и EQD₂ для пациента 5

Пациент 2	Доза, Гр.	α/β , Гр.	BED, Гр.	EQD ₂ , Гр.	Объем, см ³	QUANTEC	RTOG
CTV35	39,545	1,6	188,125	94,469	47,457		
PTV35	39,174	1,6	188,125	93,582	65,658		
Передняя стенка прямой кишки	28,893	4,0	96,250	52,971	5,328	60	60
Мочевой пузырь стенка	21,746	6,0	75,833	35,337	13,764	88	70
Головка бедренной кости лев.	5,392	0,8	341,250	15,021	193,116	52	50
Головка бедренной кости прав.	5,536	0,8	341,250	15,422	210,426	52	50
Прямая кишка	12,490	3,9	97,821	23,075	56,115	63,7	75

Исходя из представленных данных, можно заметить, что для всех пяти пациентов толерантные уровни облучаемых структур превышены не были в

сравнении со значениями основных международных протоколов QUANTEC и RTOG.

Для анализа частоты развития острых лучевых реакций использовалась шкала EORTC/RTOG [36]. В таблице 9 указаны частота возникновения наблюдаемых у пациентов реакций.

Таблица 9 - Данные развития острых лучевых реакций и частота их проявления

Реакция	Частота проявления
Острая ректальная токсичность 1-2 степени	1
Острая уренальная токсичность 1-2 степени	3
Незначительно и умеренно выраженные дизурические симптомы поздних лучевых повреждений со стороны мочеполовой системы 1-2 степени	2

Острая гастроинтестинальная и уренальная токсичность не наблюдалась ни у одного пациента. Поздние лучевые повреждения 3-й степени по шкале RTOG/EORTC в виде тяжелой дизурии (не полной обструкции), потребовавшие повторных процедур бужирования уретры, у пациентов отмечены не были. У большей части пациентов не отмечено появления никаких негативных симптомов по сравнению с самочувствием до начала лечения. Отмеченные незначительно и умеренно выраженные дизурические симптомы поздних лучевых повреждений со стороны мочеполовой системы, поддаются консервативному лечению. Ни у одного из пациентов не отмечено поздних лучевых повреждений прямой кишки 3-й степени, у 2-х пациентов не отмечено никаких симптомов поздних лучевых изменений, у 1-го – симптомы 1-й степени (незначительные симптомы, не требующие специального лечения), у 2-х – симптомы 2-й степени (умеренно выраженные, купируемые при консервативной терапии).

Влияние лечения на увеличение токсических эффектов отмечено не было. Снижения эффективности лечения отмечено не было. У всех пациентов в течение 6 месяцев после прохождения курса лечения наблюдалась

стабилизация процесса. В целом, можно говорить, о том, что все 5 пациентов удовлетворительно перенесли курс лучевой терапии.

7 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

7.1 Предпроектный анализ

В настоящее время перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает достаточно трудно, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Целью проведения данной работы является проведение процедур планирования, верификации и доставки лечения методом SBRT пяти пациентам Томского Областного Онкологического Диспансера с диагностированной опухолью предстательной железы, а также анализ результатов лечения с формулировкой выводов о перспективах дальнейшего применения данной методики в лечении рака предстательной железы в Томском Областном Онкологическом Диспансере.

Область применения – медицина.

Сфера применения – радиотерапия, лечение злокачественных опухолевых процессов.

Конечный потребитель – онкологические центры и отделения.

Альтернатива – стандартный курс радиотерапии, включающий в себя доставку лечения в 30 фракциях по 2 Гр. Многие исследования, однако, показали существенное преимущество метода SBRT в лечении аденокарциномы.

7.2 Диаграмма Исикава

Диаграмма причины-следствия Исикавы (Cause-and-Effect-Diagram) – это графический метод анализа и формирования причинно-следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления. Диаграмма, созданная в рамках данной работы представлена на рисунке 18.

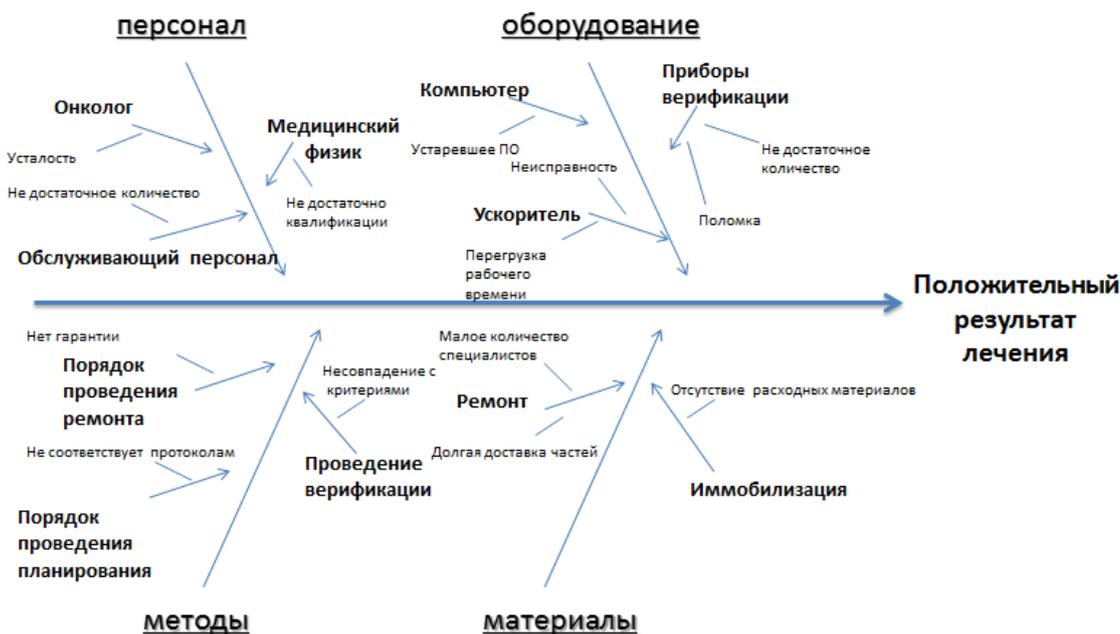


Рис.

Рисунок 18 - Причинно-следственная диаграмма Исикава

Диаграмма причины-следствия Исикава состоит из четырех главных областей:

1. персонал,
2. оборудование,
3. методы,
4. материалы.

Каждая область содержит в себе факторы, влияющие на объект анализа. В таблице 10 приведено описание диаграммы с предлагаемыми решениями проблем. Каждый из выбранных факторов способен повлиять на исход исследования и лечения, так что их решение позволит обеспечить

положительный результат, как в рамках данной работы, так и для будущих исследований.

Таблица 10 - Описание диаграммы Исикава

Области	Факторы	Проблемы	Решение
Персонал	Онкологи	Усталость	Для предотвращения излишней усталости возможно либо подключить дополнительный состав онкологов, либо разбить рабочее время на смены.
	Медицинские физики	Недостаток квалификации	Для решения проблемы возможно либо направить персонал на получение дополнительного образования, либо организовать курсы повышения квалификации непосредственно на базе ТООД. Также можно принять на работу более квалифицированных специалистов для передачи опыта.
	Обслуживающий персонал	Недостаток количества	Единственным решением проблемы является набор дополнительного количества персонала.
Оборудование	Компьютер	Устаревшее ПО	В качестве решения данной проблемы можно либо связаться с поставщиком ПО либо перейти к использованию другого, альтернативного пакета программ.
	Приборы верификации	Недостаток количества или поломка	Необходимо докупить дополнительные единицы техники, а также выяснить наиболее уязвимые элементы и заранее заказать комплектующие, для случая неожиданной поломки.
	Ускоритель	Неисправность или перегрузка	Необходимо четко следовать инструкции по эксплуатации и вовремя проводить необходимые процедуры осмотра и проверки работоспособности, а также планировать лечение с учетом максимальной загрузки системы.
Методы	Порядок проведения ремонта	Нет гарантии	Необходимо во время проводить необходимые процедуры осмотра и проверки работоспособности техники, а также пользоваться услугами только

			сертифицированных специалистов, для сохранения гарантийного обслуживания.
	Проведение верификации	Несовпадение с критериями	Необходимо повторно провести планирование, до тех пор, пока не будут соблюдены все требования.
	Проведение планирования	Несоответствие протоколам	Необходимо составить четкую документацию критериев, с которыми должны будут сверяться все планы, и следовать данной инструкции для каждого пациента.
Материалы	Ремонт	Малое количество специалистов или долгая доставка	Необходимо четко следовать инструкции по эксплуатации и вовремя проводить необходимые процедуры осмотра и проверки работоспособности, а также планировать лечение с учетом максимальной загрузки системы, пользоваться услугами только сертифицированных специалистов, для сохранения гарантийного обслуживания и минимизации случаев поломки.
	Иммобилизация	Отсутствие расходных материалов	Необходимо заранее заказывать нужное количество материала и избегать перерасхода, связанного с ошибками персонала.

7.3 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. Целью его проведения является выявление сильных и слабых сторон проекта, а также понимание возможностей и угроз, которые влияют на процесс выполнения работы. Первый этап SWOT-анализа представлен в таблице 11.

Таблица 11 - Первый этап SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Доставка современного лечения С2. Использование гипофракционирования С3. Высокая пропускная способность центра С4. Высокая эффективность лечения С5. Высокая квалификация вовлеченных сотрудников</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Необходимость высокотехнологичного оборудования Сл2. Необходимость высокой точности планирования Сл3. Вовлеченность большого количества персонала Сл4. Высокий риск ошибки Сл5. Необходимость дополнительных проверок</p>
<p>Возможности: В1. Использование инфраструктуры ТООД В2. Снижение времени терапии В3. Повышение эффективности лечения в целом В4. Повышение конкурентоспособности ТООД В5. Формирование новых рекомендаций</p>		
<p>Угрозы: У1. Несоответствие лечения стандартам У2. Непрохождение плана У3. Поломка оборудования У4. Отсутствие квалификации У5. Загруженность центра</p>		

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений. Результат второго этапа представлен в таблице 12.

Таблица 12 - Интерактивная матрица проекта

		Сильные стороны проекта				
		C1	C2	C3	C4	C5
Возможности проекта	B1	+	+	+	+	+
	B2	+	+	+	+	+
	B3	+	+	0	-	-
	B4	+	+	-	+	+
	B5	+	+	0	+	+

В рамках третьего составляется итоговая матрица SWOT-анализа Таблица 13.

Таблица 13 - Итоговая матрица SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Доставка современного лечения С2. Использование гипофракционирования С3. Высокая пропускная способность центра С4. Высокая эффективность лечения С5. Высокая квалификация вовлеченных сотрудников</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Необходимость высокотехнологичного оборудования Сл2. Необходимость высокой точности планирования Сл3. Вовлеченность большого количества персонала Сл4. Высокий риск ошибки Сл5. Необходимость дополнительных проверок</p>
Возможности:	1. Возможность	1. При планировании

В1. Использование инфраструктуры ТООД В2. Снижение времени терапии В3. Повышение эффективности лечения в целом В4. Повышение конкурентоспособности ТООД В5. Формирование новых рекомендаций	принимать большее количество пациентов 2. Рост престижа центра	возможно совершать независимый контроль 2. Наличие необходимого оборудования в ТООД
Угрозы: У1. Несоответствие лечения стандартам У2. Непрохождение плана У3. Поломка оборудования У4. Отсутствие квалификации У5. Загруженность центра	1. Возможность улучшения процедур и соответствие стандартам	1. Вовремя проведенные процедуры осмотра и проверки работоспособности оборудования позволят снизить риск поломки и необходимость ремонта

В рамках данного раздела определены ключевые сильные и слабые стороны проекта, а также факторы, влияющие на исход работы, такие как возможности и угрозы проекта. Совокупный анализ данных факторов помог понять, каким образом стоит развивать проект и каких ситуаций стоит избегать в будущем.

7.4 Контрольные события проекта

В рамках данного раздела определены ключевые события проекта, их даты и результаты, которые получены по состоянию на эти даты. Информация представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Контрольные события проекта

№	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Разработка технического задания	10.02.2018- 13.02.2018	Приказ о ВКР
2	Определение направления исследования	13.02.2018- 15.02.2018	-
3	Анализ и изучение литературы	14.02.2018- 15.03.2018	Обзор литературных данных+список литературы
4	Изучение оборудования и ПО	10.02.2018- 15.03.2018	-
5	Создание, верификация планов лечения для SBRT	15.03.2018- 06.04.2018	-
6	Анализ и обработка полученных данных	06.04.2018- 26.04.2018	Отчет
7	Сравнение результатов с международными требованиями	26.04.2018- 15.05.2018	-
8	Оформление пояснительной записки	15.05.2018- 30.05.2018	Пояснительная записка
9	Подготовка к защите диссертационной работы	31.05.2018- 15.06.2018	Презентация

7.5 План проекта

7.5.1 Иерархическая структура работ проекта

В процессе создания иерархической структуры работ проекта структурировано и определено содержание всего проекта, которые представлены на Рисунке 19.

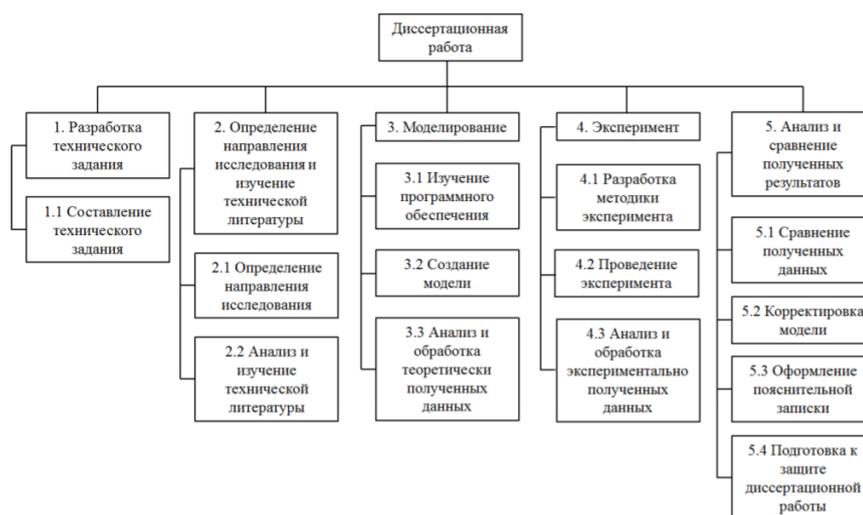


Рисунок 19 - Иерархическая структура работ

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей. Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ.

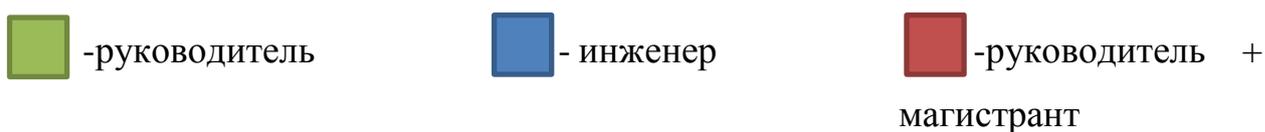
В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный график проекта, представленный в таблице 15. Далее с помощью диаграммы Гранта в таблице 16 проиллюстрирован календарный план проекта, на котором работы по теме характеризуются датами начала и окончания выполнения данных работ.

Таблица 15 - Календарный план проекта

№	Название	Т, кал. дн.	Дата	Состав участников
1	Разработка технического задания	3	10.02.2018-13.02.2018	Руководитель
2	Определение направления исследования	2	13.02.2018-15.02.2018	Руководитель Инженер
3	Анализ и изучение литературы	30	14.02.2018-15.03.2018	Инженер
4	Изучение оборудования и ПО	5	10.02.2018-15.03.2018	Руководитель Инженер

5	Создание, верификация планов лечения для SBRT	21	15.03.2018-06.04.2018	Руководитель Инженер
6	Анализ и обработка полученных данных	20	06.04.2018-26.04.2018	Инженер
7	Сравнение результатов с международными требованиями	20	26.04.2018-15.05.2018	Инженер
8	Оформление пояснительной записки	15	15.05.2018-30.05.2018	Инженер
9	Подготовка к защите диссертационной работы	16	31.05.2018-15.06.2018	Инженер

Таблица 16 - Календарный план-график в виде диаграммы Гранта.



№	Вид работ	Исполнители	Т, кал. дн.	Продолжительность выполнения работ													
				Ф		М			А			М			И		
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	
1	Разработка технического задания	Руководитель	3														
2	Определение направления исследования	Руководитель Инженер	2														
3	Анализ и изучение литературы	Инженер	30														
4	Изучение оборудования и ПО	Руководитель Инженер	5														
5	Создание,	Руководитель	21														

	верификация планов лечения для SBRT	Инженер																
6	Анализ и обработка полученных данных	Инженер	20															
7	Сравнение результатов с международными требованиями	Инженер	20															
8	Оформление пояснительной записки	Инженер	15															
9	Подготовка к защите диссертационной работы	Инженер	16															

7.6 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением. В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

1. Материалы.
2. Затраты на оплату труда работников, непосредственно участвующих в ВКР магистра.
3. Отчисления во внебюджетные фонды.
4. Работы, выполняемые сторонними организациями.
5. Спецоборудование для научных и экспериментальных работ.

6. Прочие прямые расходы.

7. Накладные расходы.

Статьи 1-7 относятся к прямым затратам, величину прямых затрат, как правило, следует определять прямым счетом, это затраты, связанные непосредственно с выполнением конкретного НИИ, остальные затраты рассчитываются косвенным способом, это затраты на содержание аппарата управления, общетехнических и общехозяйственных служб, они объединяются в статье «Накладные расходы».

7.7 Расчет материальных затрат

Основными затратами в данной исследовательской работе являются затраты на электроэнергию при работе на планирующей системе, личном компьютере и линейном ускорителе. Результаты расчётов по затратам на материалы приведены в таблице 17.

В материальные затраты НИИ также была включена стоимость электроэнергии. Затраты на электроэнергию рассчитываются по формуле 3:

$$C = C_{\text{эл}} * P * F_{\text{об}}, \quad (3)$$

где $C_{\text{эл}}$ – тариф на промышленную электроэнергию (5,8 рублей за 1 киловатт в час);

P – мощность оборудования измеряется в кВт;

$F_{\text{об}}$ – время использования оборудования в часах.

При выполнении работы использовался стационарный компьютер со средней мощностью 550 Вт (0,55 кВт). Вся работа выполнялась на нем в течение 4 часов в день все время выполнения работы 96 дней 384 часа.

Таблица 17 - Результаты расчётов по затратам на материалы.

Наименование	Марка, размер	Кол-во, час	Цена за единицу, руб	Сумма, руб.
Электроэнергия, для дозиметрического оборудования	-	200	5.8	1160
Электроэнергия, для системы ускорителя	-	610	5.8	3538
Электроэнергия, потреблённая персональным компьютером и планирующей станцией	-	384	5.8	2227
Наименование				
Бумага	SvetoCopy	1 пачка	280	280
Чернила для принтера	-	2 картриджа	150	300
Ручка	Bic	1	200	200
Интернет	Tomtel	4 месяцев	450	1800
Всего за материалы				2580
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				0
Итого по статье				9550

7.8 Расчёт затрат на амортизационные отчисления на оборудование для экспериментальных работ

Оборудование, используемое в научной работе, уже имелось в радиологическом отделении, поэтому в данной статье описаны затраты в виде амортизационных отчислений.

В данной диссертационной работе к спецоборудованию, необходимому для проведения экспериментальных работ, относятся:

- линейный ускоритель Elekta Synergy, стоимость составляет 182 000000 рублей при назначенном сроке службы – 30 лет,
- цилиндрический дозиметрический фантом ArcCHECK, стоимость составляет 6000000 рублей при назначенном сроке службы – 15 лет.

Затраты на амортизацию оборудования рассчитываются по формуле 4:

$$C_{\text{аморт}} = \frac{C_{\text{об}} * N_{\text{а}}\%}{T_{\text{год}} * 100\%} T, \quad (4)$$

где $C_{\text{об}}$ – стоимость оборудования в рублях;

$N_{\text{а}}\%$ – норма амортизации;

$T_{\text{год}}$ – количество рабочих дней в году

T – срок службы, в количестве дней.

Норма амортизации рассчитывается как величина, обратная сроку службы оборудования, умноженная на 100%. Количество рабочих дней в году берем равное 2017 году – 247.

Оборудование использовалось с остановками в течение 4 месяцев, но не непрерывно, для ускорителя 76 рабочих дней, а для фантома 25 рабочих дней.

$$\begin{aligned} C_{\text{аморт}} &= \frac{C_{\text{об}}}{T} = \frac{182000000}{30 * 247} * 76 + \frac{6000000}{15 * 247} * 25 = 1866667 + 40486 \\ &= 1907153 \text{ руб.} \end{aligned}$$

8. Затраты на оплату труда исполнителей НИИ

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. Плата рассчитывается по формуле 5:

$$C_{зп} = Z_{ос} + Z_{доп}, \quad (5)$$

где $Z_{ос}$ – основная заработная плата,

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата научного руководителя рассчитывается на основании отраслевой оплаты труда. Отраслевая система оплаты труда в ТПУ предполагает следующий состав заработной платы:

1. оклад – определяется предприятием. В ТПУ оклады распределены в соответствии с занимаемыми должностями, например, ассистент, ст. преподаватель, доцент, профессор.

2. стимулирующие выплаты – устанавливаются руководителем подразделений за эффективный труд, выполнение дополнительных обязанностей и т.д.

Дополнительная заработная плата включает оплату за непроработанное время (очередной и учебный отпуск, выполнение государственных обязанностей, выплата вознаграждений за выслугу лет и т.п.) и рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы рассчитывается по формуле 6:

$$Z_{доп} = K_{доп} * Z_{осн}, \quad (6)$$

где $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата в рублях,

$K_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты,

$Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата в рублях.

Основная заработная плата руководителя рассчитывается по формуле 7:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} * T_{\text{раб}}, \quad (7)$$

где $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата одного работника,

$T_{\text{раб}}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником в рабочих днях,

$Z_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата работника в рублях.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле 8:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} M}{F_{\text{д}}} = \frac{Z_{\text{б}} k_{\text{р}} M}{F_{\text{д}}}, \quad (8)$$

где $Z_{\text{м}}$ – месячный должностной оклад работника, руб.,

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала (в рабочих днях),

$Z_{\text{б}}$ – базовый оклад,

$k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равный 1,3 для Томска.

Базовый оклад инженера кафедры НИ ТПУ, имеющего ученую степень кандидата технических наук и звание «преподаватель» составляет 20389,99 руб.

Заработная плата инженера составляет 9489 руб. Основная заработная плата руководителя за период проведения работ (8 рабочих дня) равна:

$$З_{\text{дн}} = \frac{З_{\text{мМ}}}{F_{\text{д}}} = \frac{З_{\text{бКрМ}}}{F_{\text{д}}} = \frac{20389,99 * 1,3 * 10,4}{299 - 48} = 1098,3 \text{ руб/день.}$$

$$З_{\text{осн}} = З_{\text{дн}} * T_{\text{раб}} = 1098,3 * 8 = 8786,4 \text{ руб.}$$

$$З_{\text{доп}} = K_{\text{доп}} * З_{\text{осн}} = 0,15 * 8786,4 = 1318 \text{ руб.}$$

$$С_{\text{зп}} = 8786,4 + 1318 = 10104,4 \text{ руб.}$$

Заработная плата инженера составляет 9489 руб./мес. Работа проводилась в течение четырех месяцев, значит суммарная заработная плата равна:

$$З_{\text{дн}} = \frac{З_{\text{мМ}}}{F_{\text{д}}} = \frac{З_{\text{бКрМ}}}{F_{\text{д}}} = \frac{9489 * 1,3 * 11,2}{247 - 24} = 619,6 \text{ руб/день.}$$

$$З_{\text{осн}} = З_{\text{дн}} * T_{\text{раб}} = 619,6 * 104 = 64433,3 \text{ руб.}$$

$$З_{\text{доп}} = K_{\text{доп}} * З_{\text{осн}} = 0,15 * 64433,3 = 9665 \text{ руб.}$$

$$С_{\text{зп}} = 64433,3 + 9665 = 74098,3 \text{ руб.}$$

8.1 Отчисления во внебюджетные фонды

Размер отчислений во внебюджетные фонды составляет 27,1% в 2018 от суммы затрат на оплату труда работников, непосредственно занятых выполнением работы.

$$С_{\text{внеб}} = K_{\text{внеб}} * (З_{\text{ос}} + З_{\text{доп}}), \quad (9)$$

где $K_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений в социальные фонды.

$$С_{\text{внеб}} = 0,271 * (74098,3 + 10104,4) = 22819 \text{ руб.}$$

8.2 Накладные расходы

Для учета накладных расходов нужно учесть расходы на содержание аппарата управления и общехозяйственных (общеуниверситетских) служб, которые в равной степени относятся ко всем выполняемым НИИ. По этой статье учитываются оплата труда административно-управленческого персонала, содержание зданий, оргтехники и хозинвентаря, амортизация имущества, расходы по охране труда и подготовке кадров.

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{накл}} = K_{\text{нр}} * (\text{сумма статей } 1 \div 6), \quad (10)$$

где $K_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величина коэффициента накладных расходов взята в размере 15%.

$$Z_{\text{накл}} = 0,15 * (74098,3 + 10104,4) = 12630,4 \text{ руб.}$$

8.3 Формирование бюджета затрат научно-технического исследования (НИИ)

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта. Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 18.

Таблица 18 - Расчет бюджета затрат НИИ

Наименование статьи	Стоимость затрат в рублях
---------------------	---------------------------

1. Материальные затраты НТИ	9550
2. Затраты на оборудование	1907153
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	73219,7
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	10983
5. Отчисления во внебюджетные фонды	22819
6. Накладные расходы	12630,4
Итого бюджет затрат НТИ	2036355,1

Плановая себестоимость работы составляет 2036355,1 руб., основная составляющая затраты на амортизацию оборудования.

8.4 Организационная структура проекта

Наиболее соответствующая данной работе структура – проектная, включающая всех его участников и создаваемая для успешного достижения целей проекта. Организационная структура данного проекта представлена на рисунке 20.



Рисунок 20 - Организационная структура проекта

8.5 Матрица ответственности

Матрица ответственности определяет степень ответственности каждого члена проекта за ту или иную задачу, если он имеет к ней некоторое отношение.

Таблица 19 - Матрица ответственности

Этапы проекта	Научный руководитель	Консультант Англ.яз.	Консультант менеджмент	Консультант Соц.отв-ть.	Инженер
Анализ и изучение литературы	О				И
Изучение оборудования и ПО	О				И
Создание, верификация планов лечения для SBRT	О				И
Анализ и обработка полученных данных	О				И

Сравнение результатов с международными требованиями	О				И
Оформление пояснительной записки	С				И
Подготовка к защите диссертационной работы	С				И
Оценка ресурсоэффективности и ресурсосбережения			С		И
Раздел социальной Ответственности				С	И
Перевод раздела на английский язык		С			И

Ответственный (О) – лицо, отвечающее за реализацию этапа проекта и контролирующее его ход. Исполнитель (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта. Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение). Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

8.6 Расчет научно-технического эффекта

В последнее время для оценки научной ценности, технической значимости и эффективности планируемых и выполняемых работ, получил распространение метод бальных оценок, на основе которого делается вывод о целесообразности НИОКР. Сущность этой методики состоит в том, что на основе оценок признаков работы определяется коэффициент научно-технического эффекта НИОКР по формуле 11:

$$H = \sum_{i=1}^3 k_i * n_i, \quad (11)$$

где H - показатель НТУ;

k – весовой коэффициент i-го признака НТУ;

n – оценка (в баллах) i-го признака.

В таблице 20 приведены сведения оценки НТУ ВКР.

Таблица 20 - оценка НТУ ВКР

Признак НТУ	Весовой коэфф.	Характеристика разработки	Выбранный балл
Уровень новизны	0.6	Новая	8
Теоретический уровень результатов	0.4	Изложение опыта	1
Возможность реализации	0.2	В течение первых лет	10
		Отрасль	4

$$H = 8 * 0,6 + 1 * 0,4 + 10 * 0,2 + 4 * 0,2 = 8.$$

По шкале НТУ данная научно-техническая работа соответствует сравнительно высокому уровню.

9 Социальная ответственность

Одно из основных направлений профилактической работы по снижению производственного травматизма и профессиональной заболеваемости является повсеместное внедрение комплексной системы управления охраной труда. Одновременно должно осуществляться последовательное повышение качества и эффективности всех средств коллективной и индивидуальной защиты от вредных и опасных производственных факторов, увеличение объема их производства до полного удовлетворения потребностей народного хозяйства и рациональное их использование.

Охрана труда — это система законодательных актов, социально-экономических, организационных, технических, гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий и средств, обеспечивающих безопасность, сохранение здоровья и работоспособности человека во время труда.

Полностью безопасных и безвредных производств не существует. Задача охраны труда — свести к минимуму вероятность поражения или заболевания работающего с одновременным обеспечением комфорта при максимальной производительности труда. Реальные производственные условия характеризуются, как правило, наличием некоторых опасных и вредных производственных факторов.

Опасным производственным фактором, согласно ГОСТ [37], называется такой производственный фактор, воздействие которого в определенных условиях приводит к травме или другому внезапному, резкому ухудшению здоровья.

Вредным производственным фактором называется такой фактор, воздействие которого на работающего в определенных условиях приводит к заболеванию или снижению трудоспособности.

9.1 Анализ опасных и вредных факторов

Производственные условия на рабочем месте характеризуются наличием опасных и вредных факторов, которые классифицируются по группам элементов: физические, химические, биологические, психофизиологические.

На инженера, работа которого связана с работой на компьютере, воздействуют следующие факторы:

- физические: температура и влажность воздуха; шум; статическое электричество; электромагнитное поле низкой чистоты; освещённость; наличие излучения; психофизиологические.

- психофизиологические опасные и вредные производственные факторы делятся на: физические перегрузки (статические, динамические) и нервно-психические перегрузки (умственное перенапряжение, монотонность труда, эмоциональные перегрузки).

Работа выполнялась с использованием современной вычислительной техники, что позволило достичь высокой эффективности процесса и уменьшения временных затрат на его проведение.

9.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПЭВМ

Пользователь ПЭВМ и его руководитель должны знать о вредном воздействии факторов, и об эффективных способах защиты от них, что уменьшает вероятность получения ими различных профессиональных заболеваний, а также снижает количество сбоев и ошибок в работе операторов.

На пользователя, работающего на ПЭВМ, постоянно или периодически действуют следующие опасные и вредные факторы:

- загрязнение воздуха вредными веществами, пылью, микроорганизмами и положительными аэроионами;
- несоответствие нормам параметров микроклимата;
- возникновение на экране монитора статистических зарядов, заставляющих частички пыли двигаться к ближайшему заземлённому предмету, часто им оказывается лицо оператора;
- повышенный уровень шума на рабочем месте;
- повышенный уровень статистического электричества при неправильно запроектированной рабочей зоне;
- опасный уровень напряжения в электрической цепи, замыкание которой может пройти через тело человека;
- широкий спектр излучения от дисплея, который включает рентгеновскую, ультрафиолетовую и инфракрасную области, а также широкий диапазон электромагнитных излучений других частот;
- повышенный уровень электромагнитных излучений;
- повышенный уровень ионизирующих излучений (мягкое рентгеновское, гамма-излучение);
- отсутствие или недостаток естественного света;
- недостаточная освещённость рабочей зоны;

- повышенная яркость света;
- пониженная контрастность;
- прямая и обратная блёсткость;
- повышенная пульсация светового потока (мерцание изображения);
- длительное пребывание в одном и том же положении и повторение одних и тех же движений приводит к синдрому длительных статических нагрузок (СДСН);
- нерациональная организация рабочего места;
- несоответствие эргономических характеристик оборудования нормируемым величинам;
- умственное перенапряжение, которое обусловлено характером решаемых задач, приводит к синдрому длительных психологических нагрузок (СДПН);
- большой объем перерабатываемой информации приводит к значительным нагрузкам на органы зрения;
- монотонность труда;
- нервно-психические нагрузки;
- нервно-эмоциональные стрессовые нагрузки;
- опасность возникновения пожара.

9.2.1 Организационные мероприятия

Весь персонал обязан знать и строго соблюдать правила техники безопасности. Обучение персонала технике безопасности и производственной санитарии состоит из вводного инструктажа и инструктажа на рабочем месте ответственным лицом. Проверка знаний правил техники безопасности проводится квалификационной комиссией после обучения на рабочем месте. Проверяемому присваивается соответствующая квалификационная группа по технике безопасности с учётом его знаний и опыта работы и выдается специальное удостоверение.

Лица, работающие на ПЭВМ, не должны иметь медицинских противопоказаний. Состояние здоровья устанавливается медицинским освидетельствованием.

9.2.2 Планировка рабочего места

Рациональная планировка рабочего места предусматривает четкий порядок и постоянство размещения предметов, средств труда и документации. То, что требуется для выполнения работ чаще, должно располагаться в зоне легкой досягаемости рабочего пространства. Зоны досягаемости рук в горизонтальной плоскости изображены на рисунке 21.

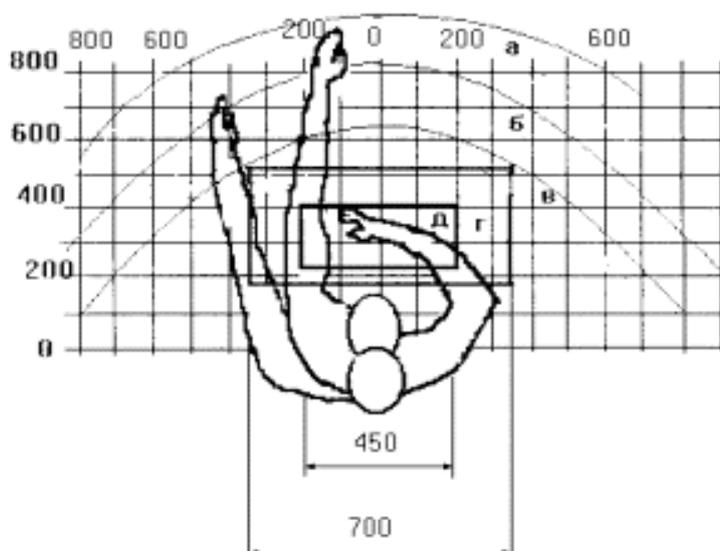


Рисунок 21 - Зоны досягаемости рук

При проектировании письменного стола должны быть учтены следующие требования: высота рабочей поверхности стола рекомендуется в пределах 680-800 мм; высота рабочей поверхности, на которую устанавливается клавиатура, должна быть 650 мм.; рабочий стол должен быть шириной не менее 700 мм и длиной не менее 1400 мм.; должно иметься пространство для ног высотой не менее 600 мм, шириной – не менее 500 мм, глубиной на уровне колен – не менее 450 мм и на уровне вытянутых ног – не менее 650 мм.; рабочее кресло должно быть подъемно-поворотным и

регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки, а так же расстоянию спинки до переднего края сиденья. Рекомендуется высота сиденья над уровнем пола 420-550 мм. Конструкция рабочего кресла должна обеспечивать: ширину и глубину поверхности сиденья не менее 400 мм; поверхность сиденья с заглаблённым передним краем; монитор должен быть расположен на уровне глаз оператора на расстоянии 500-600 мм. Согласно нормам угол наблюдения в горизонтальной плоскости должен быть не более 45° к нормали экрана. Лучше если угол обзора будет составлять 30° . Кроме того должна быть возможность выбирать уровень контрастности и яркости изображения на экране.

Должна предусматриваться возможность регулирования экрана:

- по высоте +3 см;
- по наклону от 10 до 20 градусов относительно вертикали;
- в левом и правом направлениях.

Схема организация рабочего места изображена на рисунке 22.

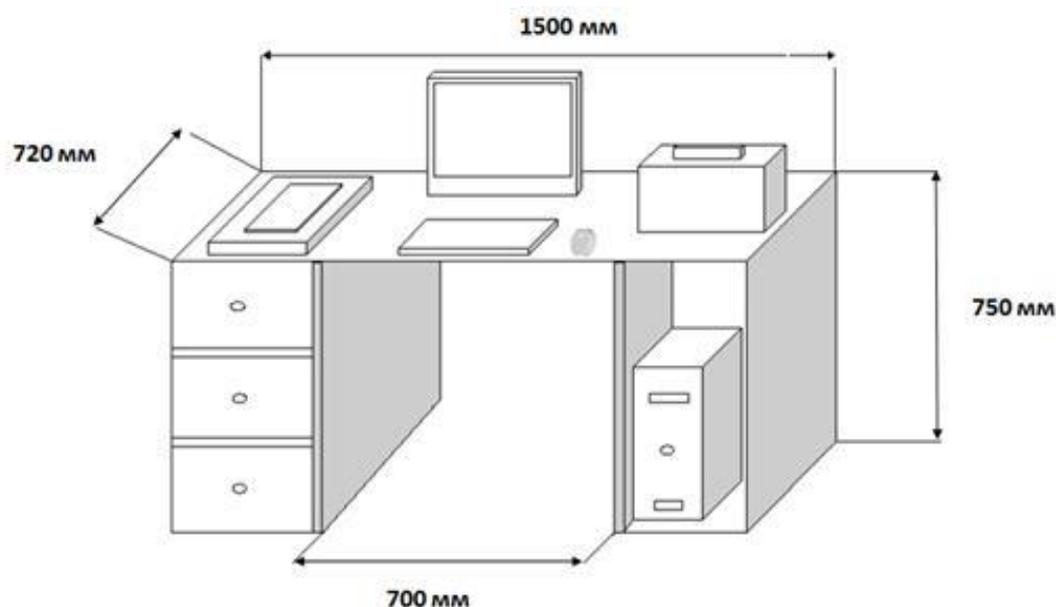


Рисунок 22 - Схема организации рабочего места

Клавиатуру следует располагать на поверхности стола на расстоянии 100-300 мм от края. Нормальным положением клавиатуры является её размещение на уровне локтя оператора с углом наклона к горизонтальной плоскости 15° . Более удобно работать с клавишами, имеющими вогнутую

поверхность, четырёхугольную форму с закруглёнными углами. Конструкция клавиши должна обеспечивать оператору ощущение щелчка. Цвет клавиш должен контрастировать с цветом панели.

9.2.3 Условия безопасной работы

Основные параметры, характеризующие условия труда это: микроклимат, шум, вибрация, электромагнитные поля, излучения, освещённость.

Микроклимат – комплекс физических факторов внутренней среды помещений, оказывающий влияние на тепловой обмен организма и здоровье человека.

Воздух рабочей зоны (микроклимат) производственных помещений определяют следующие параметры: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха. Оптимальные и допустимые значения характеристик микроклимата и приведены в таблице 18 и 19.

К мероприятиям по оздоровлению воздушной среды в производственном помещении относятся: правильная организация вентиляции и кондиционирования воздуха, отопление помещений. Вентиляция может осуществляться естественным и механическим путём. При объеме помещения до 20 м³ в него должно подаваться, не менее 30м³/ч наружного воздуха на одного человека. В случае объема помещения более 40 м³ на одного человека допускается естественная циркуляция, но с учетом отсутствия выделения вредных веществ.

Таблица 20 - Оптимальные параметры микроклимата

Период года	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	22-24	40-60	0,1

Тёплый	23-25	40-60	0,1
--------	-------	-------	-----

Таблица 19 - Допустимые параметры микроклимата

Период года	Температура, °С		Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с	
	Диапазон ниже допустим	Диапазон выше допустим		Для диапазона ниже	Для диапазона выше
Холодный	20,0-21,9	24,1-25,0	15-75	0,1	0,1
Тёплый	21,0-22,9	25,1-28,0	15-75	0,1	0,2

Температура – степень нагретости воздуха в рабочем помещении. По закону при восьмичасовом рабочем дне температура воздуха в офисном помещении должна составлять 23–25°С в теплое время года и 22–24 °С в холодное (при относительной влажности 40–60%). Отклонение от нормы разрешено лишь на 1 – 2 °С. Допустимое колебание температуры во время рабочего дня – не больше 3 – 4 °С.

В лаборатории осуществляется естественная вентиляция. Воздух поступает и удаляется через щели, окна, двери. Основной недостаток такой вентиляции в том, что подача приточного воздуха идет в помещения без предварительной очистки и подогрева.

Шум – беспорядочные колебания различной физической природы, отличающиеся сложностью временной и спектральной структуры. Единица измерения – дБ, к примеру, шум дождя 20 дБ. В соответствии с санитарными нормами уровень шума около зданий в дневное время не должен превышать 55 дБ, а ночью (с 23 до 7 ч утра) — 45 дБ, в помещениях — соответственно 40 и 30 дБ. Таким образом, приведены следующие значение уровня звукового давления в помещениях офисов проектных и научно-исследовательских организаций:

-допустимый уровень – 45 дБ;

-максимальный уровень – 60 дБ;

-оптимальный уровень – 50 дБ.

При выполнении работы на ЭВМ уровень шума в рабочем помещении не должен превышать 45 дБ.

Для снижения воздействия шумов на органы слуха необходимо применять соответствующие звукоизоляцию, звукопоглощение и вкладыши.

Средства и методы коллективной защиты в зависимости от способа реализации подразделяются на:

-акустические (звукоизолирующие кожухи, кабины, акустические экраны, выгородки, звукопоглощающие облицовки, объемные поглотители звука и др.).

-архитектурно-планировочные (создание шумозащищенных зон);

-организационно-технические (применение малошумных технологических процессов и машин, оснащение шумных машин средствами дистанционного управления и автоматического контроля, использование рациональных режимов труда и отдыха работников на шумных предприятиях и др.).

Экран и системные блоки производят электромагнитное излучение. Основная его часть происходит от системного блока и видеокабеля. Электромагнитные поля (ЭМП) радиочастот следует оценивать показателями интенсивности поля и создаваемой им энергетической нагрузкой. В диапазоне частот 60 кГц – 300МГц интенсивность ЭМП характеризуется напряженностью электрического (E) и магнитного (H) полей, энергетическая нагрузка (ЭН) представляет собой произведение квадрата напряженности поля на время его воздействия.

Энергетическая нагрузка, создаваемая электрическим и магнитным полем соответственно, равна:

$$\text{ЭН}_E = E^2 T \quad (12)$$

$$\text{ЭН}_H = H^2 T \quad (13)$$

где T – время воздействия.

В таблице 20 приведены предельно допустимые значения для ЭМП.

Таблица 20 - Допустимые параметры ЭМП

Параметры	Предельные значения в диапазонах частот, МГц		
	от 0,06 до 3	св. 3 до 30	св. 30 до 300
Е, В/м	500	300	80
Н, А/м	50	-	-
$\text{ЭН}_E, (\text{В/м})^2\text{ч}$	20000	7000	800
$\text{ЭН}_H, (\text{А/м})^2\text{ч}$	200	-	-

При работе с компьютером источником ионизирующего излучения является дисплей. Под влиянием ионизирующего излучения в организме может происходить нарушение нормальной свертываемости крови, увеличение хрупкости кровеносных сосудов, снижение иммунитета и др. Доза облучения при расстоянии до дисплея 20 см составляет 50 мкбэр/час.

По нормам [38] конструкция ЭВМ должна обеспечивать мощность экспозиционной дозы рентгеновского излучения в любой точке на расстоянии 0,05 м от экрана не более 100 мкР/час.

9.3 Электробезопасность

Электробезопасность – система организационных и технических мероприятий и средств, обеспечивающих защиту людей от вредного и опасного воздействия электрического тока, электрической дуги, электромагнитного поля и статического электричества.

Помещение, в котором проводится работа, относится к группе помещений без повышенной опасности: сухое (влажность воздуха не превышает 75%), не жаркое (температура не превышает 28°C), с токонепроводящими полами, без токопроводящей пыли и химически активной среды. Все провода, подводящие напряжение к электрооборудованию, электроизолированы и находятся в заземленной металлической оплетке. Рубильник распределительного щитка имеет

пластмассовый кожух. Также имеются отключающие автоматы. Выполнен контур защитного заземления из стальной полосы сечением 30 мм² по периметру помещения. Все электрические приборы в лаборатории заземлены и заземляющее устройство в любое время года имеет сопротивление не более 0.4 Ом.

Для предотвращения появления статического электричества и защиты от его влияния в помещении необходимо использовать нейтрализаторы и увлажнители, а полы должны иметь антистатическое покрытие. Конструкция пола в помещении обеспечивает сток и отвод статического электричества. Покрытие пола выполнено из гладких, прочных, обладающих антистатическими свойствами материалов.

При проведении компьютерных исследований использовалась аппаратура, питание которой осуществляется от сети с напряжением 220В.

Влияние электрического тока на организм человека носит разносторонний характер, и может привести как к легкому, так и к тяжелому исходу. Проходя через организм человека, электрический ток оказывает термическое и биологическое действия:

- нагрев тканей вплоть до ожогов;
- разложение крови и плазмы, нарушение физико - химического состава;
- возбуждение тканей организма (судороги).

Действие тока может привести к электрической травме.

Степень опасности и исход поражения электрическим током зависят от ряда причин. Основными из них являются: величина тока проходящего через организм; путь прохождения тока; продолжительность действия тока; частота тока и сопротивление человека в момент соприкосновения с токоведущими частями, которые, в свою очередь, зависят от состояния окружающей среды (температура, влажность воздуха и т.д.). Безопасной для человека является величина переменного тока – 10мА, постоянного- 50мА, безопасное напряжение 12В. Действие тока на организм человека может быть

местным и общим. Общее (рефлекторное) поражение - электрический удар, представляет для человека наибольшую опасность: нарушается работа центральной нервной и сердечно - сосудистой систем, что приводит к фибрилляции и параличу сердца, а также к остановке дыхания.

Своевременно оказанная помощь при поражении током позволяет сохранить жизнь пострадавшему. Поэтому помощь должна быть оказана немедленно. В первую очередь надо отключить ток. При легких поражениях пострадавшего следует вынести на свежий воздух. Если дыхание очень резкое и судорожное, необходимо сделать искусственное дыхание. При остановке дыхания и отсутствии пульса делают искусственное дыхание и непрямой массаж сердца. Затем необходима госпитализация.

9.4 Противопожарная безопасность

Согласно нормам пожарной безопасности, в зависимости от характеристики используемых в производстве веществ и их количества, по пожарной и взрывной опасности помещения подразделяются на категории А, Б, В, Г, Д [39]. Так как помещение лаборатории по степени пожароопасности относится к категории В, т.е. к помещениям с твердыми сгорающими веществами, необходимо предусмотреть ряд профилактических мероприятий.

Возможные причины загорания:

- работа с открытой электроаппаратурой;
- короткие замыкания в блоке питания;
- несоблюдение правил пожарной безопасности;
- наличие горючих компонентов: документы, двери, столы, изоляция кабелей.

Мероприятия по пожарной профилактике разделяются на: организационные, технические, эксплуатационные и режимные.

Организационные мероприятия предусматривают правильную эксплуатацию оборудования, правильное содержание зданий и территорий,

противопожарный инструктаж рабочих и служащих, обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности, издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации.

К техническим мероприятиям относятся: соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и оборудования, отопления, вентиляции, освещения, правильное размещение оборудования.

К режимным мероприятиям относятся, установление правил организации работ, и соблюдение противопожарных мер. Для предупреждения возникновения пожара от коротких замыканий, перегрузок и т. д. необходимо соблюдение следующих правил пожарной безопасности:

- исключение образования горючей среды (герметизация оборудования, контроль воздушной среды, рабочая и аварийная вентиляция);

- правильная эксплуатация оборудования (правильное включение оборудования в сеть электрического питания, контроль нагрева оборудования);

- правильное содержание зданий и территорий (исключение образования источника воспламенения - предупреждение самовозгорания веществ, ограничение огневых работ);

- обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности;

- издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации;

- соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и оборудования, отопления, вентиляции, освещения;

- правильное размещение оборудования;

- своевременный профилактический осмотр, ремонт и испытание оборудования.

При возникновении аварийной ситуации необходимо:

1. Сообщить руководству (дежурному);
2. Позвонить в соответствующую аварийную службу или МЧС;
3. Принять меры по ликвидации аварии в соответствии с инструкцией.

Заключение

В ТООД по методике SBRT в режиме гипофракционирования (35 Гр за 5 фракций) было пролечено 5 пациентов с аденокарциномой предстательной железы из группы низкого и промежуточного риска.

Благодаря комплексу оборудования для дистанционной лучевой терапии с поддержкой технологии доставки дозы VMAT, включающего в себя линейный ускоритель Elekta Synergy и систему дозиметрического планирования Monaco на основе метода Монте-Карло, стало возможным проведение процедуры SBRT как для лечения рака предстательной железы. SBRT применима и для других локализаций, что позволяет повысить не только качество лучевой терапии, но и пропускную способность центра. С помощью цилиндрического дозиметрического фантома ArcCHECK с поддержкой программного обеспечения 3DVH верификация реального плана лечения происходит без каких-либо искажений и с предоставлением анализа причин несовпадения\совпадения плана по необходимым критериям отбора. Данное оборудование позволяет анализировать дозы непосредственно в теле пациента и получать результат в виде гистограмм «доза-объем», что позволят врачу-онкологу яснее представлять картину об итогах лечения.

Анализ полученных в процессе работы данных об итогах терапии для всех пяти пациентов позволяет говорить о благоприятном результате лечения рака предстательной железы методом SBRT в режиме гипофракционирования. Основываясь на достигнутом, можно говорить об успешном опыте применения данной методики в ТООД и о перспективности последующей работы в данном направлении.

Список публикаций студента

1. СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ (SBRT\VMAT) В ТООД// XV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых, «Перспективы развития фундаментальных наук», Россия, Томск, 24–27 апреля 2018 г.

Список литературы

1. Головачев С.В., Макимбетов Э.К., ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Вестник КРСУ. 2017. Том 17. № 7
2. Cancer Facts & Figures. [2018]; American Cancer Society. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
3. Davis J., Sharma S., Shumway R., et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Disease-Free Outcomes from a Multi-Institutional Patient Registry. Muacevic A, Adler JR, eds. Cureus. 2015;7(12):e395. doi:10.7759/cureus.395.
4. Wallis C.J.D., Saskin R., Choo R., et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. European Urology Volume 70, Issue 1, July 2016, Pages 21-30
5. Timmerman R.D., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Current Problems in Cancer , Volume 29 , Issue 3 , 120 - 157
6. Lo S.S., The B.S., Lu J.J., Schefter T.E., Stereotactic Body Radiation Therapy
7. Benedict S.H., et al., Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. Med Phys, 2010. 37(8): p. 4078-101.
8. Syed Y.A., Patel-Yadav A.K., Rivers C., Singh A.K., Stereotactic radiotherapy for prostate cancer: A review and future directions World J Clin Oncol 2017 October 10; 8(5): 389-397
9. Chang B.K., Timmerman R.D., Stereotactic body radiation therapy: a comprehensive review. American Journal of Clinical Oncology • Volume 30, Number 6, December 2007
10. Immobilization and Imaging for Stereotactic Body Radiation Therapy Motion Management, December 2015 the Radiosurgery Society

11. Malone S., et al., A prospective comparison of three systems of patient immobilization for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(3): p. 657-65.
12. Timmerman R.D, Kavanagh B., Stereotactic body radiation therapy: toward the proper implementation of technical and biological innovation. 2005 ACRO Practice Management Guidelines, 2005.
13. Tipton K.N., Sullivan N., Bruening W., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May. (Comparative Effectiveness Technical Briefs, No. 6.) Appendix F, Currently Marketed Devices for SBRT.
14. Brenner D.J., Hall E.J.. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int. Jour. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 1095-1101.
15. Dasu A., Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14168 patients // *Acta Oncologica*. 2012; 51: 963-974 DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635.
16. Kang S.W., Chung J.B., Kim J.S., et al. Optimal planning strategy among various arc arrangements for prostate stereotactic body radiotherapy with volumetric modulated arc therapy technique. *Radiology and Oncology*. 2017; 51(1):112-120. DOI: <https://doi.org/10.1515/raon-2017-0005>.
17. Davis J., Sharma S., Shumway R., et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Disease-Free Outcomes from a Multi-Institutional Patient Registry.
18. Friedland J.L., Freeman D.E., Masterson-McGary M.E., Spellberg D.M. Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment approach for localized prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2009 Oct;8(5):387-92.
19. King C.R., Brooks J.D., Gill H., Pawlicki T., Cotrutz C., Presti J.C. Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 15;73(4):1043-8.

20. Katz A.J., Kang J. Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confin ed Prostate Cancer, a 7-Year Study. *Front Oncol.* 2014;4:301.
21. Hannan R., Tumati V., Xie X.J., et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer.* 2016;59:142–151.
22. Freeman D.E., King C.R. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol.* 2011;6:3. [PMC free article] [PubMed]
23. American Joint Committee on Cancer. Prostate. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010:457-464.
24. Руководства для врачей общей практики (семейных врачей). Рак предстательной железы. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. М., 2014. – 12 с.
25. Elekta Synergy® [Internet] Stockholm (Sweden), Elekta AB (Publ) [cited 2018, March 03]. Available from: <https://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-delivery-systems/elekta-synergy/>
26. ArcCHECK® & 3DVH® [Internet] Melbourne (FL, USA), Sun Nuclear Headquarters [cited 2018, March 03]. Available from: <https://www.sunnuclear.com/solutions/patientqa/arccheck3dvh>
27. Diot Q., Kavanagh B., Timmerman R., Miften M. Biological-based optimization and volumetric modulated arc therapy delivery for stereotactic body radiation therapy. // *Med. Phys.* 2012; 39 (1): 237–245. DOI:10.1118/1.3668059.
28. Landberg T., Chavaudra J., Dobbs J., et al. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report No.62. // *Journal of the ICRU.* 1999; 32 (1): 52 DOI: 10.1093/jicru/os32.1.Report62.
29. ArcCHECK® & 3DVH® [Internet] Melbourne (FL, USA), Sun Nuclear Headquarters. Available from: <https://www.sunnuclear.com/solutions/patientqa/arccheck3dvh>

30. Li H., Dong L., Zhang L., et al. Toward a better understanding of the gamma index: Investigation of parameters with a surface-based distance method. *Medical Physics*. 2011;38(12):6730-6741. doi:10.1118/1.3659707.
31. Nelms B.E., Simon J.A., “A survey on planar IMRT QA analysis,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 8, 76–90 (2007).
32. Smilowitz J.B., Das I.J., Feygelman V., et al., AAPM Medical Physics Practice Guideline 5.a.: Commissioning and QA of Treatment Planning Dose Calculations— Megavoltage Photon and Electron Beams. // *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16(5): 22 DOI: 10.1120/jacmp.v17i1.6166.
33. Ezzell G.A., Burmeister J.W., Dogan N., et al. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119 // *Med. Phys.* 2009; 36: 5359–5373. DOI:10.1118/1.3238104
34. Fowler J.F., REVIEW ARTICLE 21 years of Biologically Effective Dose, *The British Journal of Radiology*, 83 (2010), 554–568
35. Климанов В.А., РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ И ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ Часть 2: Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ, 2011. 604 с.
36. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [Internet] [cited 2018, March 03] Available from: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
37. Федеральный закон «Об основах охраны труда» от 17.07.1999 г. № 181-ФЗ.
38. ГОСТ 12.0.003-74. ССБТ Опасные и вредные факторы. Классификация [Текст]. – Взамен ГОСТ 12.0.002-74; введ. 1976-01-01. – М.: ИПК: Изд-во стандартов, 2002
39. Шебеко Ю.Н., Смолин И.М., Молчадский И.С. и др. Пособие по применению НПБ 105-95 "Определение категорий помещений и зданий по

взрывопожарной и пожарной опасности" при рассмотрении проектно-сметной документации - М.: ВНИИПО, 1998. -119с.

Приложение А

SBRT for prostate cancer treatment

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0АМ6М	Шеффрес Елизавета Викторовна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Начальник отд. медицинской физики Томского областного онкологического диспансера	Сухих Евгения Сергеевна	к.ф.-м.н.		

Консультант – лингвист

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель Отделения иностранных языков ШБИП	Кабрышева Оксана Павловна			

Contents

1. Brief history of the development of SBRT.....	101
2. Description of the SBRT method.....	104
3. Equipment overview.....	106
3.1. Devices for immobilization.....	106
3.2. Overview of SBRT treatment equipment	111
References.....	115

1 Brief history of the development of SBRT

Stereotactic extracranial radiotherapy (SBRT) has a potential biological advantage over conventional fractionation. The principle underlying the SBRT is giving a high dose of radiation to patients in a small amount (1-5) of fractions. To ensure safety when working with high doses of radiation in the hypofraction therapy, effective immobilization of the patient is required with the ability to accurately reproduce it. While using several fractions, high accuracy in target volumes is required, which often needs several types of visualization. Delivery of a high dose to the tumor site should be combined with a sharp dose gradient drop outside the target volume. The complexity of high-dose delivery for extracranial tumors is associated with the need to consider the movement of the tumor and critical organs between the fractions, and also during the radiotherapy session. Until recently, it was not possible to trace the internal tumor and critical organs movements in the patient's body, which led to difficulties in using high doses per fraction for extracranial tumors. However, the development of radiotherapy technologies under image control and the introduction of systems capable to account for the internal movement of organs in everyday practice undoubtedly gave a chance to a wider application of stereotaxic extracranial radiotherapy methods, in particular in the treatment of prostate tumors as well.

It is known that a high dose per fraction is capable of causing irreversible effects in normal and tumor tissues. Soon after the radiation was discovered in the beginning of the last century, high single doses were used to treat known at the time tumors. Reactions to treatment were impressive. Unfortunately, severe late toxic effects were noticed months and even years after therapy was performed. This late toxicity associated with the delivery of a large dose per fraction, mainly affects normal tissues, such as soft tissues, connective tissue and bone tissue. Such results led to the rejection of the high single doses use and the emergence of conventional fractionated radiation therapy. Fractionated radiotherapy is based on a different reaction of normal and tumor tissues to irradiation. The dose is broken up into small fractions, which are delivered during the course for a sufficiently long time (about 30

fractions per course). During the course, cumulative tumor damage is greater than cumulative damage to normal tissues. Consequently, there is a therapeutic gain, which explains the success of radiation therapy. For the first time the concept of therapeutic gain was explained in 1920-1940 by Kutard and Buckles, who found the most optimal course of 6-8 weeks [1].

Conventional fractionation has been the standard approach for radiation therapy over the past few decades. In 1951, Lars Leksell suggested the concept of stereotactic radiosurgery (SRS), which could compete with a standard approach, and in 1968 the first prototype of the Gamma Knife was installed in Sweden. For the first time, the SRS technique was used by Leksell for craniopharyngioma treatment, a congenital brain tumor of the epithelial structure.

In 1980, on the initiative of the National Institute of Oncology (USA), a number of studies were conducted on the possibility of using dynamic treatment and dynamic planning for the treatment of cancer. The idea was to permanently locate the tumor in the treatment area throughout the course of therapy. This meant the need to control the localization of the tumor that changes during the process of breathing or movement of the patient. For this purpose, a number of US research centers presented various immobilization devices, which were subsequently introduced in medical centers. However, at that time, studies showed the unavailability of technology and computer programs to deliver such treatment. Despite the negative result, these studies would become the basis for the emergence of three-dimensional conformal therapy in the future, which ultimately leads to the development of IMRT - Intensity-Modulated Radiation Therapy in the early 1990s, IGRT - Image-Guided Radiation Therapy in the late 1990s and, in ultimately, to the technologies of stereotactic body radiotherapy (SBRT), and then to CyberKnife technology [2].

Researchers from Sweden, Ingmar Lax and Henrik Blomgren constructed a fixing body frame, which comfortably immobilizes the patient's torso, and also reduces the internal movement associated with breathing. Almost simultaneously with the work of Blomgren and Lax, scientists from Japan conducted a study on the characterization and recording of respiratory motion. Although initially they did not

use the dose delivery regimens inherent in SBRT, understanding the principle of tumor movement was very important for the future of SBRT. In the early 1990s, Dr. Uematsu's group developed a technology for the delivery of several focused radiation beams for extracranial targets. In addition, they began to treat patients with lung tumors and carefully monitor the results.

With the invention of more complex technologies, the groups tried to improve and expand approaches to extracranial methods of treatment and began to formalize the clinical trials. Initially, high-dose toxicity studies were conducted in the liver and lungs, in search of the most powerful regimens for the destruction of normally radioresistant primary and metastatic tumors. These studies provided new information for the implementation of the SBRT. For example, it has been experimentally established that local tumor control will be higher with SBRT than with conventional fractionation. However, toxicity in the treatment of large doses per fraction was often quite late. Therefore, it is unlikely that all serious toxicity has been observed in studies with less than 10 years of follow-up.

One of the positive changes, in the SBRT study, was the implementation of a multicenter prospective testing. Prior to this point, the studies were carried out under poorly controlled conditions and presented as a retrospective experience. The results of such studies could not be trusted due to deficiencies in data related to patient selection, changes in treatment courses and observational methods. In the United States, the American Oncology Unit for Radiation Therapy (RTOG) conducted a multicenter study of SBRT for the treatment of inoperable lung cancer as well as liver metastases. A consortium of centers, organized by the University of Colorado, tested SBRT for primary and metastatic liver tumors, as well as lung metastases. The German consortium tested a single-fraction SBRT for liver tumors. Finally, a consortium organized by Japan National Cancer Institute conducted a Phase II study of SBRT for inoperable lung cancer.

2 Description of the SBRT method

Stereotactic radiation therapy is a relatively new procedure in radiotherapy. The main feature of SBRT is the delivery of large doses into several fractions, which results in a high biological effective dose (BED). To minimize toxicity in normal tissues, it is important to maintain the conformity of high doses in the target and the rapid decline of the dose beyond its limits. The use of SBRT requires a high degree of accuracy in the entire treatment delivery process. High accuracy is achieved by combining modern methods of image acquisition, modeling, planning and delivery of treatment. SBRT is distinguished by a higher dose of radiation, a reduction in the number of fractions, an increase in the number of rays used for treatment, frequent use of noncoplanar beams, and the use of inhomogeneous dose distributions. All these improvements lead to a highly conformal dose distribution of SBRT [3].

Stereotactic radiotherapy is highly effective against early stages of primary and oligometastatic cancer in all abdominal and thoracic areas, as well as in spinal and paraspinal areas, such as, prostate, lung, kidney, liver, pancreas, head and neck tumors, primary and secondary tumors of the spine, as well as oligometastases. According to clinical data, the use of SBRT is effective for various stages of cancer. For example, as a primary therapy for early lung cancer and prostate cancer, SBRT offers a non-invasive and highly effective treatment option. And for patients with metastatic disease, SBRT can serve as a physically targeted cytoreductive agent that is considered to enhance new biological target agents that slow the growth of cancer, but provide a low response rate in case of severe disease. This effect of SBRT is explained by the Norton-Simon hypothesis of tumor growth, in which the rate of cytoreduction is assumed to be proportional to the tumor volume growth rate. Thus, minimizing the growth of cancer between doses of therapy would increase cumulative cell death. In several studies, tumor treatment was supported by high-dose irradiation between chemotherapy sessions, which led to improved patients survival [4]. There are also a number of other special situations for which SBRT offers unique advantages in terms of greater spatial accuracy of dose delivery or greater biological activity compared to conventional methods.

In the report of the National Group on the implementation of radiotherapy, the high efficacy of SBRT was demonstrated in the radical treatment of localized prostate cancer. Traditional radiation therapy is also an effective method of treatment. Recently attempts have been made to increase the effectiveness of treatment by either escalating the dose, or hypofraction, or both. Dose increase, as shown in randomized trials, leads to improved biochemical performance and disease-free survival, although there is a risk of late toxicity. Therefore, SBRT can be used as a method to reduce the radiation burden on the rectum as compared to 3D-conformal radiation therapy and IMRT, and to maximize hypofractionation.

3 Equipment overview

In the process of delivery of SBRT treatment, the patient receives high doses of radiation and it is very important that the delivered dose match the planned dose distribution as accurately as possible. Unfortunately, this is rarely achieved in practice. The reason is the accuracy limits of the beam simulation, the limitations of the equipment, and the possible movements of the patient during therapy, inaccuracies in the positioning, etc. One of the most important potential sources of inaccuracies is changes in location in the target or surrounding tissue. The patient's position in the immobilization system during treatment may not coincide with what it was during computer modeling. This is especially important with long-term treatment in the SBRT technique. Historically, in order to minimize many of these potential changes, the patient was scanned in a fixing frame with an integrated coordinate system that could be visualized in the CT image.

3.1. Devices for immobilization

It is well known that the stereotactic method is the result of the work of Robert Clarke, an engineer, physiologist and surgeon who together with a neurosurgeon Victor Horsley developed a tool for modeling and developing lesions in a precisely defined place in the brain of experimental animals.

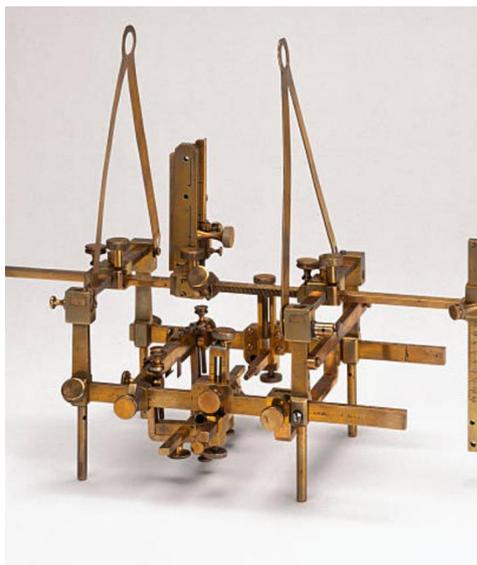


Figure A.1 - The stereotactic frame of Clark and Horsley

Nevertheless, the first successful attempt of stereotaxic surgery in humans was made by the team of Ernest Spiegel and Henry Wickis at the Department of Experimental Neurology at Temple University in Philadelphia. Their original frame, using a Cartesian coordinate system and similar in design and operation to the Clarke and Horsley device, was attached to the patient's head with a plaster cast. Devices were removable, which allowed to have visualization sessions and operations separately from each other.

The most successful was the device built by Lars Leksell in 1949.

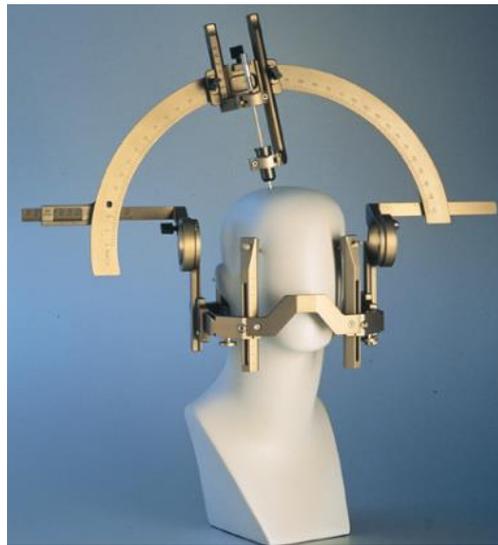


Figure A.2 - Leksell's stereotaxic frame

Unlike the Cartesian coordinate system of the Spiegel and Wickis devices, three polar coordinates (angle, depth, and antero- posterior arrangement) were used in Leksell's frame. This device provided maximum flexibility in selecting the entry point and path, and therefore it was easier to use. The frame was changed in the following years, but surprisingly remained very similar in function and appearance to the original of 1949.

Fortunately, the current availability of IGRT has greatly simplified the process of delivering treatment. Errors that occur during the laying process can now be corrected on site, right before the irradiation session. For SBRT, localization methods should be used under visual control to ensure spatial accuracy of dose distribution with a high level of confidence. In addition, it is extremely important to maintain the

spatial accuracy of the entire treatment through integrated image-based monitoring systems or through aggressive immobilization [3].

The purpose of the visualization during the SBRT simulation is to get the maximum understanding of the patient's anatomy for accurate styling and as a consequence of the exact delivery of the treatment. The planning of treatment is associated with the designation of the target and critical structure, as well as the definition of the optimal approach to treatment.

The main sources of movement of organs and tumors during visualization are breathing, cardiac function, peristaltic activity, filling and emptying of organs. For example, it was found that the respiratory movement of lung can change the position of other organs within a range of up to 50 mm. This movement can cause problems in traditional image processing methods. For example, a real-time study using fluoroscopy and implanted fiducial markers in lung tumors showed that the three-dimensional tumor movement is complex, hysteretic and difficult to match with orthogonal images obtained by plane imaging. It was found that the target volumes of PTV planning, obtained from radiographs on extreme respiratory phases, overestimate the actual volume of breathing. A similar situation with the treatment of prostate tumors. Since it is not attached directly to any bone structures its position is significantly affected by the rectal filling. A rapid spiral CT scan of free respiration may not accurately represent the average position of the target, since each slice locates the position of the target in different phases of the respiratory cycle. Multilayer scanners can take a picture of the entire tumor in a position that can not only differ from the average, but also be the extreme position. Thus, tolerances based on taking into account tumor movement can be incorrectly applied to the random position of the main tumor volume instead of the "true" middle position, which potentially leads to unnecessary irradiation of normal tissue. The AAPM TG 76 report details the different types of tumor movement. Imaging methods for moving targets include slow CT, respiratory retention and control, 4D CT, used in conjunction with a maximum intensity projection, a minimum intensity projection and a PET-CT scan in correlation with respiration.

Several immobilization devices are commercially available or embedded in the delivery devices of treatment. Depending on the device used and the body area, it is possible to select a suitable immobilization device. Some devices, such as the original Elekta stereotaxic frame, also have a built-in abdominal compression function for controlling respiratory motion [4].

Modern immobilization systems for SBRT are usually divided into 2 types: thermoplastic masks and individual fixing body mattresses. Thermoplastic masks are used in conjunction with devices to support the head and neck. Thermoplastic masks become soft when placed in a bath with warm water. Then the plastic sheet is applied to the patient's head and / or neck. When the plastic cools, it creates a rigid mask that corresponds to the patient's contour [5].

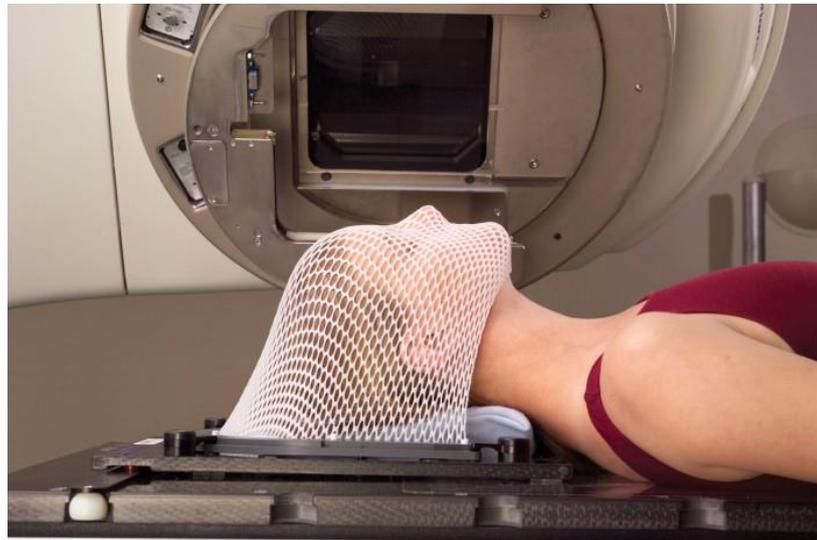


Figure A.3 - Example of a thermoplastic mask for immobilization

Alpha Cradle®

Individual body mattresses usually contain granules of polyurethane foam. Alpha Cradle (Smithers Medical Products, Inc., North Canton, OH) devices are generated by mixing two chemical agents to form a foam with a sharply increased volume that eventually solidifies into a rigid shape around the patient.



Figure A.4 - Individual set for immobilization Alpha Cradle

Vac-Lok™

A popular alternative to polyurethane mattresses are vacuum devices that can be reused. VacLok mattresses (CIVCO Medical Solutions, Kalona, IA) are filled with small polystyrene beads. It turns into a rigid, tuned stand around the patient when the vacuum passes through the quick-release valve.

BodyFIX® double body vacuum system

BodyFIX (Elekta, Stockholm, Sweden) is a double vacuum system that includes a mattress similar to the Vac-Lok device, where a rigid stand is created when a vacuum is applied. In addition, BodyFIX systems apply vacuum around patients with a transparent plastic sheet covering the patient's body surface for even greater immobilization, as well as to reduce respiratory movement.



Figure A.5 - Double Body Vacuum Immobilization System

Immobilization of patients during the treatment of prostate tumors using SBRT does not differ from the principles used in traditional fractionation methods. Mattresses for the body are used to support the lower extremities and pelvic areas. However, stacking control has stricter criteria for SBRT because of the high fractional dose. It should be noted that SBRT systems that use visual real-time monitoring and motion correction do not require rigid immobilization [6].

Respiratory control can be achieved in at least three ways: (1) with an abdominal compression device, the flat plates tightly pressed against the stomach to minimize diaphragmatic movement; (2) with a respiratory retention system such as Active Breathing Coordinator® (Elekta), which allows you to coordinate the time of beam activation during a fixed level of inspiration; and (3) any of the various respiratory tracking systems (eg, RPM®, Varian, Palo Alto, CA), which monitor the moment of inspiration and expiration and turn off the accelerator if it is found that the respiratory movement is beyond the allowable range.

3.2 Overview of SBRT treatment equipment

There are commercially available linear accelerators that combine features that are particularly beneficial for the safe and accurate delivery of SBRT. These are systems that include opportunities for IGRT and compatibility with suitable immobilization and respiratory control technology [7].

Novalis® (BrainLAB) includes a linear 6 MV accelerator and orthogonal X-ray chambers that performs a "stereoscopic" IGRT. Low-energy radio-frequency beams in the diagnostic range (kV) intersect within the patient and are detected in chambers that are above the patient. These images show reference points for bone structures and/or implanted markers, the position of which is compared to their expected position based on digital reconstructed images based on CT taken during treatment planning. Then, any movement of the patient can be detected to correctly align the patients' position.



Figure A.6 - Linear Accelerator for Stereotactic Radiosurgery with Robotic Coordinate Table Novalis

Elekta Synergy®, and Varian Trilogy® both have CT imaging device located on the gantry head providing a real-time 3D image of internal structures. Elekta Synergy® is a multifunctional high-tech accelerator capable of delivering IMRT and featuring enhanced visual control through an integrated X-ray volume visualization system. The presence of an active respiratory coordinator contributes to an increase in the accuracy of dose delivery and a decrease in the normal tissues exposure to unnecessarily high doses.



Figure A.7 - Linear Accelerators Elekta Synergy (left) and Varian Trilogy

Siemens Primaatom™ is a hybrid unit that directly connects a linear accelerator and a CT scanner connected via patient's couch that can move from one device to

another while the patient is positioned on the couch, which also provides localization of the target in real time in the treatment room.

TomoTherapy System HiArt® (TomoTherapy, Madison, WI) also provides CT imaging of the patient lying on the couch, but high energy X-rays are used in this system. Another notable difference is that the therapeutic beam comes through the same aperture as the beam used to produce the images.

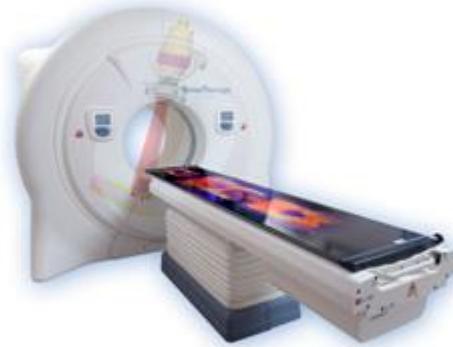


Figure A.8 - TomoTherapy System HiArt

CyberKnife (Accuray, Sunnyvale, CA) consists of a light linear accelerator mounted on a robotic arm with a wide motion range. The diagnostic X-ray is used to track an implanted fiducial marker or a reliable bone guide to adjust the direction of the robotic arm as needed to match the patient's position and the required therapeutic volume during treatment. When carrying out SBRT for immobilization, a vacuum mattress is enough.



Figure A.9 - CyberKnife System

Elekta Axesse™ offers a wide range of noncoplanar beams of photons of various energies. Multileaf collimator allows you to accurately deliver the dose of

radiation. Visual control is carried out using a robotic system with a graphical interface that combines high-level beamforming using 4D Adaptive™ IGRT technology. Possibility to obtain CT/MP image of the patient during immobilization (no need for markers) [8].



Figure A.10 - Linear Accelerator Elekta Axesse

References

1. Lo S.S., The B.S., Lu J.J., Schefter T.E., Stereotactic Body Radiation Therapy
2. Benedict S.H., et al., Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*, 2010. 37(8): p. 4078-101.
3. Syed Y.A., Patel-Yadav A.K., Rivers C., Singh A.K., Stereotactic radiotherapy for prostate cancer: A review and future directions *World J Clin Oncol* 2017 October 10; 8(5): 389-397
4. Chang B.K., Timmerman R.D., Stereotactic body radiation therapy: a comprehensive review. *American Journal of Clinical Oncology* • Volume 30, Number 6, December 2007
5. Immobilization and Imaging for Stereotactic Body Radiation Therapy Motion Management, December 2015 the Radiosurgery Society
6. Malone S., et al., A prospective comparison of three systems of patient immobilization for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(3): p. 657-65.
7. Timmerman R.D, Kavanagh B., Stereotactic body radiation therapy: toward the proper implementation of technical and biological innovation. 2005 ACRO Practice Management Guidelines, 2005.
8. Tipton K.N., Sullivan N., Bruening W., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May. (Comparative Effectiveness Technical Briefs, No. 6.) Appendix F, Currently Marketed Devices for SBRT.