

АНОТАЦІЯ

Рамазанов Д.М. «Фізико-технічні основи просторово фракціонованої радіаційної терапії». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі природничих наук за спеціальністю 104 – фізика та астрономія. – Інститут ядерних досліджень НАН України. Київ, 2023. Променева терапія полягає у використанні іонізуючого випромінювання для лікування злоякісних та деяких доброякісних новоутворень. Разом із хірургічним втручанням та хіміотерапією, променева терапія є одним з найбільш ефективних методів боротьби з онкологічними захворюваннями. За статистикою, близько 70% усіх онкологічних пацієнтів отримують променеву терапію принаймні на одному з етапів лікування. Однак, оскільки випромінювання впливає не лише на ракові клітини, а й на прилеглі здорові тканини, існує ризик їх пошкодження та розвитку променевих ускладнень. Незважаючи на численні дослідження та розробки у галузі радіаційної онкології, проблема переопромінення здорових тканин досі залишається не вирішеною. Дисертаційна робота присвячена розробці фізико-технічних основ просторово фракціонованої радіаційної терапії (ПФРТ) - перспективного методу лікування злоякісних пухлин. У першому розділі наведено детальний аналіз епідеміологічних даних щодо захворюваності та смертності від раку в Україні та світі. Показано, що незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні, для деяких типів пухлин, зокрема гліобластою головного мозку, результати терапії залишаються незадовільними. П'ятирічна виживаність хворих на гліобластоми становить лише близько 5%. Це зумовлює гостру необхідність пошуку нових ефективних методів променевої терапії з метою розширення "терапевтичного вікна". Детально проаналізовано фізичні та біологічні основи традиційної променевої терапії як методу лікування злоякісних новоутворень. Розглянуто поняття терапевтичного індексу та фактори, що на нього впливають. Показано роль променевої терапії у комплексному лікуванні онкологічних хворих. З наведено глибокий аналіз літературних даних щодо виникнення та розвитку методу ПФРТ. Охарактеризовано його фізико-технічні принципи, переваги та недоліки у порівнянні з традиційною променевою терапією. Проаналізовано результати клінічного застосування ПФРТ при лікуванні раку голови та шиї. Водночас констатовано обмежену кількість даних щодо оптимальних схем фракціонування. Зроблено висновок про необхідність подальших комплексних досліджень для удосконалення протоколів опромінення та розробки нових технологій ПФРТ. У другому розділі описано створення багатоканальної детекторної системи на основі поєднання металевих мікростріпових детекторів (ММД) та електроніки SensTech XDAS. Така система дозволяє здійснювати моніторинг розподілу профіля пучків іонізуючого випромінювання з високою точністю. Теоретично розраховано граничні умови застосування ММД, визначено максимальні флюенси протонних та електронних пучків за яких детектори зберігають працездатність. Експериментально продемонстровано ефективну реєстрацію профіля іонізуючого випромінювання за допомогою розробленої 128-канальної детекторної системи. Досягнуто моніторинг просторового розподілу та інтенсивності αвипромінювання Pu-239 в режимі реального часу. На основі проведених досліджень розроблено конструкцію профілометрів на основі сенсорів ММД 128 та електроніки Sens-Tech XDAS V3 для моніторингу профілю міні пучків у ПФРТ. У третьому розділі наведено результати експериментальних результатів фракціонування гамма-квантів 6MeV від медичного прискорювача Varian Clinac iX за допомогою латунного та свинцевого коліматора. Проведені Монте-Карло симуляції у програмних пакетах GEANT4 та Fluka які повторюють експеримент та верифікують подальші результати Монте-Карло симуляцій. Проведені Монте-Карло симуляції у програмному пакеті GEANT4 для визначення кращого матеріалу для коліматора за параметром поглинання випромінювання, найкращим матеріалом виявився вольфрам. Проведені Монте-Карло симуляції у програмному пакеті Fluka 4 процесів колімації та фракціонування пучків гамма-квантів енергії 25 MeV і електронів 18 MeV за допомогою вольфрамових коліматорів. Встановлено оптимальну товщину коліматорів для ефективного фракціонування пучків різних енергій. Показано необхідність збільшення товщини коліматора у 2 рази порівняно з товщиною повного поглинання для оптимального фракціонування

пучка. Продемонстровано можливість досягнення високих показників фракціонування (PVDR понад 10) для опромінення неглибоких пухлин як фотонами, так і електронами. Водночас встановлено швидке розмивання фракціонування з глибиною через інтенсивне розсіювання пучків. Показано ключову роль вторинних електронів у формуванні просторового розподілу дози від фракціонованих гамма-пучків. Це істотно впливає на профіль дози та обмежує глибину проникнення фракціонованих міні-пучків. На основі аналізу експериментальних результатів та результатів Монте-Карло симуляцій розроблено три версії конструкцій модульних вольфрамових коліматорів для ПФРТ. Показана можливість гнучкого налаштування геометрії та параметрів коліматорів під різні умови опромінення. Отримані результати є значним внеском у розвиток фізико-технічних засад ПФРТ на основі гамма- та електронних пучків. Розроблені методики та технічні рішення становлять підґрунтя для подальшого розвитку цього перспективного напрямку променевої терапії в Україні та світі. Ключові слова: просторова фракціонована радіаційна терапія, металеві матричні коліматори, металеві мікростріпові детектори, детектори іонізаційного випромінювання, Монте-Карло симуляції, ядерна фізика, розсіяння іонізаційного випромінювання у речовині, фізика високих енергій.

ABSTRACT

Ramazanov D.M. " Physical and technical fundamentals of spatially fractionated radiation therapy". – Qualifying scientific work on manuscript rights. Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of natural sciences, specialty 104 - physics and astronomy. - Institute of Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine. Kyiv, 2023. Radiotherapy consists in the use of ionizing radiation for the treatment of malignant and some benign neoplasms. Along with surgery and chemotherapy, radiation therapy is one of the most effective methods of fighting cancer. According to statistics, about 70% of all cancer patients receive radiation therapy at least in one of the stages of treatment. However, since radiation affects not only cancer cells, but also adjacent healthy tissues, there is a risk of their damage and the development of radiation complications. Despite numerous researches and developments in the field of radiation oncology, the problem of over-irradiation of healthy tissues still remains unsolved. The dissertation is devoted to the development of the physical and technical foundations of spatially fractionated radiation therapy (PFRT) - a promising method of treatment of malignant tumors. The first chapter provides a detailed analysis of epidemiological data on cancer incidence and mortality in Ukraine and the world. It is shown that despite advances in diagnosis and treatment, for some types of tumors, in particular glioblastoma of the brain, the results of therapy remain unsatisfactory. The five-year survival rate of patients with glioblastoma is only about 5%. This leads to an urgent need to find new effective methods of radiation therapy in order to expand the "therapeutic window". The physical and biological bases of traditional radiation therapy as a method of treatment of malignant neoplasms are analyzed in detail. The concept of therapeutic index and the factors affecting it are considered. The role of radiation therapy in the complex treatment of cancer patients is shown. 6 A thorough analysis of literature data on the emergence and development of the PFRT method is presented. Its physical and technical principles, advantages and disadvantages compared to traditional radiation therapy are characterized. The results of the clinical application of PFRT in the treatment of head and neck cancer were analyzed. At the same time, a limited amount of data on optimal fractionation schemes was ascertained. It was concluded that further comprehensive research is needed to improve irradiation protocols and develop new PFRT technologies. The second chapter describes the creation of a multi-channel detector system based on the combination of metal microstrip detectors (MMD) and Sens-Tech XDAS electronics. Such a system allows monitoring the profile distribution of ionizing radiation beams with high accuracy. The limiting conditions for the use of MMD were theoretically calculated, and the maximum

fluences of proton and electron beams at which the detectors maintain their performance were determined. Effective registration of the profile of ionizing radiation using the developed 128-channel detector system was experimentally demonstrated. Real-time monitoring of the spatial distribution and intensity of α -radiation of Pu-239 was achieved. On the basis of the conducted research, a design of profilometers based on MMD 128 sensors and Sens-Tech XDAS V3 electronics was developed for monitoring the profile of mini beams in PFRT. The third section presents the results of the experimental results of fractionation of 6MeV gamma quanta from the Varian Clinac iX medical accelerator using a brass and lead collimator. Monte Carlo simulations were carried out in GEANT4 and Fluka software packages, which repeat the experiment and verify the further results of Monte Carlo simulations. Monte Carlo simulations were carried out in the GEANT4 software package to determine the best material for the collimator based on the radiation absorption parameter, tungsten was the best material. Monte Carlo simulations of the processes of collimation and fractionation of 25 MeV gamma-quantum beams and 18 MeV electrons using tungsten collimators were carried out in the Fluka software package. The optimal thickness of collimators for effective fractionation of beams of different energies has been established. The need to increase the thickness of the collimator by 2 times 7 compared to the thickness of complete absorption for optimal fractionation of the beam is shown. The possibility of achieving high fractionation rates (PVDR over 10) for the irradiation of shallow tumors with both photons and electrons has been demonstrated. At the same time, a rapid erosion of fractionation with depth due to intense scattering of beams was established. The key role of secondary electrons in the formation of the spatial distribution of dose from fractionated gamma beams is shown. This significantly affects the dose profile and limits the penetration depth of the fractionated mini-beams. Based on the analysis of experimental results and results of Monte Carlo simulations, three versions of designs of modular tungsten collimators for PFRT have been developed. The possibility of flexible adjustment of the geometry and parameters of the collimators under different irradiation conditions is shown. The obtained results are a significant contribution to the development of the physical and technical principles of PFRT based on gamma and electron beams. The developed methods and technical solutions form the basis for the further development of this promising field of radiation therapy in Ukraine and the world. Key words: spatially fractionated radiation therapy, metal matrix collimators, metal microstrip detectors, ionizing radiation detectors, Monte Carlo simulations, nuclear physics, scattering of ionizing radiation in matter, high energy physics.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Рамазанов Д. М., Анохін І. Є. (2023). Монте-Карло симуляції вольфрамових матричних коліматорів для просторово фракціонованої радіаційної терапії. Scientific Bulletin of UNFU, 33(5), 70–76. Наукове фахове видання України, <https://doi.org/10.36930/40330509>. Внесок здобувача: Постановка мети та завдання дослідження, виконання Монте-Карло симуляцій, аналіз результатів, написання та підготовка публікації.
2. Рамазанов Д. М., Пугач В. М. (2023). Розробка та тестування детекторної системи іонізуючого випромінювання на основі металевих мікстріпових детекторів та електроніки Sens-Tech XDAS. Nauka i Tehnika S'ogodni, 13(27), 883–896. Наукове фахове видання України, [https://doi.org/10.52058/2786-6025-2023-13\(27\)-883-896](https://doi.org/10.52058/2786-6025-2023-13(27)-883-896). Внесок здобувача: Постановка мети та завдання дослідження, виконання МонтеКарло симуляцій, тестування детекторної системи, аналіз результатів, написання та підготовка публікації.
3. Рамазанов Д. М., Анохін І. Є. (2023). Розробка вольфрамового матричного коліматора для електронної просторово фракціонованої терапії. Nauka i Tehnika S'ogodni, 12(26), 626–636. Наукове фахове видання України, [https://doi.org/10.52058/2786-6025-2023-12\(26\)-626-636](https://doi.org/10.52058/2786-6025-2023-12(26)-626-636). Внесок здобувача:

Постановка мети та завдання дослідження, виконання Монте-Карло симуляцій, аналіз результатів, написання та підготовка публікації.

4. Рамазанов, Д. М., Анохін, І. Є. (2023). Matrix metal collimators studies for the spatially fractionated radiation therapy. *Komp'ûterno-Ìntegrovanì Tehnologìi: Osvìta, Nauka, Virobnictvo*, 53, 5–8. Наукове фахове видання України, <https://doi.org/10.36910/6775-2524-0560-2023-53-01>. Внесок здобувача: Постанова мети та завдання дослідження, виконання Монте-Карло симуляцій, виконання експериментальної частини, розробка та виготовлення коліматорів, аналіз результатів, написання та підготовка публікації.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Д. М. Рамазанов, О. С. Ковальчук, В. М. Пугач, І. Мартінез-Ровіра, Є. Л. Момот, Д. І. Сторожик, О. Ю. Охріменко, М. І. Палій, О. Ю. Столярова, С. І. Форостенко, А. Фаус-Гольфе. Детекторизований фантом для досліджень з просторово фракціонованої радіаційної терапії. *Medical physics – the current status, problems, the way of development. Innovation technologies. Abstracts of 6th International Conference, September 28 – 29, 2017, Kyiv, Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2017.*, с. 72.

2. Д. М. Рамазанов, В. М. Пугач, Д. Сторожик, О. Ковальчук, А. Чаус, В. Кива, С. Форостенко. Розробка та характеристика детекторизованого фантома для досліджень у галузі просторово фракціонованої радіаційної терапії. XXV щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України (Київ, 16 - 20 квітня 2018 року) : тези доповідей. - Київ : Ін-т ядерних дослідж., 2018. - с. 76.

3. Д. М. Рамазанов, В. М. Пугач, О. С. Ковальчук, В. М. Міліція, А. В. Чаус, В. О. Кива, Д. І. Сторожик, М. І. Палій, О. Ю. Столярова, С. Я. Барсук, А. Фаус-Гольфе, П'єр Луїс, Андре Леперк. Детекторизований фантом для досліджень в СРО (Orsay) - статус і перспективи. *Medical physics – the current status, problems, the way of development. Innovation technologies. Abstracts of 7th International Conference, September 27 – 28, 2018, Kyiv, Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2018*, с. 136.

4. Д. М. Рамазанов, В. М. Пугач, О. С. Ковальчук, В. М. Міліція, А. В. Чаус, В. О. Кива, Д. І. Сторожик, М. І. Палій, О. Ю. Столярова, С. Я. Барсук, А. Фаус-Гольф. Розробка елементів детекторизованого фантому для характеристики методики просторово фракціонованої радіаційної терапії. XXVI щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України (Київ, 8 - 12 квітня 2019 року) : тези доповідей. - Київ : Ін-т ядерних дослідж, с. 66.

5. Рамазанов Д. М., Пугач В. М., Ковальчук О. С., Міліція В. М., Кива В. О., Сторожик Д. І., Добішук В. М., Палій М. І., Столярова О. Ю. Характеризація металевих коліматорів для формування мініпучків іонізуючого випромінення з використанням детекторизованого фантому. *Medical physics – the current status, problems, the way of development. Innovation technologies. Proceedings of the 8th international Conference, September 26 – 27, 2019, Kyiv, Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2019.*, с. 190.

6. Д. М. Рамазанов, О. С. Ковальчук, В. О. Кива, В. М. Пугач, Д. І. Сторожик. Розробка детекторизованого фантома для досліджень просторово фракціонованої радіаційної терапії. XXVII щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України. До 50-річчя ІЯД НАН України 10 (Київ, 21 - 25 вересня 2020 року) : анотації до доповідей. - Київ: Ін-т ядерних дослідж., 2020, с. 107.

7. D. M. Ramazanov, V. M. Pugatch, O. S. Kovalchuk Features of the metal microstrip detectors for beam profile monitoring. 9th International Beam Instrumentation Conference 2020 14–18 September 2020, Campinas, Brazil, p. 211-214.

8. Д. М. Рамазанов, І. О. Анохін, В. М. Пугач, О. С. Ковальчук. Монте-Карло моделювання колімації пучків для просторово фракціонованої радіаційної терапії. XXVIII щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України (Київ, 27 вересня - 1 жовтня 2021 року) : анотації до доповідей. - Київ : Ін-т ядерних дослідж., 2022, с. 90.

9. Рамазанов Д. М., Анохін І. О., Пугач В. М., Ковальчук О. С. Монте-карло моделювання колімації пучків для просторово фракціонованої радіаційної терапії. Proceedings of X International Conference «Medical Physics – the Current Status, Problems, the Way of Development. Innovation Technologies», K: Interservice, 2021, с. 110. 10. Д. М. Рамазанов, В. М. Пугач, О. С. Ковальчук, В. О. Ківа. Система моніторингу пучків іонізуючого випромінювання на основі металевих мікροстріпових детекторів. XXX щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України (Київ, 25 - 29 вересня 2023 року): анотації до доповідей. - Київ : Ін-т ядерних досліджень, 2023, с. 84.