

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА  
РОССИИ Б.Н. ЕЛЫЦИНА  
(УрФУ)

Физико-технологический институт  
Кафедра экспериментальной физики

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК

Зав. кафедрой ЭФ

\_\_\_\_\_ В.Ю. Иванов  
(подпись)

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

**ПРИМЕНЕНИЕ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛУЧЕВОЙ  
ТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ДОЗИМЕТРИИ**

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Пояснительная записка

12.03.04 72.19.19 105 ПЗ

Руководитель доцент, к.ф.-м.н.	_____	И.Н. Анцыгин
Консультант	_____	Р.А. Вазиров
Консультант	_____	
Нормоконтролер вед. инж.	_____	Ю.Г. Лазарев
Студент гр. ФТ-460012	_____	Д.В. Беляев

Екатеринбург  
2020

## РЕФЕРАТ

Пояснительная записка с. 62, глав 3, рис. 21, табл. 8, источников 68.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ, 3D ПЕЧАТЬ, АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ, КЛИНИЧЕСКАЯ ДОЗИМЕТРИЯ.

Все этапы выпускной квалификационной работы были выполнены в сроки, согласно заданию. Работы принята к исполнению 14 февраля 2020 года, закончена 8 июня 2020 года.

В работе описываются способы использования технологии 3D печати в лучевой терапии и клинической дозиметрии.

В первой главе произведен литературный обзор темы работы, включающий в себя информацию о лучевой терапии, аддитивных технологиях, описание болюсов, фантомов, тканеэквивалентных материалов и возможные способы применения 3D печати в лучевой терапии и клинической дозиметрии.

Во второй главе описаны материалы и методы, с помощью которых будет осуществляться выполнение третьей части работы. Она включает в себя описание 3D принтера, используемых пластиков, программного обеспечения и выбор способа определения химического состава.

В третьей главе описываются полученные экспериментальные результаты и осуществляется сравнение данных.

Результатами данной работы является исследование тканеэквивалентности пластиков, применяемых в 3D печати. На основании этих результатов можно сделать вывод о возможности применения 3D печати в лучевой терапии и клинической дозиметрии. Новизна такого подхода заключается в применении аддитивных технологий в лучевой терапии и клинической дозиметрии.

Для внедрения технологии 3D печати в интересующие области необходимо проведение дальнейших исследований по определению тканеэквивалентности материалов, используемых в 3D печати, и

дозиметрическому контролю при использовании изделий, созданных на 3D принтере.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	7
1 Основные аспекты ЛТ и способы применения аддитивных технологий в ЛТ и КД.....	10
1.1 Лучевая терапия .....	10
1.1.1 Источники ИИИ и виды ЛТ .....	11
1.1.2 Система планирования курсов ЛТ .....	12
1.1.3 Клиническая дозиметрия .....	13
1.2 Аддитивные технологии .....	15
1.2.1 Применение аддитивных технологий в современном мире .....	16
1.2.2 Классификация 3D принтеров по методам печати .....	22
1.3 Болюсы для лучевой терапии .....	28
1.4 Фантомы для клинической дозиметрии.....	30
1.5 Тканеэквивалентные материалы .....	32
1.6 Применение аддитивных технологий в лучевой терапии и клинической дозиметрии .....	33
1.6.1 Болюсы, созданные с помощью 3D печати .....	33
1.6.2 3D печать в клинической дозиметрии .....	38
1.6.3 3D печать в аппликационной терапии .....	39
1.6.4 Фантомы, созданные с помощью 3D печати.....	40
1.7 Выводы по Главе 1 .....	43
2 Выбор материалов и методов исследования .....	45
2.1 3D принтер .....	45
2.2 Пластики.....	46
2.3 ПО для 3D печати .....	48
2.4 SEM – EDS.....	48
3 Исследование тканеэквивалентности пластиков .....	50
3.1 План эксперимента .....	50

3.2	Проведение эксперимента .....	51
3.3	Обработка результатов исследования.....	51
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		57
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....		58

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ABS – акрилонитрил бутадиен стирол

FDA – Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб

США

FDM – метод послойного наплавления

HIPS – полистирол

ICRU – Международная комиссия по радиационным единицам и

измерениям

PETG – полиэтилентерефталат

PLA – полилактид

SLM – селективное лазерное плавление

SLS – селективное лазерное спекание

TPU – термопластичный полиуретан

ИИ – ионизирующее излучение

ИИИ – источник ионизирующего излучения

КД – клиническая дозиметрия

КТ – рентгеновская компьютерная томография

ЛПЭ – линейная передача энергии

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно – резонансная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПД – поглощенная доза

ПО – программное обеспечение

ПЭТ – позитронно – эмиссионная томография

СПЛТ – система планирования лучевой терапии

ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания

ЧПУ – числовое программное управление

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания – это обширный и разнородный класс заболеваний, которые становятся все более распространенными в наше время [1]. Согласно исследованию [2], смертность от заболеваний сердечно – сосудистой системы находится на первом месте в мире, но в странах с высоким и средним уровнем дохода смерти, связанные с раковыми заболеваниями, становятся более распространенными, чем от ССЗ, что сигнализирует о переходе в преобладающих причинах смерти. Поскольку наблюдается тенденция к снижению смертности от ССЗ, то смертность от рака может занять лидирующую позицию в этом рейтинге. Поэтому очень важно улучшать методы и способы диагностики и лечения онкологических заболеваний.

На сегодняшний день существует три основных способа лечения злокачественных новообразований: хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия [1].

Хирургическое вмешательство для лечения онкологических заболеваний основано на ножевом, электрохирургическом или лазерном удалении очага злокачественного новообразования. Данный метод применяется на начальных стадиях заболеваний, когда опухоль носит локальный характер и имеет ярко выраженную дифференцированную структуру по отношению к другим тканям [3].

Химиотерапия – метод лечения злокачественного новообразования с помощью введения в организм человека или животных специальных химических средств или лекарственных препаратов, которые называются противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами (агентами) [4].

Лучевая терапия – это комплекс процедур, связанных с воздействием различных видов ИИ на ткани человеческого организма с целью лечения различных заболеваний [5].

Основная проблема двух последних методов лечения, перечисленных выше, – это причинение вреда не только раковым клеткам, но и здоровым

тканям организма. Поэтому для снижения осложнений, возникающих после прохождения курса ЛТ, могут использовать высокоточные методы конформного облучения [6].

Другим способом повышение эффективности ЛТ является применение радиомодификаторов [7]. Под радиомодификаторами понимают химические и физические способы усиления или ослабления радиочувствительности клеток, тканей и органов. Механизм действия радиомодификаторов основан на искусственном изменении различных сторон жизнедеятельности опухолевых и нормальных клеток: прохождении клеточного цикла, усилении или ослаблении репаративного потенциала, апоптоза, пролиферативной активности, метаболизма, снабжения кислородом.

Также для уменьшения негативных последствий лечения применяют комбинированные методики, сочетающие в себе два и более различных способа лечения. Это позволяет получить желаемый эффект (устранение опухоли), максимально снизив негативные последствия для больного.

В ЛТ огромную роль играет радиотерапевтический интервал [8], потому что от него зависит, насколько сильно пострадают здоровые ткани. Если опухоль и ткань имеют близкие значения радиочувствительности, то применяют конформное облучение [6]. Однако ошибки, полученные при дозиметрическом контроле, могут привести к повышению вероятности побочных эффектов терапии и снизить вероятность достижения терапевтического эффекта. Поэтому для повышения точности распределения ПД используют ряд приспособлений: системы планирования ЛТ, многолистовые коллиматоры, болюсы и фантомы. Суть использования этих приспособлений будет описана ниже.

Для создания фантомов, болюсов и аппликаторов, применяемых в ЛТ, можно использовать аддитивные технологии, в частности 3D печать. Создание фантомов таким образом позволит персонализировать процесс дозиметрического контроля. Возможно создавать аппликаторы и болюсы с



учетом физиологических особенностей пациентов. Это позволит создать необходимое распределение ПД и снизить стоимость их изготовления.

Научная новизна такого подхода заключается в применении аддитивных технологий в ЛТ и КД.

# **1 Основные аспекты ЛТ и способы применения аддитивных технологий в ЛТ и КД**

## **1.1 Лучевая терапия**

ЛТ является одной из трех основных методов лечения злокачественных новообразований [1]. Эффект ЛТ основывается на различной радиочувствительности опухолевых и здоровых клеток. Различие в этих значениях получило название радиотерапевтического интервала [8]. Чем он шире, тем лучше будет протекать лечение с помощью данного метода. Соответственно, узкий радиотерапевтический интервал может привести к значительному повреждению здоровых тканей и менее качественному лечению.

Основная классификация ЛТ заключается в том, как расположен ИИИ относительно человека, и делится на два способа: внутреннюю и внешнюю [9].

Внешнюю ЛТ можно разбить на три группы: телетерапия, близкофокусное облучение и контактное облучение. Телетерапия используется для лечения глубоко расположенных очагов заболеваний. ИИИ находится на расстоянии порядка 30 – 120 см. Близкофокусное облучения применяют для лечения заболеваний кожи, в этом случае расстояние между кожей и ИИИ составляет порядка 3 – 7 см. Так же для лечения заболеваний кожи применяют контактное облучение (аппликационную терапию). В этом случае ИИИ располагают на поверхности кожи или слизистой оболочки.

Внутренняя ЛТ или брахитерапия может быть осуществлена различными способами. В организм пациенту могут вводить иглы, небольшой тубус или резиновый баллон, содержащие ИИИ. Это позволяет существенно повысить ПД в опухоли при максимальном щажении близлежащих органов. Также к внутренней ЛТ относится введение радиофармацевтических препаратов в организм человека, которые будут накапливаться в месте образования опухоли и разрушать ее [10].

Существует и другая классификация. Лечение злокачественных новообразований может быть радикальным, паллиативным и симптоматическим [11]. Радикальное лечение предусматривает полное уничтожение опухоли и излечение пациента. Обычно данный вид лечения доступен на ранних стадиях заболевания. Паллиативное лечение предусматривает торможение роста опухоли, уменьшение ее размеров и метастазов. При благоприятном исходе паллиативная ЛТ может перейти в радикальную. Симптоматическое лечение назначается, чтобы снять какие-либо тяжелые проявления опухолевого роста, значительно ухудшающих качества жизни организма и способных привести его к быстрой гибели. Например, сдавливание опухолью прилежащих органов с развитием тяжелых функциональных расстройств.

#### 1.1.1 Источники ИИИ и виды ЛТ

В качестве ИИИ могут выступать радиоактивные изотопы, гамма - и рентгеновские установки, линейные и циклические ускорители заряженных частиц. Тип используемого источника зависит от способа лечения злокачественного новообразования.

Для дистанционного облучения часто используют гамма – и рентгеновские установки, поскольку данный вид излучения обладает высокой проникающей способностью и способен распространяться на большие расстояния в воздухе. Для близкофокусной лучевой терапии также используют рентгенотерапевтические аппараты и установки, содержащие радионуклиды ( $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$ ). Для аппликационной терапии применяют радионуклиды, испускающее альфа (радон и его дочерние продукты, дочерние продукты торона и др.) или бэта частицы ( $^{32}\text{P}$ ,  $^{114}\text{Ce}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ), поскольку они обладают меньшей проникающей способностью и обладают высокой ЛПЭ [12].

Для проведения внутреннего облучения применяют близкофокусные рентгеновские аппараты, тубус которых вводят в полость тела, используют

бусы из  $^{60}\text{Co}$ , которые вводят в полостной орган, применяют растворы, содержащие различные радионуклиды ( $^{198}\text{Au}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$  и другие) [12].

Обобщенные данные по видам ЛТ и используемым источникам приведены в таблице 1

Таблица 1 – Виды ЛТ и используемые источники

Вид ЛТ	Разновидности метода	Используемые источники
Внешняя ЛТ	Телетерапия	$\gamma$ – источники и рентгеновские установки
	Близкофокусная	Рентгеновские аппараты
	Контактная (аппликационная)	$\alpha$ – источники ( $^{226}\text{Rn}$ , $^{228}\text{Th}$ ), $\beta$ – источники ( $^{32}\text{P}$ , $^{144}\text{Ce}$ , $^{90}\text{Sr}$ , $^{90}\text{Y}$ )
Внутренняя ЛТ	Брахитерапия	Близкофокусные рентгеновские аппараты, бусы из $^{60}\text{Co}$
	Радиоизотопная	радионуклиды ( $^{198}\text{Au}$ , $^{90}\text{Y}$ , $^{131}\text{I}$ и другие)

### 1.1.2 Система планирования курсов ЛТ

Перед проведением курса ЛТ пациент проходит ряд исследований, чтобы подтвердить наличие опухоли, определить ее локализацию и стадию развития. К основным методикам исследования относятся прохождение пациентом КТ, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ и гамма камеры.

После этого изображения части тела пациента, в которой находится опухоль, загружаются в СПЛТ в формате DICOM. СПЛТ – это программируемые медицинские электронные системы, которые используются для моделирования воздействия ИИИ на пациента при прохождении им курса ЛТ [13]. Эти системы позволяют оценить распределение ПД в тканях

пациента, используя специфический алгоритм, заложенный компанией разработчиком.

Медицинский физик с помощью этой системы, полученных на этапе диагностики изображений и рекомендаций онколога разрабатывает курс ЛТ. Он выделяет область, содержащую опухолевые клетки, выбирает тип излучения, источник излучения, его расположение. Так же имеется функция добавления болюсов, коллиматоров, компенсаторов и клиновидных фильтров. После выбора всех необходимых параметров система рассчитывает распределение дозы в тканях и гистограммы доза – объем, по которым специалист делает вывод по эффективности полученного лечения. Если полученные результаты его устраивают, то он утверждает разработанный курс, и пациент проходит его в течение определенного времени. В ином случае он меняет ряд параметров и создает новый курс, который будет наилучшим образом подходит для лечения.

### 1.1.3 Клиническая дозиметрия

Клиническая дозиметрия – раздел дозиметрии ионизирующего излучения, являющийся неотъемлемой частью лучевой терапии [14]. Основная задача клинической дозиметрии состоит в выборе и обосновании средств облучения, обеспечивающих оптимальное пространственно – временное распределение поглощенной энергии излучения в теле облучаемого больного и количественное описание этого распределения.

КД использует расчетные и экспериментальные методики. Теоретические расчеты основываются на известных способах взаимодействия ИИ с веществом и могут осуществляться, как вручную, так и с помощью соответствующей техники, либо специальных программ. С помощью экспериментальных методик можно получить подтверждение теоретических расчетов, либо осуществить калибровку ускорительной техники для того, чтобы последующие расчеты были верными. Часто для проведения экспериментов используются фантомы, которые будут описаны в главе 1.4.

Основные задачи, которые ставит перед собой клиническая дозиметрия:

- измерение радиационных характеристик терапевтических пучков излучения;
- измерение радиационных полей и поглощенных доз в фантомах;
- прямые измерения радиационных полей и поглощенных доз на больных;
- калибровка детекторов для клинической дозиметрии;
- проведение экспериментальных исследований новых терапевтических методик облучения.

К основным детекторам, применяемым в КД, относятся: ионизационная камера, сцинтилляционные детекторы и люминесцентные детекторы.

Ионизационная камера – детектор частиц, действие которого основано на способности быстрых заряженных частиц вызывать ионизацию газа. Служит для определения энергии частиц и их идентификации [15]. Ионизационная камера представляет собой воздушный или газовый электрический конденсатор, к электродам которого приложена разность потенциалов. При попадании ионизирующих частиц в пространство между электродами там образуются электроны и ионы газа, которые, перемещаясь в электрическом поле, собираются на электродах и фиксируются регистрирующей аппаратурой. Ионизационные камеры могут работать в двух режимах: токовом и импульсном. В токовых ионизационных камерах гальванометром измеряется сила тока, создаваемого электронами и ионами. Токовые ионизационные камеры дают сведения об общем количестве ионов, образовавшихся в течение определенного времени. Они обычно используются для измерения интенсивности излучений и для дозиметрических измерений. В импульсных ионизационных камерах регистрируются и измеряются импульсы напряжения, которые возникают на сопротивлении при протекании по нему ионизационного тока, вызванного прохождением каждой частицы.

Сцинтилляционный детектор – детектор частиц, действие которого основано на регистрации световых вспышек в видимой или ультрафиолетовой

области, возникающих при прохождении заряженных частиц через сцинтиллятор [16]. В сцинтилляционных дозиметрических приборах световые вспышки, возникающие в сцинтилляторе под действием излучения, преобразуются с помощью фотоэлектронного умножителя в электрические сигналы, которые затем регистрируются измерительным устройством. Сцинтилляционные дозиметры применяются чаще всего в дозиметрии радиационной защиты.

В люминесцентных дозиметрических приборах используется тот факт, что люминофоры способны накапливать поглощенную энергию излучения, а затем освобождать ее путем люминесценции под действием дополнительного возбуждения, которое осуществляется либо нагревом люминофора, либо его облучением. Интенсивность световой вспышки люминесценции, измеряемая с помощью специальных устройств, пропорциональна дозе излучения. В зависимости от механизма люминесценции и способа дополнительного возбуждения различают термолюминесцентные (ТЛД) и радиофотолюминесцентные дозиметры. Особенностью люминесцентных дозиметров является способность сохранять информацию о дозе. Термолюминесцентные дозиметры наиболее широко используются в клинической дозиметрии для измерения дозы на больном, в полости тела, а также в качестве индивидуальных дозиметров.

## **1.2 Аддитивные технологии**

Аддитивные технологии – это технологии послойного наращивания и синтеза объектов [17]. Суть данных технологий заключается в послойном построении различных изделий (от коллекционных моделей до деталей авиакосмического комплекса) путем фиксации слоев материала, из которого создается изделие, и их соединения между собой разными способами: сплавлением, полимеризацией, склеиванием или спеканием.

Такой способ создания объектов существенно позволяет ускорить процесс создания готового изделия, сохранив при этом высокую точность

деталей. Другим преимуществом является возможность изготовления облегченных деталей, что может сыграть роль в создании готовой продукции.

Самое широкое распространение получила технологии 3D печати, применяемая почти по всех сферах человеческой деятельности. 3D принтер – это станок с ЧПУ, использующий метод послойной печати детали [17]. Существует 6 основных методов печати, которые будут описаны в разделе 1.2.2.

3D печать используются для создания физических моделей, прототипов, образцов, инструментальной оснастки и производства пластиковых, металлических, керамических, стеклянных, композитных компонентов и компонентов из биоматериалов. Принцип действия аддитивных установок основан на построении тонких горизонтальных слоев из 3D-моделей, созданных с помощью систем автоматизированного проектирования (САПР) и 3D-сканеров [18].

### 1.2.1 Применение аддитивных технологий в современном мире

Аддитивные технологии, в частности 3D печать, получили широчайшее распространение и используются в самых различных областях: от создания объектов для собственных нужд (фигурки, подставки и т. д.) до использования данных технологий для космической промышленности и медицины.

Так, например, ряд компаний (Contour crafting, Спецавиа, Apis Cor) используют 3D печать для строительства зданий [19]. В этом случае принтер послойно выкладывает строительную смесь, формируя здание. Внешний вид такого способа строительства приведен на рисунке 1. Работы же по отделке дома и остеклению осуществляются вручную.





Рисунок 1 – Процесс строительства дома с помощью аддитивных технологий [20]

Другим применением является изготовление деталей для функционирования в космосе. Так образцы фитингов [21], созданные с помощью 3D печати, прошли тщательное тестирование и показали отличные результаты. А изготовление с помощью аддитивных технологий позволило минимизировать отходы титана и снизить их массу, сохранив все необходимые свойства. Внешний вид образцов приведен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Внешний вид фитингов, созданных по технологии SLM [21]

Один из способов, которым создаются искусственные органы, является формирование принтером мягкой полимерной пористой матрицы в форме

органы, который мы хотим создать, а затем покрытие ее гелем из клеток кожи и хрящевой ткани. Для того, чтобы клетки оставались живыми их охлаждают примерно до  $-18$  градусов Цельсия. Отверждение конструкции осуществляется ультрафиолетом. После полимерный каркас рассасывается, либо для его разрушения используют бактерии и остается только необходимая нам часть тела человека. Для того, чтобы новый орган прижился он должен быть пронизан кровеносными сосудами и клетки должны располагаться определенным образом. Вручную создать такую структуру практически невозможно, но с использованием 3D печати это становится возможным [22]. Сенсацией в данной области является печать сердечной ткани, содержащей кровеносные сосуды и пригодной для использования в качестве кардиопластыря при лечении сердца [23]. Применение данной технологии позволит решать не только проблемы заболеваний, связанных с сердцем, но и решит проблему пересадки органов. Отпадет необходимость в ожидании донора и проблема, связанная с отсутствием биосовместимости между донором и реципиентом, так как биочернила изготавливают из тканей, взятых у пациента. Пример создания части тела на 3D принтере приведен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Ушная раковина, созданная на 3D биопринтере [24]

В наше время существует несколько групп исследователей, которые работают над созданием принтеров, способных печатать на пациенте в режиме реального времени. Пациента сканируют и обнаруживают местонахождение поврежденного участка, который в последствие удаляется, и вместо него наносят слой новых живых клеток [25].

3D печать позволяет создавать продукты с уникальными характеристиками, следовательно, мы можем создавать протезы для людей, которые потеряли конечность, до микрон подходящий под анатомию человека и любым дизайном. Таким образом персонализированная медицина становится значительно доступней. На данный момент во всем мире уже печатаются эндопротезы из титана, имплантанты для черепно-мозговой и челюстно-лицевой хирургии. Один из таких протезов фирмы Open Bionics, созданный с помощью 3D печати представлен на рисунке 4.



Рисунок 4 – Протез, созданный с помощью 3D печати [26]

Сильной стороной 3D печати является возможность печати объектов с крайне сложной геометрией, которые нельзя отлить или получить каким-либо другим способом. Так же печать позволяет создавать новые структуры: ячейки и поры. Благодаря этому, мы можем уменьшить расход используемого материала и облегчить конструкцию без потерь необходимых нам характеристик.

Но несмотря на все преимущества, которые мы получаем при использовании трехмерной печати, она имеет ряд недостатков. К ним относятся: большое количество брака в создаваемых моделях из-за несовершенств технологии, довольно высокая цена на специфичные изделия из-за малой распространённости, необходимость специальных условий для создания определенных структур (например, высокий вакуум, наличие инертного газа в камере для печати) [22].

Примеры применения 3D печати в современном мире обобщены в таблице 2.

Таблица 2 – Применение 3D печати в современном мире

Мелкосерийное производство [27]	Создание эксклюзивных изделий
	Изготовление предметов искусства, фигурок
	Печать прототипов изделий
Металлургия [28]	Создание деталей машин
	Создание защитных сооружений для деталей для ВПК
Строительство [29]	Строительство зданий и сооружений
	Создание макета проектируемого здания
Медицина [27]	Создание моделей для предоперационного планирования

	Изготовление протезов
	Создание тканей и органов
Аэрокосмическая отрасль [30]	Создание двигателей космических кораблей
	Производство модульных спутников
Бытовая отрасль [27]	Печать одежды
	Создание макетов ювелирных изделий

### 1.2.2 Классификация 3D принтеров по методам печати

Существует большое количество методов 3D печати и каждый принтер использует только один из них. Основные методики 3D печати, описании технологии, область применения и используемые материалы приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Методы 3D печати

Метод	Технология	Используемые материалы	Область применения
Экструзионный [31]	Моделирование методом послойного направления (FDM или FFF). Данный метод представляет собой создание слоев за счет постепенной подачи рабочего материала в виде микрокапель или тонкой струи. Экструдер нагревается до температуры плавления используемого материала и происходит подача материала через сопло 3D принтера. Сам экструдер приходит в движение благодаря пошаговым двигателям или сервомоторам, которые обеспечивают позиционирование в трех плоскостях.	ABS, PLA, HIPS, PETG, SBS, FLEX, Watson, BFwood и т.д.	Данная технология применяется для быстрого прототипирования и быстрого производства. Таким образом можно создавать индивидуальные мелкосерийные изделия с высокой скоростью. Применяется для решения задач в челюстно – лицевой хирургии, стоматологии, ортопедии и других областях.

Продолжение таблицы 3

Метод	Технология	Используемые материалы	Область применения
<p>Проволочный [32]</p>	<p>Производство произвольных форм электронно-лучевой плавкой (EBF<sub>3</sub>) В методе применяются электронные пучки высокой мощности для последовательного наплавления материалов в форме металлической проволоки. (По своей сути он похож на первый метод, только в качестве материала используется металл и в камере, где производится печать необходима возможность поддержания вакуума).</p>	<p>Титан, алюминий, медь, нержавеющая сталь</p>	<p>Производство комплексных моделей с пониженным по сравнению с традиционными методами расходом материалов и практическим отсутствием необходимости механической обработки. Разработка технологии ведется на протяжении более чем десятилетия в сотрудничестве с другими исследовательскими центрами NASA, федеральными агентствами и частной аэрокосмической промышленностью США. NASA надеется использовать EBF<sub>3</sub> для производства металлических частей в условиях отсутствия гравитации.</p>

Продолжение таблицы 3

Метод	Технология	Используемые материалы	Область применения
Порошковый [33, 34, 35]	<p>Выборочное лазерное спекание (SLS)</p> <p>Технология основана на последовательном спекании слоев порошкового материала с помощью лазеров высокой мощности.</p>	<p>Порошкообразный нейлон или полистирол, керамика, стекло, металлы, включая сталь, титан, смеси сплавов, композиционных материалов.</p>	<p>Сфера применения 3D-печати методом селективного лазерного спекания обширна: детали силовых установок, авиастроение, машиностроение, космонавтика. В последнее время технология используется для создания предметов искусства и дизайна.</p>
	<p>Электронно – лучевая плавка (EBM)</p> <p>Для спекания вместо лазеров применяют электронные пучки.</p>	<p>Титановые сплавы</p>	<p>Данную технологию применяют для изготовления медицинских имплантов, а также для производства деталей реактивных и ракетных двигателей.</p>
	<p>Выборочное тепловое спекание (SHS)</p> <p>Технология основана на плавке слоев термопластического или металлического порошка с помощью теплового излучателя.</p>	<p>Термопластики, металлические и керамические порошки</p>	<p>Данная технология используется для создание архитектурных макетов, прототипировании, а также в образовательных целях для создания учебных моделей.</p>



Продолжение таблицы 3

Метод	Технология	Используемые материалы	Область применения
<p>Порошковый [36, 37]</p>	<p>Выборочная лазерная плавка (SLM) Создание объекта осуществляется не за счет спекания порошков, а за счет их плавки.</p>	<p>Нержавеющая сталь, инструментальная сталь, кобальт-хромовые сплавы, титан, алюминий, золото и др.</p>	<p>Технология выборочной лазерной плавки применяется для построения объектов сложной геометрической формы, содержащих тонкие стенки и пористые структуры. Особенно это полезно при создании имплантов с пористой поверхностью для повышения остеоинтеграции. Кроме того, SLM успешно применяется в аэрокосмической отрасли, позволяя создавать элементы конструкций, которые из-за своей сложности не могут быть изготовлены с помощью традиционных методов (фрезеровки, резки и т.д.)</p>
	<p>Прямое лазерное спекание металлов (DMLS) Технология аналогична SLS.</p>	<p>Нержавеющая сталь, кобальт – хромовые сплавы, титан и другие</p>	<p>Технология DMLS применяется для производства готовых изделий малого и среднего размера в различных отраслях, включая аэрокосмическую, стоматологическую, медицинскую и др.</p>

Продолжение таблицы 3

Метод	Технология	Используемые материалы	Область применения
Струйный [38]	<p>Струйная трехмерная печать (3DP)</p> <p>Технология состоит в том, что в качестве расходных материалов используют различные порошки, которые наносят тонкими слоями.</p> <p>Затем контуры модели вычерчиваются печатной головкой, наносящей связующий материал.</p>	<p>Гипс, пластики, металлические порошки (бронза, медь), песчаные и полимерные смеси</p>	<p>Прототипирование изделий, создание архитектурных макетов, создание пресс форм для литья пластмасс, изготовление валов, втулок и т.д.</p>
Ламинирование (устаревшая технология) [39]	<p>Изготовление объектов методом ламинирования (LOM)</p> <p>Технология заключается в выкраивании слоев модели из бумаги с помощью углекислотного лазера с одновременным ламинированием контуров для формирования готового изделия.</p>	<p>Бумага, металлическая фольга, пластиковая пленка</p>	<p>Прототипирование</p>
Полимеризация [40]	<p>Стереолитография (SLA)</p> <p>Технология основана на создание модели из жидких фотополимерных смол и последующего отверждения за счет облучения УФ лазером или другим схожим источником энергии.</p>	<p>Фотополимеры</p>	<p>Создание конструкторских и дизайнерских прототипов, восстановление объектов по данным КТ в медицине, изготовление микрооптики из прозрачных пластических материалов</p>

Продолжение таблицы 3

Метод	Технология	Используемые материалы	Область применения
Полимеризация [41]	Цифровая светодиодная проекция (DLP) Аналогичен предыдущему методу, но вместо ультрафиолетового лазера используют цифровые светодиодные проекторы.	Фотополимеры	Прототипирование, изготовление индивидуальных деталей, подарков, сувениров.

### 1.3 Болюсы для лучевой терапии

Болюсом в ЛТ называют некоторый объем тканеэквивалентного материала, размещаемый непосредственно на облучаемой поверхности тела пациента [42]. Основное его назначение – это изменение распределения ПД в тканях пациента.

Выполняться такое приспособление может из различных материалов. Для получения желаемого распределения ПД важен материал, из которого изготавливается болюс. Болюсы создают из различных тканеэквивалентных материалов, к которым относятся: силикагель [43], гидрогель [43], парафин [44], натуральный каучук [45] и другие. Стоит отметить, что выбор материала будет зависеть от многих фактов, начиная с желаемых характеристик болюса, заканчивая доступностью материала для конкретной клиники.

На рисунках 5 и 6 приведены болюсы из гидрогеля и полилактида (PLA) соответственно.

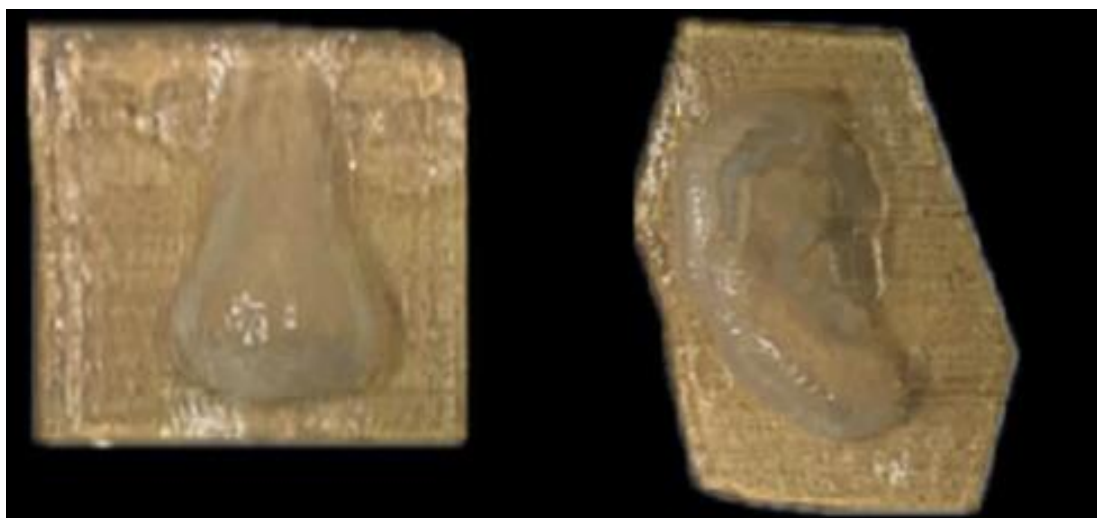


Рисунок 5 – Болюсы из гидрогеля [43]

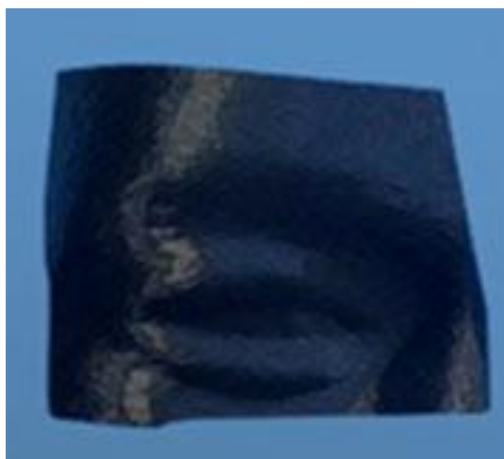


Рисунок 6 – Болюс из PLA [46]

Одна из поверхностей болюса должна повторять форму части тела, на которую будет накладываться болюс, а противоположная поверхность должна иметь такую форму, чтобы создать наиболее благоприятное распределение ПД в тканях. Пример изменения распределения ПД с помощью болюса приведен на рисунке 7.

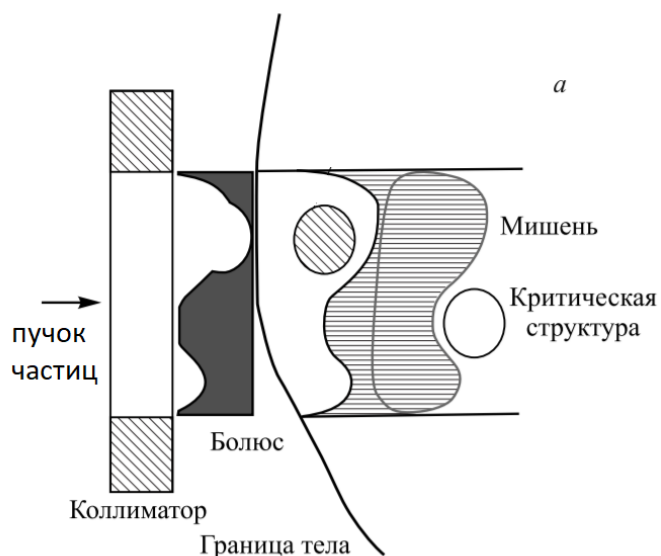


Рисунок 7 – Пример распределения ПД при использовании болюса [47]

В целом можно выделить две основные функции болюсов:

1. Улучшение распределения ПД для получения большей конформности с объемом опухоли и уменьшения облучения критических органов.

2. Уменьшение вероятности возникновения побочных эффектов ввиду использования более персонализированного болюса с максимальным значением ПД в ткани опухоли.

Создание болюса начинается с планирования курса ЛТ в системе планирования, на которой медицинский физик выделяет все критические структуры и злокачественное новообразование. Затем он осуществляет проектирование формы болюса с учетом необходимых требований. Как только болюс получен в виртуальном виде, необходимо создать его физическую копию.

На сегодняшний день существует несколько способов создания болюсов. К ним относятся: изготовление на сверлильно-фрезерном станке с ЧПУ [47], вручную/ в лаборатории с использованием физических и химических методов [44;48]. Недостатками таких методик являются трудоемкость процесса создания, длительность изготовления и высокая стоимость. К тому же при изготовлении болюса вручную не исключено влияние человеческого фактора, в связи с чем может произойти нарушение процедуры и процесс создания болюса придется начинать сначала.

#### **1.4 Фантомы для клинической дозиметрии**

Для проведения успешного курса ЛТ доза ИИ должна доставляться с высокой точностью. Поэтому перед проведением курса ЛТ специалисты могут моделировать процесс облучения с помощью дозиметрических фантомов [49]. Все фантомы выступают в роли модели и предназначены для проверки смоделированного курса ЛТ в системе планирования и предсказания конечного распределения ПД в теле пациента.

На сегодняшний день существует большое разнообразие фантомов, применяемых в КД. Выбор фантома зависит от многих факторов: от цели исследования, желаемых характеристик фантома, доступности того или иного фантома для больницы и других факторов.

Водный фантом представляет собой прозрачную кубическую емкость, которая заполняется водой, а внутрь помещается дозиметр. Использование воды, а не других жидкостей, обусловлено рекомендациями ICRU [50] в качестве среды для измерений ПД для большинства типов излучения. Преимуществом таких фантомов является возможность непрерывного изменения местоположения детектора в облучаемой среде. На рисунке 8 приведен внешний вид такого фантома.

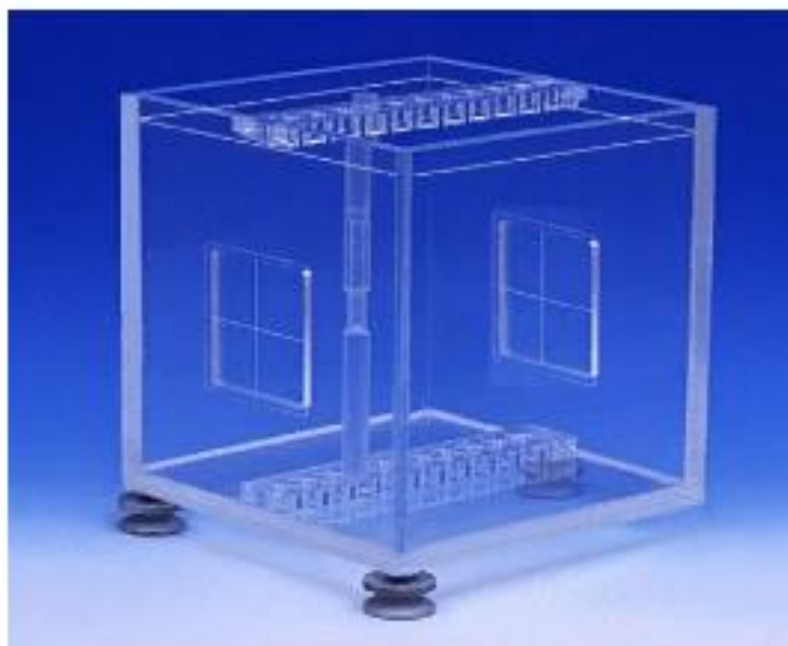


Рисунок 8 – Внешний вид водного фантома [51]

Недостатком такого фантома является слишком простая модель. Он совершенно не отражает многослойную и разнородную структуру человеческого организма, что будет приводить к различиям в распределении ПД в фантоме и в пациенте, проходящем курс ЛТ.

Другим материалом, из которого можно создавать фантомы является парафин. Парафиновым фантомам часто придают форму и размеры, близкие к форме и размерам облучаемой части тела человека (например, грудной клетки, тазобедренной части, головы, конечностей, шеи). Однако эти формы состоят из простых геометрических фигур. В таких фантомах для размещения детектора высверливают ряд отверстий, соответствующих размерам детектора. Все отверстия, за исключением того, в котором размещается

детектор, закрывают парафиновыми пробками [49]. Таким образом, достигается однородность облучаемой среды. Подобный парафиновый фантом значительно лучше позволяет воспроизвести взаимное расположение больного и пучка излучения. Пример такого фантома представлен на рисунке 9.

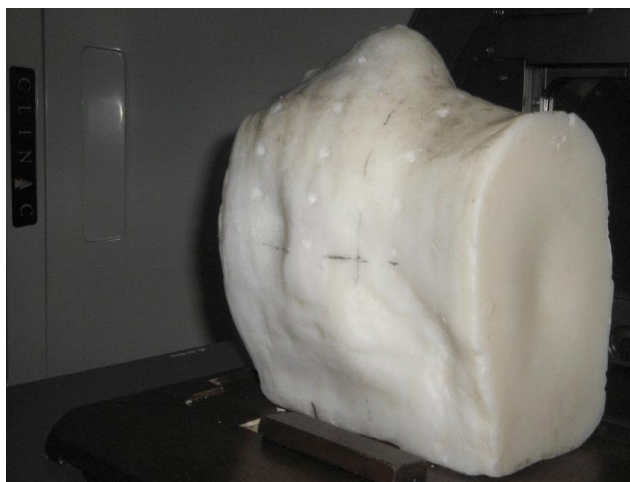


Рисунок 9 – Парафиновый фантом для имитации области головы и шеи [52]

Универсальные антропометрические фантомы, используемые для целей клинической дозиметрии, являются гетерогенными и лучше отражают разнородность человеческого организма, но они не всегда анатомически корректны и представляют человека со стандартным телосложением [53]. Такие фантомы часто ограничены в учете патологических особенностей пациентов, что может приводить к серьезным погрешностям при планировании диагностики или лечения.

### **1.5 Тканеэквивалентные материалы**

Тканеэквивалентность – это характеристика материала, определяющая схожесть его с тканями человека по плотности и оценивающая способность имитировать процессы взаимодействия ИИ с тканями по коэффициенту массового ослабления.

Тканеэквивалентность является одним из важнейших показателей материалов, из которых создаются фантомы и болусы. Это может быть связано с рядом причин:



1. Способ взаимодействия излучения с веществом определяется его элементарным составом и энергией излучения. Поэтому, чтобы избежать появления нежелательных эффектов и максимально соответствовать реальному организму, материалы, применяемые для фантомов и болюсов, должны иметь максимальный показатель тканеэквивалентности;

2. Это позволит упростить расчет в распределения ПД, как вручную, так и с помощью систем планирования.

Поиск тканеэквивалентных материалов остается актуальной задачей клинической дозиметрии. Связано это с большим количеством различных тканей, из которых состоит человек. Для имитации костной ткани можно использовать более 6 различных материалов [54]. Аналогичная ситуация справедлива и для остальных тканей и органов человека.

Соответственно поиск тканеэквивалентных материалов является крайне актуальной проблемой и не имеет единого верного решения.

## **1.6 Применение аддитивных технологий в лучевой терапии и клинической дозиметрии**

Существует несколько основных возможных направлений использования 3D печати в лучевой терапии: изготовление болюсов, фантомов и аппликаторов. Другим способом использования 3D печати можно выделить изготовление фиксаторов, чтобы пациент оставался неподвижным на протяжении периода облучения.

### **1.6.1 Болюсы, созданные с помощью 3D печати**

Крайне перспективным способом изготовления болюсов является использование аддитивных технологий или, другими словами, 3D печати [55]. Это позволит создавать болюсы до микрон подходящие к поверхности тела пациента, тем самым снизив влияние воздушных зазоров. Другим преимуществом является время создания болюса, которое может составлять от 1 до 14 часов, что позволит пациенту начать проходить разработанный курс

ЛТ на следующий день после его утверждения. Нельзя не отметить низкие стоимостные затраты. Недостатком данного метода является ограниченный набор материалов, поскольку не каждый материал, применяемые в 3D печати является тканезквивалентным. Но с учетом постоянного расширения банка материалов для печати этот недостаток может быть устранен в течение нескольких лет. Сравнение различных методов изготовления болюсов приведено в таблице 4.

Таблица 4 – Методы изготовления болюсов

Метод создания болюса	Положительные стороны	Отрицательные стороны
Сверлильно – фрезерный станок	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая точность</li> <li>• Учет физиологических особенностей пациентов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая стоимость оборудования и необходимость квалифицированного специалиста</li> <li>• Ограниченный спектр материалов</li> </ul>
Вручную/ в лаборатории с использованием физических и химических методов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большое количество возможных материалов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Влияние человеческого фактора</li> <li>• Длительный процесс изготовления (порядка нескольких суток)</li> </ul>

3D печать	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая точность</li> <li>• Малое время создания болюса</li> <li>• Низкая стоимость готового изделия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограниченный спектр материалов</li> </ul>
-----------	--	--

Процесс создания болюса с помощью 3D печати включается в себя 8 этапов, представленных на рисунке 10. Этого достаточно, чтобы создать болюс, обеспечивающий нужное распределение ПД.



Рисунок 10 – Этапы создания болюса

1. Получение снимков для планирования курса в СПЛТ

Данный этап заключается в том, что пациент подтверждает наличие опухоли и проходит процедуры, позволяющие определить ее размеры и

точную локализацию. Для этого могут использоваться следующие виды анализа: КТ, МРТ, ОФЭКТ и ПЭТ.

2. Разработка курса лечения с учетом его оптимизации путем добавления болюса

Разработка курса лечения заключается в выборе способа лечения. При выборе лучевой терапии курс может быть оптимизирован путем изменения распределения ПД с помощью болюса. Использовать болюс для изменения распределения ПД лучше всего при планировании курса в СПЛТ, потому что расчёт курса вручную займет много времени и высока вероятность допустить ошибку.

3. Перенос модели болюса из формата DICOM в формат программ для 3D моделирования

После разработки курса необходимо перенести модель болюса из формата DICOM в формат, поддерживаемый программами для 3D моделирования, потому что выполнить 4 этап там максимально удобно.

4. Исправление дефектов и подготовка болюса к печати

Исправление дефектов необходимо потому, что болюс может не совсем корректно перенестись из одного формата в другой, а также может потребоваться создание опор для корректной печати модели. Также можно сгладить углы, обеспечив лучшее прилегание болюса к поверхности тела пациента.

5. Печать болюса на принтере и выполнение постобработки

После обработки модели осуществляется печать на 3D принтере. Постобработка необходимо в случае, если для печати модели задействовались опоры. Их можно удалить, как механическим путем, так и химическим.

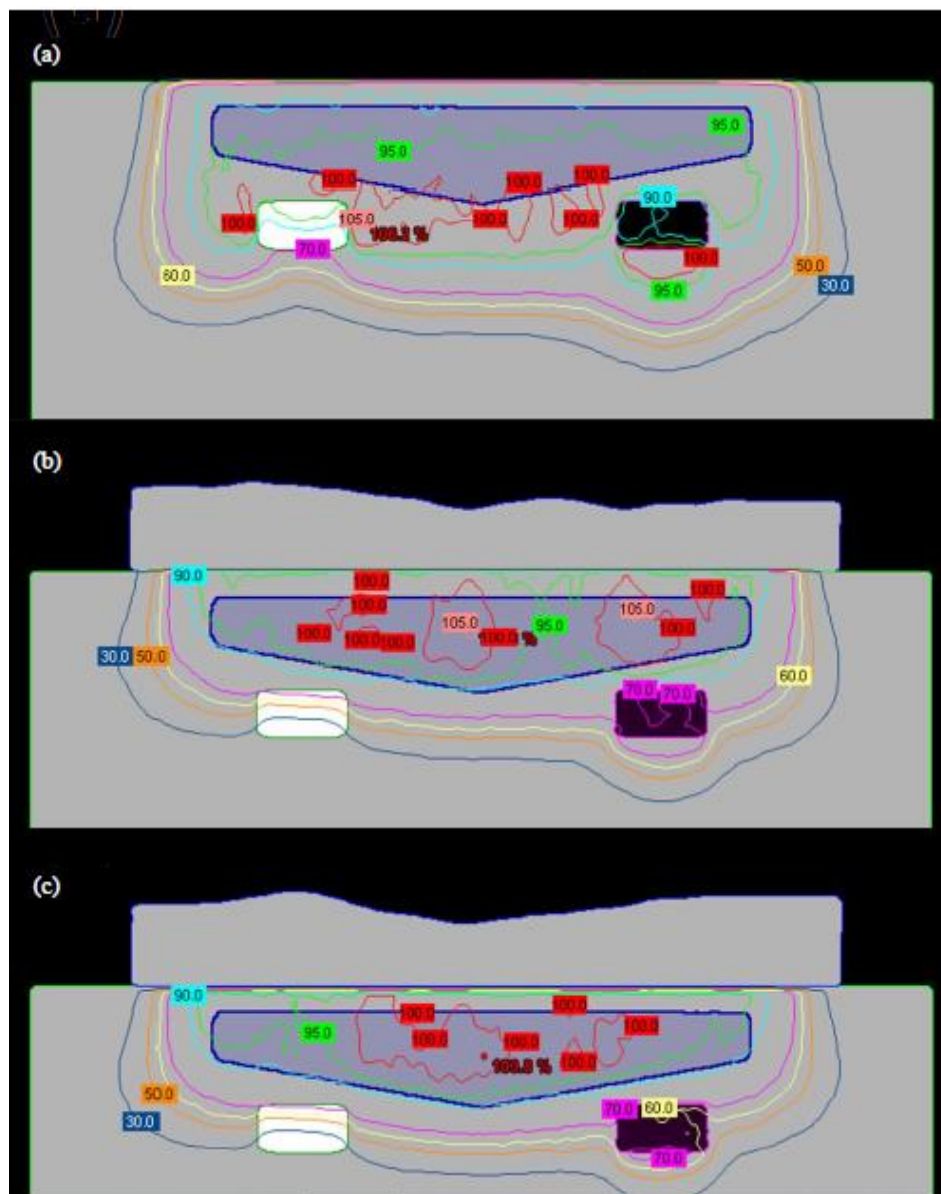
6. Повторное прохождение процедуры получения снимков для планирования курса

Данный этап осуществляется пациентом с наложенным на него болюсом. Это позволяет подтвердить расчет распределения ПД, сделанный на 2 этапе.

7. Подтверждение курса лечения с болусом

8. Прохождение курса лучевой терапии

Эффективность болусов, созданных с помощью 3D печати, подтверждается рядом исследований. Так в статье [56], исследователи показали, что с помощью специального алгоритма создания болуса и системы планирования терапии “Eclipse” возможно создать болус, позволяющий существенно улучшить распределение дозы, что показано на рисунке 11.



а – когда водный фантом облучался электронами с энергией 12 МэВ без болуса

б – через одну итерацию болусной оптимизации

с – через две итерации болусной оптимизации

Рисунок 11 – Распределение ПД [56]

В работе [57] осуществлялось сравнение болуса, созданного с помощью 3D печати и Superflab болус (Superflab Bolus Material представляет собой синтетический масляный гель. Он основан на виниловом пластике, содержащем большое количество диизодецилфталата. Он содержит только материалы, одобренные FDA для контакта с человеком). По результатам проведенной работы авторы сделали вывод, что персонализированный болус, изготовленный на 3D-принтере, потенциально может заменить и улучшить имеющиеся в продаже болусы, созданные традиционными методами. Болусы, созданные с 3D печатью, могут преодолеть некоторые недостатки используемых в настоящее время коммерчески доступных болусов.

Основываясь на всем вышесказанном, можно сделать вывод, что использование 3D печати является крайне перспективным методом создания болусов и позволит существенно повысить эффективность применения лучевой терапии.

#### 1.6.2 3D печать в клинической дозиметрии

Как было сказано в главе 1.1.3, КД является одной из важнейших составляющих медицинской радиологии. С ее помощью осуществляется калибровка ускорительной техники, а также проверка разработанных курсов ЛТ. Однако для проведения корректных измерений желательно использовать тканеэквивалентные материалы.

В исследовании [58] научная группа провела эксперименты по определению тканеэквивалентности девяти материалов, применяемых для 3D печати по технологии FDM, по массовому коэффициенту ослабления и массовой плотности, используемых пластиков, сравнивая их с основными органами человека. По результатам данной работы были сделаны выводы, что материал для печати 3D Wood в значительной степени подходит для имитации мягких тканей человека, таких как молочная железа, мозг, яички, почки, щитовидная железа, а материал TPU подходит для имитации линз глаза, сердца, печени и кожи с точки зрения их элементного состава, физической

плотности, и массового коэффициента ослабления. Другие материалы показали хорошее согласие с тканями человека только с точки зрения массовых коэффициентов ослабления, но не с точки зрения массовой плотности, тогда как обе эти две величины учитываются при выборе фантомного материала [59]. Преимущества использования этих материалов в том, что все они недороги и коммерчески доступны

В рамках данной тематике требуется проводить широкие фундаментальные и прикладные исследования по изучению существующих и разрабатываемых материалов аддитивных технологий. Перспективным направлением в данной области является разработка тканезквивалентного материала, который можно будет использовать в 3D печати, для имитации того или иного органа.

### 1.6.3 3D печать в аппликационной терапии

Аппликационная лучевая терапия — лечение с помощью  $\alpha$  -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -активных препаратов, расположенных на специальных аппликаторах, которые удерживают радиоактивные источники в определенном месте и на необходимом расстоянии от поверхности тела [60]. В клинической радиологии под аппликационной терапией понимают все процедуры, при которых радиоактивные препараты размещают на поверхности тела больного. При использовании  $\alpha$  – и  $\beta$  – источников применяют гибкие аппликаторы, которые могут моделировать по форме облучаемый участок. Если же применяют гамма-препараты, то их укладывают на предварительно изготовленный из пластмассы муляж, прикрепляемый к облучаемой области тела [61].

Применение 3D печати для изготовления аппликаторов для данного вида ЛТ является очень удобным способом. Это позволит получить идеально прилегающий к поверхности тела пациента аппликатор, в котором будут находиться отверстия или области для помещения в них ИИИ.

Так в исследовании [62] проводилось сравнение в денежных затратах между ручным методом изготовления аппликатора и применением для этой

цели технологии 3D печати. В результатах исследования, сказано, что применение 3D принтера позволило сократить время на создание аппликатора, а также снизить стоимостные затраты. Помимо этого, был снижен дискомфорт пациента при использовании аппликатора, созданного на 3D принтере, что также является важным показателем необходимым для массового использования подобной методики. Однако, авторы отмечают, что перед клиническим внедрением данной технологии, необходимо дальнейшие исследования по дозиметрическому контролю и характеристикам, используемых в печати материалов.

#### 1.6.4 Фантомы, созданные с помощью 3D печати

Учитывая возрастающий интерес к применению технологии 3D печати в различных сферах человеческой деятельности, нельзя не отметить возможность использования данного метода создания объектов для изготовления фантомов. Для создания качественного фантома необходимо использовать тканеэквивалентные пластики.

Положительными сторонами такого подхода будет сокращение времени на создание фантома и полное соответствие физиологическим особенностям пациента. Сравнительная таблица 5 с преимуществами и недостатками фантомов из главы 1.3 и изготовленных с помощью 3D печати приведена ниже.

Таблица 5 – Сравнение различных фантомов

Вид фантома	Преимущества	Недостатки
Водный фантом	Возможность измерения ПД в любой точке фантома	Простая модель, не отражающая многослойную структуру
	Простой в использовании	



	Универсальность	человеческого организма
Парафиновый фантом	Удобно моделировать облучение, поскольку можно обеспечить расположение фантома относительно ИИИ, как для пациента	Простая модель, не отражающая многослойную структуру человеческого организма

Продолжение таблицы 5

Вид фантома	Преимущества	Недостатки
Универсальные антропометрические фантомы	Могут имитировать гетерогенные среды организма	Часто представляют человека со стандартным телосложением и не позволяют полностью учитывать физиологические особенности организма
	Универсальность	
Фантомы, созданные с помощью 3D печати	Позволяют учесть физиологические особенности пациента при создании фантома	Ограниченный перечень материалов для печати

	Высокая скорость изготовления	
	Возможность измерения ПД в интересующем специалиста месте	
	Могут имитировать многослойную структуру организма	

По вопросу возможности использования фантомов, с помощью технологии 3D печати имеется ряд научных работ. В исследовании [63] производилось сравнение антропоморфного фантома пациента и фантома, созданного с помощью 3D печати. По результатам исследования было показано, что средняя процентная разница от предписанной дозы составила  $1,9 \% \pm 2,8 \%$  у антропоморфного фантома и  $-0,1 \% \pm 4,9 \%$  у фантома, изготовленного на 3D-принтере. Это является хорошим результатом и доказывает возможность применения таких фантомов для целей клинической дозиметрии.

В другом исследовании [64] создан фантом части головы и шеи с использованием 3D принтера. Внешний вид фантома приведен на рисунке 12. В качестве печатного материала использовался полилактид (PLA), а кости были воспроизведены с помощью заполнения гипсом воздушных зазоров, специально созданных в модели. Это позволило добиться хорошего соответствия между рентгеновской плотностью пациента и фантома. Соответствие рентгеновской компьютерной томографии пациента и фантома

составило 96,1 %. В рамках данного исследования нужно выделить проблему имитация жидких сред и костных структур человеческого организма, которые совместно с моделями, созданным на 3D принтере, позволит максимально приблизиться к свойствам биологической ткани.

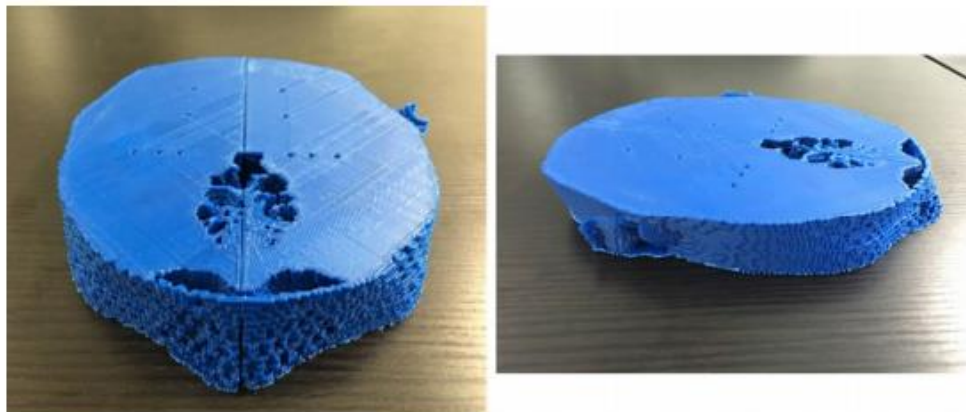


Рисунок 12 – Внешний вид фантома, созданного с помощью 3D печати [64]

Изготовление персонализированных фантомов не только позволит повысить качество ЛТ за счет калибровки ИИИ, но имеет и экономическую выгоду. В исследовании [65] указывается, что на изготовление фантома, с помощью 3D печати, было затрачено 15500\$, в то время как создание антропометрического фантома с помощью традиционных методов может стоить более 20000\$, а создание персонализированных фантомов еще дороже.

Таким образом можно сделать вывод, что использование 3D печати для создания тканеэквивалентных фантомов является очень перспективным направлением и нуждается в дальнейших исследованиях в данной области. Использование 3D технологии для изготовления фантомов позволит существенно повысить качество услуг, связанных с лечением и диагностикой патологических заболеваний.

## 1.7 Выводы по Главе 1

В главе 1 были описаны важные аспекты необходимые для лечения злокачественных новообразований. Все используемые технологии не являются идеальными и имеют недостатки, которые необходимо совершенствовать.

Одним из возможных путей повышения качества ЛТ является применение болусов и аппликаторов, созданных с помощью 3D печати. Такой подход к их изготовлению позволит снизить стоимость и добиться оптимального распределения ПД в ткани, следовательно, возможно уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов терапии и повысить вероятность достижения терапевтического эффекта.

Для клинической дозиметрии возможно создание персонализированных фантомов, которые способны отражать гетерогенность человеческого организма, что позволит более точно моделировать процесс облучения пациента. Благодаря этому можно протестировать разработанный в СПЛТ курс и внести корректировки при необходимости.

Все описанные выше способы применения 3D печати позволят еще больше персонализировать медицину в рамках данного вопроса, что является несомненным преимуществом.

## 2 Выбор материалов и методов исследования

### 2.1 3D принтер

Для печати опытных образцов использовался 3D принтер Creality 3D CR – 10S, имеющий следующие характеристики:

1. Область печати – 300x300x400 мм.
2. Температура экструдера до 265 °С.
3. Температура стола до 125 °С.
4. Технология печати – FDM.
5. Толщина слоя от 100 мкм.
6. Диаметр нити 1,75 мм.

Внешний вид принтера приведен на рисунке 13.

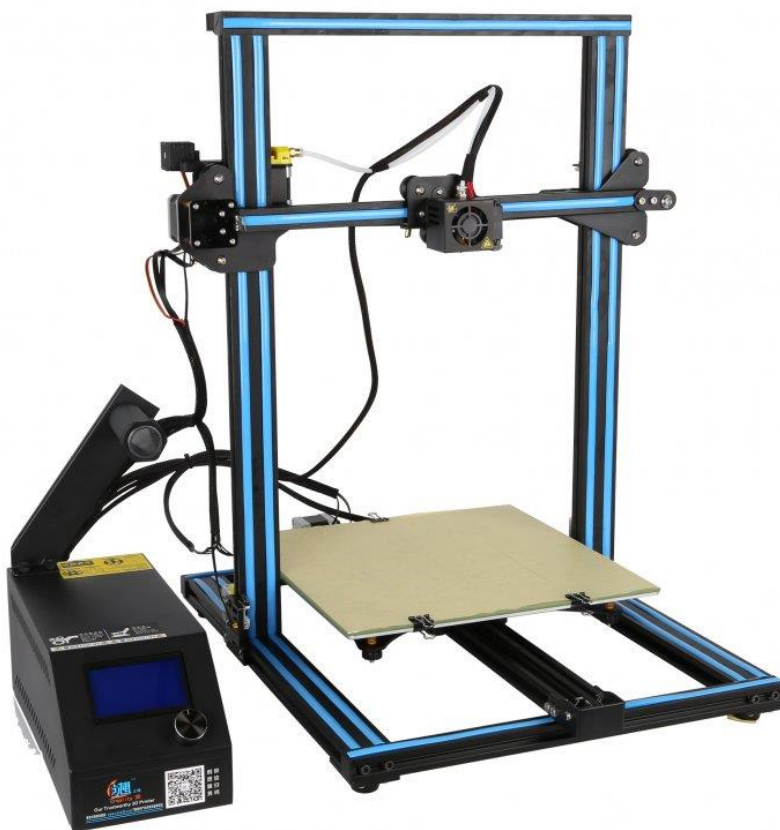


Рисунок 13 – Внешний вид принтера Creality 3D CR – 10S [66]

## 2.2 Пластики

На сегодняшний день на рынке имеется огромный выбор различных пластиков, поэтому выбор осуществлялся на основании стоимости пластика и характеристик принтера, необходимых для работы с ним.

Для проведения исследования была выбрана линейка коммерчески доступных пластиков, которые могут использоваться на 3D принтере, описанном в главе 2.1. К ним относятся: 1) Polylactic Acid (PLA) фирмы REC; 2) Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS) + Optimized фирмы eSUN; 3) High Impact Polystyrene (HIPS) GEO фирмы PrintProduct; 4) Polyethylene terephthalate (PET) – Gun фирмы PrintProduct. Внешний вид пластиков приведен на рисунках 14 - 17.



Рисунок 14 – Внешний вид пластика PET – Gun





Рисунок 15 – Внешний вид пластика PLA



Рисунок 16 – Внешний вид пластика HIPS GEO



Рисунок 17 – Внешний вид пластика ABS+

### 2.3 ПО для 3D печати

Для создания опытных образцов использовалось ПО для создания 3D моделей Freecad, а также программа – слайсер Cura, предназначенная для перевода формата 3D модели (stl) в формат необходимый для 3D печати (gcode).

### 2.4 SEM – EDS

Для расчета массового коэффициента ослабления необходимо определить химический состав пластиков. Чтобы определить процентное содержание каждого элемента по массе в 4-ех выбранных пластиках использовался метод энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии на базе сканирующей электронной микроскопии (SEM – EDS). После этого результаты были введены в интерактивное программное обеспечение базы данных XCOM по фотонным сечениям [67] для вычисления массового



коэффициента ослабления для каждого материала в диапазоне энергий, используемых в диагностических рентгеновских установках, от 10 до 150 кэВ. После этого результаты были сравнены со значениями, вычисленными в том же программном обеспечении для органов. Химический состав тканей был взят из отчета ICRU №. 44 [59].

Внешний вид установки для определения химического состава приведен на рисунке 18.



Рисунок 18 – Установка SEM – EDS

### **3 Исследование тканеэквивалентности пластиков**

Практическая часть данной работы заключается в исследовании тканеэквивалентности четырех пластиков, перечисленных в главе 2.2, с помощью расчетов.

По полученным результатам можно сделать первичный вывод о тканеэквивалентности предложенных материалов и оценить их возможность для имитации тех или иных тканей человека в КД.

#### **3.1 План эксперимента**

1. Подготовка образцов для проведения исследования методом SEM – EDS.

1.1 Создание прямоугольного параллелепипеда со сторонами 15x15x10 мм в программе для моделирования FreeCAD и экспорт модели в формат stl.

1.2 Подготовка моделей к печати в программе Cura.

1.2.1 Выбор температуры экструдера и подложки для каждого из пластиков.

1.2.2 Выбор скорости печати и высота слоя.

1.2.3 Экспорт полученных моделей в формат gcode.

1.3 Печать моделей на 3D принтере.

1.4 Проведение анализа элементного состава методом SEM – EDS.

1.5 Определение массового коэффициента ослабления с помощью базы данных XCOM.

1.6 Анализ результатов.

1.6.1 Сравнение элементного состава.

1.6.2 Сравнение массовых коэффициентов ослабления.

1.6.3 Заключение.

### 3.2 Проведение эксперимента

После создания моделей в программе Freecad и подготовки их к печати в программе Cura, были получены кубические образцы из 4 разных пластиков. Внешний вид полученных моделей приведен на рисунке 19.

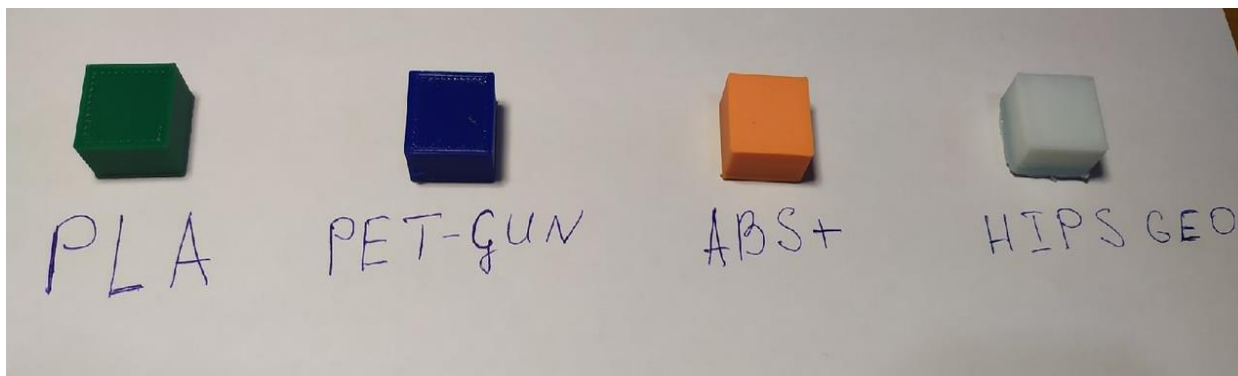


Рисунок 19 – Внешний вид образцов

После этого был проведен анализ для определения химического состава методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Исследование проводилось на базе Уральского федерального университета имени первого Президента России Б. Н. Ельцина в физико-технологическом институте. Полученные результаты представлены в главе 3.3.

### 3.3 Обработка результатов исследования

По результатам исследования и анализу отчета ICRU №44 [59] были получены химические составы пластиков и тканей. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Химический состав пластиков и органов в %

Химический элемент	PLA	Печень	Молочная железа	Почка	Кожа	ABS [58]	PETG [58]
H	-	10,60	10,30	10,20	10,00	-	-
C	46,32	33,20	13,20	13,90	20,40	92,44	70,45
N	-	3,00	3,00	3,00	4,20	-	-
O	38,08	52,70	72,40	71,60	64,50	5,68	29,33
Na	-	0,10	0,20	0,20	0,20	1,79	0,07
Si	1,80	-	-	-	-	-	-
P	-	0,10	0,20	0,30	0,10	-	-
S	0,4	0,20	0,20	0,30	0,20	0,09	0,15
Cl	2,5	0,10	0,20	0,20	0,30	-	-
K	0,40	-	0,20	0,30	0,10	-	-
Ca	3,40	-	0,10	-	-	-	-
Fe	0,80	-	-	-	-	-	-
Cu	0,70	-	-	-	-	-	-
Zn	0,60	-	-	-	-	-	-
Sr	0,20	-	-	-	-	-	-
I	-	-	-	-	-	-	-
Ba	4,60	-	-	-	-	-	-

После этого был произведен расчет массовых коэффициентов ослабления для энергий от 10 до 150 кэВ для фотонного излучения в программном обеспечении NIST XCOM по фотонным сечениям. Общие коэффициенты ослабления для соединений или смесей рассчитывают в виде сумм соответствующих величин для атомных составляющих. Весовые коэффициенты, то есть массовые доли компонентов, рассчитываются в XCOM из химической формулы, которую вводит пользователь. Результаты расчетов массовых коэффициентов ослабления для пластиков и органов приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Массовые коэффициенты ослабления для органов, пластиков и воды, см<sup>2</sup>/г

МэВ	PLA	Печень	Молочная железа	Почка	Кожа	ABS	PETG	Вода [68]
0,010	22,100	5,402	4,313	5,357	4,948	2,856	3,504	5,329
0,015	7,318	1,706	1,383	1,692	1,570	0,949	1,134	1,673
0,020	3,474	0,826	0,690	0,820	0,768	0,501	0,577	0,8096
0,030	1,225	0,380	0,340	0,378	0,363	0,273	0,295	0,3756
0,040	1,556	0,269	0,253	0,269	0,262	0,215	0,224	0,2683
0,050	0,931	0,227	0,218	0,226	0,223	0,191	0,195	0,2269
0,060	0,627	0,205	0,200	0,205	0,203	0,177	0,180	0,2059
0,080	0,365	0,182	0,180	0,182	0,181	0,162	0,163	0,1837
0,100	0,261	0,169	0,168	0,169	0,169	0,152	0,153	0,1707
0,150	0,170	0,149	0,149	0,149	0,149	0,135	0,135	0,1505

По данным этой таблицы были построены кривые ослабления для двух пластиков, показавших наилучшее соответствие по массовому коэффициенту с выбранными органами, приведенные на рисунке 20 и 21.

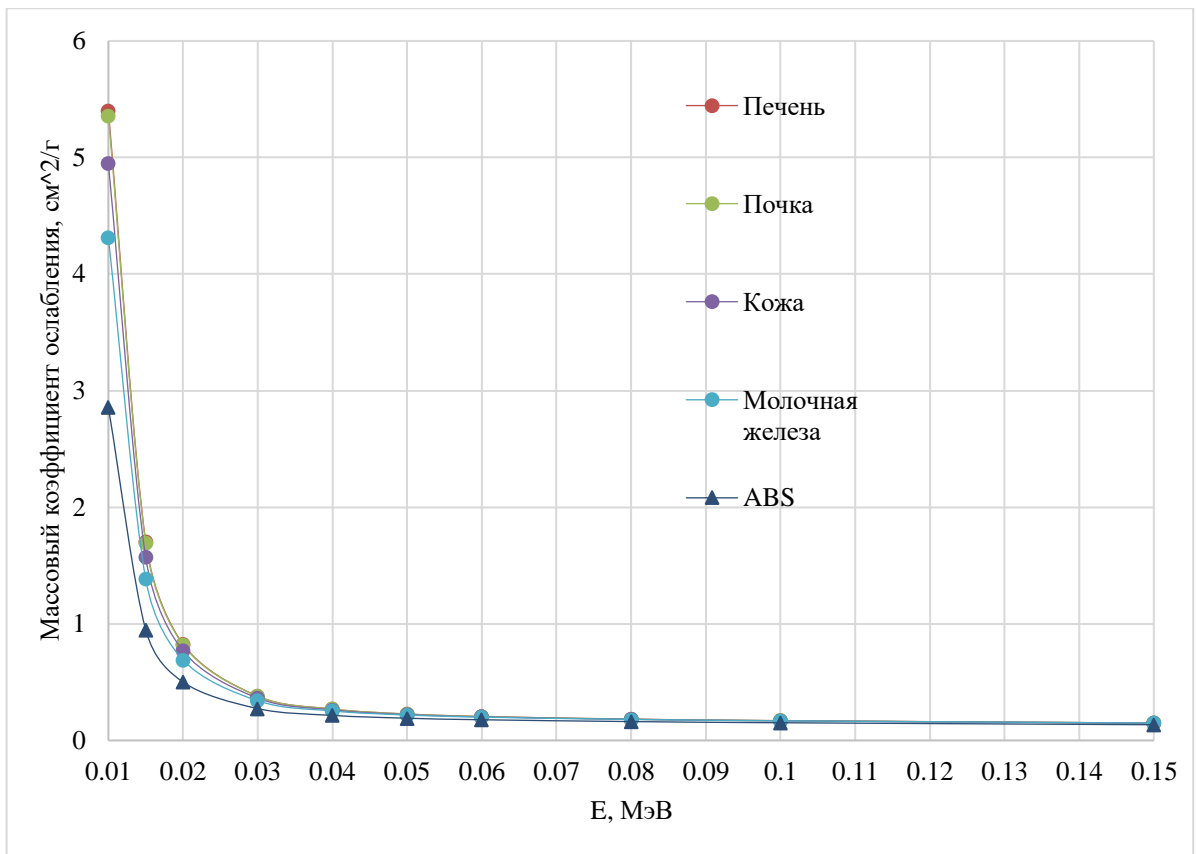


Рисунок 20 – Зависимость массового коэффициента ослабления для ABS пластика

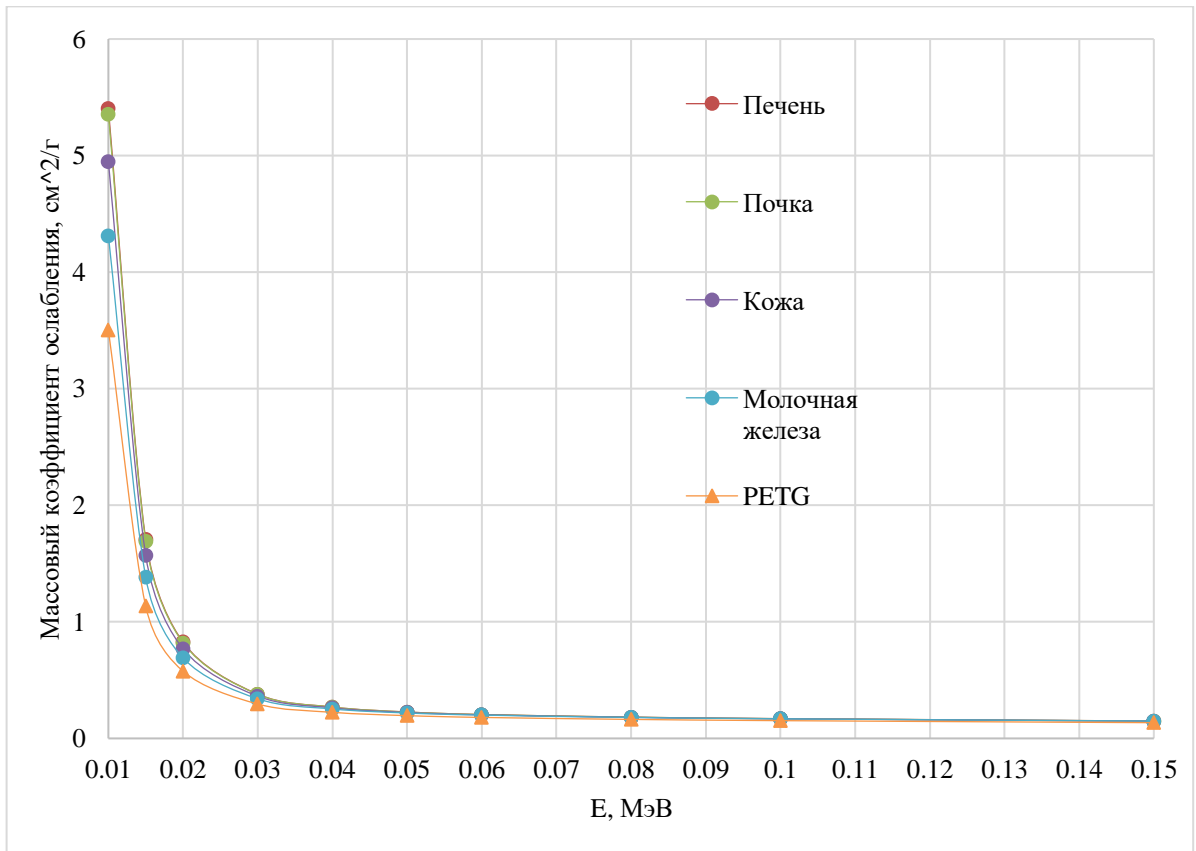


Рисунок 21 – Зависимость массового коэффициента ослабления для PETG пластика

По данным графикам видно, что наиболее существенное расхождение в массовом коэффициенте поглощения наблюдается в области низких энергий (до 30 кэВ). Это может быть связано с различием в химическом составе. В составе тканей имеются элементы с высоким  $Z$ , что обуславливает большее количество электронов для взаимодействия, следовательно, их коэффициент ослабления выше в области малых энергий.

Далее были вычислены отношения массовых коэффициентов ослабления пластик/орган и вода/орган для каждой энергии и найдено среднее значение. Результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Среднее значение отношений пластик/орган и вода/орган

	Печень	Молочная железа	Почка	Кожа
ABS	0,760±0,147	0,819±0,095	0,762±0,145	0,784±0,128
PETG	0,806±0,102	0,874±0,038	0,808±0,099	0,833±0,079
PLA	3,344±1,443	3,733±1,732	3,357±1,452	3,495±1,547
Вода	0,996±0,011	1,090±0,086	0,999±0,008	1,033±0,024

Согласно таблице 6, можно сделать вывод, что химический состав пластиков отличается от химического состава органов, но преобладающими элементами для обеих групп являются углерод и кислород.

По результатам, полученным в таблице 8, видно, что наиболее подходящим материалом для имитации выбранных органов является PETG, но он все еще не позволяет получить настолько близкие показатели массового коэффициента ослабления, как вода. PLA же совершенно не подходит для имитации представленных органов, что расходится с результатами, показанными в статье [58]. Это может быть связано с различием в использованном оборудовании, разным диапазоном чувствительности

прибора или различием в химическом составе PLA пластика, выпускаемого разными фирмами.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатом данной выпускной квалификационной работы является изучение возможности использования 3D печати в ЛТ и КД. На основании литературного анализа было выделено три основных направления использования 3D печати: 1) изготовление фантомов; 2) изготовление аппликаторов; 3) изготовление болусов. Создание объектов выбранным способом позволит еще больше персонализировать подход к каждому пациенту и повысить вероятность успешного прохождения курса ЛТ.

По результатам практической части были получены навыки по работе с 3D принтером, программами для 3D моделирования и программном обеспечением для расчета массовых коэффициентов ослабления фотонного излучения. Также произошло ознакомление с определением химического состава вещества методом SEM – EDS. Основная часть практической работы заключалась в исследовании тканеэквивалентности 4 пластиков путем сравнения массовых коэффициентов ослабления, рассчитанных на основе химического состава, с массовыми коэффициентами ослабления органов. По полученным результатам можно сделать вывод, что наиболее тканеэквивалентным материалом из рассмотренных является PETG.

Поскольку количество материалов для 3D печати очень разнообразно, то необходимо проведение дальнейших исследований в рамках данного вопроса. В качестве материалов для исследования стоит рассматривать не только пластики, но и фотополимерные смолы.

Таким образом на основании проведенного анализа можно сделать вывод, что применение 3D печати в ЛТ и КД позволит сделать данные отрасли более персонализированными, сократит финансовые расходы и повысить качество лечения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Онкология - Википедия [Электронный ресурс] // Wikipedia. URL : <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F> (дата обращения 16.03.2020).
- 2 Dagenais G. R. et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – No. 10226. – P. 785-794.
- 3 Хирургические методы лечения в онкологии [Электронный ресурс] // F – med. URL : [http://www.f-med.ru/Cancer/onkol\\_oper.php](http://www.f-med.ru/Cancer/onkol_oper.php) (дата обращения 24.04.2020).
- 4 Химиотерапия злокачественных новообразований [Электронный ресурс] // Wikipedia. URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F\\_%D0%B7%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85\\_%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B9](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F_%D0%B7%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85_%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B9) (дата обращения 24.04.2020).
- 5 Лучевая терапия при лечении онкологических заболеваний [Электронный ресурс] // kitemedical. URL: [https://www.kitemedical.ru/medication/oncology/radiation\\_therapy](https://www.kitemedical.ru/medication/oncology/radiation_therapy) (дата обращения 24.04.2020).
- 6 Клинические рекомендации по конформной лучевой терапии / В.П Белова., И.В Глеков., В.А Григоренко., Н.А Сусулева., А.В Яркина., Москва, 2014

- 7     Терапевтическая радиология [Электронный ресурс] // rosmedlib. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446584.html> (дата обращения 18.05.2020).
- 8     Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М. Медицинская радиология. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 1986. – 366 с.
- 9     Лучевая терапия рака: виды, показания и принципы действия [Электронный ресурс] // medbe. URL: <https://medbe.ru/news/novosti-v-onkologii/luchevaya-terapiya-raka-vidy-pokazaniya-i-printsipy-deystviya/> (дата обращения 24.04.2020).
- 10    Брахитерапия [Электронный ресурс] // Wikipedia. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Брахитерапия> (дата обращения 24.04.2020).
- 11    Лучевая терапия в сочетании с другими методами специального лечения [Электронный ресурс] // medbe. URL: <https://medbe.ru/materials/obshchee-v-onkologii/luchevaya-terapiya-v-sochetanii-s-drugimi-metodami-spetsialnogo-lecheniya/> (дата обращения 24.04.2020).
- 12    Технологическое обеспечение лучевой терапии [Электронный ресурс] // studopedia. URL: [https://studopedia.su/13\\_141590\\_distantсионные\\_методы\\_лучевой\\_терапии.html](https://studopedia.su/13_141590_distantсионные_методы_лучевой_терапии.html) (дата обращения 24.04.2020).
- 13    ГОСТ Р МЭК 62083-2013 [Электронный ресурс] // docs.sntd. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200107110> (дата обращения 24.04.2020).
- 14    Физические основы лучевой терапии [Электронный ресурс] // VMEDE. URL: [http://vmede.org/sait/?id=Onkilogiya\\_trufanov\\_2010&menu=Onkilogiya\\_trufanov\\_2010&page=4](http://vmede.org/sait/?id=Onkilogiya_trufanov_2010&menu=Onkilogiya_trufanov_2010&page=4) (дата обращения 24.04.2020).
- 15    Ионизационная камера [Электронный ресурс] // bigenc. URL: <https://bigenc.ru/physics/text/2017684> (дата обращения 24.04.2020).
- 16    Сцинтиляционный детектор [Электронный ресурс] // dic.academic. URL: [https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc\\_physics/4863/СЦИНТИЛЛЯЦИОННЫЙ](https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_physics/4863/СЦИНТИЛЛЯЦИОННЫЙ) (дата обращения 24.04.2020).

17 Антонова В.С., Осовская И.И. Аддитивные технологии: учебное пособие ВШТЭ СПбГУПТД. СПб., 2017.-30 с.

18 Аддитивное производство и 3D печать [Электронный ресурс] // blog.iqb. URL: <https://blog.iqb.ru/additive-manufacturing-basics/> (дата обращения 24.04.2020).

19 Строим дом с помощью 3D-принтера [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: <https://3dtoday.ru/blogs/news3dtoday/building-house-using-3d-printer-a-review-of-the-companies-and-prospect/> (дата обращения 24.04.2020).

20 Компания Apis Cor возвела 3D-печатный дом в Ступине [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: <https://3dtoday.ru/blogs/news3dtoday/the-company-apis-cor-built-a-3dprinted-house-in-stupino/> (дата обращения 24.04.2020).

21 Успешный “космический” опыт 3D печати [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: <https://3dtoday.ru/blogs/3dmall/successful-cosmic-experience-of-3d-printing-> (дата обращения 24.04.2020).

22 Что могут 3D-принтеры | feat. Дмитрий Побединский [Электронный ресурс] // YouTube. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=Imv07BDgWYw> (дата обращения 24.04.2020).

23 Noor N. et al. Tissue Engineering: 3D Printing of Personalized Thick and Perfusable Cardiac Patches and Hearts (Adv. Sci. 11/2019) // Advanced Science. – 2019. – Vol. 6. – No. 11. – P. 1970066.

24 Varkey M. et al. Skin bioprinting: the future of burn wound reconstruction? // Burns & trauma. – 2019. – Vol. 7. – No. 1. – P. s41038-019-0142-7.

25 Лаборатория 3d.fab напечатала на 3d-принтере “живую повязку” [Электронный ресурс] // 3dpulse. URL: <https://www.3dpulse.ru/news/3d-bi-opечат/laboratoriya-3dfab-napechatala-na-3d-printere-zhivuyu-povyazku/> (дата обращения 24.04.2020).

26 Harlequin Covers [Электронный ресурс] // openbionics. URL: <https://www.shop.openbionics.com/products/harlequin-covers> (дата обращения 24.04.2020).

27 Сферы применения 3D печати [Электронный ресурс] // orgprint. URL: <https://www.orgprint.com/wiki/3d-pechat/sfery-primeneniya-3D-pechat/> (дата обращения 24.04.2020).

28 Промышленная 3D печать в металлургии [Электронный ресурс] // metalworking - expo. URL: <https://metalworking-expo.com/blog/promyshlennaya-3d-pechat-v-metallurgii/> (дата обращения 24.04.2020).

29 Применение 3D печати в строительстве [Электронный ресурс] // make - 3d. URL: <https://make-3d.ru/articles/primeneniye-3d-pechaty-v-stroitelstve/> (дата обращения 24.04.2020).

30 3D печать и космос [Электронный ресурс] // 3dpulse. URL: <https://www.3dpulse.ru/news/kosmos/3d-pechat-i-kosmos-samoe-vazhnoe/> (дата обращения 24.04.2020).

31 Моделирование методом послойного наплавления (FDM) [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/FDM\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/FDM_print/) (дата обращения 24.04.2020).

32 Производство электронно-лучевой плавкой [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/EBF3\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/EBF3_print/) (дата обращения 24.04.2020).

33 Селективное лазерное спекание [Электронный ресурс] // Wikipedia. URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Селективное\\_лазерное\\_спекание](https://ru.wikipedia.org/wiki/Селективное_лазерное_спекание) (дата обращения 24.04.2020).

34 Электронно-лучевая плавка (EBM) [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/EBM\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/EBM_print/) (дата обращения 24.04.2020).

35 Выборочное тепловое спекание (SHS) [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/SHS\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/SHS_print/) (дата обращения 24.04.2020).

36 Выборочная лазерная плавка (SLM) [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/SLM\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/SLM_print/) (дата обращения 24.04.2020).

37 Прямое лазерное спекание металлов (DMLS) [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/DMLS\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/DMLS_print/) (дата обращения 24.04.2020).

38 Струйная трехмерная печать (3DP) [Электронный ресурс] // 3dprofy. URL: <http://3dprofy.ru/strujjnaya-trekhmernaya-pechat-3dp/> (дата обращения 24.04.2020).

39 Изготовление объектов методом ламинирования (LOM) [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/LOM\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/LOM_print/) (дата обращения 24.04.2020).

40 Стереолитография (SLA) [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/SLA\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/SLA_print/) (дата обращения 24.04.2020).

41 Цифровая светодиодная проекция (DLP) [Электронный ресурс] // 3Dtoday. URL: [https://3dtoday.ru/wiki/DLP\\_print/](https://3dtoday.ru/wiki/DLP_print/) (дата обращения 24.04.2020).

42 Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии (главы 3-8). Москва: МИФИ, 2008. – 314 с.

43 Kong Y. et al. A dosimetric study on the use of 3D-printed customized boluses in photon therapy: A hydrogel and silica gel study // Journal of applied clinical medical physics. – 2019. – Vol. 20. – No. 1. – P. 348-355.

44 Seppälä T. et al. A dosimetric study on the use of bolus materials for treatment of superficial tumors with BNCT // Applied radiation and isotopes. – 2004. – Vol. 61. – No. 5. – P. 787-791.

45 Supratman A. S. et al. Characteristic of natural rubber as bolus material for radiotherapy // Materials Research Express. – 2018. – Vol. 5. – No. 9. – P. 095302.

46 Dipasquale G. et al. Improving 3D-printing of megavoltage X-rays radiotherapy bolus with surface-scanner // Radiation Oncology. – 2018. – Vol. 13. – No. 1. – P. 203.

47 Агапов А. В. и др. Технология расчета и изготовления устройств формирования протонного пучка в радиотерапии // Письма в ЭЧАЯ. – 2012. – Т. 9. – №. 6-7. – С. 924-936.

48 Jaya G. W., Sutanto H. Fabrication and characterization of bolus material using polydimethyl-siloxane // *Materials Research Express*. – 2018. – Vol. 5. – No. 1. – P. 015307.

49 Богдан И.В., Выговский Ю.Н., Выговская Н.Ю. и др. Голографическое моделирование эффекта лазерной биостимуляции и методы изготовления фантомных тест-объектов для радиологии // *Компьютерная оптика*. – Изд: Институт систем обработки изображений РАН, Самара. – 2004 – С.56-61

50 International Commission on Radiation Units and Measurements. Measurement of absorbed dose in a phantom irradiated by a single beam of X or gamma rays (Report 23) // *Journal of the ICRU*. – 1973.

51 Musolino S. V. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water; technical reports series No. 398 // *Health Physics*. – 2001. – Vol. 81. – No. 5. – P. 592-593.

52 The head and neck wax phantom [Электронный ресурс] // researchgate. URL: [https://www.researchgate.net/figure/The-head-and-neck-wax-phantom-with-registration-points-for-TLD-placement-holes-of\\_fig1\\_47809385](https://www.researchgate.net/figure/The-head-and-neck-wax-phantom-with-registration-points-for-TLD-placement-holes-of_fig1_47809385) (дата обращения 24.04.2020).

53 Tino R. et al. A Systematic Review on 3D-Printed Imaging and Dosimetry Phantoms in Radiation Therapy // *Technology in cancer research & treatment*. – 2019. – Vol. 18. – P. 1533033819870208.

54 Tereshchenko V. P. et al. The materials used in bone tissue engineering // *AIP Conference Proceedings*. – AIP Publishing LLC, 2015. – Vol. 1688. – No. 1. – P. 030022.

55 Burleson S. et al. Use of 3D printers to create a patient-specific 3D bolus for external beam therapy // *Journal of applied clinical medical physics*. – 2015. – Vol. 16. – No. 3. – P. 166-178.

56 Su S., Moran K., Robar J. L. Design and production of 3D printed bolus for electron radiation therapy // Journal of applied clinical medical physics. – 2014. – Vol. 15. – No. 4. – P. 194-211.

57 Kim S. W. et al. A customized bolus produced using a 3-dimensional printer for radiotherapy // PloS one. – 2014. – Vol. 9. – No. 10.

58 Alsabbagh M. et al. Evaluation of nine 3D printing materials as tissue equivalent materials in terms of mass attenuation coefficient and mass density // Int. J. Advanced and Applied Sciences. – 2017. – Vol. 4. – No. 9. – P. 168-173.

59 International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement (Report 44) // Journal of the ICRU. – 1989.

60 Лучевая терапия [Электронный ресурс] // Медицинская энциклопедия. URL: [http://www.medical-enc.ru/11/luchevaya\\_terapia.shtml](http://www.medical-enc.ru/11/luchevaya_terapia.shtml) (дата обращения 24.04.2020).

61 Аппликационный метод облучения [Электронный ресурс] // Medchitalka. URL: [https://www.medchitalka.ru/medicinskaya\\_radiologiya/1033/446/30461.html](https://www.medchitalka.ru/medicinskaya_radiologiya/1033/446/30461.html) (дата обращения 24.04.2020).

62 Arenas M. et al. Individualized 3D scanning and printing for non-melanoma skin cancer brachytherapy: a financial study for its integration into clinical workflow // Journal of contemporary brachytherapy. – 2017. – Vol. 9. – No. 3. – P. 270.

63 Ehler E. D. et al. Patient specific 3D printed phantom for IMRT quality assurance // Physics in Medicine & Biology. – 2014. – Vol. 59. – No. 19. – P. 5763.

64 Kadoya N. et al. Evaluation of a 3D-printed heterogeneous anthropomorphic head and neck phantom for patient-specific quality assurance in intensity-modulated radiation therapy // Radiological physics and technology. – 2019. – Vol. 12. – No. 3. – P. 351-356.



65 Craft D. F., Howell R. M. Preparation and fabrication of a full-scale, sagittal-sliced, 3D-printed, patient-specific radiotherapy phantom // Journal of applied clinical medical physics. – 2017. – Vol. 18. – No. 5. – P. 285-292.

66 3D Принтер Creality CR-10S [Электронный ресурс] // ROZETKA. URL: <https://rozetka.com.ua/138064810/p138064810/photo/> (дата обращения 24.04.2020).

67 Nist xcom: element/compound/mixture [Электронный ресурс] // physics. URL: <https://www.physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html> (дата обращения 24.04.2020).

68 Nist: x-ray mass attenuation coefficients – Table 4 [Электронный ресурс] // physics.nist. URL: <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Xray-MassCoef/tab4.html> (дата обращения 24.04.2020).