

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАНТОМА ПАЦИЕНТА И ПАРАМЕТРОВ GEANT4 В СИСТЕМЕ ПЛАНИРОВАНИЯ ИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

М.А. Макарова, О.П. Ющенко

Институт физики высоких энергий им. А.А. Логунова
Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”
(НИЦ “Курчатовский институт” – ИФВЭ), Протвино

OPTIMIZATION OF THE PATIENT PHANTOM AND GEANT4 PARAMETERS IN THE ION BEAM THERAPY PLANNING SYSTEM

М.А. Makarova, O.P. Yushchenko

A.A. Logunov Institute for High Energy Physics, Protvino, Russia

Реферат

Цель: В рамках разработки физического модуля (ФМ) Системы Дозно-Анатомического Планирования (СДАП) для ионной лучевой терапии на базе платформы GEANT4 проводится оптимизация его вычислительной эффективности для обеспечения возможности клинического применения в условиях ограниченных вычислительных ресурсов.

Материал и методы: Моделирование процессов взаимодействия пучков ионов углерода с биологическими тканями проводилось методом Монте-Карло с использованием инструментария GEANT4 версии 10.7.4. Для преобразования данных компьютерной томографии (КТ) в физические характеристики среды (плотность, химический состав) применялся метод Шнайдера, реализованный в виде отдельного программного компонента. Проведены вычислительные эксперименты на фантоме реального пациента для оценки влияния шага дискретизации чисел Хаунсфилда (1, 2, 5, 10, 20 HU) на точность расчета дозового распределения, с особым вниманием к области пика Брэгга. Дополнительно проанализирован вклад вторичных частиц (нейтронов, электронов, позитронов, гамма-квантов) и фрагментов ядер в общее энерговыделение. Исследована эффективность применения различных физических моделей GEANT4 (полный QGSP-BIC-HP-EMY vs. электромагнитный EMY) на различных этапах планирования.

Результаты: Показано, что использование шага дискретизации 1 HU и 10 HU даёт статистически неразличимые результаты по профилю энерговыделения в области пика Брэгга (различие в пределах статистической погрешности Монте-Карло, <1 %). Шаг 20 HU приводит к систематической погрешности в определении положения пика Брэгга до 2 мм, что неприемлемо для клинического планирования. Установлено, что вклад таких вторичных частиц как нейтроны, электроны, позитроны, гамма-кванты в полную дозу составляет менее 1%, и их исключение из моделирования ускоряет расчёты в GEANT4 примерно в 1,9 раза без статистически значимой потери точности. Продemonстрировано, что для корректного расчета дозового поля необходимо сохранять моделирование неупругих адронных процессов, однако на этапе предварительных вычислений (например, при расчёте формы болюса) их можно отключать, ускоряя вычисления в 5–6 раз. Разработана и верифицирована методика преобразования систем координат DICOM в лабораторную систему координат GEANT4 с использованием углов Тэйта-Брайана, а также алгоритм построения оптимизированной воксельной сетки, ориентированной по осям пучка.

Заключение: Проведена оптимизация используемых в ФМ СДАП процедур по быстродействию и точности. Предложенные решения по дискретизации данных КТ (шаг 10 HU), построению оптимизированной воксельной сетки и упрощению физической модели (отключение транспортировки нейтронов, электронов/позитронов и гамма-квантов) позволяют сократить время полного

цикла планирования ионной лучевой терапии с нескольких дней до нескольких часов при сохранении требуемой клинической точности (± 1 мм в координатном пространстве и относительной точности дозы не хуже 1 %).

Ключевые слова: ионная лучевая терапия, система планирования, физический модуль, GEANT4, метод Монте-Карло, дозовое распределение, пик Брэгга

Abstract

Purpose: To develop and describe the architecture of a physical module for a Dose-Anatomical Planning System (DAPS) for ion beam therapy based on the GEANT4 platform, and to optimize its computational efficiency for clinical application under limited computing resources.

Material and methods: Simulation of the interaction processes of carbon ion beams with biological tissues was performed using the Monte Carlo method with the GEANT4 toolkit, version 10.7.4. The Schneider method, implemented as a separate software component, was used to convert computed tomography (CT) data into physical characteristics of the medium (density, chemical composition). Computational experiments were conducted on a real patient phantom to assess the influence of the discretization step of Hounsfield units (1, 2, 5, 10, 20 HU) on the accuracy of dose distribution calculation, with particular attention to the Bragg peak region. Additionally, the contribution of secondary particles (neutrons, electrons, positrons, gamma rays) and nuclear fragments to the total energy deposition was analyzed. The effectiveness of applying different GEANT4 physics models (full QGSP-BIC-HP-EMY vs. electromagnetic EMY) at various planning stages was investigated.

Results: It was experimentally shown that discretization steps of 1 HU and 10 HU yields statistically indistinguishable results for the energy deposition profile in the Bragg peak region (difference is within Monte Carlo statistical uncertainty, $<1\%$). A step of 20 HU leads to a systematic error in the determination of the Bragg peak position of up to 2 mm, which is unacceptable for clinical planning. It was found that the contribution of secondary particles (neutrons, electrons, positrons, gamma rays) to the total dose is less than 1%, and their exclusion from simulation speeds up GEANT4 calculations by approximately 1.9 times without statistically significant loss of accuracy. It was demonstrated that while hadronic processes must be retained for accurate carbon ion fragmentation modeling, they can be disabled during the preliminary stage of energy map calculation (for bolus design, for example), accelerating computations by a factor 5–6. A method for converting DICOM coordinate systems to the GEANT4 laboratory coordinate system using Tait-Bryan angles was developed and verified, along with an algorithm for constructing an optimized voxel grid oriented along the beam axes.

Conclusion: A physical module for DAPS has been developed, optimized for speed and accuracy. The proposed solutions for CT data discretization (10 HU step), construction of an optimized voxel grid, and simplification of the physical model (disabling neutron, electron/positron, and photon transport) allow reducing the full ion beam therapy planning cycle from several days to several hours while maintaining the required clinical accuracy (± 1 mm).

Key words: ion beam therapy, planning system, physical module, GEANT4, Monte Carlo method, dose distribution, Bragg peak

E-mail: Marina.Makarova@ihep.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2026-111-3-19-26>

Введение

1.1. Актуальность ионной лучевой терапии

Развитие ионной лучевой терапии (ИЛТ) является одним из наиболее значимых достижений современной радиационной онкологии. Интерес к использованию тяжёлых заряженных частиц для лечения злокачественных новообразований обусловлен фундаментальными особенностями их взаимодействия с веще-

ством, которые кардинально отличаются от таковых для фотонного и электронного излучения, традиционно применяемых в лучевой терапии [1].

История адронной лучевой терапии начинается с экспериментальных работ середины 1950-х годов, когда в Национальной лаборатории им. Лоуренса в Беркли было проведено первое облучение пациента протонами [2]. Однако широкое клиническое внедрение протонной, а затем и ионной терапии столкнулось с рядом технических проблем: необходимость

точного позиционирования пациента, разработка ротационных гантри, создание прецизионных дозиметрических систем. В России, ставшей третьей страной после США и Швеции, где начались работы в этой области, к 1990 г. было облучено протонами более 2500 пациентов, что составило почти треть мирового клинического опыта [3].

Ключевым преимуществом заряженных частиц является наличие пика Брэгга – резкого максимума ионизационных потерь в конце пробега частицы. В то время как фотонные пучки демонстрируют экспоненциальное затухание с глубиной, максимально повреждая ткани на входе, протоны и ионы выделяют основную долю энергии непосредственно в области опухоли, минимизируя лучевую нагрузку на здоровые ткани [4]. Уравнение Бете-Блоха, описывающее ионизационные потери (в стандартной форме) [4], наглядно демонстрирует квадратичную зависимость потерь от заряда налетающей частицы. Это обуславливает высокую плотность ионизации вдоль трека тяжёлых ионов, что является одним из факторов их повышенной биологической эффективности. Именно заряженные частицы вносят определяющий вклад в физическую дозу. Вторичные нейтроны, образующиеся при взаимодействии ионов с веществом, вносят пренебрежимо малый вклад в физическую дозу, что позволяет не учитывать их вклад в детальных расчетах.

1.2. Особенности ионных пучков: фрагментация

При переходе от протонных пучков к пучкам тяжёлых ионов, в частности ионам углерода ^{12}C , возникает принципиально новый физический процесс – фрагментация самого пучка. В отличие от протонов, ядра углерода при столкновении с ядрами-мишенями разрушаются, образуя вторичные ионы: водорода (^1H , ^2H), гелия (^3He , ^4He), лития, бериллия, бора и более лёгкие изотопы углерода [5].

Этот процесс имеет два важных клинических следствия. Во-первых, фрагменты обладают энергией, сравнимой с энергией первичного пучка, и имеют значительный пробег, создавая “хвост” дозового распределения за пиком Брэгга, который может распространяться на 15–20 см в зависимости от начальной энергии. Во-вторых, фрагменты сами вступают в ядерные взаимодействия, порождая каскад вторичных частиц. Как видно из рис. 1, суммарный вклад фрагментов в дозу в области пика Брэгга

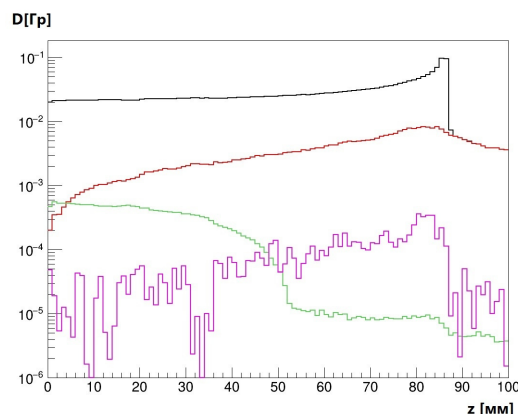


Рис. 1. Гистограммы полной дозы (черный), вклад частиц (нейтронов, электронов, гамма-квантов) - (зеленый), вклад фрагментов (красный), частицы с $Z > 6$ (фиолетовый)

весьма значителен и обязательно должен учитываться. При взаимодействии ионов углерода с тяжелыми материалами (костная ткань) вклад фрагментов может достигать 20 % в физическую дозу [6].

1.3. Метод Монте-Карло и выбор GEANT4

Корректный учёт гетерогенности тканей пациента (кости, лёгкие, полости) и каскадных ядерных процессов возможен только при использовании методов Монте-Карло (МК). Среди существующих программных реализаций – FLUKA, MCNP, GEANT4 – последняя является наиболее развитой и широко применяемой в медицинской физике [7, 8].

GEANT4 – объектно-ориентированная платформа для моделирования прохождения частиц через вещество, разработанная в CERN. Её ключевые преимущества для задач ИЛТ: развитый геометрический пакет – поддержка сложных воксельных структур, необходимых для описания КТ-данных пациента; богатая библиотека физических моделей – множественные модели для описания электромагнитных и адронных процессов; гибкая система конфигурации – возможность управления списком физических процессов, порогами генерации вторичных частиц, точностью шагов интегрирования; открытый исходный код – возможность адаптации платформы под специфические задачи медицинского приложения.

1.4. Цель и задачи исследования

Целью данной работы является оптимизация методов физического модуля системы планирования для первого российского центра ионной лучевой терапии, создаваемого на базе ускорительного комплекса У-70 НИЦ “Курчатовский институт” – ИФВЭ в г. Протвино.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать методы подготовки данных КТ для использования в GEANT4: преобразование чисел Хаунсфилда в параметры тканей, ориентация фантома пациента, построение оптимальной воксельной сетки.
2. Провести оптимизацию параметров настройки GEANT4 для ускорения вычислений без потери клинической точности.

Материал и методы

2.1. Общая архитектура физического модуля

Физический модуль СДАП реализован на платформе GEANT4 версии 10.7.4 с использованием набора физических процессов QGSP-BIC-HP-EMY (для полномасштабного моделирования) и EMY (для ускоренных расчётов). Архитектура ФМ следует стандартной схеме приложения GEANT4 и включает следующие ключевые классы: MCPhantomHandler – загрузка КТ-данных, преобразование HU в материалы GEANT4, построение воксельного фантома; а также классы, наследующие от базовых классов GEANT4: MCPrimaryGeneratorAction – генерация первичного пучка ионов углерода (энергия, поперечный профиль, угловые распределения); MCDetectorConstruction – геометрия установки: болус, коллиматоры, дегрейдер, гребенчатый фильтр; MCPhysicsList – набор физических процессов; MCEventAction, MCStackingAction – методы контроля за рожденными вторичными частицами, а также сбор информации о дозовых вкладах и LET.

2.2. Преобразование данных компьютерной томографии

2.2.1. Числа Хаунсфилда и их физический смысл

Данные КТ представляют собой трёхмерную сетку вокселей, каждому из которых при-

писано число Хаунсфилда (HU), определяемое как:

$$HU = ((\mu_{\text{ткани}} - \mu_{\text{вода}}) / (\mu_{\text{вода}} - \mu_{\text{воздух}})) \times 1000 \\ \approx ((\mu_{\text{ткани}} / \mu_{\text{вода}}) - 1) \times 1000,$$

где μ – линейный коэффициент ослабления рентгеновского излучения. Эта шкала даёт HU = -1000 для воздуха, 0 для воды и положительные значения для костной ткани (до +1000...+1500).

2.2.2. Метод Шнайдера

Для преобразования HU в физические параметры тканей (плотность и химический состав) используется метод, развитый в работе Шнайдера и соавт. [9], который основан на анализе большого объёма экспериментальных данных. Весь диапазон HU разбивается на 6 интервалов, в каждом из которых плотность аппроксимируется линейной функцией. Для описания химического состава тканей вводится разбиение на 24 интервала, в каждом из которых заданы весовые доли химических элементов (H, C, N, O, P, Ca и др., всего 12 элементов). Данный метод позволяет полностью описать материал на основе значения HU для его корректного использования в GEANT4.

2.2.3. Оптимизация дискретизации HU

В работе Шнайдера приведены параметризации и химический состав для диапазона HU [-1000...1560]. Для практического использования в системе планирования мы расширили этот диапазон до HU=3500, экстраполируя параметризацию плотности и химический состав.

Характерный фантом пациента содержит 10–50 млн вокселей, и значения HU в них практически полностью покрывают весь диапазон. Для полного описания фантома с шагом HU=1 потребуется инициализация нескольких тысяч объектов класса G4Material. Каждый объект этого класса имеет большой объём, поскольку содержит различные таблицы сечений, ионизационных потерь и др. Эти таблицы рассчитываются в GEANT4 на стадии инициализации и занимают 5–10 Гб оперативной памяти. Поскольку инициализация геометрии и материалов в GEANT4 осуществляется в одном потоке, эта процедура может занимать значительное время даже на современных процессорах. Учитывая, что типичная погрешность измерения HU в современных КТ-сканерах составляет ~10 HU [10], была исследована возможность

Таблица 1
Влияние шага дискретизации HU на время инициализации

Шаг HU	Время инициализации, мин
1	2,58
2	1,28
3	0,36
10	0,20

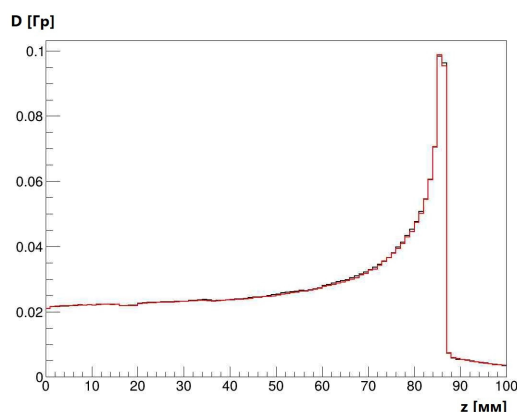


Рис. 2. Сравнение пика Брэгга для шагов дискретизации HU=1 (черный) и HU=10 (красный)

дискретизации HU с большим шагом. Результаты представлены в табл. 1 и на рис. 2.

Для анализа возможности дискретизации в пространстве HU был использован фантом реального пациента. Анализировались шаги дискретизации 1, 2, 5, 10 и 20 HU. Значение HU в каждом вокселе округлялось к ближайшему узлу дискретной сетки, и для полученного значения определялся химический состав и плотность в соответствии с таблицами Шнайдера. После этого фантом виртуально облучался пучком ионов с кинетической энергией 200 МэВ/нуклон. Ионы равномерно распределялись в круге диаметром 20 мм. Количество первичных ионов составляло 10^7 для каждого сеанса МК. Были включены все физические процессы (QGSP_BIC_HP_EMY). Для каждого вокселя фантома аккумулировалось энерговыделение за счёт ионизационных потерь. Для каждого варианта дискретизации проводилось 5 независимых сеансов моделирования для оценки статистической погрешности.

2.3. Оптимизация геометрической модели пациента

2.3.1. Проблема исходной воксельной сетки

Исходные КТ-данные пациента заданы на сетке вокселей, грани которых ориентированы по осям координат лабораторной системы. Однако для оптимизации процесса облучения и минимизации воздействия пучка на нормальные ткани врач задаёт ориентацию пациента, которая не совпадает с исходной ориентацией КТ. В итоге в процессе переноса частиц в GEANT4 процедуры навигации (вычисления локальных координат в вокселе и направлений импульса частиц) используют матрицы трансляций и поворотов в 3D. Это приводит к существенному увеличению объёма вычислений и, соответственно, увеличению времени моделирования.

2.3.2. Построение оптимальной воксельной сетки

Для решения этих проблем разработана методика построения оптимальной воксельной сетки (рис. 3):

1. Определение целевого ROI (области интереса) – опухоль с прилегающими тканями.
2. Ориентация пациента – с использованием углов Тэйта-Брайана (последовательный поворот вокруг осей Y, затем Z', затем X').
3. Построение ограниченного фантома – новая сетка с размером вокселя $1 \times 1 \times 1$ мм (размеры вокселя являются задаваемым параметром).

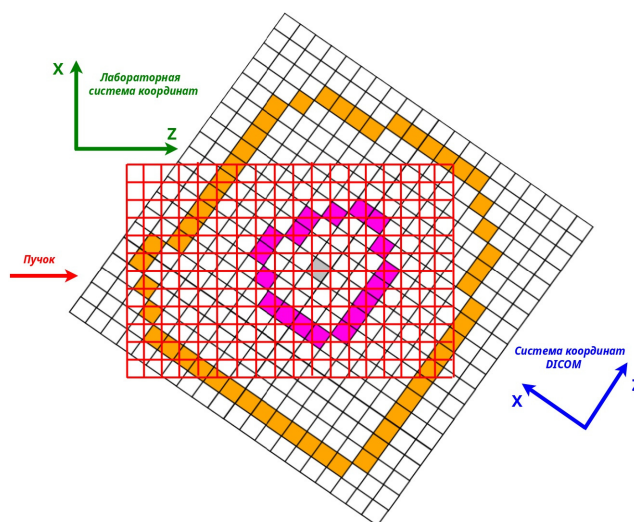


Рис. 3. Оптимизация воксельной сетки: переход от DICOM-координат к лабораторной системе координат

ром и могут меняться в зависимости от размера опухоли). Поперечные размеры выбираются с запасом на многократное рассеяние ($\sigma \approx 2,6$ мм для ионов углерода с энергией 300 МэВ/нуклон). Продольный размер включает входные ткани, опухоль и дополнительно 200 мм за дистальной стенкой.

4. Проецирование HU – из исходной КТ-сетки на новую с использованием интерполяции.
5. Создание специальных структур для обратной проекции полученных при моделировании данных (энерговыведение, шаг) из оптимальной сетки на исходную сетку КТ.

Важным преимуществом предлагаемого метода построения является то, что новая сетка ориентирована по осям лабораторной системы координат (LCS), что позволяет передавать в GEANT4 нулевой указатель на матрицу вращения, исключая затратные преобразования координат на каждом шаге.

2.4. Оптимизация физического списка GEANT4

Полный физический список QGSP-BIC-HP-EMY включает модели QGSP (кварк-глюонная струнная модель), BIC (ядерные каскады), HP (нейтроны ниже 20 МэВ и распады короткоживущих изотопов) и EMY (электромагнитные процессы). Для ускорения расчётов исследованы два подхода: исключение из транспортировки вторичных частиц путем увеличения порогов (cut values) для электронов, позитронов и гамма-квантов, а также использование чистого электромагнитного списка (EMY) для задач, где положение пика Брэгга определяется только электромагнитными взаимодействиями (например, подбор энергии для формирования дозового поля). Влияние указанных процедур исключения на продолжительность расчётов представлено в табл. 2.

Таблица 2

Влияние параметров отсечения вторичных частиц на время расчёта

Настройка	Время расчёта, мин
Без отсечения	58,35
Отключены γ , n	29,23
Отключены γ , n , e^+/e^-	15,05

Результаты

3.1. Оптимизация дискретизации HU

В табл. 1 представлены результаты влияния шага дискретизации HU на параметры пика Брэгга и время инициализации. Шаги 1, 2, 5 и 10 HU дают статистически неразличимые результаты (различие в пределах статистической погрешности Монте-Карло, $<1\%$). Шаг 10 HU выбран как оптимальный, обеспечивающий экономию ресурсов при сохранении клинической точности. Шаг 20 HU приводит к систематическому смещению пика Брэгга на 1–2 мм и уширению, что клинически неприемлемо (рис. 2).

3.2. Анализ вклада вторичных частиц

Количественный анализ показывает: вклад таких вторичных частиц как нейтроны, электроны, позитроны и гамма-кванты в области пика Брэгга составляет всего лишь $0,7 \pm 0,2\%$; за пиком Брэгга относительный вклад возрастает до 2–3 %, но абсолютные значения дозы там крайне малы ($<5\%$ от максимальной).

Для практического использования в ФМ принимается следующая схема работы со вторичными частицами:

1. GEANT4 генерирует на каждом шаге все вторичные частицы в соответствии с активными физическими процессами.
2. Нейтральные частицы (нейтроны и гамма-кванты) удаляются из дальнейшей процедуры пропагации на стадии занесения в стек (G4UserStackingAction). Тем не менее, предусмотрена опция дальнейшей пропагации нейтронов и учёта всех их взаимодействий.
3. Рождение электронов и позитронов регистрируется на стадии анализа шага (G4VSensitiveDetector->ProcessHits). Их полная кинетическая энергия добавляется к энерговыведению иона, активного на данном шаге в GEANT4. Сами лептоны удаляются из дальнейшей пропагации.

Исключение транспортировки этих частиц ускоряет моделирование в среднем в 1,9 раза (табл. 2).

Фрагменты пучка (ионы H, He, Li и др.) вносят существенный вклад (до 20 %) и должны пропагироваться с полным учётом всех физических процессов. Однако ФМ поддерживает также процедуры расчета формы пассивных элементов канала формирования дозового по-

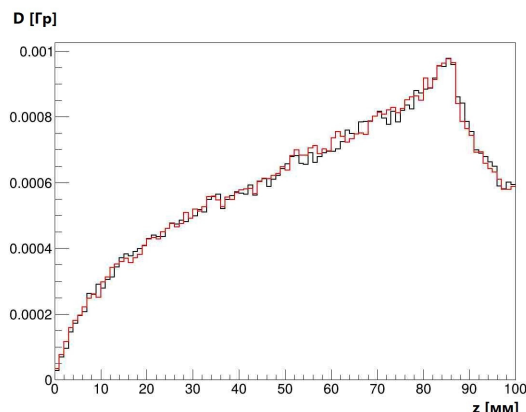


Рис. 4. Глубинное энергосодержание ионов водорода: сравнение полной и оптимизированной версий GEANT4

ля, таких как дегрейдер, болюс, гребенчатый фильтр. Для этих процедур необходим корректный учёт только ионизационных потерь. Использование только электромагнитных процессов (ЕМУ) ускоряет расчёты в 5–6 раз без потери точности (рис. 4).

Обсуждение

4.1. Сравнение с существующими подходами

Полученные результаты согласуются с данными других исследовательских групп. Шнайдер и соавторы [9] показали, что погрешность преобразования HU в плотность составляет около 1–2 % для мягких тканей и до 5 % для костной ткани. Наши результаты демонстрируют, что увеличение шага дискретизации до 10 HU не вносит дополнительной погрешности, превышающей эти величины. Исследования Гуана и соавторов [11] по анализу LET в протонной терапии показали, что упрощённые физические модели могут использоваться на этапах предварительной оптимизации. Мы распространили этот подход на ионную терапию.

4.2. Клиническая значимость оптимизаций

Разработанные оптимизации позволяют сократить время полного цикла планирования ионной лучевой терапии (табл. 2). Предложенные решения по дискретизации данных КТ (шаг 10 HU), построению ориентированной

воксельной сетки и упрощению физической модели позволяют сократить время полного цикла планирования с нескольких дней до нескольких часов при сохранении требуемой клинической точности. В создаваемом в НИЦ “Курчатовский институт” – ИФВЭ центре ионной лучевой терапии предполагается использование серверов на базе процессоров AMD-EPYC для процедур составления планов облучения. В соответствии с медико-техническими требованиями время составления плана облучения не должно превышать 4 часа. Это время включает работу Физического Модуля, который готовит данные для Модуля Оптимизации и Биологического Модуля. Реализованные методы оптимизации ФМ позволяют сократить время его работы до ~2 часов, что делает разработанный модуль пригодным для клинического использования.

4.3. Ограничения исследования

Необходимо отметить следующие ограничения: исследование проводилось для ионов углерода при терапевтических энергиях (100–450 МэВ/нуклон); исключение нейтронов, электронов/позитронов и гамма-квантов справедливо для расчёта дозового распределения и процедур планирования облучения. Однако следует учитывать, что оценка риска вторичных злокачественных образований требует полного учёта нейтронного фона. Данная задача должна решаться специализированными программами, учитывающими термализацию нейтронов [12].

Заключение

Разработана процедура оптимизации физического модуля системы планирования ионной лучевой терапии на базе GEANT4. Предложены и экспериментально обоснованы следующие решения:

1. Дискретизация HU с шагом 10 HU, обеспечивающая точность, не уступающую шагу 2 HU, но ускоряющая инициализацию в 4,4 раза.
2. Построение ориентированной по осям воксельной сетки, исключаяющей затратные преобразования координат.
3. Отключение моделей транспортировки нейтронов, электронов/позитронов и гамма-квантов (ускорение в 1,9 раза) и использо-

вание ЕМУ-списка на этапе подбора энергии (ускорение в 5–6 раз).

Разработанный модуль пригоден для клинического использования в первом российском центре ионной лучевой терапии в г. Протвино.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам НИЦ “Курчатовский институт” – ИФВЭ за предоставленные данные и техническую поддержку.

Список литературы

1. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14 (8): 483-95. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.30>.
2. Tobias CA, Lawrence JH, Born JL, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer Res*. 1958; 18 (2): 121-34.
3. Лучник ЮД. Адронная терапия в России: история и перспективы. *Медицинская физика*. 2010; (4): 5-12.
Luchnik YuD. Hadron therapy in Russia: history and prospects. *Medical Physics*. 2010; (4): 5-12. (In Russ).
4. ICRU Report 49. Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles. Bethesda, MD: ICRU; 1993.
5. Schardt D, Elsaesser T, Schulz-Ertner D. Heavy-ion tumor therapy: physical and radiobiological benefits. *Rev Mod Phys*. 2010; 82 (1): 383-425. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.82.383>.
6. Haettner E, Iwase H, Schardt D. Fragmentation studies with carbon ions: comparison of experimental data with Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol*. 2013; 58 (15): 5165-81. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/15/5165>.
7. Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. GEANT4 – a simulation toolkit. *Nucl Instrum Meth A*. 2003; 506 (3): 250-303. [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(03\)01368-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(03)01368-8).
8. Allison J, Amako K, Apostolakis J, et al. Recent developments in GEANT4. *Nucl Instrum Meth A*. 2016; 835: 186-225. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2016.06.125>.
9. Schneider W, Bortfeld T, Schlegel W. Correlation between CT numbers and tissue parameters for Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol*. 2000; 45 (2): 459-78. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/2/314>.
10. Kruger RL, Nelson TR, Schmitz A, et al. CT number variability in clinical scanners. *Med Phys*. 2018; 45 (7): 3095-105. <https://doi.org/10.1002/mp.12978>.
11. Guan F, Peeler C, Bronk L, et al. Analysis of LET and RBE in proton therapy using Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol*. 2018; 63 (18): 185012. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aada6f>.
12. Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11 (6): 438-48. <https://doi.org/10.1038/nrc3069>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ “Курчатовский институт”.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 24.06.2026. **Принята к публикации:** 09.09.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This work was carried out within the framework of the state assignment of the NRC “Kurchatov Institute”.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 24.06.2026. **Accepted for publication:** 09.09.2026.