

**ПРИМЕНЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ
ПРИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОМ ПЛАНИРОВАНИИ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

**ДОКЛАД РАБОЧЕЙ ГРУППЫ № 166
КОМИТЕТА ПО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ФИЗИКОВ**

Перевод с английского



Издательство
Томского политехнического университета
2023

УДК 539.1.074:615.849

ББК 31.42-5:53.6

П76

Перевод с английского
Я.Н. Сутыгиной, О.М. Стаховой, И.Р. Сагова, Е.С. Сухих
Под общей редакцией И.М. Лебеденко

THE USE AND QA OF BIOLOGICALLY RELATED
MODELS FOR TREATMENT PLANNING
AAPM REPORT NO. 166

American Association of Physicists in Medicine
One Physics Ellipse
College Park, MD

П76 **Применение и контроль качества биологических моделей при дозиметрическом планировании лучевой терапии : доклад рабочей группы № 166 комитета по лучевой терапии американской ассоциации медицинских физиков / пер. с англ. Я.Н. Сутыгиной, О.М. Стаховой, И.Р. Сагова, Е.С. Сухих ; под общ. ред. И.М. Лебеденко. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2023. – 96 с.**

ISBN 978-5-4387-1152-0

В докладе, подготовленном ведущими специалистами в области лучевой терапии, представлены варианты использования и проверки качества применения биологических моделей при дозиметрическом планировании лучевой терапии.

Перевод выполнен сотрудниками Технологического референсного центра ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине. Американская ассоциация медицинских физиков (AAPM) опубликовала оригинальную версию этого документа на английском языке. Этот перевод не был проверен AAPM.

УДК 539.1.074:615.849

ББК 31.42-5:53.6

ISBN 978-5-4387-1152-0

© American Association of Physicists
in Medicine, 2012

© Сутыгина Я.Н., Стахова О.М., Сагов И.Р.,
Сухих Е.С., Лебеденко И.М., перевод на
русский язык, 2023

© Оформление. Издательство Томского
политехнического университета, 2023

АННОТАЦИЯ

Инструменты дозиметрического планирования лучевой терапии, использующие биологические модели для оптимизации и/или оценки дозиметрического плана, активно внедряются в клиническую практику. Эти инструменты основаны на разнообразных моделях дозового ответа, а также значениях параметрах конкретных органов и тканей. Однако, из-за различных ограничений, включающих границы применимости моделей, неточности параметров, неполного понимания дозового ответа и недостаточного количества клинических данных, использование систем дозиметрического планирования лучевой терапии на биологической основе (ВВТСР – biologically based treatment planning system), как новой парадигмы, может быть потенциально опасным. Большинству специалистов по планированию лучевой терапии предстоит пройти большой путь обучения. Целью работы группы TG-166 является решение некоторых из этих актуальных вопросов до того, как использование ВВТСР получит широкое распространение.

В этом отчете:

1) рассмотрены биологические модели, как уже используемые, так и те, которые потенциально могут быть использованы в процессе дозиметрического планирования лечения;

2) обсуждены стратегии, ограничения, условия и предосторожности при использовании биологических моделей и параметров для практического планирования лучевой терапии;

3) приведены примеры практического использования трех коммерчески доступных систем дозиметрического планирования ВВТСР и отмечены дозиметрические различия между оптимизацией и оценкой дозиметрического плана лечения, основанных на биологических моделях и доз-объемных ограничениях;

4) определены желаемые черты ВВТСР и будущие направления развития;

5) представлены общие рекомендации и методология для приемочных испытаний, ввода в эксплуатацию и рутинного обеспечения гарантии качества (QA – quality assurance) ВВТСР.

СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИЯ	3
СОКРАЩЕНИЯ И АББРЕВИАТУРЫ	7
I. ВВЕДЕНИЕ	9
I.A. Краткий обзор истории и значения моделирования доза-ответ при планировании лучевой терапии	9
I.B. Ограничения используемого подхода при планировании лучевой терапии на основе критериев доза-объем	12
I.C. Область применения и терминология	13
II. МОДЕЛИ ДОЗОВОГО ОТКЛИКА	17
II.A. Обобщенная эквивалентная однородная доза (gEUD).....	17
II.B. Линейно-квадратичная модель	18
II.C. Линейно-квадратичная модель, основанная на коррекции гистграммы доза-объем.....	19
II.D. Общие TSP модели	19
II.E. Параметров модели TSP	22
II.F. Общие модели NTSP.....	22
II.F.1. Модель Лаймана–Катчера–Бермана.....	23
II.F.2. Модель Келлмана	24
II.F.3. Другие модели NTSP	25
II.G. Параметры модели ntcr и исследование QUANTEC	25
III. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ СВЯЗАННЫХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ...	27
III.A. Биологические модели в оптимизации дозиметрических планов	28
III.A.1. Преимущества биологических функций оптимизации перед дозо-объемными функциями	28
III.A.2. Меры предосторожности при использовании биологических моделей при оптимизации дозиметрического плана	29
III.A.3. Стратегии эффективного использования биологических моделей при оптимизации дозиметрического плана	31

III.A.4. Влияние неточностей вычисления ГДО и статистических неопределенностей на оптимизацию дозиметрического плана с использованием биологических моделей	33
III.B. Биологические модели в оценке дозиметрических планов	34
III.B.1. Преимущества биологических моделей перед дозо-объемными критериями оценки	34
III.B.2. Особые указания при использовании биологических моделей при оценке дозиметрического плана	36
IV. ОПИСАНИЕ И СРАВНЕНИЕ ИМЕЮЩИХСЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ СИСТЕМ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ	41
IV.A. Система дозиметрического планирования MONACO®	41
IV.A.1. Инструменты оптимизации дозиметрического плана	41
IV.A.2. Влияние значений параметров на результаты планирования	46
IV.B. Система дозиметрического планирования PHILIPS PINNACLE ®	48
IV.B.1. Инструменты оптимизации дозиметрического плана	48
IV.B.2. Инструменты оценки дозиметрического плана	50
IV.B.3. Влияние значений параметров на результаты планирования	51
IV.C. VARIAN ECLIPSE	53
IV.C.1. Инструменты оптимизации дозиметрического плана	53
IV.C.2. Инструменты оценки дозиметрического плана	55
IV.C.3. Влияние значений параметров на результаты планирования	56
IV.D. Сравнение систем CMS MONACO, PHILIPS PINNACLE и VARIAN ECLIPSE	58
IV.D.1. Сравнение и проверка значений EUD, NTCP, TCP или P ₊ , полученных с помощью систем PINNACLE и ECLIPSE	58
IV.D.2. Сравнение дозиметрических планов, созданных в СДП MONACO, PINNACLE и ECLIPSE	62
V. ПРИЕМО-СДАТОЧНЫЕ, ПУСКО-НАЛАДОЧНЫЕ И ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА ДЛЯ СДП С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИЕЙ	66

V.A. Приемно-сдаточные испытания	66
V.B. Пуско-наладочные испытания	67
V.B.1. Выборочная проверка биологических критериев.....	67
V.B.2. Двойное/резервное планирование.....	67
V.B.3. Составление эталонных 3D-данных и ГДО для основных локализаций	67
V.C. Процедуры периодических ГК	68
VI. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИЕЙ	69
VI.A. Эволюция СДП с биологической оптимизацией	69
VI.B. желаемые характеристики и функциональность СДП с биологической оптимизацией	73
VII. РЕКОМЕНДАЦИИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ	77
VII.A. Общие рекомендации.....	77
VII.B. Специфические рекомендации.....	78
VII.B.1. CMS MONACO.....	78
VII.B.2. PHILIPS PINNACLE	79
VII.B.3. VARIAN ECLIPSE.....	79
Приложение А	
Эквивалентная однородная доза на основе гибели клеток (cEUD: CELL KILLING-BASED EQUIVALENT UNIFORM DOSE).....	80
Приложение Б	
Расширение TSP модели на основе распределения Пуассона, учитывая репопуляцию и различия анатомии пациентов.....	81
Приложение В	
Модели критического элемента и критического объема	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85

СОКРАЩЕНИЯ И АББРЕВИАТУРЫ

3D (3-Dimensional) – трехмерная.

AAPM (American Association of Physicists in Medicine) – Американская ассоциация медицинских физиков, ААМФ.

ASTRO (American Society for Radiation Oncology) – Американское общество радиационной онкологии.

BBTP (Biologically Based Treatment Planning) – биологически обоснованное планирование лечения.

BBTPS (Biologically Based Treatment Planning System) – система дозиметрического планирования лучевой терапии на биологической основе.

BGRT (Biologically Guided Radiationtherapy) – биологически управляемая лучевая терапия.

CDF (Cumulative Distribution Function) – функция кумулятивного распределения.

CERR (Computational Environment for Radiotherapy Research) – вычислительная среда для исследований в области лучевой терапии.

cEUD (cell killing-based Equivalent Uniform Dose) – эквивалентная однородная доза, основанная на гибели клеток.

CPF (Complication Probability Factor) – коэффициент вероятности осложнений.

CRE (Cumulative Radiation Effect) – кумулятивный эффект излучения.

CTV (Clinical Target Volume) – клинический объем мишени.

DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) – стандарт цифровых изображений и коммуникаций в медицине.

DSB (Double-StrandBreak) – двойной разрыв ДНК.

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению рака.

EUD (Equivalent Uniform Dose) – эквивалентная однородная доза.

fDVH (functional DVH) – функциональная ГДО.

gEUD (generalized EUD) – обобщенная эквивалентная однородная доза.

GTV (Gross Tumor Volume) – определяемый объем мишени.

MLD (Mean Lung Dose) – средняя доза в легких.

NSD (Nominal Standard Dose) – номинальная стандартная доза.

NTCP (Normal Tissue Complication Probability) – вероятность осложнений в здоровых тканях.

P₊ (complication-free cure) – лечение без осложнений.

PDD (Percentage Depth Dose) – процентная глубинная доза.

PET (Positron Emission Tomography) – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ).

PRV (Planning organ at Risk Volume) – планируемый объем критического органа.

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени.

QA (Quality Assurance) – гарантия качества (ГК).

QUANTEC (QUantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) – количественный анализ клинических эффектов в нормальных тканях.

RT (Radiation Therapy) – лучевая терапия.

RTOG (Radiation Oncology Therapy Group) – радиационно терапевтическая группа в онкологии.

SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) – стереотаксическая лучевая терапия тела пациента.

SF (Surviving Fraction) – доля клоногенных клеток, выживших после облучения.

SRS (Stereotactic RadioSurgery) – стереотаксическая радиохирургия.

TCP (Tumor Control Probability) – вероятность контроля над опухолью.

TD (Time Dose) – время доза.

TDF (Time Dose Fractionation) – время-доза-фракционирование.

UTCP (Uncomplicated TCP) – вероятность контроля над опухолью без лучевых осложнений.

V_x (volume receiving at least dose x in Gy) – объем, получивший дозу не менее x в Гр.

ЗДКЛТ – трехмерная конформная лучевая терапия (3DCRT).

ГДО – гистограмма доза-объем (DVH).

ВДФ – фактор время-доза-фракционирование.

КРЭ – кумулятивный радиационный эффект.

ЛК – линейно-квадратичный (LQ – linear quadratic).

ЛКБ – модель Лаймана-Катчера-Бермана (Lyman-Kutcher-Burman).

ЛКМ – линейно-квадратичная модель (LQM).

ЛТ – лучевая терапия (RT).

ЛТМИ – лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT).

НСД – номинальная стандартная доза.

СДП – система дозиметрического планирования (TPS).

ФСЕ – функциональная субъединица.

I. ВВЕДЕНИЕ

Целью лучевой терапии (ЛТ) является формирование терапевтического распределения поглощенной дозы ионизирующего излучения в объеме опухоли при минимизации риска лучевых осложнений со стороны нормальных тканей. До недавнего времени о качестве дозиметрического плана ЛТ (рассчитанного, ожидаемого распределения поглощенной дозы) судили по физическим величинам, т. е. по параметрам, оценивающим распределение поглощенной дозы по объему опухоли, которые, как считается, коррелируют с биологическим ответом. При этом качество плана ЛТ не оценивается напрямую на основе ожидаемых биологических последствий. Широко признано, что дозо-объемные критерии, которые являются лишь суррогатными мерами биологического ответа, должны быть заменены биологическими критериями, с помощью которых возможно точнее отразить достижение клинических целей ЛТ в процессе лечения (Ling and Li, 2005). Понимание преимуществ и ограничений существующих моделей доза-ответ позволяет включать биологические концепции в рутинный процесс дозиметрического планирования облучения.

I.A. КРАТКИЙ ОБЗОР ИСТОРИИ И ЗНАЧЕНИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДОЗА-ОТВЕТ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В первые годы развития лучевой терапии биологические последствия лечения оценивались в основном по дозе, поглощенной опухолью и окружающими нормальными тканями, с учетом общего времени лечения и фракционирования. Эти последствия определялись опытным путем. Для учета факторов общей продолжительности лечения и фракционирования были разработаны подходы номинальной стандартной дозы (НСД) и кумулятивного радиационного эффекта (КРЭ), а также модель время-доза-фракционирование (ВДФ) (Strandqvist, 1944; Ellis, 1969; Kirk и др., 1971; Orton and Ellis, 1973). Эти концепции, хотя и помогали решать практические задачи, были статистическими по своей природе и не основывались на четких радиобиологических принципах. Развитие фундаментальной радиобиологии в середине прошлого века привело к созданию первых моделей клеточной гибели и, в конечном итоге, к появлению моделей, которые связали радиационную чувствительность с частотой излучения опухолей. Один из первых таких подходов был предложен Munro и Gilbert (1961). Munro и Gilbert (1961) предположи-

ли, что, несмотря на сложность радиобиологических моделей, доля выживших после облучения клеток подчиняется распределению Пуассона (раздел II.D). Это предположение до сих пор остается основой большинства биологически обоснованных моделей вероятности контроля над опухолью (TCP-Tumor control probability).

Истоки моделирования вероятности осложнений со стороны нормальных тканей (NTCP – Normal tissue complications probability) лежат в попытках количественно оценить зависимость допустимой величины поглощенной дозы для определенного радиационного эффекта от размера облученной области (обзор Schultheiss и соавторов (1983)). Сформулированная в этих ранних исследованиях зависимость между объемом облучения и толерантной дозой (раздел II.F.1) в виде степенной функции остается важной составляющей многих современных концепций. С появлением трехмерной конформной лучевой терапии (ЗДКЛТ) моделирование значений NTCP привлекло к себе большее внимание. Существенно неоднородные распределения поглощенной дозы в органах риска, получаемые при ЗДКЛТ, потребовали создания дополнительного инструментария оценки риска лучевых осложнений на основе распределения поглощенной дозы. Одним из первых подходов, учитывающих неоднородный характер распределения поглощенной дозы, был фактор вероятности осложнений (CPF – complication probability factor), предложенный Dritschilo и др. в 1978 г. Последующие усилия были направлены на включение дополнительных радиобиологических характеристик в процесс моделирования (Källman и др., 1992; Jackson и др., 1993; Niemierko and Goitein, 1993). Свою нишу также успешно заняли эмпирические модели (Lyman, 1985). Для получения дополнительной информации о раннем применении биологического моделирования в планировании лечения читатель может обратиться к обзору Orton с соавторами (2008).

Несколько радиотерапевтических центров включили моделирование функции доза-ответ в свои протоколы повышения поглощенной дозы. Модели TCP и NTCP (Ten Haken и др., 1993; Jackson и др., 1996; Mehta и др., 2001) использовались для безопасного повышения поглощенной дозы при немелкоклеточном раке легких (Robertson и др., 1997; Nauman и др., 2001; Rosenzweig и др., 2005; Adkison и др., 2008) и опухолях печени (McGinn и др., 1998; Ben-Josef и др., 2005; Dawson и др., 2006). Song и соавторы в 2005 использовали модель NTCP для выбора величины поглощенной дозы при стереотаксической лучевой терапии (SBRT – stereotactic body radiation therapy) опухолей легких. Многие исследователи собственными силами включили модели TCP и NTCP в свои компьютерные программы для оценки планов лечения (Sanchez-

Nietoand Nahum, 2000; Warkentin и др., 2004). Хотя абсолютные значения прогнозируемых вероятностей исхода ЛТ еще не являются надежными, такие инструменты могут предоставить полезную информацию при сравнении альтернативных планов лечения, особенно если дозо-объемные критерии не дают однозначного ответа (Kutcher и др., 1991). Однако эта точка зрения была поставлена под сомнение (Langer и др., 1998), что свидетельствует о необходимости соблюдать осторожность даже при использовании критериев TCP/NTCP для ранжирования планов лечения. Из-за сомнений в надежности прогнозов моделей и точности значений параметров, биологически обоснованные инструменты оценки планов пока не нашли широкого применения в коммерческих системах дозиметрического планирования (СДП).

С другой стороны, большой потенциал радиобиологического моделирования заключается в использовании моделей для построения функций оптимизации СДП, контролирующих выполнения требований в распределении поглощенной дозы по объему опухоли при оптимизации планов облучения. Оптимизация распределения поглощенной дозы вне объема опухоли на основе концепции CPF была одной из первых попыток (Wolbarst и др., 1980). Впоследствии, с появлением более сложных моделей дозового ответа, несколько исследовательских групп изучили возможность использования функций оптимизации СДП на базе TCP и NTCP, для оптимизации планов облучения (Källman и др., 1992a; Mohan и др., 1992; Niemierko и др., 1992; Söderström and Brahme, 1993; Wang и др., 1995). Например, концепция “complication-free cure” («излечение без осложнений»), обозначаемая как P_+ , была предложена в качестве функции оптимизации для неограниченной биологической оптимизации (Brahme и др., 1991). Несмотря на потенциальные преимущества оптимизации на основе TCP/NTCP, выявленные в этих исследованиях, было широко признано, что для повышения доверия к подходу планирования облучения на биологической основе необходимы дополнительные исследования (Bortfeld и др., 1996; Mohan and Wang, 1996). Концепция эквивалентной однородной дозы (EUD-equivalent uniform dose), включая обобщенную эквивалентную равномерную дозу – расширение концепции EUD для нормальных тканей (gEUD)], предложенная Niemierko (1997, 1999), нашла значительную поддержку среди сторонников биологически обоснованной оптимизации. Концепция предлагает компромисс между чисто биологическими показателями, такими как TCP и NTCP, и традиционными дозо-объемными критериями. Многие исследования показали, что включение функций оптимизации на основе EUD в алгоритмы инверсного дозиметрического планирования облучения для оптимизации планов лучевой терапии с модуляцией интенсивностью из-

лучения (ЛТМИ) может привести к снижению поглощенной дозы в критических органах без ущерба для распределения поглощенной дозы в объеме опухоли (Wu и др., 2002, 2003, 2005; Thieke и др., 2003; Stavrev и др., 2003; Yang and Xing, 2004; Thomas и др., 2005; Chapet и др., 2005; Spalding и др., 2007). В ряде исследований сообщалось, что оптимизация планов ЛТМИ при сочетании дозо-объемных и EUD функций оптимизации является надежным способом получения требуемых распределений поглощенной дозы. Поэтому данный подход является привлекательным для внедрения биологических моделей при планировании облучения в коммерческие СДП (раздел IV).

I.V. ОГРАНИЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗУЕМОГО ПОДХОДА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ КРИТЕРИЕВ ДОЗА-ОБЪЕМ

Дозо-объемные ограничения, используемые для инверсного дозиметрического планирования облучения или оценки дозиметрического плана, основаны на клинических исследованиях, показывающих корреляцию между контролем опухоли/частотой осложнений и конкретными дозо-объемными показателями. Например, критерий V_{20} – процентная доля объема легкого, получившая не менее 20 Гр, используется для оценки вероятности того, что реализация дозиметрического плана может привести к лучевому пневмониту 2-й или 3-й степени (Graham и др., 1999).

Существует ряд ограничений для данного подхода:

1) как правило, более чем одна точка на гистограмме доза-объем (ГДО) (например, V_5 , V_{40} , средняя доза облучения легких) коррелирует с осложнением. Однако, эта корреляция зависит от методики облучения (ЛТМИ или 3ДКЛТ), расположения пучков и т. д. Marks и соавторы в 2010 г. в своем отчете QUANTEC (раздел II.G) о радиационных эффектах в легких отметили, что «корреляции между дозиметрическими параметрами зависят от методики подведения поглощенной дозы, и читатели должны тщательно оценить сходство своей методики лечения с опубликованными ранее отчетами, прежде чем использовать любые из этих критериев в качестве клинических ограничений»;

2) как правило, оптимизация с дозо-объемными ограничениями является косвенной, требующей значительных навыков в выборе значений и относительных параметров для ограничений, которые обеспечивают оптимальные значения TSP и NTSP. При наличии обычно от 1 до 3 ограничений возможен ряд оптимизированных ГДО для нормальных тканей, которые одинаково хорошо соответствуют этим нескольким

ограничениям, но явно имеют различный риск осложнений. Если при оптимизации распределения поглощенной дозы также используются биологические методы, то дозо-объемные точки могут быть заменены функцией, которая более эффективно управляет формой кривых ГДО. Это позволяет выбрать дозиметрический план, ведущий к наиболее благоприятному общему результату облучения, а не только удовлетворяющий использованным ограничениям;

3) задание нескольких доз-объемных ограничений в СДП увеличивает вычислительную сложность обратной задачи дозиметрического планирования облучения. Более того, функции оптимизации распределения поглощенной дозы по объему анатомической структуры, основанные на дозо-объемных ограничениях, могут привести к множественным локальным минимумам (Deasy, 1997; Wuand Mohan, 2002). Это означает, что алгоритм поиска, разработанный для решения задач с глобальным минимумом, скорее всего, остановится в локальном минимуме, что может привести к неоптимальному распределению поглощенной дозы.

В большинстве современных СДП, использующих оптимизацию дозиметрического плана на дозо-объемной основе. Также в них отсутствуют инструменты для регулярной оценки значений биологических функций по аналогии с показателями ГДО. Эти инструменты являются важным шагом для создания наборов данных, позволяющих исследовать корреляцию значений биологических функций и результатов лечения внутри клиники, а также сравнивать биологическую и дозо-объемную оптимизацию в СДП. Поскольку распределение поглощенных доз для дозиметрических планов, основанных на биологических ограничениях СДП, может существенно отличаться от планов, основанных на дозо-объемных ограничениях, инструменты оценки важны как основа для перехода к преимущественному использованию биологических методов при оптимизации.

I.C. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Исторически сложилось так, что предписание поглощённой дозы при ЛТ осуществлялось на основе знаний о поведении определенного типа опухоли или нормальной ткани на базе популяционных исследований. Быстрый прогресс в функциональной визуализации, молекулярных методах, прогностических анализах и методиках подведения поглощенной дозы рано или поздно позволит реализовать действительно персонализированную ЛТ в клинике (Stewartand, Li, 2007). В данном отчете рабочей группы TG-166 ЛТ, использующая информацию о простран-

ственном и временном распределении биологических параметров, специфичных для пациента, таких как радиочувствительность опухоли и нормальных клеток, состояние оксигенации, скорость пролиферации и т. д., будет называться биологически управляемой ЛТ (BGRT – biologically guided radiation therapy). Другие исследователи ранее использовали различные альтернативные термины для описания этой же концепции, например, радиобиологически оптимизированная ЛТ (Brahme, 1999), многомерная конформная ЛТ (Ling и др., 2000), биологическая конформная ЛТ (Yang and Xing, 2005), планирование ЛТ на биологической основе (Ling and Li, 2005), лечебно-диагностическая визуализация (Bentzen, 2005) и оптимизация с учетом риска (Kim and Tomé, 2006).

Неотъемлемой частью BGRT является возможность оптимизации распределения поглощенной дозы, которая обеспечит желаемый баланс между лечением опухоли и повреждением нормальных тканей на основе знания биологических свойств конкретной опухоли и окружающих нормальных тканей. Такая многокомпонентная проблема наиболее корректно решается в рамках инверсного дозиметрического планирования облучения, используемого в настоящее время для ЛТМИ, и будет опираться на модели для описания взаимосвязи между распределением поглощенной дозы и биологическими результатами. В настоящем отчете TG-166 любое использование моделей биологического ответа, включающее обратную связь с моделью в процессе дозиметрического планирования лечения, будет называться биологически обоснованным планированием лечения (BBTP – biologically based treatment planning). Обратная связь может быть либо пассивной/автоматизированной в случае инверсного дозиметрического планирования лечения, либо с активным участием планировщика в случае прямого дозиметрического планирования ЛТ.

В то время как будущее развитие BGRT зависит от достаточного прогресса в методах получения индивидуализированных биологических параметров, BBTP уже начал входить в клиническую практику. BBTP рассматривается как подмножество BGRT. Однако, BGRT – это не просто BBTP, основанная на биологических параметрах, специфичных для пациента. BGRT будет использовать биологические модели не только во время первоначального дозиметрического планирования, но и для адаптации лечения на основе ответа опухоли или органов риска на ЛТ (Søvik и др., 2007). Для подробного обсуждения BGRT и BBTP читатели могут обратиться к статье Stewart и Li (2007) «Vision 20/20». Сфера применения данного отчета TG-166 ограничивается BBTP, т. е. использованием биологических моделей для оптимизации и оценки дозиметрического плана при дистанционной ЛТ. Акцент сделан на моделях, ко-

которые реализованы или потенциально могут быть реализованы в коммерческих СДП.

В данном отчете используются следующие определения и термины:

- *оптимизация дозиметрического плана и/или инверсное дозиметрическое планирование* – это процесс создания оптимального дозиметрического плана, соответствующего желаемым целям ЛТ. Медицинский физик, который разрабатывает дозиметрический план, определяет задачи (т. е. критерии оптимизации), включая ограничения (пределы, которые не должны нарушаться) и требования по распределению поглощенной дозы как для мишени (или опухоли), так и для нормальных структур. СДП преобразует требования по распределению поглощенной дозы в функции оптимизации, которые должны быть максимизированы или минимизированы алгоритмом оптимизации;

- *контроль опухоли или местный контроль* – это регистрация отсутствия признаков рецидива опухоли в области, подвергнутой радикальному лечению;

- *осложнение нормальной ткани* – это неблагоприятный симптом, признак или заболевание, связанное во времени с применением ЛТ. Для классификации осложнений нормальных тканей обычно используются СТСАЕ (The Common Terminology Criteria for Adverse Events) (<http://ctep.cancer.gov>) или шкала EORTC/RTOG (Cox и др., 1995);

- *функциональная субъединица (ФСЕ)* – это структурно или функционально дискретные элементы ткани (Withers и др., 1988), например, нефроны в почке или альвеолы в легком;

- *объемный эффект*: изменение толерантности нормальной ткани/органа при изменении объема облучения. То есть, толерантная доза увеличивается в виде степенной функции с показателем степени, зависящим от типа ткани и конечной точки осложнения, по мере уменьшения объема облучения. Величина эффекта объема зависит, частично, от лежащей в основе анатомической/биологической структуры органа;

- *орган с параллельной архитектурой* – это нормальный орган, в котором каждая ФСЕ функционирует относительно независимо, и повреждение достаточно маленького участка не приводит к дисфункции всего органа. Следовательно, может существовать порог объема или функциональный резерв. Примерами являются легкие, почки и печень;

- *орган с последовательной архитектурой* – это нормальный орган, в котором ФСЕ расположены последовательно; если одна ФСЕ не работоспособна, в органе возникают осложнения. Примерами являются спинной мозг, кишечник и зрительный нерв;

- *ответ органа с последовательной или параллельной архитектурой (последовательный или параллельный ответ) – это ответ нормального органа, характеризующийся зависимостью от малого и большого объема облучения, соответственно. Связь между архитектурой органа, обозначенной как последовательная или параллельная, и последовательным или параллельным ответом не всегда точна. Тем не менее, в рамках данного отчета предполагается точное соответствие между архитектурой органа и реакцией. Это означает, что осложнения органа с параллельной архитектурой, как предполагается, возникают после повреждения существенной доли ФСЕ, объемный эффект велик, и реакция «параллельная». В противоположность этому, осложнения органа с последовательной архитектурой будут возникать после повреждения одной ФСЕ, объемный эффект мал, а реакция «последовательная».*

II. МОДЕЛИ ДОЗОВОГО ОТКЛИКА

Область изучения математических моделей реакции опухоли и нормальной ткани на поглощенную дозу облучения обширна и выходит за рамки данного отчета. Настоящее изложение предназначено для того, чтобы дать читателю представление о моделях и параметрах, обычно встречающихся в ВВТР, а также ссылки, полезные для дальнейшего изучения. Дополнительная информация представлена в приложениях.

II.A. ОБОБЩЕННАЯ ЭКВИВАЛЕНТНАЯ ОДНОРОДНАЯ ДОЗА (gEUD)

Концепция эквивалентной однородной дозы (EUD – Equivalent Uniform Dose), предложенная Niemierko (Niemierko, 1997), формулирует единый показатель для представления неравномерных распределений поглощенной дозы в опухоли. Она определяется как равномерная поглощенная доза, которая дает такой же радиобиологический эффект как заданное неравномерное распределение поглощенной дозы, при условии подведения за одинаковое количество фракций. Чтобы распространить концепцию EUD на нормальные ткани, Niemierko в 1999 г. предложил феноменологическую формулу, называемую обобщенной EUD, или gEUD (general EUD):

$$gEUD = (\sum_i v_i D_i^\alpha)^{\frac{1}{\alpha}}, \quad (1)$$

где v_i – доля объема органа, получившего поглощенную дозу D_i , и α тканеспецифический параметр, описывающий эффект объема. Для $\alpha \rightarrow -\infty$, gEUD приближается к минимальной дозе; таким образом отрицательные значения α используются для опухолей. Для $\alpha \rightarrow +\infty$, gEUD приближается к максимальной дозе (органы с последовательной архитектурой). Для $\alpha = 1$, gEUD равна средней арифметической дозе. Для $\alpha = 0$, gEUD равна средней геометрической дозе. EUD основана на клеточной гибели (cEUD – cell killing based EUD, приложение A), имеет более механистическую основу, чем gEUD. Однако gEUD часто используется при оценке и оптимизации планов, поскольку одна и та же функциональная форма может быть применена как к опухолям, так и к критическим структурам с одним параметром, отражающим дозиметрическую «сущность» биологического ответа.

II.В. ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНАЯ МОДЕЛЬ

Линейно-квадратичный (ЛК) подход наиболее часто используется для моделирования выживания клеток. Радиационно-индуцированная гибель репродуктивных клеток была окончательно связана с повреждением ДНК, в частности, с двунитевыми разрывами (DSB – double-strand breaks) ДНК. В клеточной среде доза-ответ с DSB линейна вплоть до очень высоких значений поглощенных доз (40...50 Гр), и на один Гр приходится примерно 40...50 DSB (Sachs и др., 1997). Большинство DSB восстанавливаются точно, однако некоторые подвергаются двойной неправильной репарации, что может привести к образованию летального повреждения, а некоторые не восстанавливаются. Индукция, репарация и неправильная репарация DSB, образование летальных повреждений как функция мощности поглощенной дозы и времени могут быть описаны как система дифференциальных уравнений (Sachs и др., 1997). Это привело к разработке кинетических моделей скорости реакции, летальности-потенциальной летальности (Curtis, 1986) и восстановления-исправления (Tobias, 1985). Решение этих уравнений, отражающих дозовый отклик для летальных поражений, имеет сложную форму и доступно только для определенных ситуаций; например, мгновенное подведение поглощенной дозы с последующим полным восстановлением. Было продемонстрировано, что для поглощенных доз и мощностей поглощенных доз, характерных для ЛТ, за возможным исключением поглощенных доз за фракцию более 10 Гр, используемых в SBRT, количество летальных поражений может быть хорошо аппроксимировано ЛК-функцией дозы. То есть, доля клеток, выживших после облучения поглощенной дозой D за n фракций, может быть аппроксимирована как:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta \frac{D^2}{n}), \quad (2)$$

где α и β являются коэффициентами пропорциональности для линейной и квадратичной составляющих, соответственно. Эффекты репопуляции (приложение Б) и восстановления (не обсуждаются в данном отчете) могут быть отражены в виде дополнительных членов в экспоненте, но чаще всего встречается уравнение в виде (2).

Достоверность линейно-квадратичной модели (ЛКМ) для больших поглощенных доз за фракцию, встречающихся в радиохирургии и SBRT, стала предметом постоянных дебатов (Marks, 1995; Halland Brenner, 1995; Brenner, 2008; Kirkpatrick и др., 2008; Fowler, 2008). Спорный вопрос заключается в том, что формализм ЛК предсказывает непрерывно изгиба-

ющуюся кривую выживания, в то время как экспериментальные данные ясно показывают, что при больших значениях поглощенных доз доля выживших клеток становится экспоненциальной функцией поглощенной дозы, т. е. следует прямой линии на полулогарифмической диаграмме. Были предложены гибридные решения, учитывающие этот эффект (Park и др., 2008). Несмотря на эти противоречия, модель ЛКМ остается предпочтительным инструментом для расчета изоэффектов при традиционной фракционированной терапии фотонным пучком.

II.C. ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНАЯ МОДЕЛЬ, ОСНОВАННАЯ НА КОРРЕКЦИИ ГИСТОГРАММЫ ДОЗА-ОБЪЕМ

Для учета изменений поглощенной дозы за фракцию в различных субобъемах опухоли или критических структур при изменении графиков фракционирования, общая поглощенная доза, соответствующая каждому интервалу ГДО, D_i , иногда переводится в изоэффективную дозу 2 Гр за фракцию с помощью уравнения (Wheldon и др., 1998; Yorke, 2001):

$$LQED2_i = D_i \frac{\frac{D_i}{1 + \frac{n}{\alpha}}}{1 + \frac{\beta}{\alpha}}, \quad (3)$$

где n – количество фракций. Эта процедура требует одного параметра – отношения α/β , которое обычно принимается равным 3 Гр для поздно реагирующих нормальных тканей и 10 Гр для опухолей и рано реагирующих нормальных тканей. В общей литературе лучевые реакции обычно определялись для фракций в 2 Гр . Поэтому в расчетах NTCP и TCP целесообразно использовать $LQED_2$, а не D .

II.D. ОБЩИЕ TCP МОДЕЛИ

Большинство механистических моделей TCP основаны на предположении, что число выживших клоногенных опухолевых клеток, т. е. клеток, способствующих росту опухоли, соответствует распределению Пуассона (Munro and Gilbert, 1961). Далее выдвигается одноклеточная гипотеза, т. е. для роста опухоли достаточно одного выжившего клоногена. Если начальное число клоногенов равно N , то среднее число выживших клоногенов определяется $S \cdot N$, где S – общая выжившая фракция после курса ЛТ, например, уравнение (2). TCP равна вероятности того, что ни один клоноген не выживет:

$$TCP = \exp(-SN). \quad (4)$$

ТСР может быть аппроксимирована любой двухпараметрической математической функцией, представляющей собой кривую сигмоидной формы. В широко используемых эмпирических моделях ТСР этими двумя параметрами являются D_{50} , поглощенная доза при которой достигается контроль 50 % над опухолью и нормализованный градиент доза-ответ $\gamma = D \frac{dTSP}{dD}$ вычисленный при $D = D_{50}$ (Brahme, 1984). На практике параметры, необходимые для полностью описанной механистической модели, такие как N или распределение α (приложение Б), часто недоступны. Поэтому даже в механистических моделях эти параметры аппроксимируются эмпирическими приближениями. Предположение Пуассоновского распределения (4) имеет ограничения, в случаях репопуляции клоногенов во время лечения. Одна из очевидных проблем заключается в том, что простое применение экспоненциального роста опухоли предсказывает, что все опухоли рецидивируют через достаточно длительное время после проведения дистанционной ЛТ или для постоянных имплантатов с распадающимися радиоактивными источниками (Zaider, Minerbo, 2000). Некоторые исследователи предложили модели ТСР, основанные на детальном описании кинетики распространения клоногенов (Tuckerand, Taylor, 1996; Zaiderand, Minerbo, 2000). Такие непуассоновские модели, однако, не имеют простых аналитических решений, что ограничивает их применение ВВТР.

В общем случае величину ТСР можно определить, как результат просуммированный по всем вокселям выделенной структуры взвешенных вероятностей функций:

$$TSP = \prod_{i=1}^M P(D_i)^{v_i}, \quad (5)$$

где M – число вокселей; $v_i = V_i / V_{ref}$ – относительный объем вокселя. Для практических расчетов используются интервалы дифференциальной ГДО, (D_i, v_i) . Обычно встречаются несколько формулировок вероятности. В одной из них (Lind и др., 1999) используется модель LQ:

$$P(D_i) = \exp(-\exp(e\gamma - \alpha D_i - \beta \frac{D_i^2}{n})). \quad (6)$$

Здесь количество клоногенов, N , аппроксимируется функцией $\exp(e\gamma)$. В уравнении (6) γ – это нормированный градиент доза-ответ при поглощенной дозе, где абсолютный градиент доза-ответ имеет наибольшую крутизну. Выражение $N = \exp(e\gamma)$ является точным, когда $\beta = 0$ или когда доза за фракцию остается постоянной, и представляет

собой очень точное приближение в противном случае (Bentzen and Tucker, 1997). Учитывая входные значения D_{50} , γ и α/β , индивидуальные значения для α и β рассчитываются как:

$$\alpha = \frac{e\gamma - \ln(\ln 2)}{D_{50}(1 + \frac{2}{\alpha/\beta})} \quad (7)$$

и

$$\beta = \frac{e\gamma - \ln(\ln 2)}{D_{50}(\frac{\alpha}{\beta} + 2)}. \quad (8)$$

Другой формулировкой является линейно-пуассоновская формулировка (Lind и др., 1999):

$$P(D_i) = \exp(-\exp \exp \left(e\gamma - \frac{D_i}{D_{50}}(e\gamma - \ln(\ln 2)) \right)). \quad (9)$$

Если поглощенную дозу в каждом вокселе перевести в эквивалентную дозу, равную 2 Гр за фракцию с помощью уравнения ЛК (3) и эту дозу (LQED_{2i}) заменить на D_i в уравнении (9), то результат будет эквивалентен уравнению (6). Это наиболее часто встречающиеся формулы, используемые для расчета ТСР среди СДП, рассмотренные в данном отчете.

Логистическая функция является популярной для описания сигмовидной формы дозового отклика в эмпирических моделях ТСР. Например, Okunieff и соавторы (1995) использовали выражение:

$$P(D_i) = \frac{\exp[(D_i - D_{50})/k]}{1 + \exp[(D_i - D_{50})/k]}, \quad (10)$$

где k связано с нормированным градиентом доза-ответ, $k = D_{50}/4\gamma$. Эмпирическая логистическая функция (Schultheiss и др., 1983; Niemierko and Goitein, 1991):

$$P(D_i) = \frac{1}{1 + (D_{50}/D_i)^k}, \quad (11)$$

где k определяет наклон кривой. Эта формула рекомендована в отчете ААРМ 137 (Nath и др., 2009) для использования в брахитерапии.

II.E. ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ ТСР

Okunieff и соавторы (1995) собрали и проанализировали данные о дозовом ответе для местного контроля различных опухолей, пролеченных с адьювантной целью (контроль микроскопического заболевания) и с радикальной целью (контроль макроскопического опухолевого очага). Для аппроксимации данных использовали уравнение (10). Для 62 кривых доза-ответ для контроля макроскопического заболевания и 28 кривых доза-ответ для контроля микроскопического заболевания были представлены оценки значений параметров D_{50} и γ . Оценки параметров для модели на основе статистики Пуассона в уравнениях ((Б1) или (Б2) приложения Б) были получены для опухолей головы и шеи (Robertsand, Hendry 1993; Wu и др., 1997), опухолей молочной железы (Brenner и др., 1993; Guerreroand, Li, 2003), злокачественной меланомы (Brenner, 1993), плоскоклеточной карциномы дыхательных путей и верхнего отдела пищеварительного тракта (Brenner, 1993), рака предстательной железы (Brennerand, Hall, 1999; Wang и др., 2003), опухолей мозга (Qi и др., 2006), рака прямой кишки (Suwinski и др., 2007) и рака печени (Tai и др., 2008). Модель на основе Пуассона, включающая распределение радиочувствительности между пациентами в уравнении ((Б3) приложения Б), была использована для уточнения ранее проанализированных наборов данных (Brenner, 1993; Brennerand, Hall, 1999) для рака молочной железы, меланомы, опухолей дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта (Webb, 1994) и рака предстательной железы (Nahum и др., 2003).

II.F. ОБЩИЕ МОДЕЛИ НТСР

«Объемный эффект» для нормальных тканей является краеугольным камнем моделированию зависимости доза-ответ. В органах с параллельной архитектурой для сохранения функций органа необходимо уменьшать облучаемый объем. Реакция таких органов хорошо коррелирует со средней поглощенной дозой. В отличие от них, органы с последовательной архитектурой обычно демонстрируют пороговую реакцию на облучение. Поэтому уменьшение объема облучаемого органа приводит к незначительному изменению ответа, если изменение вообще происходит. Реакция органов с последовательной архитектурой обычно хорошо коррелирует с максимальным значением поглощенной дозы или т. н. «горячими пятнами». Надежная модель должна точно описывать дозовую зависимость частоты осложнений, а также учитывать эффект объема. Ниже вкратце представлены модели НТСР, обычно используемые в ВВТР. Модели с последовательной (критический элемент) и параллельной (критический объем) архитектурой строения органов описаны в приложении В.

II.F.1. МОДЕЛЬ ЛАЙМАНА-КАТЧЕРА-БЕРМАНА

Модель Лаймана (Lyman, 1985) была разработана для описания вероятности осложнений для однократно облученных полных или частичных объемов органов. Кумулятивная функция распределения (CDF – cumulative distribution function) нормального распределения выбрана для представления эмпирической сигмоидной зависимости NTCP от поглощенной дозы. Два параметра, TD_{50} и m , описывают положение сигмоидной кривой вдоль оси поглощенной дозы и крутизну кривой, соответственно. Третий параметр, n , описывает величину эффекта объема, используя степенную зависимость между допустимой поглощенной дозой и облученным объемом:

$$TD(V) = TD(1)/V^n. \quad (12)$$

Здесь n связано с параметром a в уравнении (1) как $n = 1/a$, $TD(V)$ – толерантная доза для данной частичной доли объема V , а $TD(1)$ – толерантная доза для полного объема. Малые значения n соответствуют эффектам малого объема («последовательные» эффекты), а большие значения – эффектам большого (параллельного) объема. Хотя $n \leq 1$ используется в самых ранних применениях модели Лаймана (Burman и др., 1991), это значение не является физическим или биологическим ограничением, и во многих последующих анализах наилучшее соответствие данным об осложнениях было найдено при значениях $n > 1$.

Поскольку модель Лаймана определена для равномерного облучения, а нормальные ткани редко облучаются равномерно, было разработано несколько алгоритмов (алгоритмы ГДО редукции) для преобразования неоднородного распределения поглощенной дозы в равномерное облучение части или всего органа, приводящее к одинаковому значению NTCP (Hamilton и др., 1992; Cozzi и др., 2000). Среди них метод эффективного объема (Kutcher and Burman, 1989) наиболее часто используется для дополнения модели Лаймана. Объединенный формализм часто называют моделью Лаймана–Катчера–Бермана (ЛКБ) (Deasy, 2000).

Математически эквивалентная, но более концептуально прозрачная формулировка модели ЛКБ была впервые предложена Mohan и др. (1992). Согласно этой модели, NTCP рассчитывается с помощью следующих уравнений:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \iint_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx, \quad (13)$$

$$t = \frac{D_{eff} - TD_{50}}{mTD_{50}}, \quad (14)$$

$$D_{eff} = \left(\sum_i v_i D_i^{1/n} \right)^n, \quad (15)$$

где D_{eff} – поглощенная доза, которая при равномерном распределении поглощенной дозы на весь объем приведет к такому же значению NTCP, как и фактическое неравномерное распределение поглощенной дозы, TD_{50} – равномерная доза на весь орган, которая приводит к 50 % риску осложнений, m – параметр наклона сигмоидной кривой, n – параметр эффекта объема, v_i – доля объема органа, получившего поглощенную дозу D_i . Обратите внимание, что D_{eff} концептуально идентичен gEUD (1) с параметром $a = 1/n$. Для учета различий в поглощенной дозе за фракционирование принято заменять D_i эквивалентной дозой, доставляемой фракциями по 2 Гр, LQED₂ (3). Более подробную информацию о получении уравнений (13)-(15) из модели Лаймана (Lyman, 1985) и схемы редукции ГДО Kutcher-Burman (Kutcher and Burman, 1989), смотрите в (Deasy, 2000; Li и др., 2003; Luxton и др., 2008).

II.F.2. МОДЕЛЬ КЕЛЛМАНА

Модель относительной сериальности или s-модель Келлмана (Källman и др., 1992) описывает дозовый ответ органа смешенного типа, в котором последовательно и параллельно расположены ФСЕ. Относительный вклад каждого типа архитектуры органа описывается параметром s , который равен единице для полностью последовательной архитектуры органа и нулю для полностью параллельной архитектуры. NTCP задается следующим уравнением [Källman и др., 1992]:

$$NTCP = \left\{ 1 - \prod_i [1 - P(D_i)^s]^{v_i} \right\}^{1/s}, \quad (16)$$

где v_i – часть объема органа, получившего поглощенную дозу D_i , а $P(D_i)$ – вероятность осложнения. Хотя s-модель была разработана с использованием принципов механистической архитектуры тканей, на практике значения параметра s , найденные для обеспечения наилучшего соответствия клиническим данным, часто превышают теоретический максимум, равный единице, что побудило считать модель феноменологической (Stavreva and Stavrev, 2002). Модель Пуассона для $P(D_i)$ (6)–(8) часто используется в СДП для расчета NTCP.

II.F.3. ДРУГИЕ МОДЕЛИ НТСР

Для повышения точности прогнозирования риска осложнений были предложены некоторые альтернативные подходы к моделированию НТСР. Эти модели потенциально могут быть использованы в будущем для развития ВВТР и поэтому заслуживают краткого упоминания. Несмотря на то, что дозо-объемные показатели обычно показывают наиболее сильную корреляцию с частотой осложнений по сравнению с демографическими и клиническими переменными, было показано, что включение в модели НТСР недозиметрических факторов повышает их предсказательную силу. Например, более точные прогнозы риска постлучевого пневмонита были получены, когда к дозиметрическим параметрам были добавлены уровни трансформирующего фактора роста бета в плазме крови (Fu и др., 2001), расположение опухоли вдоль краниокаудальной оси (Hore и др., 2006) или статус курения (Tucker и др., 2008). В другом примере использование одновременной химиотерапии является независимым прогностическим фактором острой пищеводной токсичности у больных раком легкого и, в сочетании с дозиметрическими факторами, помогает более точно оценить риски для пациентов (Bradley и др., 2004; Belderbos и др. 2005). Анализы НТСР, основанные на популяциях пациентов с неполным наблюдением, могут существенно недооценивать риски осложнений. За счет дополнительных регулируемых параметров можно учесть эффект отбора, что приведет к потенциально более точным оценкам НТСР (Tucker и др., 2008). Большинство современных моделей НТСР основаны на ГДО и поэтому игнорируют важную информацию о расположении областей с заниженными значениями поглощенных доз и областей с высокими значениями поглощенных доз в пределах критической структуры. Так называемые «кластерные модели» (Thames и др., 2004; Tucker и др., 2006) основаны на предположении, что не только объем, но и пространственное распределение областей с высокими значениями поглощенных доз влияет на риск осложнений. Эти модели представляют собой первый шаг к новому классу моделей НТСР, которые будут учитывать все трехмерное (3D) распределение поглощенной дозы, и могут еще больше повысить точность оценок НТСР.

II.G. ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИ НТСР И ИССЛЕДОВАНИЕ QUANTEC

Современные знания о толерантности нормальных тканей были обобщены в основополагающей публикации Emami и др. (1991). Авторы собрали значения толерантной дозы для равномерного облучения 28 критических структур, как для полных, так и для частичных объемов, на основе имеющейся литературы и личного опыта. В сопроводительной ста-

тье Virman и др. (1991) применили модель Лаймана (раздел П.Ф.1) к данным о толерантных уровнях Эмами и др. За последние 18 лет многие исследователи проверили прогнозы NTCP, основанные на отчетах Emami и др., и Virman и др., на новых клинических данных и/или предоставили новые оценки параметров для различных моделей NTCP. Большое количество данных было собрано для легких, околоушных желез, печени, прямой кишки и пищевода (Kong и др., 2007; Milano и др. 2007). Также доступны отдельные данные о других органах. Было предпринято несколько попыток получить параметры модели NTCP на основе объединенных данных из различных учреждений (Kwa и др., 1998; Rancati и др., 2004; Tucker и др., 2007; Semenenko and, Li, 2008). Но извлечение/объединение данных из литературы сопряжено со многими ограничениями. Необходимо в разных исследованиях согласовать различия в определениях конечных результатов/шкалах оценки, графиках фракционирования, популяциях пациентов, дозиметрии и т. д. Несмотря на эти трудности, существует настоятельная необходимость обобщить новые данные о токсичности нормальных тканей в клинически полезной форме.

QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) – это междисциплинарная работа, совместно финансируемая Американской ассоциацией физиков в медицине (AAPM) и Американского общества радиационной онкологии (ASTRO). Целью работы является обобщение современных знаний о зависимости осложнений со стороны нормальных тканей от доз-объемных характеристик при дистанционной ЛТ и, по возможности, предоставление количественных рекомендаций для клинического дозиметрического планирования и оптимизации лечения. После первой встречи в октябре 2007 года, в которой приняли участие около 75 радиационных онкологов, медицинских физиков и специалистов по медико-биологической статистике, был проведен обширный обзор литературы и определены клинически значимые конечные результаты для 16 органов. По возможности результаты были обобщены и сопоставлены с учетом качества и уровня доказательности исследований. Критерии включали проспективный или ретроспективный характер, статистическую мощность, наличие и надежность количественных данных об дозо-объемных эффектах. Оценивались другие клинические факторы, влияющие на осложнения, такие как влияние химиотерапии, размер фракции и предшествующие медицинские заболевания пациента. Там, где это было возможно, были собраны параметры модели NTCP. Ожидается, что эта информация послужит толчком для дальнейшего внедрения биологических моделей в процесс дозиметрического планирования клинического лечения. Результаты анализа QUANTEC были опубликованы (QUANTEC, 2010). Публикации QUANTEC доступны на сайте AAPM (<http://www.aapm.org>).

III. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ СВЯЗАННЫХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Модели доза-ответ для опухолевых и нормальных структур, рассмотренные в разделе II, могут быть охарактеризованы как механистические или эмпирические. Первые математически формулируют лежащие в их основе биологические процессы, в то время как вторые просто эмпирически подогнают имеющиеся данные. Механистические модели часто считаются предпочтительными, поскольку они могут быть более строгими и научно обоснованными. Однако биологические процессы, лежащие в основе большинства реакций опухоли и нормальных тканей, достаточно сложны и часто не до конца понятны, а точное и полное математическое описание этих явлений может оказаться невозможным. С другой стороны, эмпирические модели выгодны тем, что они обычно относительно просты по сравнению с механистическими моделями. Их использование избавляет от необходимости полностью понимать биологические явления, лежащие в их основе. Ограничения таких эмпирических подходов заключаются в том, что они стремятся к математической простоте и поэтому ограничены в своей способности рассматривать более сложные феномены. Кроме того, рискованно экстраполировать предсказания модели за пределы области, в которой верифицирована работоспособность модели и значения её параметров. Механистическая модель может быть более достоверной при экстраполяции на эти области неопределенности.

В имеющихся в настоящее время ВВТСР в основном используются эмпирические модели из-за простоты их реализации (см. раздел IV). По замыслу рабочей группы TG-166, по мере развития СДП с биологической оптимизацией будут чаще использоваться механистические модели (раздел VI). На этой ранней стадии СДП с биологической оптимизацией, EUD является наиболее часто используемой эмпирической моделью. В данном отчете на примере моделей EUD, описаны общие стратегии, преимущества и ограничения использования биологически обоснованных моделей для дозиметрического планирования ЛТ.

Показатели, учитывающие биологические эффекты, могут использоваться как для оптимизации, так и для оценки дозиметрического плана лечения. Обе задачи тесно связаны, поскольку любой алгоритм оптимизации постоянно оценивает дозиметрические планы облучения и постепенно изменяет их с целью улучшения показателей. Однако желаемые свойства (например, предсказательная способность) биологических моделей могут отличаться в зависимости от того, используются ли

они для оптимизации или оценки дозиметрического плана. Как отмечают Choi и Deasy в 2002 г., при оптимизации от модели требуется только способность направлять процесс оптимизации в нужное русло. Для эффективного использования моделей доза-ответ при оценке дозиметрического плана первостепенное значение имеет точность прогнозов модели, особенно когда для принятия клинических решений используются абсолютные значения TCP/NTCP.

III.A. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ПЛАНОВ

III.A.1. ПРЕИМУЩЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ОПТИМИЗАЦИИ ПЕРЕД ДОЗО-ОБЪЕМНЫМИ ФУНКЦИЯМИ

Ограничения при использовании дозо-объемных функций оптимизации при дозиметрическом планировании облучения обсуждались в разделе I.B. Критерии оптимизации, основанные на биологически связанных моделях, потенциально более универсальны и напрямую связаны с результатами лечения, в сравнении с дозо-объемными критериями.

Если построить биологически связанные модели для отражения дозового ответа, они позволят провести некоторую экстраполяцию за пределы диапазона клинических данных. К сожалению, нет гарантии, что биологически связанная модель действительно оценивает последствия распределения поглощенных доз, если они сильно отклоняются от исходного набора данных, на основе которого были получены параметры модели. Однако для целей оптимизации поглощенной дозы достаточно того, что использование модели может направить оптимизацию в сторону благоприятных распределений поглощенной дозы.

Другой аспект оптимизации дозиметрического плана заключается в том, что показатель качества должен учитывать неизбежную изменчивость геометрии пациентов и результирующих распределений поглощённой дозы в популяции. В этом отношении использование нескольких дозо-объемных критериев для одного органа может стать проблематичным, так как им должен быть присвоен индивидуальный приоритет, и в идеале они должны быть объединены в один показатель, чтобы избежать неоднозначности. Биологически связанные модели, напротив, имеют возможность естественного учета нескольких дозо-объемных критериев, которые сведены к единому показателю. Возможности gEUD, как единого параметра для оптимизации распределения поглощенной дозы в объеме органа, были продемонстрированы Wu и др. в 2003 г. для области головы и шеи и предстательной железы, а также

Mihailidis и соавторами для области груди и грудной стенки (Mihailidis и др., 2010).

Оптимизация с помощью функций, основанных на концепции EUD, обычно используемой в доступных ВВТСР, является простой и численно целесообразной (Romeijn и др., 2004; Alber и Reemtsen, 2007).

III.A.2. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА

Поскольку большинство доступных в настоящее время ВВТСР используют оптимизацию на основе EUD/gEUD, мы в основном обсуждаем здесь проблемы, связанные с EUD. Что касается оптимизации, дозобъемный эффект, включенный в модель на основе EUD, имеет первостепенное значение. Например, предположение о том, что нормальная ткань реагирует как орган с последовательной архитектурой, приводит к отсутствию контроля в диапазоне низких и средних поглощенных доз, поскольку риск осложнений определяется преимущественно высокими поглощенными дозами. И наоборот, если рассматривается реакция органа с параллельной архитектурой, области с высокими значениями поглощенных доз допустимы, но большие области с низкими значениями поглощенных доз нежелательны. В худшем случае, осложнения органов с последовательной архитектурой могут быть приняты за органы с параллельной архитектурой. Тогда оптимизация дозиметрического плана может быть направлена на разрешение клинически неприемлемых областей с высокими значениями поглощенных доз. Если есть сомнения, всегда следует двигаться в сторону меньшего объемного эффекта, так как это ограничит как размер, так и значение поглощенной дозы для областей с высокими значениями поглощенных доз в нормальных тканях во время оптимизации дозиметрического плана.

Модели gEUD для реакций органов с последовательной архитектурой не приводят к локальным минимумам при решении задач оптимизации (Choi and Deasy, 2002). С другой стороны, нельзя исключить, что модели gEUD для характеристики реакций органов с параллельной архитектурой создают локальные минимумы, хотя из-за них, при обычно менее выраженной нелинейности, этот риск меньше, чем для дозобъемных задач. Сама функция gEUD является выпуклой для $a \geq 1$ (Choi and Deasy, 2002), и любая функция оптимизации, сформулированная как произведение нелинейных моделей gEUD/TCP/NTCP, может нарушить выпуклые или квазивыпуклые свойства базовых биологических моделей (Romeijn и др., 2004). Два примера включают вероятность контроля опухоли без осложнений, P_+ (Källman и др., 1992), и произве-

дение сигмоидных функций на основе gEUD (Wu и др., 2002). Хотя клиническое значение локальных минимумов еще предстоит выяснить (Wu and Mohan 2002), с математической точки зрения неправильный выбор функции для оптимизации дозиметрического плана может привести к множественным локальным минимумам, что снижает теоретические преимущества использования функций оптимизации, основанных на биологических моделях.

Известно, что прямая максимизация биологических критериев (например, TSP или gEUD) приводит к крайне неоднородному распределению поглощенной дозы в объеме опухоли (deGersem и др., 1999; Wu и др., 2002), поскольку значение TSP увеличивается за счет создания областей с высокими значениями поглощённых доз, а использование только TSP не исключает данные области. Таким образом, необходимо рассмотреть возможность ограничения неоднородности поглощенной дозы в планируемом объеме мишени (PTV – planning target volume) или, по крайней мере, ограничить области с высокими значениями поглощенных доз в определяемых объемах мишени (GTV – gross tumor volume) или клинических объемах мишени (CTV – clinical target volume). Это может быть достигнуто путем добавления «физических» функций оптимизации по ограничению максимальной допустимой поглощенной дозы. В качестве альтернативы, области с высокими значениями поглощенных доз в объемах мишеней можно контролировать с помощью биологических функций оптимизации, предполагающих последовательный ответ, рассматривая мишени как опухоли и «гипотетические» нормальные ткани (Wu и др. 2002).

Другой сложный вопрос – использование биологически связанной модели для схемы фракционирования, которая сильно отличается от схемы, в соответствии с которой была получена модель. Применение параметров модели, полученных для обычной схемы фракционирования, особенно опасно для оптимизации гипофракционированного лечения, например, стереотаксической радиохирургии SRS или SBRT.

В отсутствие клинических данных для руководства, рабочая группа TG-166 рекомендует корректировать параметры (биологических или дозообъемных функций оптимизации) таким образом, чтобы значения поглощенных доз в критических органах находились в клинически доказанных безопасных пределах. Примеры таких безопасных областей приведены в отчетах QUANTEC (QUANTEC, 2010) и в отчете TG-101 (Benedict и др., 2010).

III.A.3. СТРАТЕГИИ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА

Для оптимизации дозиметрического плана с использованием биологически связанных моделей двумя конкурирующими, но взаимодополняющими концепциями являются модели EUD и TCP/NTCP. В данном случае, разница между моделями на основе EUD и моделями TCP/NTCP не имеет значения, поскольку каждая модель TCP/NTCP может быть преобразована в модель EUD. Для этого необходимо найти значение поглощенной дозы, которое приводит к эквивалентной вероятности возникновения эффекта при применении ко всему объему или, наоборот, выбрать подходящую сигмоидную функцию, которая отображает EUD в интервале от 0 до 1. Обратите внимание, что EUD не обязательно должна быть таким же простым выражением, как «gEUD». Таким образом, модели TCP/NTCP не являются необходимыми, а формализм на основе EUD представляет собой наиболее простую форму выражения биологически связанной функции для оптимизации дозиметрического плана (Romeijn и др., 2004; Alber and Reemtsen, 2007).

Для того, чтобы оптимизировать дозиметрический план на основе биологических моделей, множественные ограничения, зависящие от EUD, могут быть объединены в единую взвешенную комбинацию, которая определяет составную функцию для алгоритма оптимизации. Эти биологически связанные ограничения обычно должны быть дополнены некоторым количеством физических ограничений, которые обеспечат определенные свойства, считающиеся клинически желательными для лечащего врача. Например, ограничение областей с высокими значениями поглощенных доз в объеме опухоли (мишени) обычно мотивируется сложившейся клинической практикой, а не строгими биологическими соображениями. Кроме того, в нормальных тканях могут существовать биологические требования, для которых не существует модели доза-ответ, например, полное соответствие распределения поглощенной дозы объему опухоли (мишени). Все эти функции могут быть объединены для процесса оптимизации, хотя то, как это будет реализовано, определяется возможностями СДП.

Возможно, выгодно рассматривать функции оптимизации на основе EUD как жесткие ограничения, поскольку они напрямую связаны с рисками контроля/осложнения. С другой стороны, определение EUD допускает определенную свободу в формировании распределения поглощенной дозы. Поэтому ограничения EUD являются менее строгими, чем множественные дозо-объемные ограничения. Эти ограничения предлагают компромисс между различными уровнями поглощенной дозы при создании в целом лучшего распределения поглощенной дозы.

Хотя каждая биологическая функция оптимизации включает в себя конкретный эффект объема и, таким образом, благоприятствует определенной форме распределения поглощенной дозы, результат оптимизации зависит от сложного взаимодействия всех участвующих функций оптимизации. По этой причине важно, чтобы специалист по дозиметрическому планированию облучения понимал, какие области распределения поглощенной дозы контролируются выбранными функциями оптимизации, а какие области распределения просто случайны. Полезно представить действие модели на основе EUD по форме ГДО как набор связанных виртуальных дозо-объемных требований, т. е. оптимизация на основе EUD как бы сама себе задает виртуальные требования по снижению дозы по всей ГДО кривой, причем веса или влияния этих требований по всей кривой будут разными и изменяются они определенным образом. Для функции оптимизации, предполагающей последовательный ответ, вес этих виртуальных дозо-объемных требований растет с увеличением значения поглощенной дозы (рис. 1, а). Чем меньше объемный эффект, тем быстрее растет вес этих требований. Для функции оптимизации, предполагающей воздействие на орган с параллельной архитектурой, вес стремится к нулю при очень высоких значениях поглощенной дозы и достигает максимума в среднем диапазоне поглощенных доз (рис. 1, б). Для корректного использования биологических функций оптимизации важно понимание их влияния на распределение поглощенной дозы и знание желаемого характера ее итогового распределения.

Итоговое распределение поглощенной дозы, полученное в результате такой оптимизации, должно быть тщательно проверено, не следует полагаться только на форму ГДО. Каждая заданная цель планирования к распределению поглощенной дозы должна быть отражена конкретными функциями оптимизации, которые должны быть выбраны таким образом, чтобы в достаточной степени контролировать данное конкретное распределение поглощённой дозы. Таким образом, задача реализации биологически связанной оптимизации заключается в соблюдении следующего порядка возрастания важности действий:

- 1) выборе достаточного набора функций оптимизации;
- 2) выборе правильных типов функций оптимизации;
- 3) выборе правильных параметров эффекта объема;
- 4) четкого представления о том, какие свойства делают распределение поглощенной дозы приемлемым или неприемлемым в клинике.

Например, такой орган, как спинной мозг, для которого ограничение максимальной поглощенной дозы считается наиболее приоритетным, идеально моделируется на основе gEUD при $a \gg 1$.

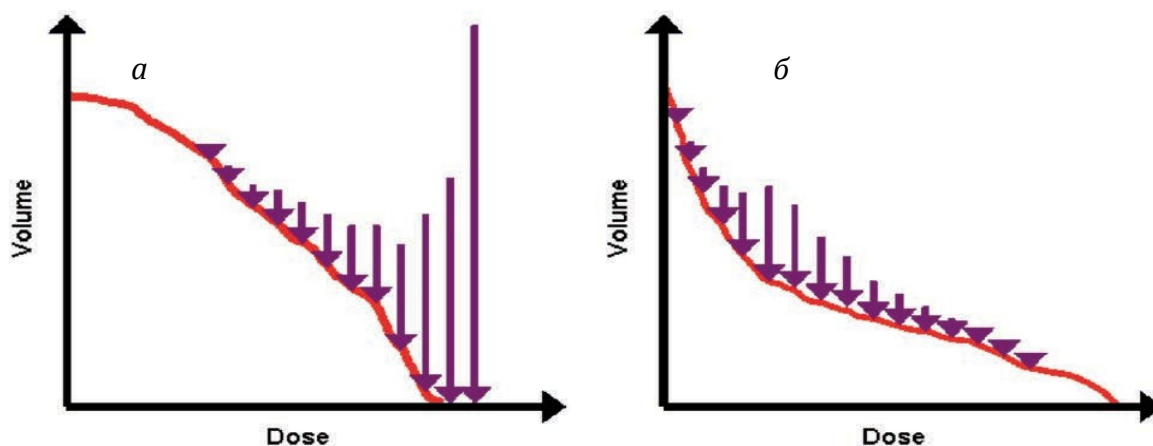


Рис. 1. Веса «виртуальных» дозо-объемных требований (фиолетовые стрелочки, указывающие вниз), представляющих тот же объемный эффект, что и функция оптимизации последовательного типа (а) или функция оптимизации параллельного типа (б)

Такая модель очень чувствительна к высоким значениям поглощенной дозы и нечувствительна к низким и промежуточным значениям поглощенной дозы. Очевидно, что такое поведение не подходит для таких органов, как легкие, где основной задачей является недопущение облучения большого объема легких средними значениями поглощенных доз, а контроль максимальной поглощенной дозы имеет лишь второстепенное значение. Здесь лучшим выбором будет модель gEUD с меньшим значением параметра a или модель осложнений в органах с параллельной архитектурой. Следует, однако, помнить, что этот тип модели не контролирует значение максимальной поглощенной дозы. Для этого ее необходимо дополнить либо второй моделью gEUD с большим значением параметра a , либо ограничением максимальной поглощенной дозы. Обратите внимание, что в этом примере две модели представляют два типа контроля осложнений с различной зависимостью от объема: одна направлена на контроль осложнений, связанных с объемом, таких как пневмонит и потеря функции легких, а другая пытается управлять более локальными осложнениями, такими как разрушение крупных кровеносных сосудов или даже некроз.

III.A.4. ВЛИЯНИЕ НЕТОЧНОСТЕЙ ВЫЧИСЛЕНИЯ ГДО И СТАТИСТИЧЕСКИХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ НА ОПТИМИЗАЦИЮ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

Биологические модели, использующие более выраженные нелинейные функции, чем дозо-объемные функции, имеют тенденцию усиливать эффекты любой неопределенности в вычислении поглощенной

дозы и/или ГДО. Например, EUD может быть рассчитана непосредственно из ГДО. В зависимости от реализации СДП, ГДО может представлять собой нечто большее, чем просто прямую статистику поглощенных доз в области органа. Таким образом, EUD, рассчитанная непосредственно по сетке расчета поглощенной дозы и по ГДО, может отличаться. Кроме того, все вопросы, связанные с расчетом ГДО, такие как вокселизация, интерполяция, группирование и нормализация объема, влияют на расчет EUD. Если неопределенности являются доминирующими и не носят систематического характера, то ошибка EUD обычно будет смещаться в безопасную сторону, т. е. EUD нормальной ткани будет завышена, а EUD опухоли (мишени) будет занижена. Это является следствием положительной кривизны наиболее распространенных реализаций EUD (за исключением gEUD для параллельных осложнений). Эти связанные с СДП источники ошибок могут быть учтены на практике, если ряд планов лечения, которые признаны безопасными, ретроспективно оценить с помощью моделей EUD, предназначенных для будущей оптимизации распределения поглощенной дозы.

Особый случай погрешности оценки EUD возникает, если распределение поглощенной дозы рассчитывается с помощью методов Монте-Карло. Здесь статистическая неопределенность дозы трансформируется в систематическую ошибку EUD (Kawrakow, 2004), которая растет с увеличением шума в поглощенной дозе. Для низких статистических неопределенностей (суммарная поглощенная доза $\leq 1\%$) эта ошибка может быть точно скорректирована. EUD, рассчитанная без этой коррекции по сетке поглощенных доз Монте-Карло, может отличаться от значений, основанных на ГДО. Поэтому в распределении поглощенной дозы, рассчитанном методом Монте-Карло, желательны низкие статистические неопределенности, предпочтительно $<1\%$ от общего значения поглощенной дозы.

III.B. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В ОЦЕНКЕ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ПЛАНОВ

III.B.1. ПРЕИМУЩЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПЕРЕД ДОЗО-ОБЪЕМНЫМИ КРИТЕРИЯМИ ОЦЕНКИ

Как при оптимизации дозиметрического плана, так и для оценки дозиметрического плана на биологической основе можно использовать либо модели EUD, либо модели TCP/NTCP. Хотя обе концепции могут использоваться взаимозаменяемо для оптимизации дозиметрического плана, EUD имеет преимущество в меньшем количестве параметров мо-

дели по сравнению с моделями TCP/NTCP (разделы II, III.A.3) и обеспечивает большую клиническую гибкость. Для правильной калибровки модели TCP/NTCP требуется наблюдение за исходами лечения для большого числа пациентов. В отличие от этого, модели EUD могут ранжировать ряд дозиметрических планов лечения без необходимости количественной оценки фактического ответа опухоли/риска осложнений, пока выбранные параметры (параметр a в случае gEUD) калибруются для получения адекватных результатов в случае клинических планов, для которых известны результаты лечения. Модель EUD можно откалибровать по прошлой клинической практике любого учреждения, просто рассчитав значения EUD для ранее применявшегося распределения. Это устанавливает эталонный диапазон значений EUD, которые считались приемлемыми в прошлом. Об исследованиях в этом направлении сообщалось в работах (Wangand, Li ,2003; Mihailidis и др., 2010).

Таким образом, правильно откалиброванная модель EUD способна обеспечить надежное ранжирование конкурирующих дозиметрических планов и наиболее полезна, когда клиницисту необходимо выбрать лучший дозиметрический план из двух или более альтернативных. Конечно, важно, чтобы врач понимал процесс предварительной калибровки и был готов рассмотреть возможность биологической оценки. Для оценки одного дозиметрического плана полезность EUD ограничена. В то же время, правильно откалиброванные модели TCP/NTCP могут предоставить прямые оценки вероятности исхода, которые имеют большее клиническое значение, чем EUD. Если эти оценки соответствуют требованиям врача, рассматриваемый дозиметрический план лечения может быть принят без необходимости изучения других возможных дозиметрических планов. Недостатком моделей TCP/NTCP является то, что они требуют знания значений большего количества параметров (чаще всего три) и больше усилий для их калибровки по сравнению с EUD (один параметр для gEUD в уравнении (1)) и простейшая форма cEUD в уравнении ((A1) приложения A). Подобно модели EUD, модель TCP/NTCP, полученная на основе опыта других учреждений (различные СДП, расчет поглощенной дозы, выборки пациентов, фракционирования поглощенной дозы и т. д.), должна применяться с крайней осторожностью.

Использование дозо-объемных критериев (или только EUD) для оценки дозиметрических планов предполагает интервальный исход, т. е. эффект возникает, если ГДО проходит выше определенной точки в дозо-объемном пространстве, и не возникает, если ГДО проходит ниже. Такое пороговое поведение контроля опухоли/риска осложнений является грубым приближением к реальным биологическим процессам. В

отличие от этого, критерии биологической оценки в виде ТСР/НТСР дают непрерывные оценки вероятности исхода лечения. Кроме того, рассмотрим случай, когда для оценки распределения поглощенной дозы в конкретном органе используется несколько дозо-объемных точек. Может случиться так, что распределение поглощенной дозы дозиметрического плана пройдет по одним дозо-объемным точкам и не пройдет по другим, что потребует от специалиста по дозиметрическому планированию лечения или радиотерапевта определить приоритетность различных дозо-объемных критериев. Биологические критерии могут иметь преимущество в таких ситуациях, поскольку они могут взвешивать различные дозо-объемные критерии и сводить их к одной однозначной оценке биологического результата, как было продемонстрировано в работе Wu и др. (2003).

Некоторые механистические биологические модели, например, уравнение ((Б1) приложения Б), непосредственно включают условия, описывающие радиочувствительность как функцию поглощенной дозы за фракцию. Если эти модели правильно откалиброваны с использованием данных, клинически одобренных для некоторого диапазона поглощенной дозы за фракцию, то они полностью учитывают эффекты поглощенной дозы за фракцию и могут использоваться для прогнозирования результатов различных схем фракционирования. С другой стороны, дозо-объемные критерии применяются только к определенной величине поглощенной дозы за фракцию, для которой была проверена их эффективность.

Если стандартная схема фракционирования существенно изменена, необходимо значительно изменить дозо-объемное предписание и ограничения для нормальных тканей, основанные на клиническом опыте и/или расчете изоэффекта (раздел II.C).

III.B.2. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ОЦЕНКЕ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА

В отличие от использования биологических моделей при оптимизации дозиметрического плана, где биологические функции требуются только для правильного учета эффекта объема и корректировки распределения поглощенных доз в желаемом направлении, использование биологических моделей для замены дозо-объемных критериев при оценке дозиметрического плана требует клинически реалистичного ранжирования планов и/или адекватной оценки результатов облучения. Для оценки конкретного дозиметрического плана (а не просто ранжирования планов) необходимы точные модели ТСР/НТСР и значения их параметров. Также важно применять используемые модели п ретроспек-

тивно, чтобы убедиться, что они согласуются с известными результатами лечения, для безопасного и эффективного использования на практике. Независимо от того, заключается ли проблема в абстрактной модели или ее внедрении в СДП, такая проверка реальных данных необходима перед использованием модели для оценки дозиметрического плана. Поскольку желательно включать данные о результатах в процесс дозиметрического планирования облучения, существуют два варианта использования биологических моделей при оценке дозиметрического плана. Пользователи могут выводить параметры модели TCP/NTCP на основе собственного опыта путем калибровки выбранной модели (-ей) в соответствии с наблюдаемыми клиническими результатами. Такой подход потенциально позволяет получить наиболее надежные данные, непосредственно отражающие практику, принятую в конкретном учреждении. Кроме того, первоначальные оценки параметров могут быть легко уточнены по мере поступления дополнительных последующих данных. Однако этот метод может оказаться неприменимым для многих небольших и даже средних по размеру медучреждений, поскольку он требует опыта в моделировании результатов, достаточного потока пациентов и значительных временных затрат.

Другой вариант – с осторожностью использовать опубликованные значения параметров. Опубликованные данные доступны для многих локализаций опухоли и типов осложнений (разделы II.E и II.G), предоставляя пользователю широкий выбор. Однако этот подход сопряжен со значительными рисками, если опубликованные наборы параметров применяются необдуманно, без соблюдения тех же методов, которые использовались для получения исходных данных (Ten Haken и др., 2006). Следует проявлять осторожность, если клинические и демографические характеристики оцениваемой выборки пациентов существенно отличаются от характеристик исходной когорты пациентов, использованных для получения опубликованных параметров. Причина в том, что дополнительные переменные, влияющие на результат, которые отсутствовали в исходной выборке, могут присутствовать в оцениваемой когорте пациентов (Koh и др., 2006). При использовании опубликованных параметров для оценки дозиметрического плана необходимо тщательно проверить, применимы ли они к соответствующим конечным критериям оценки, определениям объема органа и схемам фракционирования.

Большинство моделей NTCP не включают четкого описания эффектов в зависимости от дозы за фракцию в попытке свести к минимуму количество параметров. Независимо от того, используются ли собственные или опубликованные данные, параметры оценки могут приме-

няться только для оценки планов облучения, соответствующих узкому диапазону поглощенных доз за фракцию в исходной популяции пациентов. Если размер значение поглощенной дозы за фракцию в оцениваемом дозиметрическом плане сильно отличается от значения в наборе данных, используемом для получения параметров оценки, оба набора данных следует нормализовать до одинакового значения поглощенной дозы за фракцию, обычно используя формализм $LQED2_i$ (3). Если значение поглощенной дозы за фракцию значительно варьируется в когорте пациентов, для которых рассчитываются параметры, разумно нормализовать все значения поглощенной дозы в соответствии с какой-либо стандартной схемой фракционирования. Подобный расчет на основе модели LKB был проведен для осложнений в печени (Dawson и др., 2002) и легких (Seppenwoolde и др., 2003). Очевидно, что эти наборы параметров оценки лучше всего подходят для ГДО нормальной ткани с поправкой на дозу за фракцию. Однако, если эти значения параметров используются для нескорректированного значения поглощенной дозы, доставляемой в классическом режиме (2 Гр за фракцию), дозовая нагрузка за фракцию для нормальных тканей намного меньше 2 Гр, и, следовательно, модель дает завышенные оценки NTCP. Напротив, для гипофракционированных режимов, модель может значительно занижать риск осложнений (Xu и др., 2006). Даже если величина поглощенной дозы за фракцию остается неизменной, одновременное использование большого числа пучков (подполей)/полей, например, при многопольной ЛТМИ, снижает величину поглощенной дозы за фракцию в облученных нормальных тканях вдали от мишени. Это существенно отличается от нагрузки, которая пришлась бы при «конвенциональном» плане с ограниченным количеством направлений пучков.

Независимо от того, используются ли собственные или опубликованные параметры оценки, важно стандартизировать величину объема органа, относительно которого вычисляется параметр. Например, EUD или NTCP для прямой кишки и стенки прямой кишки будут отличаться, поскольку распределение поглощенных доз в каждом объеме различно. EUD или NTCP также будут зависеть от оконтуренной длины прямой кишки или стенки прямой кишки. Гораздо труднее вычислить биологические показатели для спинного мозга, где стандартизированная длина должна быть сегментирована (например, включая все грудные и шейные позвонки), либо параметр вычисляется относительно нормализованной величины объема. Для органов с параллельной архитектурой важно чтобы весь объем органа включался в набор изображений и сетку расчета поглощенной дозы, т. к. реакция таких структур коррелирует со средним значением поглощенной дозы.

Параметры оценки следует использовать только с той моделью, для которой они были получены. В некоторых случаях для одного и того же набора данных возможны соответствия нескольким моделям. В таких ситуациях было замечено, что разные модели NTCP часто дают разные ответы на важные клинические проблемы (Zaider and Amols, 1998; Moiseenko и др., 2000; Muren и др., 2001). Как правило, невозможно определить, какая модель является правильной, основываясь на видимом соответствии клиническим данным (Moiseenko и др., 2000). Чтобы разрешить эту ситуацию и обеспечить дальнейший прогресс в использовании биологических моделей для оценки дозиметрических планов, необходимы согласованные усилия по выбору наиболее практичных моделей и созданию баз данных параметров оценок. Такие наборы данных (например, инициатива QUANTEC, раздел II.G), поддерживаемые экспертами по моделированию TCP/NTCP, обеспечат производителям СДП прочную основу для включения в свои продукты инструментов оценки на биологической основе.

В целом, биологические показатели эффективности для мишени требуют гораздо меньшего внимания, поскольку их целесообразность для прогнозирования исхода часто ограничена неопределенностями индивидуальной биологии опухоли. Кроме того, текущая клиническая практика требует однородного распределения поглощенных доз для объемов PTV, которые обычно включают большую долю нормальной ткани, в то время как показатель TCP значим только для GTV или CTV. Важно понимать, какие аспекты распределения поглощенной дозы в мишени влияют на TCP. Различные исследования продемонстрировали использование Пуассоновской модели (уравнение (Б3) приложения Б), в которой было показано, что даже очень маленькие области с заниженными значениями поглощенных доз могут значительно снизить TCP, тогда как области с высокими значениями поглощенных доз влияют на TCP в значительной степени только в том случае, если объем данной области велик (Sanchez-Nieto and Nahum, 1999; Tomé and Fowler, 2000, 2002).

Доступные наборы параметров оценки TCP менее последовательны, чем параметры NTCP, в том смысле, что различные анализы используют несколько разные допущения при выводе параметров модели, например, фиксированное количество клоногенов в сравнении с фиксированной клоногенной плотностью, включение или исключение фактора времени и т. д. Строго говоря, некорректно применять параметры, полученные с использованием одного набора допущений, даже к слегка модифицированной модели. Это создает трудности, поскольку пользователям, желающим интегрировать вычисления TCP в свою процедуру

оценки дозиметрического плана, необходимо применить не только различные модели, которые использовались для анализа данных для разных органов и тканей, но и различные вариации одной и той же базовой модели. Большие наборы данных ТСП, составленные с использованием единых критериев, встречаются редко (Okunieff и др., 1995). Необходимы усилия, аналогичные усилиям QUANTEC, для обобщения данных ТСП и получения общих наборов параметров для одной или двух моделей, которые затем можно было бы встроить в коммерческие СДП.

Наконец, текущие клинические стандарты для приемлемых дозиметрических планов лечения при дистанционной ЛТ включают определенные дозо-объемные показатели, которые нелегко оценить при использовании биологических показателей. Например, такие показатели как однородность распределения поглощенной дозы в объеме мишени и дозовая конформность областей с высоким значением поглощенной дозы следует рассматривать отдельно, когда EUD/ТСП/NTСП используются для оценки дозиметрического плана.

IV. ОПИСАНИЕ И СРАВНЕНИЕ ИМЕЮЩИХСЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ СИСТЕМ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Для демонстрации проблем, обсуждаемых выше (раздел III), нами были выбраны три коммерчески доступных и наиболее часто используемых СДП, в которых используются биологические модели. Эти три системы представлены в порядке их появления: Monaco® V1.0 (CMS/Elekta, Мэриленд-Хайтс, Миссури), Pinnacle® V8.0h (Philips Medical Systems, Андовер, Массачусетс) и Eclipse V10.0 (Varian Medical Systems, Пало-Альто, Калифорния). Эти системы используют разные биологические модели и/или разную техническую реализацию. Опыт использования систем Monaco и Pinnacle был представлен в работах (Semenenko и др., 2008; Qi и др., 2009). Для получения более подробных описаний этих систем читателям следует обратиться к руководствам пользователя или обучающим программам. Ниже мы рассматриваем отдельные аспекты, специфичные для систем. Следует отметить, что при обновлении некоторые проблемы, обсуждаемые ниже, могут быть решены.

IV.A. СИСТЕМА ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ MONACO®

На момент написания отчета TG-166 в системе Monaco (версия V1.0) отсутствовал инструментарий оценки дозиметрического плана, основанный на биологических показателях. Поэтому для данной системы рассматривается только оптимизация дозиметрического плана.

IV.A.1. ИНСТРУМЕНТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА

Система Monaco – одна из первых коммерческих СДП для ЛТМИ, включающая функции оптимизации на биологической основе. Monaco предлагает три биологические функции под названием Poisson statistics cell kill model (Модель гибели клеток по статистике Пуассона), Serial complication model (Модель осложнений для последовательной архитектуры органа) и Parallel complication model (Модель осложнений для параллельной архитектуры органа). Эти функции позволяют регулировать распределение поглощенной дозы в объемах мишеней и критических органах с последовательной и параллельной архитектурой. Также в си-

стеме представлены пять функций оптимизации: Quadratic Overdose penalty, Quadratic Underdose penalty, Overdose DVH constraint, Underdose DVH constraint и Maximum Dose constraint. Несмотря на наличие обычных функций оптимизации на доз-объемной основе, система была специально разработана для использования биологических моделей и позволяет создавать более эффективные дозиметрические планы при использовании функций биологической оптимизации. Функция «Модель гибели клеток по статистике Пуассона» была создана и обозначена как обязательная функция для мишеней. Если существует единственный объем мишени, например, PTV, эта функция должна быть привязана к PTV. Дополнительно к этому объему могут быть применены дополнительные функции оптимизации. В случае нескольких мишеней PTV, функцию «Модель гибели клеток по статистике Пуассона» следует применять, как минимум, к одной мишени из набора PTV.

Биологические функции оптимизации, реализованные в СДП Монасо, основаны на формализме, разработанном в Тюбингенском университете (Alber and Nüsslin, 1999; Alber, 2000). Для каждой функции трехмерное распределение поглощенной дозы в анатомической структуре (опухоль или критический орган) сворачивается к единому значению показателя, который отражает предполагаемую биологическую реакцию структуры на облучение. Этот показатель называется изоэффектом. Для модели гибели клеток по статистике Пуассоновского распределения и модели осложнений для органов с последовательной архитектурой изоэффект выражается в единицах поглощенной дозы. Для модели осложнений для органов с параллельной архитектурой изоэффект представляется в виде ожидаемого повреждения органа, выраженного в процентах. Значения поглощенной дозы или процента повреждения, указанные пользователем в качестве требований к оптимизации распределения поглощенной дозы по объёму структуры, называются изоограничениями. После каждой итерации изоэффекты пересчитываются и сравниваются с изоограничениями, чтобы определить, были ли выполнены заданные пользователем критерии.

Изоэффекты для мишеней (т. е. модель гибели клеток по статистике Пуассона) рассчитываются как:

$$D_{eff} = -\frac{1}{\alpha'} \ln \left[\frac{1}{\rho' V} \int_V f(D(\vec{x})) dx^3 \right], \quad (17)$$

где α' – средняя чувствительность клеток, ρ' – средняя плотность клоногена, V – общий объём органа (т. е. количество вокселей) и $f(D(\vec{x}))$ функция биологического ответа, заданная в следующем виде:

$$f(D(\vec{x})) = \rho(\vec{x}) \exp[-\alpha(\vec{x})D(\vec{x})], \quad (18)$$

где $\rho(\vec{x})$ – локальная плотность клоногенных опухолевых клеток, $\alpha(\vec{x})$ – чувствительность клеток в конкретном вокселе и $D(\vec{x})$ – поглощенная доза в этом вокселе. Уравнения (17) и (18) построены в предположении о пространственно неоднородной плотности клоногена и/или радиочувствительности клоногена. Эта информация, по всей видимости, станет доступной в будущем, при улучшении методов биологической визуализации. Однако в настоящее время пространственные различия ни в плотности клоногена, ни в чувствительности клеток не принимаются во внимание, т. е. предполагается, что $\rho(\vec{x}) \equiv \rho'$ и $\alpha(\vec{x}) \equiv \alpha'$. Параметр ρ' строго задан $\rho' = 10^6$ клоногенов на воксель, и в настоящее время его значение не влияет на расчеты изоэффекта, поскольку $\rho(\vec{x})$ в уравнении (18) и ρ' в уравнении (17) сокращаются. Параметр α' принимает заданные пользователем значения в диапазоне $\alpha' = [0,1 \dots 1,0]$ Гр⁻¹ со значением по умолчанию $\alpha' = 0,25$ Гр⁻¹. Уравнение (18) представляет собой упрощенное выражение для числа выживших клоногенов в вокселе. В выражении учитывается только линейный компонент гибели клеток стандартной модели ТСП, основанной на статистике Пуассона (уравнение (Б1)). Уравнение (17) представляет собой обратную форму уравнения (18) и концептуально представляет эквивалентную равномерную дозу (раздел II.A).

Изоэффект для модели осложнений органов с последовательной архитектурой выражается в виде эффективной дозы, рассчитываемой следующим образом:

$$D_{eff} = \left[\frac{1}{V} \int_V g(D(\vec{x})) dx^3 \right]^{1/k}, \quad (19)$$

где k – параметр объёмного эффекта, V – общее число вокселей, $g(D(\vec{x}))$ – функция отклика, имеющая вид:

$$g(D(\vec{x})) = [D(\vec{x})]^k. \quad (20)$$

Комбинация уравнений (19) и (20) является математическим эквивалентом формулы gEUD (раздел II.A) с $k \equiv a$. Значение D_{eff} стремится к максимальной поглощенной дозе при росте значения параметра k .

Несмотря на то, что модель осложнений для органов с последовательной архитектурой при значении параметра $k = 1$ может использо-

ваться для случаев, когда необходимо контролировать среднее значение поглощенной дозы в орган, т. е. для структур с параллельной типом архитектурой, в СДП Монасо имеется дополнительная функция. Изоэффекты в модели осложнений для органов с параллельной архитектурой вычисляются исходя из среднего повреждения органа:

$$V_{eff} = 100 \% \times \frac{1}{V} \int_V h(D(\vec{x})) dx^3, \quad (21)$$

где V – общее количество вокселей, а функция отклика вокселя h рассчитывается как:

$$h(D(\vec{x})) = \left[1 + \left(\frac{d_0}{D(\vec{x})} \right)^k \right]^{-1}, \quad (22)$$

где d_0 – референсная поглощенная доза, т. е. доза, которая приводит к 50 %-му уровню осложнений, k – степенной показатель, который определяет наклон сигмовидной кривой, описываемой уравнением (22). В работе (Alber and Belka, 2006) предлагается эмпирически использовать значение $k = 0,15 \text{ Гр}^{-1} \times d_0$. Выраженное в долях целого, а не в процентах, среднее повреждение органа математически эквивалентно концепции f_{dam} осложнений для органов с параллельной архитектурой, представленной в приложении В. Свойства биологических функций оптимизаций, используемых в СДП Монасо, обобщены в табл. 1. Ограничения, налагаемые на значения параметра или изоограничения указаны в круглых скобках. Поскольку модель гибели клеток по статистике Пуассона не имеет встроенного механизма для контроля областей с высокими значениями поглощенных доз в мишени/опухоли, для ограничения горячих пятен необходимо добавлять физическую функцию оптимизации, например, Quadratic Overdose penalty или Maximum Dose. В практике авторов TG-166 всегда получалось создать дозиметрические планы облучения хорошего качества, используя три биологические функции, перечисленные в табл. 1, и физическую функцию Quadratic Overdose penalty (Semenenko и др., 2008).

СДП Монасо поддерживает концепцию оптимизации с ограничениями. Это означает, что две биологические функции, используемые для критических органов, и все физические функции рассматриваются как жесткие ограничения. Все критерии оптимизации, заданные с использованием этих функций, будут выполнены СДП. Модель гибели клеток по статистике Пуассона – это не жестко заданное требование (objective).

Таблица 1

Биологические модели, используемые для оптимизации дозиметрического плана в CMS Monaco

Тип структуры	Название	Параметры	Требования и ограничения	Комментарии
Мишень	Poisson statistics cell kill model	Cell sensitivity (Клеточная чувствительность) (0,1...1,0 Гр ⁻¹)	Prescription (1...150 Гр)	Обязательная функция для мишеней; нет ограничений на области с высокими значениями поглощенных доз
Критический орган	Serial complication model	Power-law exponent (Степенной показатель) (1...20)	Equivalent Uniform Dose (1...150 Гр)	Эффективна для контроля максимального значения поглощенной дозы для критических органов
Критический орган	Parallel complication model	Reference dose (Референсная поглощенная доза) (1...100 Гр); Power-law exponent (1...4)	Mean organ damage (1...100 %)	Эффективна для контроля среднего значения поглощенной дозы для критических органов

Поэтому СДП будет искать оптимальный вариант гибели клеток при условии соблюдения других жестких ограничений. В результате, пользователю не нужно указывать какие-либо веса для функций, т. к. всем функциям, за исключением модели гибели клеток по статистике Пуассона, присваиваются бесконечно большие веса. На уровень поглощенной дозы в опухоли влияют толерантные значения дозы для близлежащих критических структур, а также ограничения на области с высокими значениями поглощенной дозы в самой мишени. Для демонстрации ограничивающих функций оптимизации в СДП предусмотрен инструмент Sensitivity Analysis (Alber и др., 2002). Желаемое распределение поглощенной дозы в мишени может быть получено путем ослабления или увеличения значений изоограничений для ограничивающих функций оптимизации.

В дополнение к первоначальным биологическим ограничениям для критических органов (т. е. моделям осложнений для органов с последовательной или параллельной архитектурой) СДП Monaco позволяет за-

дать вторичные цели оптимизации с помощью этих функций. Для этого введена т. н. “Multicriterial option” или многокритериальная опция. Эта опция может быть использована для дальнейшего снижения поглощенных доз в критических органах, уже после того, как достигнуто адекватное распределение поглощенной дозы в мишени. Также данная опция может использоваться в случаях, когда дополнительное сохранение критических органов более важно, чем адекватное распределение поглощенной дозы в мишени/опухоли, например, при повторном лечении рецидивирующих опухолей.

IV.A.2. ВЛИЯНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ

На рис. 2 показано влияние изменения параметров/изоограничений СДП Монасо (табл. 1) на оптимизированное распределение поглощенной дозы на примере тестового случая опухолей головы и шеи (гортаноглотка). План облучения создан с использованием семи полей ЛТМИ с энергией фотонов 6 МэВ. На каждом из представленных рисунков изменялся только один параметр или изоограничение. На рис. 2, *a* показан результат изменения значения параметра чувствительности клеток для мишени РTV с предписанной дозой 70 Гр (РTV70). Использовались значения по умолчанию – $0,25 \text{ Гр}^{-1}$, а также максимальное и минимальное допустимые значения 1,0 и $0,1 \text{ Гр}^{-1}$, соответственно. Этот параметр оказывает небольшое влияние на значение минимальной поглощенной дозы в мишени РTV70. При этом, бóльшие значения параметра чувствительности клеток соответствуют бóльшим значениям минимальной поглощенной дозы в мишени: 60,4 Гр для параметра чувствительности клеток $0,1 \text{ Гр}^{-1}$, 62,5 Гр для $0,25 \text{ Гр}^{-1}$ и 65,7 Гр для $1,0 \text{ Гр}^{-1}$. Поскольку функция «Модель гибели клеток по статистике Пуассона» является нежестким требованием, изменение значения предписанной поглощенной дозы для мишени РTV70 без каких-либо иных изменений в ограничении поглощенной дозы, не влияет на форму ГДО в мишени (данные не показаны).

Поведение модели осложнений для органов с последовательной архитектурой было исследовано на примере планируемого объема облучения критического органа – спинного мозга (PRV – Planning Organ at Risk Volume), который был задан путем добавления отступа 5 мм от спинномозгового канала. Увеличение значения показателя степени или уменьшение изоограничения EUD, применяемых к PRV спинного мозга, приводит к снижению максимальных значений поглощенной дозы в спинном мозге (рис. 2, *b* и 2, *c*, точечные и пунктирные линии). Такое изменение сопровождается некоторым ухудшением распределения поглощенной дозы в мишени/опухоли.

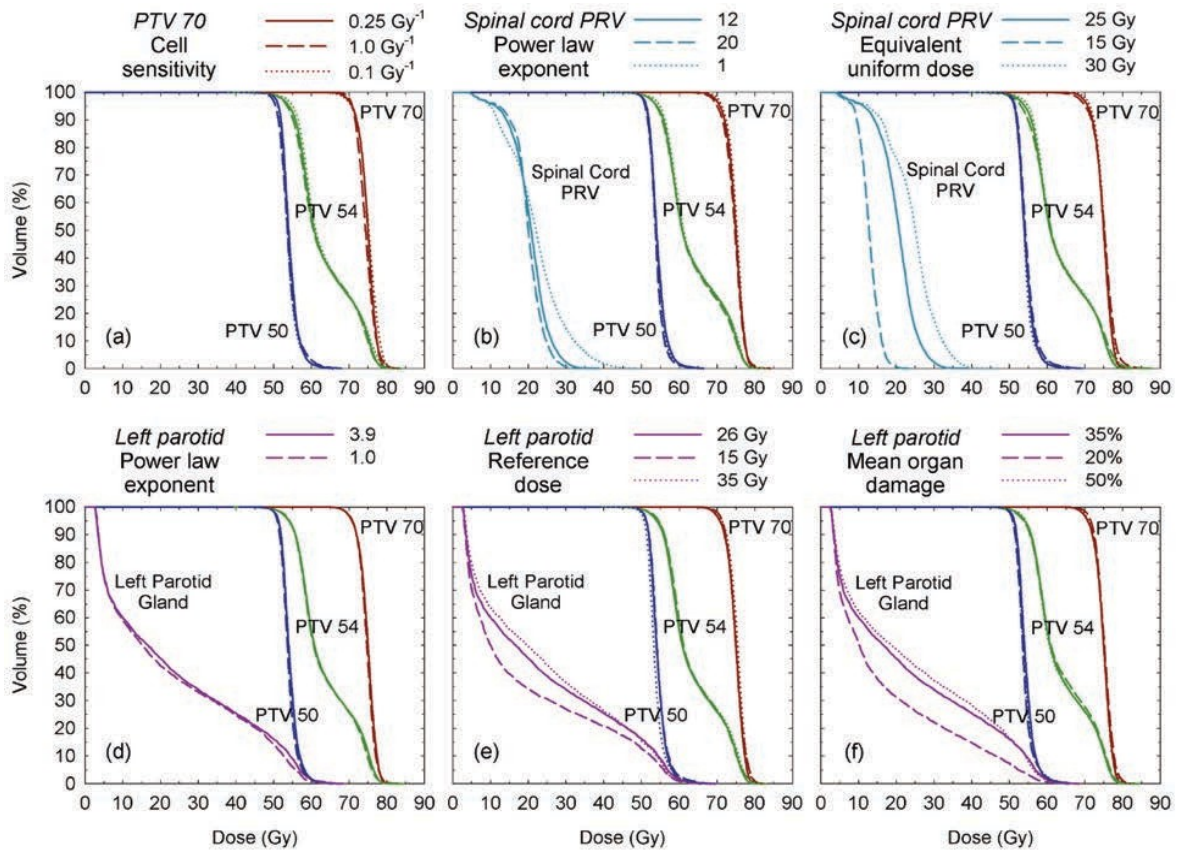


Рис. 2. Изменение распределений поглощенных доз, рассчитанных с помощью СДП Монасо, при изменениях параметров или изоограничений. Сплошными линиями показаны ГДО базового дозиметрического плана; пунктирными линиями и точками показаны ГДО, полученные путем изменения одного параметра/изоограничения, указанного в заголовке рисунка. Для наглядности показаны только ГДО для критических органов (PRV спинного мозга или левой околоушной железы) и для объемов мишеней PTV70, PTV54 и PTV50.

Для модели осложнений для органов с параллельной архитектурой изменение значения параметра степени в случае околоушной железы от значения 3,9, предложенного в справочной документации СДП Монасо, до минимально допустимого значения 1,0 не приводит к заметному изменению ГДО (рис. 2, d). Снижение значений референсной поглощенной дозы (рис. 2, e) или требуемого уровня среднего повреждения органа (рис. 2, f) приводят к снижению значений средних поглощенных доз в околоушной железе. В выбранном примере снижение референсной поглощенной дозы или значения среднего повреждения органа для левой околоушной железы не приводит к ухудшению распределения поглощенной дозы в мишени. Однако, средняя поглощенная доза для правой околоушной железы несколько увеличивается (не показано).

IV.B. СИСТЕМА ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ PHILIPS PINNACLE ®

IV.B.1. ИНСТРУМЕНТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА

СДП Pinnacle3 (V8.0h) предлагает функции биологической оптимизации, встроенные в модуль инверсного дозиметрического планирования P³IMRT. Биологические функции оптимизации были разработаны Research Laboratories AB (Стокгольм, Швеция) (Härdemark и др., 2004). В отличие от СДП Monaco, СДП Pinnacle не является системой, специально разработанной для использования оптимизации на биологической основе. СДП Pinnacle использует биологические функции для улучшения традиционного доз-объемного подхода к оптимизации. В дополнение к ряду доз-объемных функций оптимизации (Min dose, Max dose, Uniform dose, Min DVH, Max DVH, и Uniformity), Pinnacle включает три биологические функции оптимизации, обозначаемые как Min EUD, Target EUD и Max EUD. Эти функции определяются следующим образом (Härdemark и др., 2004):

$$F(EUD) = \theta(EUD, EUD_0) \left(\frac{EUD - EUD_0}{EUD_0} \right)^2, \quad (23)$$

где EUD_0 – желаемый уровень дозы, указанный пользователем. Фактически достигнутая доза, EUD , вычисляется в соответствии с формализмом gEUD (раздел II.A). Функция θ определяется как:

$$\begin{aligned} \theta(EUD, EUD_0) &= \{ H(EUD \\ &- EUD_0) \text{ для } MaxEUD \quad 1 \text{ для } Target EUD \quad H(EUD_0 \\ &- EUD) \text{ для } MinEUD, \end{aligned} \quad (24)$$

где H – функция Хевисайда.

Свойства биологических функций, реализованных в Pinnacle для оптимизации дозиметрического плана, обобщены в табл. 2. Каждая функция требует уточнения единственного параметра объема a , который имеет такое же значение, что и параметр в формуле (1) (Niemierko (1999)). При отрицательных значениях параметра a на значение EUD в большей степени влияют области с низкими значениями поглощенных доз. При положительных значениях параметра a на значение EUD влияют области с высокими значениями поглощенных доз. Как правило, отрицательные значения параметра a следует использовать для мишеней/опухолей. Положитель-

ные значения параметра a следует использовать для критических органов с последовательной архитектурой. Значения параметра $a = 1$ следует использовать для критических органов с параллельной архитектурой. Диапазоны используемых значений параметра объема для соответствующих функций оптимизации показаны в скобках в табл. 2. В отличие от СДП Monaco, СДП Pinnacle не накладывает никаких ограничений на значения объемного параметра a или EUD.

СДП Pinnacle использует традиционный подход к оптимизации без ограничений. Функции оптимизации для мишени и критических органов вносят вклад в общую функцию пропорционально заданным пользователем параметрам. Также любую функцию оптимизации можно использовать либо в качестве требования, либо в качестве ограничения. Исключениями являются функции Uniformity (однородность), которая может использоваться только в качестве ограничения, и Uniform dose (равномерная доза), которая может использоваться только в качестве требования. Использование функций в качестве ограничений фактически оказывает сильное воздействие на распределение дозы при нарушении цели оптимизации, определенные данной функцией.

СДП Pinnacle обеспечивает постепенный переход к инверсному дозиметрическому планированию на биологической основе за счет сочетания традиционных доз-объемных функций основе и новых функций оптимизации на основе EUD. Для мишеней рекомендуется дополнять функции, основанные на EUD, доз-объемными функциями, чтобы обеспечить оптимальное распределение поглощенной дозы в мишени (Hårdemark и др., 2004; Wu и др., 2003).

Таблица 2

Биологические модели, используемые для оптимизации дозиметрического плана лечения в СДП Pinnacle

Тип структуры	Название	Параметры	Цели и ограничения	Комментарии
Мишень	MinEUD	Параметр объема ($a < 1$)	EUD (Гр или сГр)	Стремится установить значение EUD не ниже MinEUD
Мишень	Target EUD	Параметр объема ($a < 1$)	EUD (Гр или сГр)	Стремится поддерживать заданное значение EUD
Орган риска	MaxEUD	Параметр объема ($a \geq 1$)	EUD (Гр или сГр)	Стремится установить значение EUD не выше MaxEUD, может использоваться как для органов с параллельной и последовательной архитектурой

IV.B.2. ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА

СДП Pinnacle включает два инструмента для оценки дозиметрического плана с помощью биологических моделей: NTCP/TCP Editor (Редактор NTCP/TCP) и Biological Response panel (панель Биологического Отклика). Редактор NTCP/TCP используется для получения оценок NTCP и TCP. NTCP рассчитывается в соответствии с моделью LKB (13)–(15). В СДП доступна база данных параметров этой модели, созданная Virman и др., (1991). Также пользователь может самостоятельно задавать значения параметров. TCP вычисляется на основе эмпирической модели CDF нормального распределения. Пользователи самостоятельно задают два параметра модели: поглощенную дозу D_{50} , для которой $TCP = 50\%$, и показатель наклона сигмовидной кривой, m .

Дополнительно приобретаемая лицензия СДП Pinnacle (Биологическая оценка) позволяет использовать усовершенствованный инструмент оценки дозиметрического плана. Этот инструмент включает в себя базу данных со значениями параметров для расчета NTCP и TCP в зависимости от требуемого результата и стадии опухолевого процесса (с литературными ссылками), возможность параллельного сравнения альтернативных планов облучения, графическое представление NTCP/TCP для отдельных структур и сводные оценки NTCP, TCP, а также TCP без осложнений для дозиметрического плана в целом.

Модели и параметры оценки, реализованные в инструменте «Панель биологического отклика, основаны на опыте, собранном в Каролинском институте и Стокгольмском университете (Lind и др., 1999; Kåver и др., 1999). S-модель Келлмана (16) используется для расчета NTCP. Модель Пуассона с ЛК выживаемостью клеток (6)–(8) используется для описания реакции всего органа на равномерное облучение. TCP рассчитывается с использованием модели Пуассона (5)–(8). Большинство параметров, представленных для расчетов NTCP, получены из диссертации (Ågren, 1995), которая недоступна в открытой литературе. Учитывая дату публикации, параметры оценки, вероятно, были получены путем согласования S-модели Келлмана с данными Emami и др., 1991. Значения параметров D_{50} и γ по умолчанию, используемые для расчетов TCP, взяты из старой литературы, относящейся к 1960-м годам, причем самый последний отчет относится к 1993 году. Базы данных параметров TCP и NTCP можно корректировать, но выбор моделей фиксирован. Модели, используемые для оценки дозиметрического плана в СДП Pinnacle, обобщены в табл. 3.

Таблица 3

Биологические модели, используемые для оценки дозиметрического плана облучения в СДП Pinnacle

Инструмент	Тип структуры	Название/описание	Параметры/вводимые данные	Комментарии
TCP/NTCP Editor	Мишень	Empirical TCP model	D_{50}, m	Сигмовидная кривая представлена моделью CDF нормального распределения
	Критический орган	Lyman-Kutcher model	D_{50}, m, n	Предоставлена база данных параметров модели
Biological Response Panel	Мишень	Poisson/LQ-based TCP model	$D_{50}, \gamma, \alpha/\beta$	Представлена база данных параметров модели
	Критический орган	Källman s-model	$D_{50}, \gamma, \alpha/\beta, \text{seriality}(s)$	Представлена база данных параметров модели
	Множественные мишени	Composite (составная) TCP	TCP для отдельных мишеней	$TCP = \prod_i TCP_i$
	Множественные критические органы	Composite (составная) NTCP	NTCP для отдельных критических органов	$NTCP = 1 - \prod_i (1 - NTCP_i)$
	Мишени и критические органы	Probability of complication-free tumor control (вероятность контроля опухоли без осложнений)	Composite TCP, Composite NTCP	$P_+ = \max(TCP - NTCP, 0)$

IV.V.3. ВЛИЯНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ

На рис. 3 показаны изменения распределений поглощенной дозы, рассчитанных с помощью СДП Pinnacle, при изменениях параметра объема a (аналогично степенному показателю в СДП Monaco) или EUD (табл. 2 показана на рис. 3). Рассмотрен тот же случай опухоли области головы и шеи, что и на рис. 2 облученной пучком с энергией 6 МэВ.

Требования оптимизации для RTV70 были созданы с использованием функции оптимизации Target EUD в сочетании с функцией оптимизации Uniformity. Изменения параметра объема a , заданного с помощью Target EUD, оказывают очень незначительное влияние на ГДО в мишени RTV70 (рис. 3, a). Минимальная поглощенная доза для RTV70 незначительно увеличивается по мере уменьшения параметра объема: 62,1 Гр для $a = 50$, 62,4 Гр для $a = -10$ и 64,6 Гр для $a = -50$.

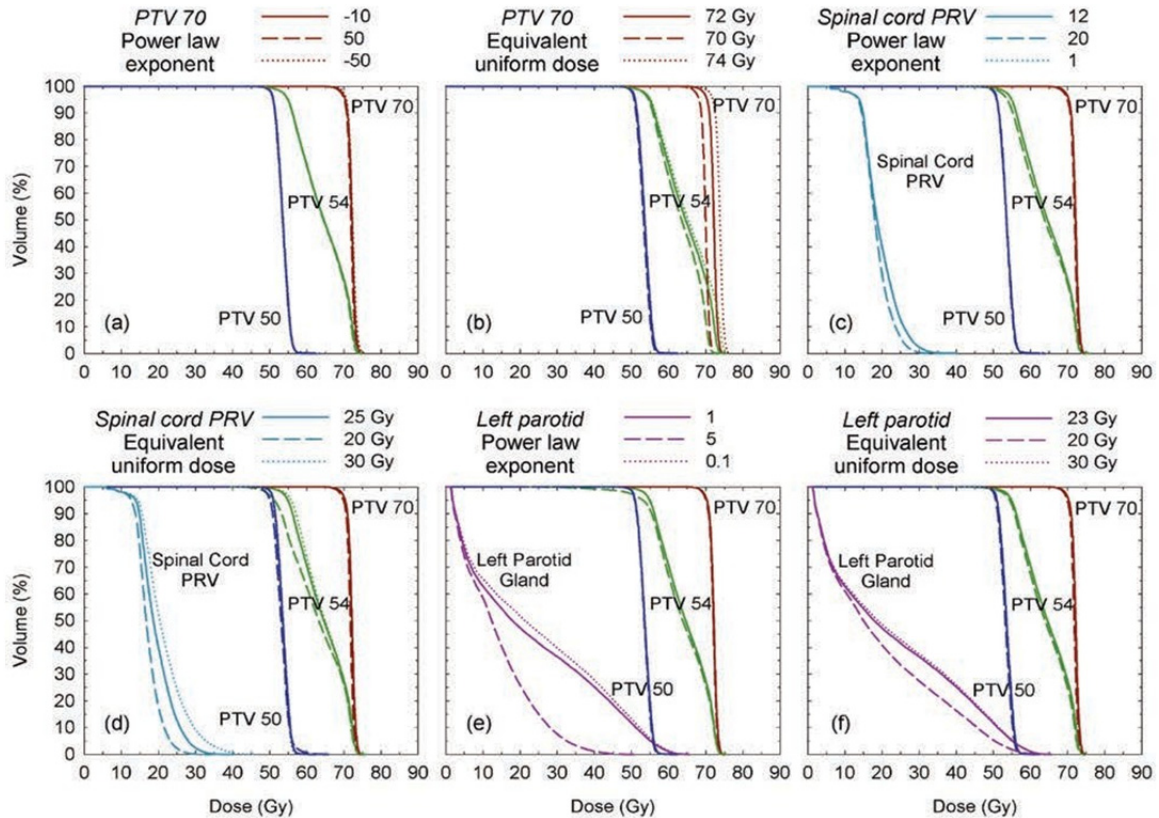


Рис. 3. Изменение распределений поглощенных доз, полученных с помощью СДП Pinnacle, к изменениям параметра объема (степенной показатель) или EUD. Сплошными линиями показаны ГДО базового дозиметрического плана; пунктирными линиями и точками показаны ГДО, полученные путем изменения одного параметра, указанного в заголовке рисунка. Для наглядности показаны только ГДО для критических органов (PRV спинного мозга или левой околоушной железы) и для объемов мишеней PTV70, PTV54 и PTV50

Увеличение значения целевого значения EUD для PTV70 приводит к смещению ГДО в сторону более высоких поглощенных доз (рис. 3, *b*). Увеличение параметра объема a для функции оптимизации MaxEUD, примененной к PRV спинного мозга, с 12 до 20 приводит к снижению максимальной поглощенной дозы для спинного мозга и некоторому ухудшению распределения поглощенной дозы в мишени (рис. 3, *c*). Уменьшение параметра объема a с 12 до 1 оказывает незначительное влияние на распределение поглощенных доз. Значение максимальной поглощенной дозы для спинного мозга уменьшается по мере уменьшения целевого значения EUD, заданного для функции оптимизации MaxEUD (рис. 3, *d*). Минимальная поглощенная доза в объеме мишени, расположенной ближе всего к PRV спинного мозга (PTV54 в этом примере), также уменьшается пропорционально целевому значению EUD, заданному для спинного моз-

га. Аналогичные тенденции наблюдались для функции оптимизации MaxEUD, применяемой к левой околоушной железе, т. е. увеличение параметра объема или уменьшение целевого значения EUD уменьшает поглощенную дозу в околоушной железе и создает области со сниженными значениями поглощённых доз в соседнем объеме мишени/опухоли (PTV 54). Уменьшение параметра объема a или увеличение EUD незначительно увеличивает величину поглощённой дозы для околоушной железы, практически не влияя на распределение поглощенной дозы в мишени/опухоли (рис. 3, *e* и 3, *f*).

IV.C. VARIAN ECLIPSE

IV.C.1. ИНСТРУМЕНТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА

СДП Eclipse (V10.0) обеспечивает биологическую оптимизацию за счет использования плагина к приложению, разработанного компанией RaySearch Laboratories (Стокгольм, Швеция). Выбор биологической оптимизации переносит всю информацию о пациенте и плане в приложение для оптимизации флюенса с помощью отдельного алгоритма быстрого расчета. Оптимизированный флюенс затем возвращается в СДП Eclipse для окончательного расчета поглощенной дозы.

Программа оптимизации различает биологические и физические функции, используемые при оптимизации. Биологические модели, используемые при оптимизации, включают TSP Poisson-LQ (TSP Пуассона-ЛК), NTSP Poisson-LQ (NTSP Пуассона-ЛК) и NTSP Lyman (NTSP Лаймана) и сведены в табл. 4.

Модели TSP Пуассона-ЛК и NTSP Пуассона-ЛК идентичны, соответственно, моделям TSP и NTSP, реализованным в панели Биологического Отклика в СДП Pinnacle. Модель NTSP Лаймана – это модель ЛКБ, рассчитанная на основе ГДО с поправкой на ЛКМ (3). Таким образом, эта модель несколько отличается от модели «Лаймана-Катчера» в редакторе NTSP/TSP в СДП Pinnacle, в которой не учитывается значение параметра α/β и расчет ведется на основе нескорректированных ГДО. Модели в СДП Eclipse позволяют задавать время восстановления тканей для моделей NTSP и время восстановления/репопуляции опухолей для моделей TSP. Биологические функции позволяют пользователю указывать весовой фактор Constraint Bound Percentage (процентные ограничения), используемый при расчете функции оптимизации. Физические функции оптимизации не позволяют использовать данный весовой фактор и рассматриваются как жесткие ограничения. Физические функции включают в себя: maximum dose, maximum dose for percentage

structure volume, maximum gEUD, uniformity. Для мишеней можно дополнительно определить минимальные значения дозы, дозы для объема в процентах и gEUD. Каждая структура может также иметь ограничение конформности, которое определяет градиент дозы вблизи структуры.

Таблица 4

*Биологические модели, используемые для оптимизации
дозиметрического плана облучения в СДП Eclipse*

Тип структуры	Название	Параметры	Требования ограничения	Комментарии
Мишень	Min EUD	Volume parameter (a) (параметр объёма)	EUD (Гр или сГр)	Стремится установить значение EUD не ниже MinEUD; нельзя указать весовой фактор; расположена в разделе физические функции
Мишень или критический орган	Max EUD	Volume parameter (a) (параметр объёма)	EUD (Гр или сГр)	Стремится установить значение EUD не выше MaxEUD; нельзя указать весовой фактор; расположена в разделе физические функции
Мишень	TCP Poisson-LQ	D_{50} , γ , α/β , seriality(s), $T_{1/2}$ для быстрого и длительного времени восстановления, % при длительном времени восстановления, время репопуляции: T_{pot} и T_{start}	TCP	Стремится установить значение TCP как можно выше; можно указать весовой фактор
Критический орган	NTCP Poisson-LQ	D_{50} , γ , α/β , seriality(s), $T_{1/2}$ для быстрого и длительного времени восстановления, % при длительном времени восстановления	NTCP	Стремится установить значение NTCP как можно ниже; можно указать весовой фактор
Критический орган	NTCP Lyman	D_{50} , γ , α/β , m , n , $T_{1/2}$ для быстрого и длительного времени восстановления, % при длительном времени восстановления	NTCP	Стремится установить значение NTCP как можно ниже; можно указать весовой фактор

В СДП представлена библиотека параметров конкретных тканей для моделей ТСР и NTСР, позволяющая выбирать стандартизированные значения в приложении Biological Optimizer (биологический оптимизатор). В библиотеку можно вносить изменения, добавляя ткани и значения параметров.

Экран оптимизатора отображает процесс изменения элементов, используемых для мониторинга и изменения параметров при оптимизации, а именно: функции оптимизации и значения параметров, цветовое отображение коронального и сагиттального видоизменяющегося распределения поглощенной дозы, модель флюенса пучка, диаграммы и таблицы изменяющихся значений функций оптимизации для каждого ограничения, ГДО и график, отображающий зависимость биологического отклика на изменение дозы за фракцию при постоянном общем количестве фракций. Распределения доз из планов, рассчитанных в Eclipse, могут быть указаны для использования в качестве начальных дозовых распределений, на основе которых выполняется дальнейшая оптимизация. Во время оптимизации пользователь добавляет и модифицирует функции оптимизации для достижения желаемых характеристик ГДО или пороговых значений оптимизации.

IV.C.2. ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА

После того, как план облучения рассчитан в СДП Eclipse, его можно оценить с помощью модуля Biological Evaluation Module (модуль биологической оценки). Вычисление значений NTСР и ТСР для мишеней и критических органов проводится с использованием биологических функции, аналогичных функциям в оптимизаторе. Вычисление и оценка значения EUD в этом модуле не поддерживается. Модели, используемые для оценки дозиметрического плана, приведены в табл. 5.

Модуль биологической оценки может быть использован для оценки изменений значения NTСР и ТСР при изменении режима фракционирования (например, дважды в день в сравнении с однократным облучением), изменения количества фракций или увеличения общей дозы. В дополнение к обычному графику ГДО, для оценки дозиметрического плана доступны ещё два графика. График ГДО пересчитанный в рамках ЛКМ (LQ-Scaled DVH) использует значение α/β , указанное в модели NTСР или ТСР, для пересчета физической дозы в ГДО в эквивалентные значения 2 Гр за фракцию (3). Это позволяет сравнивать планы в одном стандарте. График Radiobiological Response (радиобиологический отклик) показывает потенциальный эффект изменения суммарной поглощённой дозы в плане. Для этого строятся зависимости значений NTСР или ТСР от коэффициента изменения суммарной дозы в диапазоне $k_D = (0,7 \dots 3)$.

Таблица 5

Биологические модели, используемые для оценки дозиметрического плана лечения в СДП Eclipse

Инструмент	Тип структуры	Название	Параметры	Комментарии
Биологическая оценка	Мишень	TCP Poisson-LQ	D_{50} , γ , α/β , seriality(s), $T_{1/2}$ для быстрого и длительного времени восстановления, % при длительном времени восстановления, время репопуляции: T_{pot} и T_{start}	Значения параметров задаются пользователем или выбираются из набора данных модели
	Критический орган	NTCP Poisson-LQ	D_{50} , γ , α/β , seriality(s), $T_{1/2}$ для быстрого и длительного времени восстановления, % при длительном времени восстановления	Значения параметров задаются пользователем или выбираются из набора данных модели
	Критический орган	NTCP Lyman	D_{50} , γ , α/β , m , n , $T_{1/2}$ для быстрого и длительного времени восстановления, % при длительном времени восстановления	Значения параметров задаются пользователем или выбираются из набора данных модели

Поскольку библиотеки RaySearch также используются в СДП Pinnacle, общие комментарии в разделе IV.B.2 о параметрах применимы к инструментам оценки в СДП Eclipse.

IV.C.3. ВЛИЯНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ

Изменение ГДО в зависимости от параметров модели в биологическом оптимизаторе, таким как параметр объема gEUD (показатель степени α) и пороговый уровень gEUD, протестировалось в СДП Eclipse по аналогии с тестами для СДП Monaco и Pinnacle. Результаты этих тестов показаны на рис. 4. Цели оптимизации для мишени PTV70 были созданы с использованием функции оптимизации «ограничение максимальной дозы» и функции «ограничение минимальной EUD», которая использовалась вместо функции «ограничение минимальной дозы». Ограничение по максимальной дозе было выбрано вместо ограничения по однородности, поскольку оно обеспечивало более достоверные и согласующиеся результаты. Использование функции оптимизации gEUD, без ограничения максимальной дозы или однородности, приводит к увеличению значения мак-

симальной дозы в объеме PTV 70 до $D_{max} > 100$ Гр. Это согласуется с обсуждением в разделе III.A.2, где показано, что для мишеней функции оптимизации TCP и gEUD нечувствительны к горячим точкам.

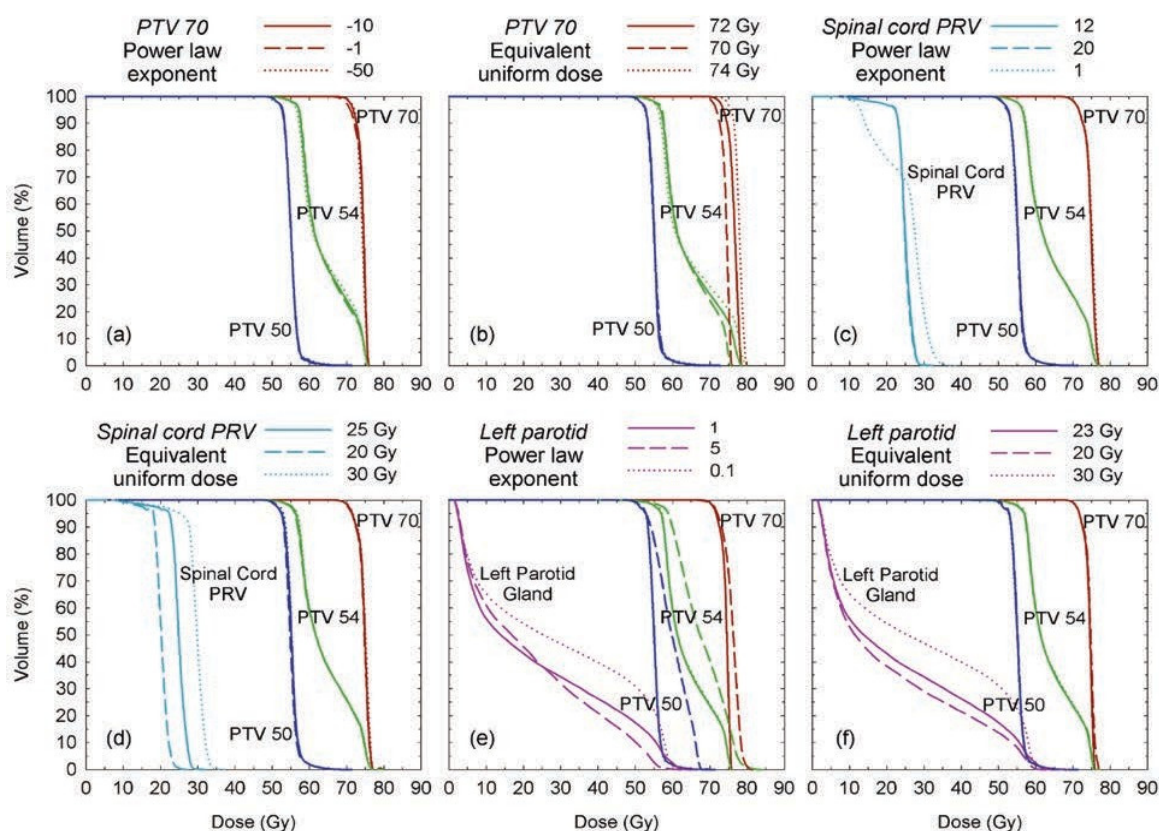


Рис. 4. Изменение распределений поглощенных доз, полученных с помощью СДП Eclipse, к изменениям параметра объема (степенной показатель) или EUD. Сплошными линиями показаны ГДО базового дозиметрического плана; пунктирными линиями и точками показаны ГДО, полученные путем изменения одного параметра, указанного в заголовке рисунка. Для наглядности показаны только ГДО для критических органов (PRV спинного мозга или левой околоушной железы) и для объемов мишеней PTV70, PTV54 и PTV50

При создании графиков, показанных на рис. 4, одновременно изменялся только один параметр. Например, на рис. 4, а показан результат изменения показателя степени a для мишени PTV70 со значения по умолчанию $a = -10$ на значения $a = -1$ и $a = -50$. Из рис. 4, а видно, что изменения в ГДО для PTV 70, PTV 54 и PTV 50 незначительны при изменении значения параметра объема a . Значения объема V_{70} составляли 97,6, 98,5, 99,2 и 99,5 % при значениях $a = -1; -5; -10; -50$, соответственно. На рис. 4б представлен результат изменения параметра gEUD для мишени PTV 70, который изменяет ГДО для PTV 70 и PTV 54. На рис. 4, с видно,

что большие значения степенного показателя ($a > 10$) не оказывают влияния на ГДО. Значения D_{50} для PRV спинного мозга составляли $D_{50} = 28$ Гр, $D_{50} = 25$ Гр и $D_{50} = 25$ Гр при $a = 1$, $a = 12$ и $a = 20$ и 20, соответственно. Изменение допустимого значения максимального gEUD для PRV спинного мозга привело к равномерному смещению ГДО спинного мозга к заданному допустимому значению (рис. 4, *d*). Поскольку околоушная слюнная железа примыкает к объёму мишеней, функции оптимизации для ограничения дозы в нормальной ткани привели к изменению распределения поглощенной дозы в мишенях.

Изменения значения степенного показателя a существенно изменили ГДО околоушной слюнной железы (рис. 4, *e*). Значения объема V_{45} составляли 36, 22 и 16 % для околоушной слюнной железы при значениях $a = 0,1; 1; 5$, соответственно. Средние поглощенные дозы были одинаковы для значений $a = 1$ и $a = 5$. При большом значении параметра объема $a = 5$ наблюдались значительные изменения ГДО для мишеней PTV70, PTV54 и PTV50. При фиксированном значении параметра объема $a = 1$ для околоушной слюнной железы изменение значения параметра gEUD увеличивает или уменьшает среднее значение поглощенные дозы очевидным образом (рис. 4, *f*).

Функции оптимизации, использующие значения NTCP и TCP, также могут быть использоваться для формирования распределения поглощенной дозы. Это более сложно из-за большого количества входных параметров и, в принципе, дает результаты, аналогичные ограничениям gEUD (см. раздел III.A.3). Для получения распределения поглощенной дозы, оптимального для клинического применения, при использовании функций оптимизации, основанных на NTCP и TCP, часто необходимо задавать значения параметров этих функций сильно отличающимися от используемых при оценке планов. Например, при оптимизации поглощенной дозы в околоушной железе использование значения D_{50} значительно меньшего, чем оно есть в реальности, приводит к лучшему распределению поглощенной дозы.

IV.D. СРАВНЕНИЕ СИСТЕМ CMS MONACO, PHILIPS PINNACLE И VARIAN ECLIPSE

IV.D.1. СРАВНЕНИЕ И ПРОВЕРКА ЗНАЧЕНИЙ EUD, NTCP, TCP ИЛИ P₊, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМ PINNACLE И ECLIPSE

СДП Pinnacle и Eclipse предоставляют инструменты для расчета EUD, TCP, NTCP или P₊ (табл. 3) в качестве показателей оценки дозиметрического плана. Чтобы проверить достоверность этого расчета, значения этих показателей были рассчитаны вручную и сравнивались с

расчетами СДП Pinnacle и Eclipse. Для решения данной задачи рассматривали эталонный случай. Пучок фотонов энергией 6 МэВ с размерами поля $20 \times 20 \text{ см}^2$ падал на большой кубический водный фантом при значении РИП 100 см. Поглощенная доза 72 Гр за 40 фракций была предписана на точку на глубине 6 см вдоль центральной оси. Внутри фантома были созданы четыре простые структуры: 3 прямоугольных и одна треугольная (рис. 5, *a*). Типичный вид ГДО для этих структур показан на рис. 5, *b*. Такая эталонная задача была выбрана потому, что её можно легко воспроизвести в любой коммерческой СДП. В результате расчёта в разных СДП получается простое, почти идентичное распределение поглощенной дозы, что позволяет сравнивать инструменты биологической оценки в различных СДП. Использование распределения на основе процентной глубинной дозы (PDD) и простых структур также облегчает ручные вычисления значений ГДО, TSP и NTSP на основе электронных таблиц для сравнения с результатами СДП. Подробная информация о геометрии элементов в эталонном фантоме приведена в табл. 6.

В окне просмотра ГДО в СДП Pinnacle пользователи могут указать значение параметра объёма a для каждой структуры. СДП рассчитает значение gEUD и выведет его в разделе статистики ROI (region of interest) в дополнение к физическим величинам. По умолчанию $a = 1$, и gEUD совпадает со средней поглощенной дозой. Параметр a варьировался в диапазоне $a = [-50, 50]$. Значения gEUD, полученные из расчетов СДП, записывались для всех четырех структур. Такие же значения gEUD затем были рассчитаны в электронной таблице на основе ГДО, экспортированных из СДП Pinnacle. Оба набора данных очень хорошо согласуются ($< 0,1 \%$) для всех комбинаций параметров структур и объема.

Для выборочной проверки результатов, представленных в панели биологического отклика СДП Pinnacle, были выполнены расчеты TSP для двух структур, а расчеты NTSP – для всех четырех структур. Входные параметры и рассчитанные значения подробно описаны в табл. 7. Параметры модели были выбраны из прилагаемой библиотеки таким образом, чтобы результирующие значения TSP и NTSP не были равны 0 или 1.

Все значения TSP и NTSP для отдельных структур и составные показатели (составной TSP, составной NTSP и P_+), рассчитанные в СДП Pinnacle, соответствовали ($< 0,5 \%$) ручным расчётам в электронной таблице с использованием уравнений (5)–(8) для TSP и уравнений (6)–(8), (16) для NTSP. Также было получено близкое соответствие ($< 1,5 \%$) между оценками TSP и NTSP, представленными редактором NTSP/TSP (второй инструмент СДП Pinnacle), и соответствующими величинами, рассчитанными на основе ГДО с использованием уравнений (13)–(15).

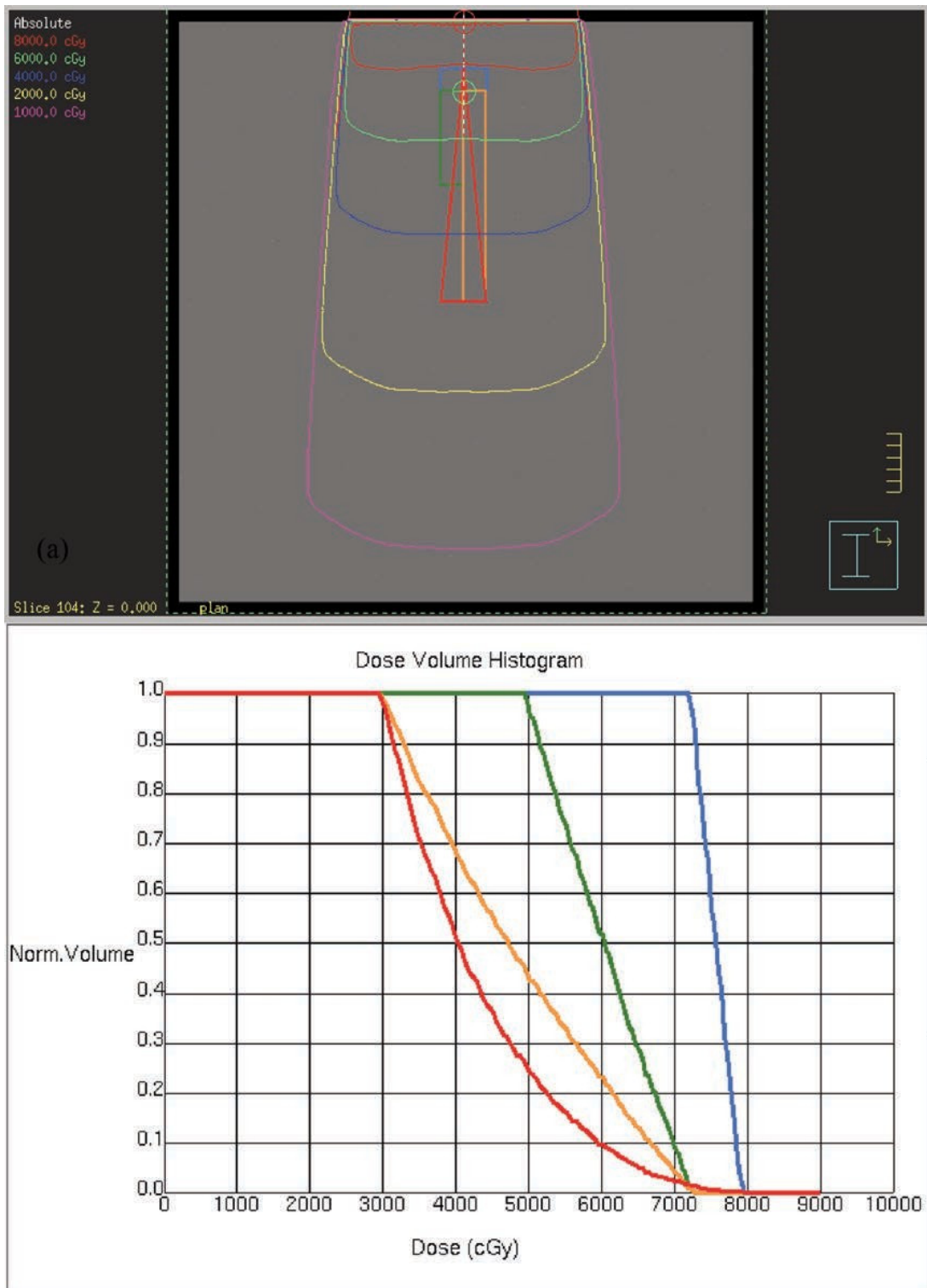


Рис. 5. Эталонный пример для проверки вычислений EUD, NTCP, TCP и P_+ в СДП Pinnacle. (a) Расположение полей облучения и структур. (b) ГДО

Аналогичные вычисления были выполнены с использованием инструмента оценки в СДП Eclipse на основе ГДО эталонного фантома, рассчитанных в СДП Eclipse. Было обнаружено, что значения TSP/NTSP, полученные с помощью СДП Eclipse, согласуются с точностью до одного процента с данными, полученными в СДП Pinnacle (панель биологического отклика). Например, значения TSP/NTSP для одной из прямоугольных структур составляли 0,81/0,19 и 0,80/0,18 для СДП Pinnacle и СДП Eclipse, соответственно.

Таблица 6

Характеристики структур в эталонном фантоме

Структура	Размеры (см)	Диапазон координат X (см)	Диапазон координат Y (см)	Диапазон глубины (см)
Прямоугольник RTV	4×4×2	от -2 до 2	от -2 до 2	от 4 до 6
Прямоугольник 1	2×4×8	от -2 до 0	от -2 до 2	от 6 до 14
Прямоугольник 2	2×2×18	от -0 до 2	от -2 до 2	от 6 до 24
Треугольник 1	4×4 (основание) ×20	0×0 на глубине = 4 от -2 до 2 на глубине = 24	от -2 до 2	от -4 до 24

Таблица 7

Значения TSP и NTSP, рассчитанные на основе ГДО СДП Pinnacle (раздел IV.D.1) для эталонного фантома. Различия при воспроизведении фантома в разных учреждениях и разные характеристики пучков фотонов с максимальной энергией 6 МэВ приведут к небольшим различиям в рассчитанных значениях

Структура	Прямоугольник RTV	Прямоугольник 1	Прямоугольник RTV	Прямоугольник 1	Прямоугольник 2	Треугольник 1
D_{50} (Гр)	63,3	44.2	80	75.1	55.3	46
γ	5	1.6	3	2.8	3.1	1.8
α/β	10	10	3	3	3	3
Seriality (s)	N/A	N/A	0.18	8.4	0.69	1
Функция	TSP	TSP	NTSP	NTSP	NTSP	NTSP
Значение (%)	94.1	80.3	26.6	18.1	23.5	29.5

Наличие двух различных инструментов для расчета ТСР и NTСР в СДП Pinnacle (Панель биологического отклика и Редактор NTСР/ТСР) предоставляют пользователю гибкие возможности. С одной стороны, модель ТСР, реализованная в редакторе NTСР/ТСР, широко не представлена в литературе и база значений её параметров не опубликована. Это, вероятно, оттолкнет пользователей, которые будут использовать панель биологического отклика для вычисления значений ТСР. С другой стороны, модель ЛКБ, реализованная в редакторе NTСР/ТСР, используется гораздо шире, чем модель NTСР, основанная на Пуассоновском распределении, которая представлена в панели биологического отклика. Значения параметров, используемых для обеих моделей, следуют из данных о толерантных уровнях органов, представленных в работе Emami и др. (1991). Можно предположить, что модели NTСР в панели биологического отклика и редакторе NTСР/ТСР должны давать аналогичные оценки для одинаковых итоговых результатов и распределений поглощенной дозы. Для проверки результаты расчетов NTСР в Редакторе NTСР/ТСР были сопоставлены с ранее представленными результатами для панели биологического отклика. Сравнение показывает, что значения NTСР не совпадают. Редактор NTСР/ТСР рассчитывает меньшие значения для всех комбинаций структура/результат. В одном случае значение NTСР, рассчитанное редактором NTСР/ТСР, было вдвое меньше, чем результат расчета с помощью панели биологического отклика (25 и 50 %, соответственно). Следует осторожно использовать непроверенные использовать модели и параметры, если прогнозируемые значения ТСР/NTСР могут служить для принятия клинических решений. Аналогичное предупреждение содержится в руководстве пользователя. В качестве альтернативы пользователи могут вводить свои собственные или иные проверенные данные, используя инструменты, предоставляемые в СДП.

IV.D.2. СРАВНЕНИЕ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ПЛАНОВ, СОЗДАННЫХ В СДП MONACO, PINNACLE И ECLIPSE

Сравнение дозиметрических планов облучения для трех репрезентативных тестовых случаев, разработанных с использованием СДП Monaco (V1.0), Philips Pinnacle (V8.0h) и Varian Eclipse (V10.0), показано на рис. 6, где проиллюстрированы дозиметрические планы для того же самого случая опухоли в области головы и шеи, который использовался ранее для исследований влияния параметров на ГДО (разделы IV.A.2 и IV.B.3).

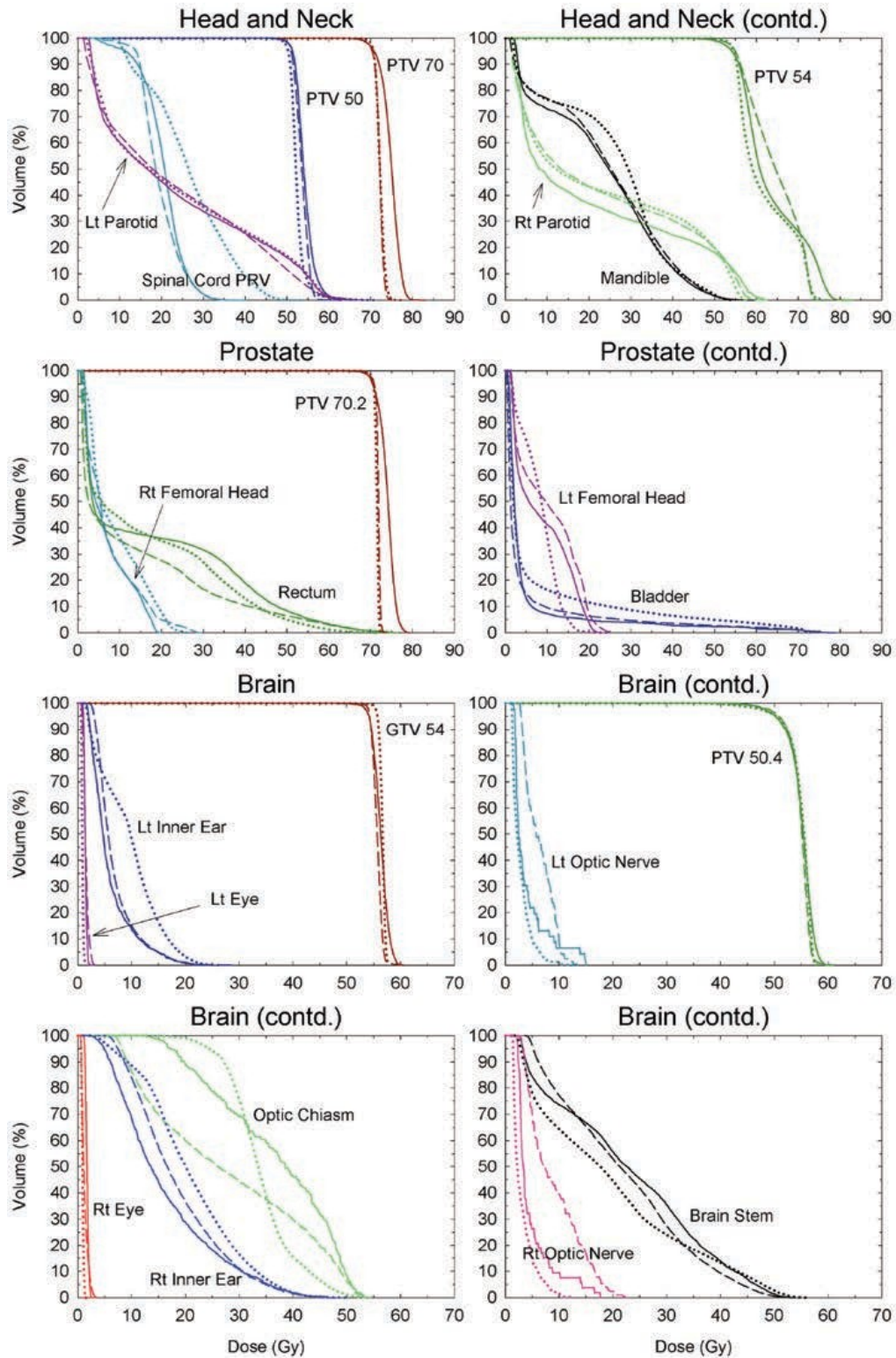


Рис. 6. ГДО для локализаций голова-шея, предстательной железы и головной мозг, полученные с использованием функций биологической оптимизации разных СДП: Monaco (сплошная линия), Philips Pinnacle (штриховая линия), Varian Eclipse (точечная линия)

Значения gEUD, рассчитанные на основе ГДО для выбранных органов, представлены в табл. 8. Значения gEUD были рассчитаны на основе степенного закона (1). Используемые значения параметра a приведены в табл. 8.

Таблица 8

Значения gEUD (Гр), рассчитанные на основе ГДО для отдельных мишеней и органов для трех локализаций при разных значения параметра a

Локализация	Структуры	a	Monaco	Pinnacle	Eclipse
Голова-Шея	PTV70	-10	74,40	71,99	72,15
	PTV54	-10	59,59	61,04	59,01
	PTV50	-10	53,79	53,25	52,13
	Cord PRV	20	27,19	27,77	39,91
	Левая околоушная железа	1	23,12	23,12	23,61
	Правая околоушная железа	1	20,57	23,05	23,11
	Челюсть	10	38,52	38,66	38,78
Предстательная железа	PTV70,2	-10	73,61	71,77	7,41
	Прямая кишка	8	46,11	44,61	41,30
	Мочевой пузырь	8	43,21	43,00	45,79
	Левый тазобедренный сустав	12	14,76	20,09	18,21
	Правый тазобедренный сустав	12	16,86	18,43	13,90
	Лобковая кость	12	41,25	41,19	49,06
Головной мозг	GTV54	-10	56,08	55,55	56,56
	PTV50,4	-10	54,11	53,90	53,26
	Ствол мозга	16	41,61	40,06	42,80
	Хиазма	16	46,11	44,99	41,68
	Левый глаз	16	1,94	2,29	1,08
	Правый глаз	16	2,04	2,45	1,13
	Левый оптический нерв	16	12,33	10,12	8,68
	Правый оптический нерв	16	14,07	17,16	8,61
	Левое внутреннее ухо	16	16,28	18,60	18,22
	Правое внутреннее ухо	16	34,36	34,00	34,57

Для всех дозиметрических планов СДП Monaco характерно существенно неоднородное распределение поглощённой дозы в объеме мишени по сравнению с дозиметрическими планами, рассчитанными в СДП Pinnacle и СДП Eclipse. Этот результат является следствием обязательного использования функции оптимизации «Модель гибели клеток по статистике Пуассона» в СДП Monaco, которая воздействует на небольшие области с низкими значениями поглощенной дозы не так сильно, как функция «минимального значения физической дозы», а также по причине нормализации планов лечения по минимальной дозе в мишени, а не по эквивалентной EUD в мишени. Обратите внимание, что СДП

Мопасо позволяет дополнять функции EUD доз-объемными функциями оптимизации. Все три СДП подготовили планы аналогичного качества с точки зрения критических органов для случая опухоли области головы и шеи, за исключением дозы в объеме PRV для спинного мозга в дозиметрическом плане, рассчитанном СДП Eclipse. В случае с предстательной железой СДП Pinnacle обеспечивает несколько меньшие значения поглощенной дозы в прямой кишке в области низких и промежуточных значений.

Ранее было показано, что использование СДП Мопасо позволяет создать дозиметрические планы со значительно лучшей сохранностью критических органов по сравнению с дозиметрическими планами, разработанными с использованием СДП XiO, основанной на доз-объемных функциях оптимизации (Semenenko и др., 2008). Та же тенденция наблюдалась для дозиметрических планов, созданных в Pinnacle с использованием биологических функций, относительно планов на основе доз-объемных функций (Qi и др., 2009; Wu и др., 2002, 2003, 2005).

V. ПРИЕМО-СДАТОЧНЫЕ, ПУСКО-НАЛАДОЧНЫЕ И ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА ДЛЯ СДП С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИЕЙ

Приемо-сдаточные, пуско-наладочные и периодические процедуры гарантии качества (ГК), рекомендованные предыдущими отчетами TG (TG-40, Kutcher и др., 1994; TG-53; Fraass и др., 1998; TG-119; Ezzell и др., 2009; TG-142; Klein и др., 2009) для основных функций СДП (например, ввод/вывод данных, расчет поглощенной дозы, воспроизводимость дозиметрического плана, клинические инструменты программного обеспечения), следует проводить и для СДП с биологической оптимизацией. Эти рекомендации не упоминаются в настоящем отчете. Целью данного раздела является представление примеров дополнительных тестов ГК, предназначенных исключительно для СДП с биологической оптимизацией. Медицинские физики могут разработать собственные тесты ГК СДП с биологической оптимизацией для внутреннего использования в клиниках. Мы ожидаем, что по мере накопления практического опыта в будущем будет доступно больше таких тестов. Все приемо-сдаточные и пуско-наладочные тесты должны быть проведены после установки СДП до начала клинической эксплуатации.

V.A. ПРИЕМО-СДАТОЧНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Как отмечено в предыдущих отчетах TG (TG-40; Kutcher и др., 1994); TG-53; Fraass и др., 1998) приемо-сдаточные испытания проводятся для подтверждения, что СДП работает в соответствии со своей спецификацией.

Поскольку в настоящее время для СДП с биологической оптимизацией отсутствуют спецификации, поддающиеся количественной оценке и тестированию, приемо-сдаточные испытания могут быть ограничены проверкой функциональных возможностей, предлагаемых СДП. Примерами таких функциональных возможностей, которые могут быть включены в приемо-сдаточные испытания, являются:

- 1) возможности пользователя самостоятельно обновлять модель и/или параметры модели;
- 2) возможности пользователя задавать цели и ограничения для оптимизации, основанные на модели;
- 3) возможности оценки дозиметрического плана на основе биологических критериев.

V.V. ПУСКО-НАЛАДОЧНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

V.V.1. ВЫБОРОЧНАЯ ПРОВЕРКА БИОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Биологические критерии, т. е. EUD/ТСР/NTСР, рассчитанные с помощью СДП, должны быть дополнительно проверены до введения системы в клиническую эксплуатацию и после серьезных обновлений. Для данной проверки может использоваться эталонный фантом (раздел IV.D.1). В случае полной проверки СДП в качестве инструментов оценки можно использовать другие исследовательские программные продукты, такие как CERR (Deasy и др., 2003) <http://radium.wustl.edu/CERR/about.php>), BIOPLAN (Sanchez-Nieto и Nahum, 2000) или BioSuite (Uzan и Nahum, 2009). Разработчикам СДП мы настоятельно рекомендуем создавать подробные описания всех реализованных моделей и значений параметров. Также желательно, чтобы разработчики СДП внедряли инструменты для экспорта распределений поглощенных доз, ГДО и трехмерных матриц поглощенных доз во внешние программы. Обратите внимание, что результаты могут отличаться при расчете EUD/ТСР/NTСР по вокселям расчетной сетки при расчете поглощенных доз и при использовании итоговых ГДО (раздел III.A.4). Документация СДП должна указывать метод, используемый для расчета всех биологических критериев.

V.V.2. ДВОЙНОЕ/РЕЗЕРВНОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ

Для пользователей, которые только начали использовать СДП с биологической оптимизацией, рекомендуется создавать дополнительный (резервный) план, который не использует функции биологической оптимизации. Таким образом, данные дозиметрические планы можно будет сравнить и понять, как биологические функции влияют на различные аспекты распределения поглощенной дозы. Подготовка резервных планов не требуется после получения достаточного опыта в планировании облучения и выявления всех преимуществ и ограничений СДП с биологической оптимизацией.

V.V.3. СОСТАВЛЕНИЕ ЭТАЛОННЫХ 3D-ДАНЫХ И ГДО ДЛЯ ОСНОВНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Группа TG-166 подготовила тестовые примеры дозиметрических планов для эталонного фантома и трех основных локализаций, при которых используют ЛТМИ: область головы-шеи, предстательная железа и головной мозг. Наборы изображений и структур в формате DICOM, а

также табличные данные ГДО для этих трех случаев можно загрузить на сайтах:

- <http://www.aapm.org/org/committees/TG166/TG166prostate.zip>,
- <http://www.aapm.org/org/committees/TG166/TG166headneck.zip>,
- <http://www.aapm.org/org/committees/TG166/TG166brain.zip>,
- http://www.aapm.org/org/committees/TG166/EUD_Monaco_Pinnacl_e_Eclipse.xls.

Обратите внимание, что эти примеры дозиметрических планов не обязательно представляют собой наилучшие возможные дозиметрические планы для того или иного случая. Они предоставлены с целью сравнения. Физики, проводящие пуско-наладочные испытания СДП с биологической оптимизацией, могут сравнить дозиметрические планы, полученные с помощью других СДП, с данными примерами. Также они могут получить аналогичные или лучшие планы в устанавливаемой СДП. Значения EUD, представленные для этих дозиметрических планов в табл. 8, могут быть использованы для подтверждения расчетов EUD при проверке СДП.

V.C. ПРОЦЕДУРЫ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ГК

Во время ввода в эксплуатацию пользователям СДП с биологической оптимизацией следует создать дозиметрический план ЛТМИ с использованием биологической оптимизации для случая эталонного фантома или на основе анатомических данных любого пациента. Данный дозиметрический план следует рассчитывать заново на ежегодной основе или после серьезных обновлений СДП. Результаты таких расчетов следует сравнивать с исходными данными (ГДО, EUD/TCP/NTCP), чтобы убедиться, что модели, параметры и алгоритмы СДП остаются неизменными. Для СДП, включающих инструментарий биологической оценки дозиметрического плана, пользователи должны подготовить 3D-распределение поглощенной дозы в эталонном случае или на собственном случае для расчёта исходных доз-объемных характеристик и биологических показателей. Данные показатели следует проверять либо ежегодно, либо после обновлений. Новые данные должны быть идентичны исходным данным. Для СДП с расчетом поглощенной дозы по методу Монте-Карло, следует, по возможности, использовать нестохастический алгоритм расчета поглощенной дозы для начального и последующего дозиметрического планирования облучения, чтобы исключить статистические неопределенности, связанные с методом Монте-Карло (раздел III.A.4).

VI. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИЕЙ

VI.A. ЭВОЛЮЦИЯ СДП С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИЕЙ

Перспективы развития, текущих и будущих разработок в области биологической оптимизации приведены в табл.9. Большинство существующих СДП используют функции, основанные на доз-объемных функциях оптимизации. Оценка дозиметрического плана также осуществляется с использованием доз-объемных характеристик, т. е. трехмерного распределения поглощенных доз и ГДО. Несмотря на то, что некоторые из существующих СДП имеют инструменты для расчета ТСП/НТСП с целью оценки дозиметрического плана, эти инструменты плохо документированы и не снабжены надежными базами данных о параметрах модели. По этой причине такие СДП не нашли широкого применения среди специалистов по дозиметрическому планированию лучевой терапии. В предлагаемой схеме эволюции СДП такое положение дел обозначено как «стадия 0».

Первоначальный переход к стадии 1 произошел с появлением СДП, использующей функции оптимизации дозиметрического плана на основе концепции EUD (раздел IV). СДП, представляющие эту стадию, могут обеспечить основу не только для биологической оптимизации (например, СДП CMS Monaco) и предложить практические инструменты для оценки дозиметрического плана с биологической оптимизацией (например, СДП Philips Pinnacle). Включение инструментов сравнения дозиметрических планов, основанных на функциях EUD, ТСП, НТСП и вероятности контроля над опухолью без лучевых осложнений (UTCP-Uncomplicated tumor control probability) в коммерческих СДП является долгожданным событием. При условии, что такие инструменты будут интуитивно понятны и просты в использовании, следует ожидать постепенной интеграции биологических показателей в клиническую практику со стороны большого числа специалистов в области радиационной онкологии. Это облегчит переход ко второму этапу эволюции СДП с биологической оптимизацией.

Принципиальное отличие между этапами 1 и 2 заключается в том, что функции ТСП и НТСП будут играть более важную роль в процессе оценки дозиметрического плана облучения и заменят доз-объемные критерии. На этапе 1 критерии ТСП и НТСП используются в основном в относительной форме в качестве вспомогательного инструмента для сравнения дозиметрических планов облучения.

Таблица 9

Эволюция планирующих систем с биологической оптимизацией

Этап эволюции	Стратегия оптимизации дозиметрического плана	Стратегия оценки дозиметрического плана	Представленные СДП
0	Доз-объемные функции	ГДО	Все СДП с поддержкой ЛТМИ
1	EUD для критических органов; EUD и доз-объемные функции оптимизации для опухоли	ГДО и относительные значения TCP/NTCP/UTCP	CMS Monaco, Philips Pinnacle, Varian Eclipse
2	EUD функции оптимизации для всех структур	Абсолютные значения TCP/NTCP/UTCP	В разработке
3	Абсолютные значения TCP/NTCP/UTCP	Абсолютные значения TCP/NTCP/UTCP	В разработке

На втором этапе, при растущей уверенности в прогностической способности радиобиологических моделей, основанных на кривой доза-эффект, появится возможность оценить качество дозиметрического плана на базе абсолютных значений TCP/NTCP. При биологической оценке дозиметрического плана доз-объемные ограничения и однородное распределение поглощенной дозы в объеме мишени станут второстепенными условиями. Более важным будет соответствие плана требуемым значениям TCP и отсутствие влияния неоднородного распределения поглощенной дозы в объеме мишени на нормальные ткани. Это даст возможность оптимизировать дозиметрический план облучения только с помощью биологических функций оптимизации. Этап 2 должен сопровождаться четкими подтверждающими доказательствами надежности каждой используемой модели и иметь возможность меняться в любое время для различных локализаций.

Переход к неравномерному распределению поглощенных доз в объеме мишени представляет собой существенный сдвиг парадигмы в дозиметрическом планировании облучения. Требование равномерного покрытия мишени поглощенной дозой традиционно в лучевой терапии. Оно основано на предположении, что опухоли ведут себя как органы с параллельной архитектурой и что окончательное значение TCP будет связано с минимальной поглощенной дозой. Поиск однородного распределения поглощенной дозы в объеме мишени, которое превышало бы желаемый минимум, был способом уменьшить общую интегральную дозу/облучение пациента. Эта концепция также укоренилась в протоколе Report 50, ICRU, 1993. Однако нет никаких доказательств того, что эта концепция работает для опухолей.

Таблица 10

Преимущества и недостатки однородного и неоднородного распределения поглощенной дозы внутри объема мишени/опухоли

	Однородное распределение поглощенной дозы	Лучевая терапия с одновременной эскалацией дозы	Неоднородное распределение поглощенной дозы
Преимущества	<p>Больше доказательной базы.</p> <p>Соответствует классической радиобиологии.</p> <p>Меньшая неопределенность в отчетности и анализе доставленных поглощенных доз.</p> <p>Области с высокими значениями поглощенных доз в мишени, по большей части, бесполезны, если они не покрывают большую часть опухоли или наиболее резистентный суб-объем.</p> <p>Наиболее логичный подход, если информация об однородности опухоли неизвестна.</p>	<p>Прогнозируется, что он будет эффективным при широком диапазоне терапевтических допущений.</p> <p>Легко сделать с помощью ЛТМИ.</p> <p>Граница RTV обеспечивает естественную область «просадки» дозы между GTV и критическими структурами.</p>	<p>Добавляет еще одну степень свободы дозиметрическому планированию, что может привести к лучшему сохранению критических структур.</p> <p>Более безопасные области с высокими значениями поглощенных доз, если они располагаются внутри GTV.</p> <p>Поскольку клеточное строение объема опухоли неоднородно (пример изображения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)), нет никаких причин, по которым поглощенная доза в опухоли должна быть одинаковой.</p> <p>Позволит проводить биологическое оконтуривание объема мишени с помощью ПЭТ и т. д.</p> <p>Поддерживается опытом SRS и брахитерапии с разными значениями терапевтических доз и мощности дозы</p>

<p>Недостатки</p>	<p>Устаревший метод. Упущена возможность использовать неоднородности клеточного строения объема опухоли. Снижение гибкости ЛТМИ. Накопленные данные подтверждают идею о том, что неоднородная поглощенная доза в объеме мишени может быть полезной</p>	<p>Нет достоверных данных на людях или животных, подтверждающих ложительные эффекты, хотя можно найти подтверждающие данные для определенных объемов в опухолях. Из-за временных изменений объемов опухоли эффект данного подведения дозы к опухоли может быть уменьшен.</p>	<p>Нет достоверных данных на людях или животных, подтверждающих ложительные эффекты, хотя можно найти подтверждающие данные для определенных объемов в опухолях. Теоретические преимущества ограничены точностью моделей ТСР. Влияние областей с заниженными значениями поглощенных доз может быть недооценено, особенно если данные области расположены в GTV. Необходимо следить за тем, чтобы области с высокими значениями поглощенных доз внутри PTV располагались внутри GTV, а не на границе с критической структурой</p>
-------------------	--	--	--

Ослабление ограничения на однородное распределение в объеме мишени и допущение областей с высокими значениями поглощенных доз внутри мишени/опухоли может предоставить пользователям большую гибкость при создании лучшего дозиметрического плана, с лучшим сохранением критических структур (De Gersem и др., 1999). В табл. 10 приведены преимущества и недостатки неоднородного распределения поглощенных доз в объеме мишени. Хотя большинство аргументов в поддержку являются теоретическими, есть несколько примеров, когда подведение неравномерного распределения поглощенной дозы оказалась безопасным и эффективным, например, при брахитерапии, SRS головного мозга и ЛТ с одновременной эскалацией поглощенной дозы (SIB – Simultaneous Integrated Boost). Также известно, что из-за движений органов и неопределенности ежедневной укладки, фактическое распределение поглощенной дозы менее однородно, чем запланированное распределение поглощенной дозы в СДП, особенно если используются небольшие отступы для PTV (Killoran и др., 1997). Это означает, что несколько поколений радиотерапевтов лечили пациентов умеренно неоднородным распределением поглощенной дозы внутри объема мишени/опухоли.

Последний этап эволюции СДП с биологической оптимизацией (табл. 9, этап 3) представлен сценарием, в котором дозиметрические планы лечения будут оптимизированы с использованием объективных показателей, основанных на TCP/NTCP (Källman и др, 1992a; Brenner and Sachs, 1999). Оптимизированные значения TCP и NTCP будут использоваться непосредственно для оценки дозиметрических планов лечения.

VI.V. ЖЕЛАЕМЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ СДП С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИЕЙ

Важно поразмышлять о том, что представляет собой идеальная (оптимальная) СДП с биологической оптимизацией. Большинство общих характеристик СДП, например, быстрые и точные расчеты поглощенной дозы и алгоритмы оптимизации, один и тот же механизм расчета поглощенной дозы для инверсного и прямого дозиметрического расчета, корректное построение ГДО, надежные и эффективные инструменты ввода и вывода данных, также важны для будущих СДП с биологической оптимизацией. Кроме того, для СДП с биологической оптимизацией желательны следующие характеристики и функциональные возможности:

1. СДП должна позволять пользователю вводить или обновлять модели и параметры моделей как для оценки дозиметрического плана, так и для оптимизации. Должна быть предоставлена библиотека параметров модели, содержащая значения параметров по умолчанию с возможностью обновления этих параметров пользователем в зависимости от конкретной клинической ситуации. СДП должна предоставлять подробную документацию моделей и наборов параметров по умолчанию (их происхождение, применимость и источник). К примеру, если представлена модель ЛКБ NTCP, то она должна идти вместе с базой данных параметров часто-используемых органов и должен быть указан их источник, например, QUANTEC. Для обновленной модели включение новых биологических или медицинских факторов может внести дополнительные неопределенности. Пользователю должны быть предоставлены инструменты для выполнения расчетов на основе как последних, так и предыдущих версий моделей. Поскольку для определенного клинического случая могут существовать несколько конкурирующих моделей, у пользователя должен быть выбор, какую модель следует использовать для того или иного случая. Могут быть клинические причины доверять какой-то одной модели в определенных клинических ситуациях. СДП должна позволять пользователю учитывать взаимодействие органов (например, взаимодействие между сердцем и легкими или печенью и почкой) путем модификации модели (моделей) и/или выбора параметров модели. Обратите внимание, что некоторые из этих функций включены в существующие СДП, например, СДП Pinnacle.

2. СДП должна позволять комбинировать дозо-объемные ограничения и биологические функции для всех структур при дозиметрическом планировании. К примеру, использовать EUD (или ЛКБ NTCP) для легкого и сохранить нагрузку V_{20} ниже 35 %. Поглощенная доза в точке может быть использована в качестве жесткого ограничения для областей с высокими значениями поглощенных доз. Для некоторых органов пользователь может использовать только дозо-объемные ограничения (например, однородное распределение поглощенной дозы, которое близко к толерантной дозе для ствола головного мозга, может использоваться в области перекрытия ствола головного мозга и глиомы PTV). Для некоторых случаев, гибридная оптимизация, т. е. использование дозо-объемного ограничения вместе с биологическими функциями оптимизации (Das, 2010), может оказаться полезным.

3. Оптимизатор должен стремиться к получению более низкого NTCP, чем пользователь требует, и позволить максимизировать TCR для данного NTCP или минимизировать NTCP для данного TCR.

4. СДП должна позволять пользователю определять «конечные значения» для итерации во время оптимизации плана. Например, оптимизация дозиметрического плана может попытаться снизить EUD или NTCP для нормальной ткани независимо от того, хочет ли этого пользователь. Определяемое пользователем значение, ниже которого дальнейшая оптимизация не требуется, повысит эффективность оптимизации.

5. Пользователь должен иметь возможность вводить «доза-модифицирующие факторы», чтобы учитывать влияние определенных медицинских факторов, таких как совместное проведение химиотерапии, наличие сопутствующих заболеваний (например, диабет) и образ жизни (например, употребление табака), или биологические факторы, такие как генетическая предрасположенность к осложнениям. Например, если известно, что совместно проводится химиотерапия, т. е. химиотерапия является доза-модифицирующим фактором, пользователь может выбрать либо использование другого набора параметров модели, либо введение этого доза-модифицирующего фактора. СДП должна предоставлять пользователю возможность оценить потенциальные вариации результатов при изменении этих факторов. Такие оценки могут быть информативными: «предполагается, что этот план повысит риск развития рака легких у пациента на xx %, и этот риск может быть снижен до yy %, если пациент прекратит курить табак».

6. СДП должна быть связана с медицинскими информационными системами для прямого извлечения клинических параметров (например, тесты легочной функции). Также, клиническая информация в медицинских информационных системах может понадобиться для определения того, какие прогностические модели использовать. Например, прогностические модели пневмонита могут отличаться для пациентов с раком легких и молочной железы.

7. СДП должна обеспечивать возможность оценки результатов предварительного дозиметрического плана, отражающего предполагаемые неопределенности в подведении поглощенной дозы, включая ошибки укладки, межфракционные и внутрифракционные анатомические изменения. СДП должна позволять встраивать распределение вероятностей на основе нескольких пациентов или на основе определенного пациента в оценку NTCP и TCP с допустимой погрешностью.

8. Для определенного дозиметрического плана лечения наилучшее достижимое распределение поглощенной дозы зависит от геометрии пациента и физических ограничений рассматриваемого излучения. Например, минимальная поглощенная доза для критической структуры, расположенной рядом с PTV, в основном зависит от расстояния между

критической структурой и РTV, а также от физических характеристик пучка излучения и ухудшения распределения поглощенной дозы в объеме мишени (ТСР), с которыми согласен врач. Желательно, чтобы СДП могла оценить наилучшее возможное значение NTСР для выбранного ТСР, избегая ненужных усилий по поиску недостижимых распределений поглощенной дозы.

9. Модели должны учитывать пространственные радиобиологические изменения (например, плотность клоногенных клеток, радиочувствительность, гипоксию), связывая их с биологически-ми/функциональными изображениями (Ling и др., 2000; Wu и др., 2005). Пользователь должен иметь возможность генерировать крайне неравномерное распределение поглощенной дозы на основе пространственно изменяющейся биологической/функциональной информации. Должны быть предусмотрены инструменты оценки дозиметрического плана, такие как функциональная ГДО (fГДО) (Lu и др., 1997; Marks и др., 1999), которые могут учитывать пространственное распределение функциональной информации.

10. Модели должны учитывать влияние времени, например, перерывы в лечении, фракционирование, рост опухоли и время лечения. СДП должна иметь возможность оценить какое распределение поглощенной дозы лучше: либо от дистанционной ЛТ, либо от брахитерапии. Должна быть доступна проверенная деформируемая регистрация для расчета подведенной поглощенной дозы из предыдущих курсов лечения.

11. СДП должна иметь удобные графические инструменты для отображения информации в процессе оптимизации. Эта информация может включать в себя таблицу с ограничениями и приоритетами, графики, отображающие ее функции оптимизации (биологические и/или дозо-объемные), значения биологических или дозо-объемных критериев каждой итерации.

12. Для оценки дозиметрического плана расчет биологических показателей должен сопровождаться анализом чувствительности. Также важна способность перенормировать/корректировать дозиметрический план для достижения биологических целей. Например, в дополнение к возможности перенормировать план в соответствии с дозо-объемными критериями (например, 98 % объема РTV получают не менее 95 % предписанной поглощенной дозы), также должна быть возможность перенормировать дозиметрический план для достижения приемлемого значения NTСР или EUD для определенной критической структуры.

VII. РЕКОМЕНДАЦИИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

VII.A. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Биологические функции оптимизации для критических структур могут быть предпочтительнее чем дозо-объемные, поскольку первые обычно контролируют целые части дозо-объемной кривой, тогда как вторые контролируют только одну точку. Для критических структур, требующих более одного дозо-объемного ограничения, может быть предпочтительнее заменить несколько ограничений одной функцией оптимизации на основе EUD с соответствующим выбором параметра объемного эффекта. Поскольку биологическая функция оптимизации контролирует больше точек в дозо-объемной кривой, она может быть более эффективной при оптимизации плана, с точки зрения ограничений на критические структуры, по сравнению с использованием дозо-объемных функций.

В настоящее время, используемые биологические функции для мишени контролируют только области с заниженными значениями поглощенных доз. Эти функции не являются обязательными для получения дозиметрических планов хорошего качества и могут быть заменены ограничениями по минимальной дозе для предписанной дозы даже при оптимизации на основе биологических функций.

Биологические функции оптимизации для мишени не позволяют эффективно контролировать области с высокими значениями поглощенных доз. Несмотря на некоторые доказательства того, что неоднородное распределение поглощенной дозы мишени может быть полезно, TG-166 утверждает, что сильно неоднородное распределение поглощенной дозы по причине выбора модальности подведения поглощённой дозы (в отличие от преднамеренной неоднородности, наблюдаемая в SRS, SIB, брахитерапии) следует избегать. Чтобы получить клинически приемлемые дозиметрические планы с приемлемой однородностью распределения поглощенной дозы, биологические функции следует дополнять физическими функциями типа максимальной дозы.

В настоящее время оценка дозиметрического плана должна проводиться на основе установленных дозо-объемных ограничений. Следовательно, планирующая система с биологической оптимизацией должны иметь возможность предоставить физические параметры (т. е. ГДО; минимальная, максимальная, средняя доза) вместе с любыми биологиче-

скими критериями. EUD можно использовать для ранжирования дозиметрических планов при условии, что параметр « a » откалиброван соответствующим образом. Относительные оценки биологических критериев (т. е. TCP, NTCP и UTCP) могут использоваться для помощи в выборе наилучшего дозиметрического плана при условии, что пользователи понимают диапазон применимости моделей и значений параметров, реализованных в используемых СДП. Использование абсолютных оценок TCP/NTCP в качестве основных показателей качества дозиметрического плана в настоящее время не гарантируется.

Несмотря на то, что биологические инструменты для дозиметрического планирования лечения совершенствуются, TG-166 рекомендует, чтобы оценка 3D-распределения поглощенной дозы всегда оставалась частью процесса оценки плана лечения. СДП должны позволять отслеживать дозу в нескольких плоскостях (например, в аксиальной, коронарной и сагиттальной, а также в нестандартных плоскостях и в 3D отображении), поскольку области с завышенными значениями поглощенной дозы в неспецифических тканях и неоднородности в физиологии внутри опухоли или нормальных тканях иногда лучше понимаются в этих плоскостях.

Если параметр « a » не может быть откалиброван при расчете EUD, в качестве начальных значений могут быть использованы следующие общие значения: $a = 1$ для органа с параллельной архитектурой и $a = 8$ для органа с последовательной архитектурой. Анализ неопределенности должен выполняться путем расчета типа доверительного интервала вокруг рассчитанных значений EUD, например, путем расчета нижней и верхней границ EUD с использованием $a = 0,5$ и $a = 3$ для органов с параллельной архитектурой, и $a = 4$ и $a = 15$ для органов с последовательной архитектурой.

VII.B. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации, приведенные ниже, относятся к определенным версиям СДП описанные в разделе IV.

VII.B.1. CMS MONACO

Большинство известных значений чувствительности клеток опухолей примерно равны $0,25 \text{ Гр}^{-1}$.

Наиболее встречающиеся значения чувствительности клеток опухолей равные $\sim 0,25 \text{ Гр}^{-1}$ часто не пресекают области с заниженными значениями поглощенных доз так сильно, как того требует клиническая практика, поэтому более высокие значения чувствительности клеток могут иметь большую полезность, хотя и меньшее биологическое значение.

Однако для тестового случая (раздел IV.A.2) выбор параметра чувствительности клеток оказал минимальное влияние на минимальную поглощенную дозу в PTV.

Модель гибели клеток по статистике Пуассона всегда следует использовать в сочетании с физическими функциями, либо Maximum Dose, либо Quadratic Overdose penalty. Отсутствие второй функции приводит к проблемам со сходимостью и увеличению времени оптимизации.

Адекватные начальные значения для ограничений EUD могут быть получены путем расчета EUD для ряда допустимых распределений поглощенных доз в каждом учреждении. Как правило, без биологической оптимизации значения EUD будут разбросаны по интервалу значений. Хорошее начальное значение может быть медиана этого распределения, а это означает, что половина пациентов может получить более низкий EUD посредством оптимизации с биологическими ограничениями.

VII.B.2. PHILIPS PINNACLE

Регулируя параметр объема, функцию оптимизации Max EUD можно использовать для определения требований оптимизации для всех типов критических структур.

В случае одного PTV сочетание функций оптимизации Target EUD с Uniformity дает хорошие результаты.

Для дозиметрических планов с несколькими PTV использование функции оптимизации Mindose и Maxdose обеспечивают лучший контроль над распределением поглощенной дозы в мишени.

VII.B.3. VARIAN ECLIPSE

Использование функций оптимизации Upper/Lower обеспечивает более надежный контроль над распределением поглощенной дозы в объеме опухоли/мишени. Результат от добавления моделей EUD или TCP следует тщательно контролировать, чтобы избежать внесения неоднородностей поглощенной дозы в мишень, что может повлечь отклонение дозиметрического плана, отвечающий целям лечения.

Изменение значений TD_{50} и n в модели ЛКБ могут быть использованы для формирования ГДО для критических структур в оптимизаторе.

Изменение параметра объема и EUD для мишени могут быть использованы для формирования ГДО для критических структур.

Приложение А

ЭКВИВАЛЕНТНАЯ ОДНОРОДНАЯ ДОЗА НА ОСНОВЕ ГИБЕЛИ КЛЕТОК (сEUD: CELL KILLING-BASED EQUIVALENT UNIFORM DOSE)

TG-166 предлагает использовать новый термин – «cell killing-based EUD» или «сEUD», – для того, чтобы отделить класс выражений, основанных на механистических моделях гибели клеток (Niemirko, 1997), от эмпирической формулы, обобщенной эквивалентной однородной дозы (gEUD) (раздел II.A). сEUD получается путем приравнивания фракции выживших клеток или ТСП при подведении эквивалентной однородной дозы и подведения истинной неоднородной поглощённой дозы. В наиболее упрощенной форме сEUD определяется следующим образом (Niemirko, 1997):

$$сEUD = D_{ref} \frac{\ln[\sum_i v_i (SF_2)^{\frac{D}{D_{ref}}}]}{\ln(SF_2)}. \quad (A1)$$

где $D_{ref} = 2$ Гр – эталонная доза, SF_2 – фракция выживших при эталонной дозе, а (D_i, v_i) – интервалы дифференциальной ГДО для интересующего неравномерного распределения. Основное предположение в уравнении (A1) заключается в том, что выживаемость клеток может быть аппроксимирована экспоненциальной функцией дозы. Это правильное предположение для выживаемости опухолевых клеток, обычно характеризующихся большим значением α/β , порядка 10 Гр. Другое допущение состоит в том, что распределение поглощенной дозы почти однородно, что также типично для опухолей. сEUD не зависит от общего количества клоногенов.

Другие радиобиологические детали, такие как неравномерное пространственное распределение клоногенов, эффекты фракционирования дозы, неоднородность анатомии разных пациентов и т. д., могут быть легко включены в выражение для сEUD за счет дополнительных параметров (Niemierko, 1997).

сEUD относительно нечувствителен к различию анатомии пациентов и значению отношения α/β , используемому для коррекции дозы за фракцию, и, следовательно, самую простую версию сEUD (уравнение (A1)) можно использовать с достаточной достоверностью (Niemierko, 1997). Сравнения сEUD с моделью ТСП, учитывающей различия анатомии пациентов (уравнение (Б3)), показывают, что сEUD является более надежной концепцией, что означает, что ее безопаснее использовать в условиях больших неопределенностей в радиобиологических параметрах (Ebert, 2000). Эти свойства делают сEUD привлекательным для СДП с биологической оптимизацией.

Приложение Б

РАСШИРЕНИЕ ТСП МОДЕЛИ НА ОСНОВЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПУАССОНА, УЧИТЫВАЯ РЕПОПУЛЯЦИЮ И РАЗЛИЧИЯ АНАТОМИИ ПАЦИЕНТОВ

Для учета репопуляции, вероятность выживания по ЛК модели часто умножается на экспоненциальное выражение (Fowler, 1989) $\exp[\eta(T - T_k, 0)]$, где η – скорость пролиферации (обратите внимание, что этот параметр обычно обозначается g в литературе, но в этом отчете ему присвоен другой символ, чтобы избежать путаницы с параметром наклона), T_k – время, в которое начинается репопуляция после начала лечения, а T – общее время лечения. Тогда выражение для ТСП становится

$$TSP = \exp[-N \exp\{-D(\alpha + \beta \frac{D}{n}) + \eta(T - T_k, 0)\}]. \quad (B1)$$

Эту модель легко можно распространить и на случай неравномерного распределения дозы в опухоли:

$$\begin{aligned} TSP &= \prod_i TSP(D_i, v_i) = \\ &= \exp[-r \sum_i v_i \exp\{-D_i(\alpha + \beta \frac{D_i}{n}) + \eta(T - T_k, 0)\}]. \end{aligned} \quad (B2)$$

где r – плотность клоногена, принимаемая здесь как равномерная по всей опухоли, v_i – доля объема опухоли, облученной дозой D_i . Для практических расчетов можно использовать интервалы дифференциальной ГДО (D_i, v_i).

Уравнение (B1) использовалось (иногда без учета фактора времени) в ряде исследований для оценки параметров по клиническим данным (например, Brenner, 1993; Roberts and Hendry, 1993; Wu и др., 1997) и показало неоправданно низкие результаты оценки α и N (King and Mayo, 2000). Некоторые авторы (Zaider and Minerbo, 2000; Brenner и др., 2002) утверждают, что это правильный результат, поскольку контроль опухоли требует гибели небольшого числа высокорезистентных клоногенов, но чаще всего эти результаты объясняются тем, что данное уравнение (B1) неспособно учесть различия анатомии пациентов в параметрах модели, особенно в параметре α , которая неизбежно присутствует в любой клинической модели (Suit и др., 1992; Brenner, 1993; Webb, 1994; Webb and Nahum, 1998). Webb и Nahum (1993), Webb (1994), Nahum и

Sanchez-Nieto (2001) смоделировали различия в анатомии пациентов, предполагая, что α нормально распределяется со средним значением $\underline{\alpha}$ и со стандартным отклонением σ_α :

$$TCP = \exp[-N \exp \left\{ -D \left(\alpha + \beta \frac{D}{n} \right) + \eta(T - T_k, 0) \right\}]. \quad (B3)$$

где $TCP(\alpha)$ определяется уравнениями (Б1) или (Б2). Roberts and Hendry (1998) предложили закрытую модель TCP, включающую различия в анатомии пациентов, которая имеет то же количество регулируемых параметров (пять), что и уравнения (Б1) или (Б2).

Приложение В

МОДЕЛИ КРИТИЧЕСКОГО ЭЛЕМЕНТА И КРИТИЧЕСКОГО ОБЪЕМА

Критический элемент или последовательная модель основывается на простом аргументе, согласно которому, если известна вероятность повреждения для одной ФСЕ, p – вероятность нарушения функции для целого органа, состоящего из N ФСЕ, расположенных последовательно, может быть рассчитана как $1 - (1 - p)^N$ (например, Withers и др., 1988). Дополнительные математические манипуляции (см. Schultheiss и др., 1983 и Niemierko and Goitein, 1991) позволяют выразить NTCP для неравномерно облученного органа через вероятность осложнений для всего органа, облученного равномерно, $P(D_i)$:

$$NTCP = 1 - \prod_i [1 - P(D_i)]^{v_i}. \quad (B1)$$

где v_i – часть объема органа, получающего поглощенную дозу D_i . Зависимость доза-эффект для равномерно облученного органа часто описывается эмпирически с помощью логарифмической логистической функцией (уравнение (11)). Модель напрямую учитывает неравномерное распределение поглощенной дозы и не требует отдельного алгоритма снижения ГДО.

Критический объем или параллельная модель (Withers и др., 1988; Niemierko and Goitein, 1993; Yorke и др., 1993; Jackson и др., 1993) предполагает, что NTCP для органа параллельного типа связана с долей функциональных субъединиц, которые разрушаются радиацией, а не абсолютное количество поврежденных функциональных субъединиц. Осложнение возникает, когда эта доля, обозначаемая как поврежденная доля или f_{dam} , превышает некоторое критическое значение, называемое «функциональным запасом». Для неравномерно облученного органа или ткани, поврежденную долю рассчитывают по формуле:

$$f_{dam} = \sum_i v_i P(D_i). \quad (B2)$$

где v_i – доля объема органа, получившего поглощенную дозу D_i , а $P(D_i)$ – вероятность разрушения одной ФСЕ при равномерном облучении поглощенной дозой D_i (Jackson и др., 1995). Вероятность $P(D_i)$ часто выражается с помощью эмпирической сигмовидной зависимости, заданной уравнением (11), где два параметра имеют то же значение, что и опи-

санное выше, но относятся к ответу отдельной ФСЕ, а не всего органа (Jackson и др., 1995; Yorke и др., 2002).

Чтобы связать f_{dam} с клинически наблюдаемой частотой осложнений, необходимо определить распределение функциональных запасов среди пациентов. Jackson и др. (1995) использовали нормальное распределение, включающее два дополнительных параметра для описания среднего значения пациентов и стандартного отклонения функциональных запасов, в результате чего общее число параметров достигло четырех. Чтобы избежать указания этих дополнительных параметров для параллельной модели, часто считается целесообразным напрямую использовать f_{dam} для оценки и оптимизации лечения (Yorke и др., 2002).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ling CC, Li XA. Over the next decade the success of radiation treatment planning will be judged by the immediate biological response of tumor cells rather than by surrogate measures such as dose maximization and uniformity. *Med Phys.* 2005;32(7):2189–2192. doi.org/10.1118/1.1930908.

Strandqvist M. Studien uber die Kumulative Wirkung der Rontgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiol Suppl.* 1944; 55:1–300. (In German). doi.org/10.1148/46.5.526b.

Ellis F. Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis. *Clin Radiol.* 1969;20(1):1–7.

Kirk J, Gray WM, and Watson ER. Cumulative radiation effect. I. Fractionated treatment regimes. *Clin Radiol.* 1971; 22(2):145–155. doi.org/10.1016/s0009-9260(71)80044-2.

Orton CG, Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radio-therapy. *Br J Radiol.* 1973; 46(547):529–537. doi.org/10.1259/0007-1285-46-547-529.

Munro TR, Gilbert CW. The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. *Br J Radiol.* 1961; 34:246–251. doi.org/10.1259/0007-1285-34-400-246.

Schultheiss TE, Orton CG, Peck RA. Models in radiotherapy: Volume effects. *Med Phys.* 1983; 10(4):410–415. doi.org/10.1118/1.595312.

Dritschilo A, Chaffey JT, Bloomer WD, Marck A. The complication probability factor: A method for selection of radiation treatment plans. *Br J Radiol.* 1978; 51(605):370–374. doi.org/10.1259/0007-1285-51-605-370.

Källman, P, Lind BK, Brahme A. An algorithm for maximizing the probability of complication-free tumour control in radiation therapy. *Phys Med Biol.* 1992; 37(4):871–890. doi.org/10.1088/0031-9155/37/4/004.

Jackson A, Kutcher GJ, Yorke ED. Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation. *Med Phys.* 1993;20(3): 613–625. doi.org/10.1118/1.597056.

Niemierko A, Goitein M. Modeling of normal tissue response to radiation: The critical volume model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(1):135–145.

Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms.” *Radiat Res Suppl.* 1985; 8:S13–S19. doi.org/10.1016/0360-3016(93)90156-p.

Orton CG, Bortfeld TR, Niemierko A, Unkelbach J. The role of medical physicists and the AAPM in the development of treatment planning and optimization. *Med Phys.* 2008;35(11):4911–4923. doi.org/10.1118/1.2990777.

Ten Haken RK, Martel MK, Kessler ML, Hazuka MB, Lawrence TS, Robertson JM, Turrisi AT, Lichter AS. Use of Veff and iso-NTCP in the implementation of dose escalation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(3):689–695.

Jackson A, Ling CC, Kutcher GJ, Burman CM, Venkatraman ES, Bass J, Raben A, Liebel S, Fuks Z. A conformal dose escalation protocol for the treatment of tumors in the lung or other normal tissues with parallel architecture. *Med Phys.* 1996; 23:1495.

Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B, Chappell R, Fowler J. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(1):23–33. doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01374-2.

Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, Turrisi AT, Martel MK, Pu AT, Littles JF, Martinez FJ, Francis IR, Quint LE, Lichter AS. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1079–1085.

Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, Normolle DP, Todd RF III, Littles JF, Sullivan MA, Possert PW, Turrisi AT, Lichter AS. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: Update of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(1):127–136.

Rosenzweig KE, Fox JL, Yorke E, Amols H, Jackson A, Rusch V, Kris MG, Ling CC, Leibel SA. Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005;103(10): 2118–2127.

Adkison JB, Khuntia D, Bentzen SM, Cannon GM, Tomé WA, Jaradat H, Walker W, Traynor AM, Weigel T, Mehta MP. Dose escalated, hypofractionated radiotherapy using helical tomotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: preliminary results of a risk-stratified Phase I dose escalation study. *Technol Cancer Res Treat.* 2008;7(6):441–447. doi.org/10.1177/153303460800700605.

McGinn CJ, Ten Haken, Ensminger WD, Walker S, Wang S, Lawrence TS. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol.* 2008;16(6):2246–2252. doi.org/10.1200/jco.1998.16.6.2246.

Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, Knol J, Dawson LA, Pan C, Lawrence TS. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8739–8747. doi.org/10.1200/jco.2005.01.5354.

Dawson LA, Eccles C, Craig T. Individualized image guided iso-NTCP based liver cancer SBRT. *Acta Oncol.* 2006;45(7):856–864. doi.org/10.1080/02841860600936369.

Song DY, Benedict SH, Cardinale RM, Chung TD, Chang MG, Schmidt-Ullrich RK. Stereotactic body radiation therapy of lung tumors: Preliminary experience using normal tissue complication probability-based dose limits. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(6):591–596. doi.org/10.1097/01.coc.0000182428.56184.af.

Sanchez-Nieto B, Nahum AE. BIOPLAN: Software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans. *Med Dosim*. 2000;25(2):71–77. doi.org/10.1016/s0958-3947(00)00031-5.

Warkentin B, Stavrev P, Stavreva N, Field C, Fallone BG. A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets. *JACMP J Appl Clin Med Phys*. 2004;5(1):50–63. doi.org/10.1120/jacmp.v5i1.1970.

Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;21(1):137–146. doi.org/10.1016/0360-3016(91)90173-2.

Langer M, Morrill SS, Lane R. A test of the claim that plan rankings are determined by relative complication and tumor control probabilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(2): 451–457. doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00057-1.

Wolbarst AB, Sternick ES, Curran BH, Dritschilo A. Optimized radiotherapy treatment planning using the complication probability factor (CPF). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6(6): 723–728. doi.org/10.1016/0360-3016(80)90229-1.

Mohan R, Mageras GS, Baldwin B, Brewster LJ, Kutcher GJ, Leibel S, Burman CM, Ling CC, Fuks Z. Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Med Phys*. 1992;19(4):933–944. doi.org/10.1118/1.596781.

Niemierko A, Urie M, Goitein M. Optimization of 3D radiation therapy with both physical and biological end points and constraints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):99–108. doi.org/10.1016/0360-3016(92)90548-v.

Söderström S, Brahme A. Optimization of the dose delivery in a few field techniques using radiobiological objective functions. *Med Phys*. 1993;20(4):1201–1210. doi.org/10.1118/1.596971.

Wang XH, Mohan R, Jackson A, Leibel SA, Fuks Z, Ling CC. Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices. *Radiother Oncol*. 1995;37(2):140–152. doi.org/10.1016/0167-8140(95)01636-u

Brahme A, Lind BK, Källman P. *Physical and Biological Dose Optimization Using Inverse Radiation Therapy Planning*. Stockholm: Department of Radiation Physics, Karolinska Institute and University of Stockholm. 1991. doi.org/10.1007/978-3-642-48681-4_69.

Bortfeld T, Schlegel W, Dykstra C, Levegrün S, Preiser K. Physical vs. biological objectives for treatment plan optimization. *Radiother Oncol.* 1996;40(2):185–187.

Mohan R, Wang XH. Response to Bortfeld et al. Re physical vs. biological objectives for treatment plan optimization. *Radiother Oncol.* 1996;40(2):186–187.

Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997;24(1):103–110.

Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys.* 1999; 26:1101.

Wu Q, Mohan R. Multiple local minima in IMRT optimization based on dose-volume criteria. *Med Phys.* 2002;29(7):1514–1527. doi.org/10.1118/1.1485059

Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):224–235.

Wu Q, Djajaputra D, Wu Y, Zhou J, Liu HH, Mohan R. Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose-volume objectives. *Phys Med Biol.* 2003;48(3):279–291. doi.org/10.1088/0031-9155/48/3/301.

Wu Q, Djajaputra D, Liu HH, Dong L, Mohan R, Wu Y. Dose sculpting with generalized equivalent uniform dose. *Med Phys.* 2005;32(5):1387–1396. doi.org/10.1118/1.1897464.

Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. *Med Phys.* 2003; 30:2332–2339.

Stavrev P, Hristov D, Warkentin B, Sham E, Stavreva N, Fallone BG. Inverse treatment planning by physically constrained minimization of a biological objective function. *Med Phys.* 2003;30(11):2948–2958.

Yang Y, Xing L. Clinical knowledge-based inverse treatment planning. *Phys Med Biol.* 2004;49(22):5101–5117.

Thomas E, Chapet O, Kessler ML, Lawrence TS, Ten Haken RK. Benefit of using biologic parameters (EUD and NTCP) in IMRT optimization for treatment of intrahepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(2):571–578.

Chapet O, Thomas E, Kessler ML, Fraass BA, Ten Haken RK. Esophagus sparing with IMRT in lung tumor irradiation: An EUD-based optimization technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):179–187.

Spalding AC, Jee KW, Vineberg K, Jablonowski M, Fraass BA, Pan CC, Lawrence TS, Ten Haken RK, Ben-Josef E. Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with

lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. *Med Phys.* 2007;34(2):521–529. doi.org/10.1118/1.2426403.

Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):323–329. doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00183-2.

Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, El Naqa I, Hubbs JL, Lebesque JV, Timmerman RD, Martel MK, Jackson A. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl): S70–S76 (2010).

Deasy JO. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. *Med Phys.* 1997;24(7):1157–1161.

Stewart RD, Li XA. BGRT: Biologically guided radiation therapy – the future is fast approaching! *Med Phys.* 2007;34(10):3739–3751.

Brahme A. Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. *Semin Radiat Oncol.* 1999;9(1):35–47. doi.org/10.1016/s1053-4296(99)80053-8.

Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, Koutcher JA. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): Biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):551–560.

Yang Y, Xing L. Towards biologically conformal radiation therapy (BCRT): Selective IMRT dose escalation under the guidance of spatial biology distribution. *Med Phys.* 2005;32(6): 1473–1484. doi.org/10.1118/1.1924312.

Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: Dose-painting by numbers. *Lancet Oncol.* 2005;6(2):112–117.

Kim Y, Tomé WA. Risk-Adaptive Optimization: Selective boosting of high-risk tumor subvolumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1528–1542.

Søvik A, Malinen E, Skogmo HK, Bentzen SM, Bruland OS, Olsen DR. Radiotherapy adapted to spatial and temporal variability in tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1496–1504. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.027.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341–1346.

Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14(4):751–759. doi.org/10.1016/0360-3016(88)90098-3.

Sachs RK, Hahnfeld P, Brenner DJ. The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage

production/repair/misrepair. *Int J Radiat Biol.* 1997;72(4): 351–374. doi.org/10.1080/095530097143149.

Curtis SB. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation: A unified repair model. *Radiat Res.* 1986;106(2):252–270. doi.org/10.2307/3576798.

Tobias CA. The repair-misrepair model in radiobiology: Comparison to other models. *Radiat Res Suppl.* 1985; 8:S77–S95. doi.org/10.2307/3576635.

Marks LB. Extrapolating hypofractionated radiation schemes from radiosurgery data: Regarding Hall et al., *IJROBP* 21:819–824; 1991 and Hall and Brenner, *IJROBP* 25:381–385; 1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32:274–275.

Hall EJ, Brenner DJ. In response to Dr. Marks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32: 275–276.

Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):234–239. doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.04.004.

Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):240–243. doi.org/10.1118/1.3157095.

Fowler JF. Linear quadratics is alive and well: In regard to Park et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:847–852). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72:957.

Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):847–852.

Wheldon TE, Deehan C, Wheldon EG, Barrett A. The linear-quadratic transformation of dose-volume histograms in fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1998;46(3):285–295.

Yorke ED. Modeling the effects of inhomogeneous dose distributions in normal tissues. *Semin Radiat Oncol.* 2001;11(3):197–209.

Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol.* 1984;23(5):379–391. doi.org/10.3109/02841868409136037.

Zaider M, Minerbo GN. Tumour control probability: A formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. *Phys Med Biol.* 2000;45(2):279–293.

Tucker SL, Taylor JM. Improved models of tumour cure. *Int J Radiat Biol.* 2006;70(5):539–553. doi.org/10.1080/095530096144743.

Lind BK, Mavroidis P, Hyödynmaa S, Kappas C. Optimization of the dose level for a given treatment plan to maximize the complication-free tumor cure. *Acta Oncol.* 1999;38(6):787–798.

Bentzen SM, Tucker SL. Quantifying the position and steepness of radiation dose- response curves. *Int J Radiat Biol.* 1997;71(5):531–542.

Okunieff P, Morgan D, Niemierko A, Suit HD. Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(4):1227–1237.

Nath R, Bice WS, Butler WM, Chen Z, Meigooni AS, Narayana V, Rivard MJ, Yu Y. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: Report of Task Group 137.” *Med Phys.* 2009;36(11):5310–5322. AAPM Report No. 137. http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_137.pdf.

Roberts SA, Hendry JH. The delay before onset of accelerated tumour cell repopulation during radiotherapy: A direct maximum-likelihood analysis of a collection of worldwide tumour-control data. *Radiother Oncol.* 1993;29(1):69–74.

Wu PM, Chua DT, Sham JS, Leung L, Kwong DL, Lo M, Yung A, Choy DT. Tumor control probability of nasopharyngeal carcinoma: A comparison of different mathematical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):913–920

Brenner DJ. Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(1):171–179.

Guerrero M, Li XA. Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: Estimation of radiobiological parameters for treatment planning. *Phys Med Biol.* 2003;48(20):3307–3326.

Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(5):1095–1101.

Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the α/β ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:194–203.

Qi XS, Schultz CJ, Li XA. An estimation of radiobiologic parameters from clinical outcomes for radiation treatment planning of brain tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(5): 1570–1580.

Suwinski R, Wzietek I, Tarnawski R, Namysl-Kaletka A, Kryj M, Chmielarz A, Wydmanski J. Moderately low alpha/beta ratio for rectal cancer may best explain the outcome of three fractionation schedules of preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):793–799.

Tai A, Erickson B, Khater KA, Li XA. Estimate of radiobiologic parameters from clinical data for biologically based treatment planning for liver irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):900–907.

Webb S. Optimum parameters in a model for tumour control probability including interpatient heterogeneity. *Phys Med Biol.* 39(11):1895–1914.

Nahum AE, Movsas B, Horwitz EM, Stobbe CC, Chapman JD. Incorporating clinical measurements of hypoxia into tumor local control

modeling of prostate cancer: implications for the a/b ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2):391–401.

Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1): 123–135.

Hamilton CS, Chan LY, DL McElwain, Denham JW. A practical evaluation of five dose-volume histogram reduction algorithms. *Radiother Oncol.* 1992;24(4):251–260. doi.org/10.1016/0167-8140(92)90232-j.

Cozzi L, Buffa FM, Fogliata A. Comparative analysis of dose volume histogram reduction algorithms for normal tissue complication probability calculations. *Acta Oncol.* 2000;39(2):165–171. doi.org/10.1080/028418600430725.

Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(6): 1623–1630.

Deasy JO. Comments on the use of the Lyman-Kutcher-Burman model to describe tissue response to nonuniform irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(5):1458–1460.

Li XA, Wang JZ, Stewart RD, DiBiase SJ. Dose escalation in permanent brachytherapy for prostate cancer: Dosimetric and biological considerations. *Phys Med Biol.* 2003;48(17):2753–2765. doi.org/10.1088/0031-9155/48/17/302.

Luxton G, Keall PJ, King CR. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Phys Med Biol.* 2008;53(1):23–36. doi.org/10.1088/0031-9155/53/1/002.

Källman P, Ågren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol.* 1992;62(2):249–262.

Stavreva NA, Stavrev PV. Some limitations of the application of the NTCP model describing the response of organs with ‘relatively serial’ structure. *Int J Radiat Biol.* 2002;78(10): 948–950.

Fu XL, Huang H, Bentel G, Clough R, Jirtle RL, Kong FM, Marks LB, Anscher MS. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V30 and transforming growth factor β . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(4):899–908.

Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I, Alaly JR, Vicic M, Bradley JD, Deasy JO. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):112–124.

Tucker SL, Liu HH, Liao Z, Wei X, Wang S, Jin H, Komaki R, Martel, Mohan R. Analysis of radiation pneumonitis risk using a generalized Lyman model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):568–574. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.053.

Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, El-Naqa I. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4): 1106–1113. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.080.

Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pengel K, Rossi M, Lebesque J. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005;75(2):157–164.

Thames HD, Zhang M, Tucker SL, Liu HH, Dong L, Mohan R. Cluster models of dose-volume effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59:1491–1504.

Tucker SL, Zhang M, Dong L, Mohan R, Kuban D, Thames HD. Cluster model analysis of late rectal bleeding after IMRT of prostate cancer: A case-control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1255–1264.

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109–122.

Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2):108–120. doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.11.007.

Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2):131–140.

Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, Oetzel D, Spahn U, Graham, Drzymala RE, Purdy JA, Lichter AS, Martel MK, Ten Haken RK. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):1–9.

Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, Cattaneo GM, Sanguineti G, Borca VC, Cozzarini C, Fellin G, Foppiano F, Girelli G, Menegotti L, Piazzolla A, Vavassori V, Valdagni R. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: Results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiother Oncol.* 2004;73(1):21–32. doi.org/10.1016/j.radonc.2004.08.013.

Tucker SL, Dong L, Bosch WR, Michalski J, Winter K, Lee AK, Cheung MR, Kuban DA, Cox JD, Mohan R. Fit of a generalized Lyman normal-tissue complication probability (NTCP) model to Grade 2 late rectal toxicity data from patients treated on protocol RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3): S8–S9. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.017.

Semenenko VA, Li XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol.* 2008;53(3):737–755.

QUANTEC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 March 1. 76(3 Suppl). Supplement devoted to QUANTEC.

Choi B, Deasy JO. The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning. *Phys Med Biol*. 2002;47(20):3579–3589. doi.org/10.1088/0031-9155/47/20/302.

Mihailidis DN, Plants B, Farinash L, Harmon M, Whaley L, Paja P, Tomara P. Superiority of equivalent uniform dose (EUD)-based optimization for breast and chest wall. *Med Dosim*. 2010;35(1):67–76. doi.org/10.1016/j.meddos.2009.03.002.

Romeijn HE, Dempsey JF, Li JG. A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models. *Phys Med Biol*. 2004; 49:1991–2013.

Alber M, Reemtsen R. Intensity modulated radiotherapy treatment planning by use of a barrier-penalty multiplier method. *Optim Methods Softw*. 2007;22(3):391–411. doi.org/10.1080/10556780600604940.

De Gerssem WR, Derycke S, Colle CO, De Wagter C, De Neve WJ. Inhomogeneous target-dose distributions: A dimension more for optimization? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(2): 461–468.

Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, Keall P, Lovelock M, Meeks S, Papiez L, Purdie T, Sadagopan R, Schell MC, Salter B, Schlesinger DJ, Shiu AS, Solberg T, Song DY, Stieber V, Timmerman R, Tomé WA, Verellen D, Wang L, Yin F-F. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078–4101. Available as AAPM Report No. 101 at http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_101.pdf.

Kawrakow I. The effect of Monte Carlo statistical uncertainties on the evaluation of dose distributions in radiation treatment planning. *Phys Med Biol*. 2004;49(8):1549–1556. doi.org/10.1088/0031-9155/49/8/012.

Wang JZ, Li XA. Evaluation of external beam radiotherapy and brachytherapy for localized prostate cancer using equivalent uniform dose. *Med Phys*. 2003; 30:34-40. doi.org/10.1118/1.1527674.

Ten Haken RK, Lawrence TS, Dawson LA. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: in regards to Xu et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:189–195). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(4):1272.

Koh ES, Sun A, Tran TH, Tsang R, Pintilie M, Hodgson DC, Wells W, Heaton R, Gospodarowicz MK. Clinical dose-volume histogram analysis in predicting radiation pneumonitis in Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(1):223–228. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.082.

Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman

NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(4):810–821. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1422. doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02846-8.

Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C, Henning GT, Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3):724–735.

Xu ZY, Liang SX, Zhu J, Zhu XD, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL, Jiang GL. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):189–195. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.11.034.

Zaider M, Amols HI. A little to a lot or a lot to a little: Is NTCP always minimized in multiport therapy?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(4):945–950.

Moiseenko V, Battista J, Van Dyk J. Normal tissue complication probabilities: Dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(4):983–993.

Muren LP, Jebesen N, Gustafsson A, Dahl O. Can dose-response models predict reliable normal tissue complication probabilities in radical radiotherapy of urinary bladder cancer? The impact of alternative radiation tolerance models and parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):627–637.

Sanchez-Nieto B, Nahum AE. The delta-TCP concept: A clinically useful measure of tumor control probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(2):369–380. doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00029-2.

Tomé WA, Fowler JF. Selective boosting of tumor subvolumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:593–599. doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00666-0.

Tomé WA, Fowler JF. On cold spots in tumor subvolumes. *Med Phys*. 2002;29(7):1590–1598. doi.org/10.1118/1.1485060.

Научное издание

**ПРИМЕНЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ
ПРИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОМ ПЛАНИРОВАНИИ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

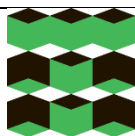
**ДОКЛАД РАБОЧЕЙ ГРУППЫ № 166
КОМИТЕТА ПО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ АМЕРИКАНСКОЙ
АССОЦИАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ФИЗИКОВ**

Перевод с английского

*The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) published
the original version of this document in the English language.
This translation has not been verified by AAPM*

Дизайн обложки А.И. Сидоренко

Подписано к печати 11.09.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».
Печать CANON. Усл. печ. л. 5,58. Уч.-изд. л. 5,05.
Заказ 211-23. Тираж 100 экз.



Издательство

ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ