

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 Я.Н. Сутыгина^{1,2}, О.М. Стахова^{1,3}, И.Р. Сагов^{1,3}, Е.С. Сухих^{1,4}
под общей редакцией д.б.н. И.М. Лебедеко^{5,6}

¹ Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Томск

² Томский областной онкологический диспансер, Томск

³ Многопрофильный клинический медицинский центр “Медицинский город”, Тюмень

⁴ НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского
центра РАН, Томск

⁵ Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

⁶ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Продолжение, начало в № 3, 2023

Методики дозиметрического планирования лучевой терапии, в которых используются биологические модели для оптимизации и/или оценки дозиметрического плана, активно внедряются в клиническую практику. Эти методики 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 (BVTPS – 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 клиническое использование BVTPS получит широкое распространение.

В этом докладе:

- 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 BVTPS и отмечены дозиметрические различия между оптимизацией и оценкой дозиметрического плана лечения, основанных на биологических моделях и дозо-объемных ограничениях;
- 4) определены желаемые черты BVTPS и будущие направления развития;
- 5) представлены общие рекомендации и методология для приемочных испытаний, ввода в эксплуатацию и рутинного обеспечения гарантии качества (QA – quality assurance) BVTPS.

Ключевые слова: *лучевая терапия, дозиметрическое планирование, биологические модели, контроль качества*

Сокращения и аббревиатуры

EUD (Equivalent Uniform Dose) – эквивалентная однородная доза.

gEUD (generalized EUD) – обобщенная эквивалентная однородная доза.

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

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени.

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

ROI (Region of Interest) – интересующая область.

TCP (Tumor Control Probability) – вероятность контроля опухоли.

ГДО – гистограмма доза–объем (DVH).

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

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

ЛКМ – линейно-квадратичная модель (LQM).

ЛТМИ – лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT).

СДП – система дозиметрического планирования (TPS).

IV. Описание и сравнение имеющихся в настоящее время систем дозиметрического планирования, на основе биологических моделей

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). В этих системах используются разные биологические модели и/или разная техническая реализация. Опыт использования систем Monaco и Pinnacle был представлен в работах [133, 134]. 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 инструментальный 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 системе 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 дозо-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 Monaco, основаны на формализме, разработанном в Тюбингенском

университете [135, 136]. 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 объему 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 объем 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 $\rho' = 10^8$ клоногенов на воксел, 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 $\alpha' = [0, 1 \dots 1, 0] \text{ Гр}^{-1}$ со значением по умолчанию $\alpha' = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$. Уравнение (18) представляет собой упрощенное выражение для числа выживших клоногенов в вокселе. В выражении учитывается только линейный компонент гибели клеток стандартной модели ТСР, основанной на статистике Пуассона (уравнение (Б1)). Уравнение (17) представляет собой обратную форму уравнения (18) и концептуально представляет эквивалентную равномерную дозу (раздел II.А).

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 объемного 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.А) 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 использоваться 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:

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

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) $(0,1...1,0 \text{ Гр}^{-1})$	Prescription $(1...150 \text{ Гр})$	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 $(1...150 \text{ Гр})$	Эффективна для контроля максимального значения поглощенной дозы в критических органах
Критический орган	Parallel complication model	Reference dose (Референсная поглощенная доза) $(1...100 \text{ Гр})$; Power-law exponent $(1...4)$	Mean organ damage $(1...100 \%)$	Эффективна для контроля среднего значения поглощенной дозы для критических органов

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 [137] 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 Monaco, 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 [133].

СДП Monaco поддерживает концепцию оптимизации с ограничениями. Это означает, что две биологические функции, используемые для критических органов, и все физические функции рассматриваются как жесткие огра-

ничения. Все критерии оптимизации, заданные с использованием этих функций, будут выполнены СДП. Модель гибели клеток по статистике Пуассона – это не жестко заданное требование (objective).

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 [138]. 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 задать вторичные цели оптимизации с помощью этих функций. Для этого введена т. наз. Multicriterial option или многокритериальная опция. Эта опция может быть использована для дальнейшего снижения поглощенных доз в критических ор-

ганах, 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 Monaco (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, а показан результат изменения значения параметра чувствительности клеток для мишени PTV с предписанной дозой 70 Гр (PTV70). 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 PTV70. При этом, большие значения параметра чувствительности клеток соответствуют большим значениям минимальной поглощенной дозы в мишени: $60,4 \text{ Гр}$ для параметра чувствительности клеток $0,1 \text{ Гр}^{-1}$, $62,5 \text{ Гр}$ для $0,25 \text{ Гр}^{-1}$ и $65,7 \text{ Гр}$ для $1,0 \text{ Гр}^{-1}$. Поскольку функция “Модель гибели клеток по статистике Пуассона” является нежестким требованием, изменение значения предписанной поглощенной дозы для мишени PTV70 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. 2b,c, точечные и пунктирные линии). Такое изменение сопровождается

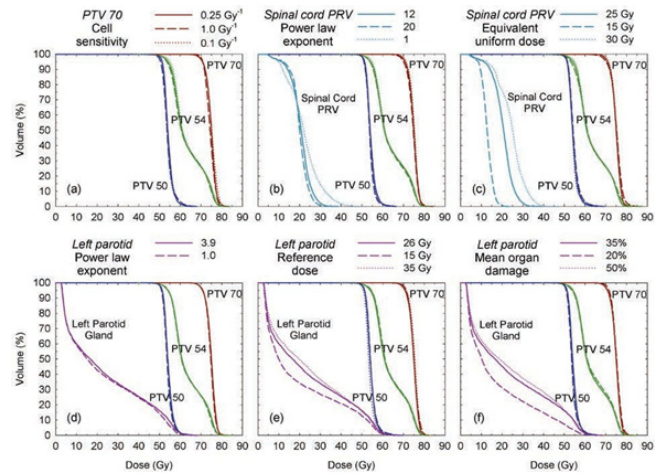


Рис. 2. Изменение распределений поглощенных доз, рассчитанных с помощью СДП Monaco, при изменении параметров или изоограничений. Сплошными линиями показаны ГДО базового дозиметрического плана; пунктирными линиями и точками показаны ГДО, полученные путем изменения одного параметра/изоограничения, указанного 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

некоторым ухудшением распределения поглощенной дозы в мишени/опухоли.

Для модели осложнений в органах с параллельной архитектурой изменение значения параметра степени в случае околоушной железы от значения 3,9, предложенного в справочной документации СДП Monaco, до минимально допустимого значения 1,0 не приводит к заметному изменению ГДО (рис. 2d). Снижение значений референсной поглощенной дозы (рис. 2e) или требуемого уровня среднего повреждения органа (рис. 2f) 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) [139]. 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 дозо-объемного подхода к оптимизации. В дополнение к ряду дозо-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 [139]:

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

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:

$$\theta(EUD, EUD_0) = \begin{cases} H(EUD - EUD_0) & \text{для Max EUD} \\ 1 & \text{для Target EUD,} \\ H(EUD_0 - EUD) & \text{для Min EUD} \end{cases} \quad (24)$$

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 α , который имеет такое же значение, что и параметр в формуле (1) [38]. При отрицательных значениях параметра α на значение EUD в большей степени влияют области с низкими значениями поглощенных доз. При положительных значениях параметра α на значение EUD влияют области с высокими значениями поглощенных доз. Как правило, отрицательные значения параметра α следует использовать для мишеней/опухолей. Положительные значения параметра α следует использовать для критических органов с последовательной архитектурой. Значения параметра $\alpha=1$ 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 α или EUD.

В СДП Pinnacle используется 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

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

функций в качестве ограничений фактически оказывает сильное воздействие на распределение дозы при нарушении цели оптимизации, определенную данной функцией.

СДП Pinnacle обеспечивает постепенный переход к инверсному дозиметрическому планированию на биологической основе за счет сочетания традиционных дозо-объемных функций и новых функций оптимизации на основе EUD. Для мишеней рекомендуется дополнять функции, основанные на EUD, дозо-объемными функциями, чтобы обеспечить оптимальное распределение поглощенной дозы в мишени [41, 139].

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 ЛКБ (13)–(15). В СДП доступна база данных параметров этой модели, созданная Burman et al [90]. 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 инструментарий оценки дозиметрического плана. Этот инструментарий 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, накопленном в Каролинском институте и Стокгольмском университете [75, 140]. 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 [141], которая недоступна в открытой литературе. Учитывая дату публикации, параметры оценки, вероятно, были получены путем согласования S модели Келлмана с данными Emami et al [106]. Значения параметров D_{50} и γ по умолчанию, используемые для расчетов TCP, взяты из старой литературы, относящейся к 1960-м гг., причем самый последний отчет относится к 1993 г. 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.

IV.B.3. Влияние значений параметров на результаты планирования

На рис. 3 показаны изменения распределений поглощенной дозы, рассчитанных с помощью СДП Pinnacle, при изменениях параметра объема α (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 номинальной энергией 6 МэВ.

Требования оптимизации для PTV70 были созданы с использованием функции оптимизации Target EUD в сочетании с функцией оптимизации Uniformity. Изменения параметра объема α , заданного с помощью Target EUD, оказывают очень незначительное влияние на ГДО в мишени PTV70 (рис. 3а). Минимальная поглощенная доза для PTV70 незначительно увеличивается по мере уменьшения параметра объема: 62,1 Гр для $\alpha=50$, 62,4 Гр для $\alpha=-10$ и 64,6 Гр для $\alpha=-50$.

Увеличение значения целевого значения EUD для PTV70 приводит к смещению ГДО в сторону более высоких поглощенных доз (рис. 3б). Увеличение параметра объема α 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. 3с). Уменьшение параметра объема α с 12 до 1 оказывает незначительное влияние на распределение поглощенных доз. Значение макси-

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	$P+ = \max(TCP - NTCP, 0)$

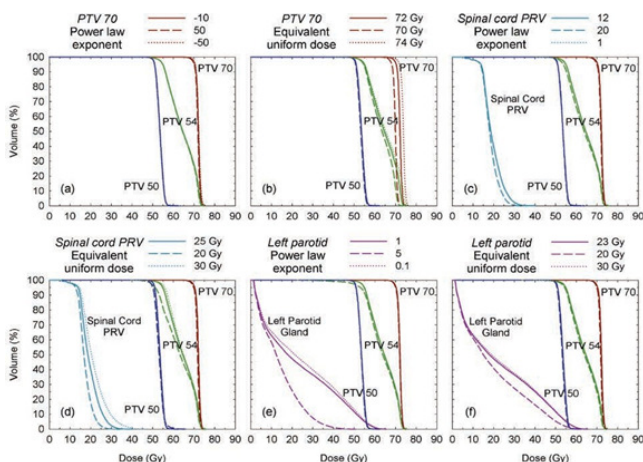


Рис. 3. Изменение распределений поглощенных доз, полученных с помощью СДП Pinnacle, к изменениям параметра объема (степенной показатель) или EUD. Сплошными линиями показаны ГДО базового дозиметрического плана; пунктирными линиями и точками показаны ГДО, полученные путем изменения одного параметра, указанного 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

мальной поглощённой дозы для спинного мозга уменьшается по мере уменьшения целевого значения EUD, заданного для функции оптимизации MaxEUD (рис. 3d). 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 мозга. 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 (PTV54). 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. 3e,f).

IV.C. Система дозиметрического планирования 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

TCP Poisson-LQ (TCP Пуассона-ЛК), NTCP Poisson-LQ (NTCP Пуассона-ЛК) и NTCP Lyman (NTCP Лаймана) и сведены в табл. 4.

Модели TCP Пуассона-ЛК и NTCP Пуассона-ЛК идентичны, соответственно, моделям TCP и NTCP, реализованным в панели Биологического Отклика в СДП Pinnacle. Модель NTCP 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 NTCP/TCP 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 NTCP и время восстановления/репопуляции опухолей для моделей TCP. Биологические функции позволяют пользователю указывать весовой фактор Constraint Bound Percentage (процентные ограничения),

Таблица 4

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

Тип структуры	Название	Параметры	Требования и ограничения	Комментарии
Мишень	Min EUD	Volume parameter (α) (параметр объема)	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 (α) (параметр объема)	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

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.

В СДП представлена библиотека параметров конкретных тканей для моделей TCP и NTCP, 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 NTCP и TCP для мишеней и критических органов проводится с использованием биологических функций, 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 NTCP и TCP 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 NTCP или TCP, для пересчета физической дозы в ГДО

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

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 поглощенной дозы в плане. Для этого строятся зависимости значений NTCP или TCP от коэффициента изменения суммарной дозы в диапазоне $k_D=(0,7\dots3)$.

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 максимальной дозы в объеме PTV70 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.

При создании графиков, показанных на рис. 4, одновременно изменялся только один параметр. Например, на рис. 4а показан результат изменения показателя степени α для мишени PTV70 со значения по умолчанию $\alpha=-10$ на значения $\alpha=-1$ и $\alpha=-50$. Из рис. 4а видно, что изменения в ГДО для PTV70, PTV54 и PTV50 незначительны при изменении значения параметра объема α . Значения объема V_{70} составляли 97,6, 98,5, 99,2 и 99,5 % при значениях $\alpha=-1; -5; -10; -50$, соответственно. На рис. 4б представлен результат изменения параметра gEUD для мишени PTV70, который из-

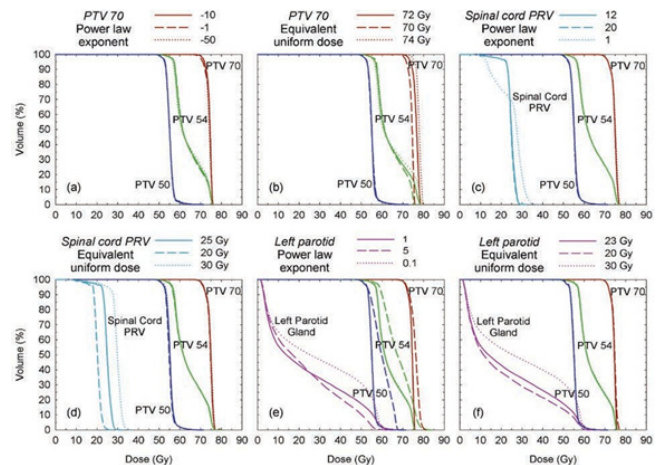


Рис. 4. Изменение распределений поглощенных доз, полученных с помощью СДП Eclipse, к изменениям параметра объема (степенной показатель) или EUD. Сплошными линиями показаны ГДО базового дозиметрического плана; пунктирными линиями и точками показаны ГДО, полученные путем изменения одного параметра, указанного 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

меняет ГДО для PTV70 и PTV54. На рис. 4с видно, что большие значения степенного показателя ($\alpha > 10$) 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 $\alpha=1$, $\alpha=12$ и $\alpha=20$ 12 и 20 соответственно. Изменение допустимого значения максимального gEUD для PRV спинного мозга привело к равномерному смещению ГДО спинного мозга к заданному допустимому значению (рис. 4д). Поскольку околоушная слюнная железа примыкает к объему мишеней, функции оптимизации для ограничения дозы в нормальной ткани привели к изменению распределения поглощенной дозы в мишенях.

Изменения значения степенного показателя α существенно изменили ГДО околоушной слюнной железы (рис. 4е). Значения объема V_{45} составляли 36, 22 и 16 % для околоушной слюнной железы при значениях $\alpha=0, 1; 1; 5$ соответственно. Средние поглощенные дозы были одинаковы для значений $\alpha=1$ и $\alpha=5$. При большом значении параметра объема $\alpha=5$ наблюдались значительные изменения ГДО для мишеней PTV70, PTV54 и PTV50. При фиксированном значении параметра объема $\alpha=1$ для околоушной слюнной железы изменение значения

параметра gEUD увеличивает или уменьшает среднее значение поглощенной дозы очевидным образом (рис. 4f).

Функции оптимизации, использующие значения NTCP и TCP, также могут быть использованы 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 околушной 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 u Varian Eclipse

IV.D.1. Сравнение и проверка значений EUD, NTCP, TCP или P+, полученных с помощью систем Pinnacle u 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 20×20 см 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. 5a). Типичный вид ГДО для этих структур показан на рис. 5b. 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 глубин-

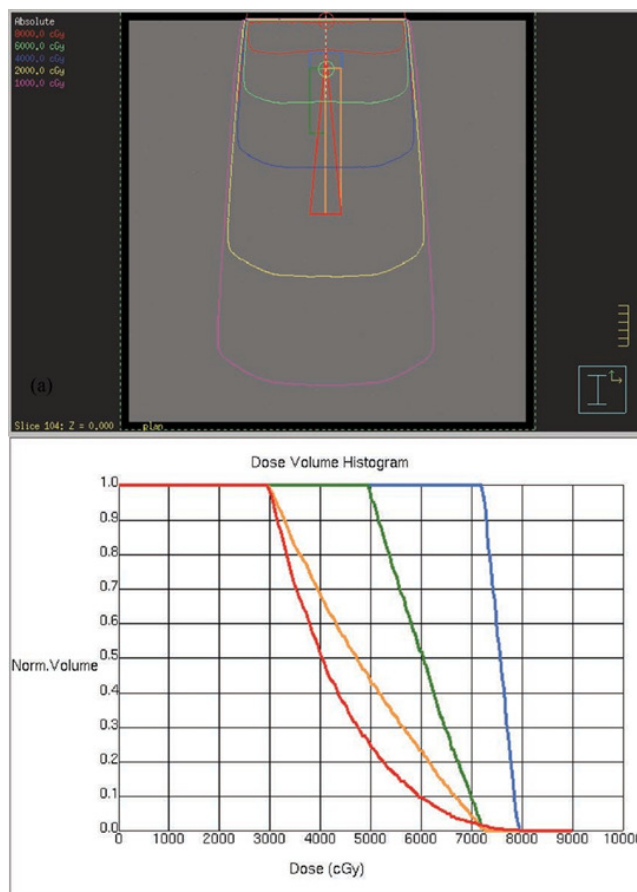


Рис. 5. Эталонный пример для проверки вычислений EUD, NTCP, TCP и P+ в СДП Pinnacle: (a) расположение полей облучения и структур; (b) ГДО

ной дозы (PDD) и простых структур также облегчает ручные вычисления значений ГДО, TCP и NTCP 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 объема α для каждой структуры. СДП рассчитывает значение gEUD и выведет его в разделе статистики ROI (region of interest) в дополнение к физическим величинам. По умолчанию $\alpha=1$, и gEUD совпадает со средней поглощенной дозой. Параметр α варьировался в диапазоне $\alpha=[-50, 50]$. 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

Таблица 6

Характеристики структур в эталонном фантоме

Структура	Размеры, см	Диапазон координат X, см	Диапазон координат Y, см	Диапазон глубины, см
Прямоугольник PTV	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	Прямо-угольник PTV	Прямо-угольник 1	Прямо-угольник PTV	Прямо-угольник 1	Прямо-угольник 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

(<0,1 %) для всех комбинаций параметров структур и объема.

С целью 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).

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.

Наличие двух различных инструментов для расчета TSP и NTSP в СДП Pinnacle (Панель Биологического Отклика и Редактор NTSP/TSP) предоставляют пользователю гибкие возможности. С одной стороны, модель TSP, реализованная в редакторе NTSP/TSP, 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 TSP. С другой стороны, модель ЛКБ, реализованная в редакторе NTSP/TSP, используется гораздо шире,

чем модель NTCP, 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 Etami et al [106]. Можно предположить, что модели NTCP в панели биологического отклика и редакторе NTCP/ТСР должны давать аналогичные оценки для одинаковых итоговых результатов и распределений поглощенной дозы. Для проверки результаты расчетов NTCP в Редакторе NTCP/ТСР были сопоставлены с ранее представленными результатами для панели биологического отклика. Сравнение показывает, что значения NTCP не совпадают. Редактор NTCP/ТСР рассчитывает меньшие значения для всех комбинаций структура/результат. В одном случае значение NTCP, рассчитанное редактором NTCP/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/NTCP 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).

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 α приведены в табл. 8.

Для всех дозиметрических планов СДП Monaco характерно существенно неоднородное распределение поглощенной дозы в объеме мишени по сравнению с дозиметрическими пла-

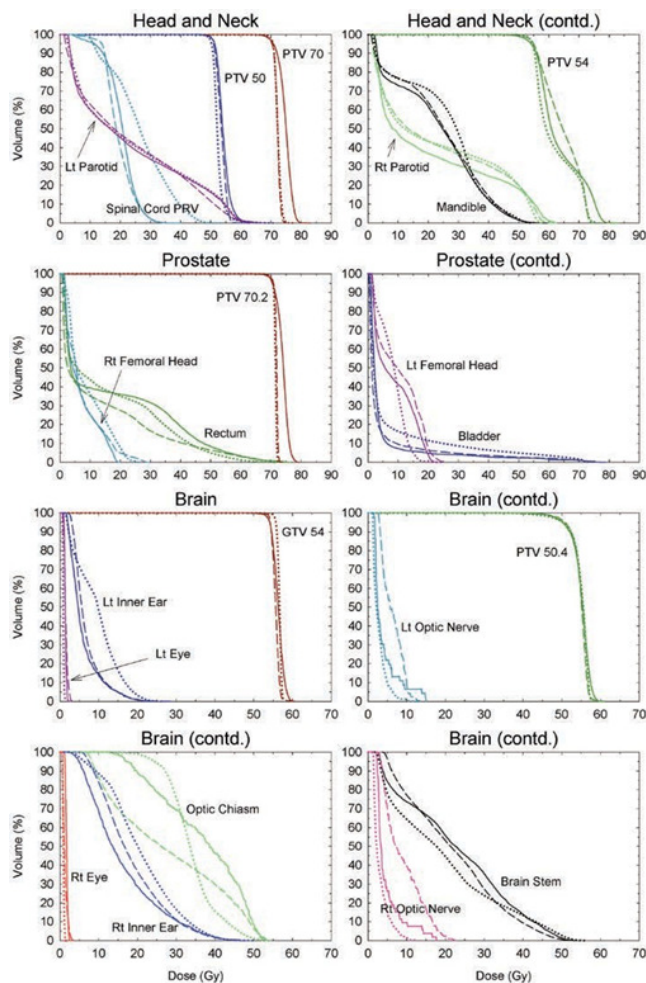


Рис. 6. ГДО для локализаций голова-шея, предстательная железа и головной мозг, полученные с использованием функций биологической оптимизации разных СДП: Monaco (сплошная линия), Philips Pinnacle (штриховая линия), Varian Eclipse (точечная линия)

нами, 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 Monaco позволяет дополнять функции EUD дозо-объемными функциями оптимизации. Все три СДП подготовили планы аналогичного качества с точки зрения крити-

Таблица 8

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

Локализация	Структуры	α	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

ческих 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 Monaco позволяет создать дозиметрические планы со значительно лучшей сохранностью критических органов по сравнению с дозиметрическими планами, разработанными с использованием СДП XiO, основанной на дозо-объемных функциях оптимизации [133]. Та же тенденция наблюдалась для дозиметрических планов, созданных в Pinnacle с использованием биологических функций, относительно планов на основе дозо-объемных функций [40–42, 134].

Благодарности

Приоритет-2030-НИП/ИЗ-047-1308-2023 “Технологический референсный центр

ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине”.

Продолжение в следующем номере журнала

Список литературы

133. Semenenko VA, Reitz B, Day E, Qi XS, Miften M, Li XA. Evaluation of a commercial biologically based IMRT treatment planning system. *Med Phys.* 2008; 35 (12): 5851-60. <https://doi.org/10.1118/1.3013556>.
134. Qi XS, Semenenko VA, Li XA. Improved critical structure sparing with biologically based IMRT optimization. *Med Phys.* 2009; 36 (5): 1790-9. <https://doi.org/10.1118/1.3116775>.
135. Alber M, Nuesslin F. An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys Med Biol.* 1999; 44 (2): 479-93. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/2/014>.
136. Alber M. A Concept for the Optimization of Radiotherapy. Ph.D. dissertation, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany. 2000;

- Available at tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2001/221/.
137. Alber M, Belka C. A normal tissue dose response model of dynamic repair processes. *Phys Med Biol.* 2006; 51 (1): 153-72. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/1/012>.
138. Alber M, Birkner M, Nuesslin F. Tools for the analysis of dose optimization: II. Sensitivity analysis. *Phys Med Biol.* 2002; 47 (19): N265-N270. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/19/402>.
139. Haerdemark B, Liander A, Rehbinder H, Loef J, Robinson D. P3IMRT Biological optimization and EUD. Pinnacle3 White Paper. 2004; Available at www.edu-doc.com/ebook/hardemark.html.
140. Kever G, Lind BK, Loef J, Liander A, Brahme A. Stochastic optimization of intensity modulated radiotherapy to account for uncertainties in patient sensitivity. *Phys Med Biol.* 1999; 44 (2): 2955-69. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/12/308>.
141. Agren AK. Quantification of the Response of Heterogeneous Tumors and Organized Tissues to Fractionated Radiotherapy. Ph.D. Thesis, Stockholm University, 1995.

THE USE AND QA OF BIOLOGICALLY RELATED MODELS FOR TREATMENT PLANNING. REPORT OF AAPM TASK GROUP 166

Translation from English by Y.N. Sutygina^{1,2}, O.M. Stakhova^{1,3}, I.R. Sagov^{1,3}, E.S. Sukhikh^{1,4}
under editorship of I.M. Lebedenko^{5,6}

¹ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

² Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

³ The Multidisciplinary Clinical Medical Centre "Medical City", Tyumen, Russia

⁴ Cancer Research Institute Tomsk NRMC, Tomsk, Russia

⁵ National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

⁶ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Treatment planning tools that use biologically related models for plan optimization and/or evaluation are being introduced for clinical use. A variety of dose response models and quantities along with a series of organ-specific model parameters are included in these tools. However, due to various limitations, such as the limitations of models and available model parameters, the incomplete understanding of dose responses, and the inadequate clinical data, the use of a biologically based treatment planning system (BBTPS) represents a paradigm shift and can be potentially dangerous. There will be a steep learning curve for most planners. The purpose of this task group (TG) is to address some of these relevant issues before the use of BBTPS becomes widely spread. In this report, we (1) review the biologically related models including both used and potentially to be used in treatment planning process; (2) discuss strategies, limitations, conditions, and cautions for using biologically based models and parameters in clinical treatment planning; (3) demonstrate the practical use of the three commercially available BBTPSs and potential dosimetric differences between biologically model-based and dosevolume (DV)-based treatment plan optimization and evaluation; (4) identify the desirable features and future directions in developing BBTPS; and (5) provide general guidelines and methodology for the acceptance testing, commissioning, and routine quality assurance (QA) of BBTPS.

Key words: *radiotherapy, treatment planning, biologically related models, quality assurance*

E-mail: o.m.stakhova@gmail.com