

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ ПО МАТЕРИАЛАМ QUANTEC

Ж.С. Лебедева

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург*

Дан краткий обзор статей из опубликованного проекта QUANTEC, не вошедших в русскоязычный перевод [1]. Представленные статьи по большей части посвящены детальному разбору тех ограничений в научном знании, которые не позволяют получить более четкие представления о радиационно-индуцированных осложнениях в нормальных тканях, а также предлагают пути решения данного затруднения. Материалы могут быть использованы при анализе работы с критериями оценки дозы в критических структурах и в качестве методических рекомендаций при проведении научных исследований в области лучевой терапии.

Ключевые слова: *лучевая терапия, органы риска, осложнения лучевой терапии, проект QUANTEC*

Введение

В 2010 г. была опубликована серия статей под общим названием материалы проекта QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic), в которых были систематизированы данные о допустимых дозовых нагрузках на различные органы и структуры для применения в практической лучевой терапии (ЛТ). Публикация началась с введения, описания целей и применяемых биологических моделей [2] – это три статьи общего характера. В последующих 16 статьях детально описаны литературные данные и представляющие моделирование рисков возникновения лучевых осложнений для следующих органов: головной мозг, ствол головного мозга, зрительные нервы, спинной мозг, слуховая система, слюнные железы, глотка и гортаноглотка, легкие, пищевод, сердце, печень, почки, желудок, тонкая кишка, прямая кишка, мочевого пузыря, луковица полового члена.

В 2015 г. благодаря усилиям АМФР вышел русский перевод данного труда [1]. В нём представлен перевод трех вводных публикаций и всех 16 статей по органам риска [1]. В этот перевод не вошли 5 обзорных статей [2–6], которые посвящены детальному разбору тех огра-

ничений в научном знании, которые не позволяют получить более четкие представления о радиационно-индуцированных осложнениях, но где предлагаются пути решения.

Ниже представлен краткий обзор пяти оригинальных обзорных статей, не вошедших в сборник переводов. Автор обзора не ставила задачи глубоко проанализировать ситуацию в настоящее время, потому как подобный анализ невозможно разместить в рамках одной статьи. Здесь представлен обзор ситуации в том виде, каким он был в 2010 г. в момент написания оригинальных статей с частым прямым цитированием авторов. Рубрикация совпадает с названиями оригинальных статей и следует в том же порядке. Каждая новая часть начинается с перевода аннотации к статье (курсив), после чего идет комментарий (прямой шрифт).

Знание точного значения дозы для улучшения понимания радиационных эффектов в нормальных тканях

Реальное распределение доз в нормальных тканях по окончании курса ЛТ количе-

ственно определено недостаточно. Изменение анатомии пациента между моментом планирования и лечения может быть значительным (уменьшение размера опухоли, спад отека) или быстрым (наполнение мочевого пузыря, дыхательные движения), что компрометирует точность запланированного дозного распределения. Предпринимаемые усилия для увеличения терапевтического отношения требуют создания моделей, которые связаны с реальным полученным распределением. Необходимая точность может быть достигнута с развитием точных методов отслеживания реального распределения дозы в различных органах и тканях. Специфика задачи требует развития методов сегментации, картирования, оценки неопределенностей, оптимальных схем визуализации и развития информационных технологий для дальнейшего анализа. Данные разработки помогут не только улучшить результаты моделирования на основе полученных данных, но также выступают в качестве технических требований для развития парадигмы адаптированной лучевой терапии. Необходимо, чтобы представители академической среды и промышленности передали эти технологии в руки клиницистов и учёных в последующие 5 лет [2].

“Запланированная доза” не всегда является “доставленной дозой”. Несмотря на то, что ЛТ является одной из самых информатизированных медицинских специальностей, данное обстоятельство всё ещё имеет место. Математически точное определение “доставленной дозы” позволит разделить дозиметрические и радиобиологические эффекты, возникающие в нормальных тканях. Для определения “доставленной дозы” требуются следующие элементы рутинной практики:

- ✓ описание изменений анатомии пациента на протяжении курса ЛТ;
- ✓ метод, позволяющий рассчитать дозу на каждом этапе изменений;
- ✓ метод, позволяющий рассчитать общую дозу, накопленную с учетом изменяющейся анатомии, в каждом малом объеме любой ткани.

Во время написания работ по проекту QUANTEC технологии уже позволяли получать анатомические изображения пациента в процессе ЛТ. Однако работа с этими изображениями требует определенного функционала, основанного на анатомических атласах и стандартов оконтуривания. Сравнение методов окон-

турирования между разными специалистами играет ключевую роль в создании системы сопоставимых данных относительно дозы, полученной в различных структурах.

Безусловно, присутствует проблема точности расчета дозы. Большая часть данных, проанализированная авторами QUANTEC, основана на результатах, полученных методами планирования, далеких от современного золотого стандарта – метода Монте-Карло. Отметим, что даже к 2018 г. в клинической практике используются несовершенные алгоритмы расчета дозы. Развитие технологий дозиметрии для проверки отпускаемой дозы, таких как детекторы на основе металл-оксид-полупроводник [7] и деформируемые фантомы [8] должно повысить точность проведения тестов end-to-end.

Помимо сбора данных о неопределенностях подведения дозы, требуется статистический анализ, а также предсказания, каким образом эти неточности влияют на клинический результат. Известно, что кроме дозы на клинический отклик влияют многие биологические и индивидуальные факторы, которые невозможно исключить. Однако существуют технические возможности исключения вариабельности хотя бы в факторе дозы. Для решения вопроса требуется активное развитие следующих технологий: авто-оконтуривание, моделирование деформации структур, методы регистрации дозы, в том числе в сложных условиях, методы оценки неопределенности в подведении дозы.

Применение визуализации для оценки радиационно-индуцированных изменений в нормальных тканях

Методы визуализации позволяют проводить количественную оценку радиационно-индуцированных эффектов в нормальных тканях. Определение повреждений на ранних стадиях при помощи визуализации может помочь в предсказании наступления дисфункции органа, а также позволяет пересмотреть тактику лечения, основываясь на индивидуальном риске для пациента. Определение повреждений на ранних стадиях при помощи неинвазивных методов позволяет уменьшить осложнения до их клинической манифестации. Однако, существует много проблем, которые делают

применение визуализации затруднительным и требуется дальнейшая работа по установлению биомаркеров, определяемых методами визуализации, в качестве предиктора степени повреждения. Для достижения этой цели необходимо проведение клинических исследований, в которых осложнения в нормальных тканях, достоверно связаны со степенью повреждения [3].

Повреждение функции органов могут носить бессимптомный характер. Однако в качестве предикторов могут быть использованы только те биомаркеры, определяемые методами визуализации, которые имеют клинические проявления. Как отмечено в работе [9], для выявления биомаркеров, которые могли бы служить предиктором дисфункции органа, необходимо понимание патофизиологии повреждения здоровой ткани и связанных с ней процессов на уровне клетки и молекулы. Однако даже без такого понимания возможно проведение исследования, которое позволяет выявить новые биомаркеры. Для этого должен быть выбран метод визуализации, чувствительный к первичным повреждениям ткани.

В настоящее время в рутинной практике используется визуализация анатомии с помощью КТ, позволяющей легко диагностировать изменения после проведения ЛТ. Например, у пациентов, прошедших курс ЛТ по поводу рака легкого или молочной железы, визуализируются лучевые повреждения легких приблизительно в 50–100 % и в 0–6 % случаев соответственно [10], однако это совсем не обязательно приводит к клиническим проявлениям. Более перспективными выглядят методы функциональной визуализации для таких органов, как легкое [11, 12], сердце [13, 14], печень [15, 16], головной мозг [17, 18] и слюнная железа [19, 20]. С помощью методов функциональной диагностики показана связь наблюдаемых изменений с дозой облучения. Определение маркеров повреждения здоровых тканей, получаемое после ЛТ, имеет важное клиническое значение, потому как некоторые клинические проявления могут наступать лишь через десятки лет [21].

Чтобы выяснить, какие именно визуализируемые параметры могут служить предикторами степени повреждения, необходимо дать точное определение понятию “биомаркер”.

Биомаркер, определяемый методами визуализации, – это проявления, которые могут быть объективно визуализированы как индикаторы нормальных и патологических биоло-

гических процессов или фармакологического ответа на терапию. Биомаркер, как замена степени повреждения – это биомаркер, определяемый методами визуализации, предназначенный для использования в качестве оценки степени осложнения [3].

Биомаркеры, определяемые методами визуализации, следует рассматривать в контексте молекулярных биомаркеров, о которых речь идет в статье [4]. Так же как и в случае с молекулярными биомаркерами, некоторые параметры могут хорошо визуализироваться, но быть не специфичными для конкретного фактора. Использование биомаркеров нескольких типов одновременно может оказывать синергетический эффект и устранять ограничения каждого метода, увеличивая его чувствительность и специфичность.

Принципиальным ограничением, не позволяющим использовать методы визуализации для определения предикторов повреждения, является тот факт, что изначально диагностическое оборудование было создано для иных целей и не предназначено для количественных оценок, которые необходимы в рамках обозначенной проблематики. Для получения подобных оценок требуется стандартизированная процедура, которая включает в себя подготовку оборудования (калибровку), получение изображения, его реконструкцию и анализ.

Понимание обозначенных выше проблем привело в 2003 г. к созданию мультидисциплинарного объединения Image Response Assesment Teams (IRAT). Затем усилиями National Institute of Standards and Technology в 2006 г. был организован симпозиум, посвященный этой теме. Резюме симпозиума свелось к трем основным положениям: мультицентровые исследования показали чрезмерно большое разнообразие в применении методик визуализации; нет стандартов визуализации для проведения клинических исследований; обмен данными визуализации неадекватен, отчасти ввиду отсутствия инфраструктуры. Несмотря на важность, все предпринятые попытки не были направлены на выработку рекомендаций для получения информации о радиационно-индуцированных повреждениях нормальных тканей в ЛТ. Для этого требуется мультидисциплинарная работа клиницистов, медицинских физиков, радиобиологов и радиотерапевтов.

Биомаркеры и параметры оценки степени осложнения в нормальных тканях при лучевой терапии: важность дозо-объемных эффектов

Биомаркеры представляют интерес для предсказания или мониторинга осложнений в нормальных тканях в процессе лучевой терапии. Успехи молекулярной радиобиологии дают новые ориентиры в поиске биомаркеров с достаточной чувствительностью и специфичностью для клинического применения. В статье представлен обзор исследований, посвященных поиску биомаркеров, которые могут быть использованы в качестве предикторов, маркеров отклика или в качестве оценки степени радиационно-индуцированных осложнений. В анализе возможных кандидатов-генов кратко обсуждаются однонуклеотидные полиморфизмы. Подчеркнута необходимость использовать распределения дозы в нормальных тканях в исследованиях биомаркеров нормальных тканей. Определены основные приоритеты исследований в этой области [4].

Известно, что в любой группе пациентов наблюдаются значительные различия в отклике здоровых тканей при идентичных курсах ЛТ. Дебаты о том, является ли это результатом вариаций радиочувствительности или обусловлены стохастической природой возникновения и развития повреждений, продолжают [22].

Продолжается и теоретическая дискуссия относительно предположения о том, что существуют люди с заметно повышенным уровнем радиочувствительности. Однако пока клинические данные опровергают эту теорию [23]. Фенотипические особенности обнаруживают слишком небольшое превалирование над прочими параметрами и не всегда могут быть выделены достоверно. Выделение группы пациентов с высоким индивидуальным риском развития осложнений, позволило бы смягчать методику лечения для них и в то же время проводить более интенсивное лечение для пациентов из группы низкого риска. Также биологическое разнообразие индивидуальной радиочувствительности является одним из параметров, ухудшающих статистическую значимость данных, на основе которых строятся биологические модели.

Биомаркер – это измеряемая характеристика биологической системы, которая является показателем нормального функционирования или патологического состояния си-

стемы или её отклика на внешние факторы, такие как терапевтическое воздействие.

Не существует однозначной терминологии для разных видов биомаркеров, однако их можно разделить на три основных класса: биомаркеры-предикторы, маркеры отклика, маркеры, используемые для оценки степени радиационно-индуцированных повреждений.

Предикторами называют биологические или клинические факторы (не связанные с лечением), получаемые до лечения и статистически ассоциируемые с вероятностью определенной реакции на терапию. Также их называют факторами риска, что соответствует определению из работы [24].

Маркеры отклика определены как посттерапевтические изменения в биологических параметрах, непосредственно связанных с результатами лечения конкретного пациента. Иногда их называют “непосредственно маркерами” [25]. Степень осложнения лечения может быть выражена различными симптомами, признаками или функциональными отклонениями.

В качестве предикторов рассматривались трансформирующий ростовой фактор бета-1 [26], интерлейкин-1 альфа и интерлейкин-6 [27], мутации в генах, такие как однонуклеотидный полиморфизм [28].

В работе [29] не было найдено связи между трансформирующим ростовым фактором бета-1 и радиационно-индуцированными осложнениями в легких. Однако, в терминологии данной статьи, можно рассматривать изменение уровня трансформирующего ростового фактора бета-1 в качестве маркера отклика. Что касается поиска маркеров, используемых для оценки степени радиационно-индуцированных повреждений, то, как уже было отмечено, он невозможен при неточном определении доз в ЛТ.

Совершенствование моделей развития осложнений в нормальных тканях: необходимость в создании культуры сбора данных

Обзор QUANTEC показал, что клинические исследования зависимости отклика нормальной ткани и дозо-объемных характеристик довольно противоречивы. Главной возможностью ускорения развития в этом направлении является создание баз данных, со-

держащих качественно собранную информацию. Используя современные технологии, можно запрашивать данные из нескольких баз данных без разглашения защищенной медицинской информации и определять соответствующие источники данных для дальнейшего анализа. После получения разрешения от института, собравшие данные, они могут быть объединены, что значительно повысит возможность построения прогностических моделей, которые будут широко применимы и эффективны для точного определения ключевых прогностических факторов (будь то дозиметрические, на основе изображений, клинические, социально-экономические или биологические). Объединение данных уже эффективно выполняется в нескольких исследованиях и должны стать обычной практикой [5].

Показательным примером противоречивости данных служит лучевой пневмонит: в некоторых исследованиях выявлена зависимость риска от доли облучаемого лёгкого, в некоторых – нет [5]. Вероятно, часть разногласий в данных связана с низкой статистической значимостью некоторых из них из-за небольшого абсолютного числа случаев развития данного осложнения. В то же время в QUANTEC достаточно примеров крупных исследований со статистически значимыми результатами. Для повышения статистической силы проводимых исследований необходимо создание баз данных, содержащих значительное количество пациентов.

Ещё один пример необъясненных различий в данных – развитие ксеростомии. В одном хорошо организованном исследовании [30] показано, что средняя доза 40 Гр немного снижает возможность выработки слюны, в то же время в других статьях подобный эффект наблюдается уже при 15–20 Гр [31]. Такие различия могут быть объяснены разным распределением дозы. Разрешить такие несоответствия без полной информации о распределении дозы в теле пациента невозможно. Другая проблема – это различие в определении степени осложнения. В целом текущая парадигма сбора данных отражена на рис. 1.

Сложности анализа и моделирования на основе многопараметрических и разнородных баз данных являются проблемой не только лучевой терапии. Многочисленные статьи, отчеты и письма описывают имеющиеся проблемы в этой области и преимущества развития “культуры сбора и объединения данных” [32].

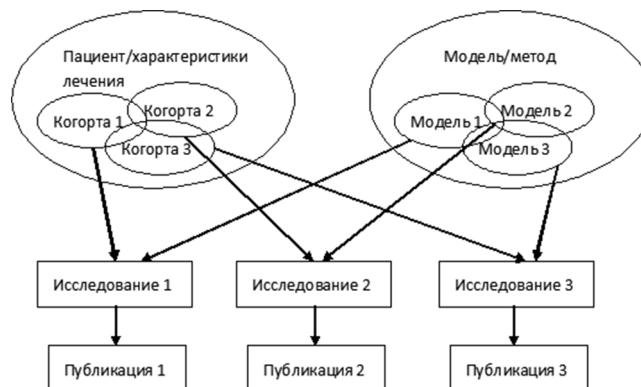


Рис. 1. Диаграмма, отражающая текущую парадигму сбора научных данных [8]

Современные технологии позволяют использовать удаленный доступ к данным, расположенным в различных системах хранения. Это позволяет создать ситуацию, когда исследователь, найдя подходящую базу, может обратиться к институту с запросом об использовании данных. Безусловно, передача данных, потенциально содержащих персональную информацию, усложняет процедуру. Корректный сбор данных не является панацеей, позволяющий создавать адекватные биологические модели. Требуется также мультицентровая работа по определению стандартов в оценке осложнений, используемых методик и т.д.

В идеале база данных должна содержать: результаты лечения, изображения до, во время и после лечения, дозовые распределения, образцы тканей и данные предыдущих биологических исследований, что требует значительных усилий по стандартизации многих процессов.

Уроки QUANTEC: рекомендации по представлению и сбору данных о зависимости результатов лечения от дозо-объемных характеристик

Проведен обзор 16 клинических статей, посвященных зависимости степени осложнений лучевой терапии от дозо-объемных характеристик, которые ограничены сложностью объединения результатов из разных публикаций. Основные проблемы связаны с неполным представлением результатов и использованием несопоставимых или неоднозначных оценок степени повреждения. В статье указаны эти

проблемы; даны рекомендации авторам, редакторам и рецензентам по стандартам отчетности и предложены методы определения степени повреждения, подходящие для анализа токсичности в зависимости от дозо-объемных соотношений. Принятие этих рекомендаций облегчит проведение мета-анализа и повысит полезность индивидуальных исследований зависимости осложнений от распределения дозы [6].

В данном обзоре нет смысла рассматривать все 16 источников. Все они представлены в сборнике [1] и могут быть детально изучены при необходимости. Здесь предложены только те выводы, которые сделаны группой QUANTEC.

Модель корректного подхода при составлении отчетов о клинических исследованиях была предложена в документе CONSORT (Консолидированные стандарты отчетов об исследованиях). Однако данные рекомендации не учитывают специфику исследований в ЛТ. Перечислим основные пробелы в данных, связанные со статистикой, на примере рассмотренных выше статей.

- ✓ Отсутствие основных статистических данных о токсичности.
- ✓ Отсутствие числовой информации на гистограмме отклика.
- ✓ Степень осложнений как функция разницы между несколькими абсолютными значениями без указания самих абсолютных значений.
- ✓ Отсутствие информации о модели оценки параметров и стандартной погрешности.
- ✓ Отсутствие информации о соблюдении предписанных ограничений.
- ✓ Отсутствие качественной аппроксимации данных.
- ✓ Отсутствие основных параметров кривой аппроксимации.
- ✓ ГДО, содержащие только часть объема.
- ✓ Степень осложнения как функция каких-либо новых переменных без отсылки к стандартно используемым.

Другим препятствием к проведению мета-анализа является выбор различных параметров в качестве степени повреждения.

- ✓ Большая часть систем оценки степени повреждений разделяет их на ранние и поздние. Однако для некоторых случаев такой метод может быть не вполне корректен, например, для пневмонитов.

- ✓ Степени токсичности разбиты по группам и эти группы в различных системах различаются.
- ✓ Несколько симптомов, относящихся к одному органу, объединены вместе.
- ✓ Симптомы не всегда можно связать с нарушением работы конкретного органа (совместное облучение сердца и легкого в процессе ЛТ).
- ✓ Число различных параметров для оценки степени повреждения чрезмерно велико и их невозможно анализировать совместно.

В отличие от группы рекомендаций, связанных с некорректной подачей данных, рекомендации по части определения степени повреждения не так очевидны. Можно применять стандартные системы оценки, такие как RTOG [33], однако их применение не всегда удобно с точки зрения разграничения различных эффектов и методов их оценки.

Система SOMA-LENT [34] специально создана для количественной оценки токсичности, основанной на субъективных данных (например, одышка), объективных результатах (например, изменение частоты дыхания), контроля лечебных мероприятий (введение стероидов или кислорода) и аналитических данных (например, результаты анализа крови). Исследования в каждой из этих областей позволяют получить независимые количественные показатели и вынести окончательное решение. Эта система оценки может быть полезна в большом числе клинических ситуаций. Как уже было отмечено, необходима совместная работа над базами данных, содержащих в том числе и критерии оценки. Для индивидуальных исследователей, предлагающих новые критерии оценки степени повреждения, необходимо проведение сравнения со стандартными системами, сколькими ограниченными они бы не представлялись. Только такой подход позволит получить качественные, применимые для дальнейшего анализа данные.

Выводы

QUANTEC является прекрасным обзором, позволяющим находить некоторые ориентиры при проведении ЛТ, но как отмечают сами авторы, статистическая значимость некоторых приведенных там данных весьма ограничена. Цель данного обзора состояла в том, чтобы показать, какие основные принципиальные огра-

ничения встречаются на пути подобного рода исследований.

Приведенные материалы позволяют, например, задуматься о “точности” используемого нами в рутинной практике инструмента. Хорошей иллюстрацией могут служить ГДО с заведомо внесенной ошибкой укладки пациента (современные планирующие системы обычно обладают необходимым функционалом). Сравнение ГДО рассчитанного дозного распределения и того, которое по данным о смещении “чаще всего случилось”, позволяет оценить насколько далеки параметры реального облучения от плана для некоторых анатомических структур. Также любопытно в рамках одного отделения провести анализ влияния особенностей оконтуривания критических структур различными докторами (особенно таких, как тонкая кишка, хиазма, перикард). И, конечно, понять, как часто выполняются установленные QUANTEC критерии для правильного определения мишени.

Краеугольным камнем в сборе каких-либо статистических данных о толерантности органов риска является наблюдение за пациентами. Можно решить технические вопросы, связанные с созданием баз данных для научных исследований, можно договориться о выборе критериев и систем оценки, но реализация будет упираться в имеющуюся на сегодня парадигму ведения пациентов после курса ЛТ. Сегодня наблюдением за пациентом после ЛТ занимается часто не то учреждение, в котором проходило лечение, и большая часть пациентов никогда не возвращается к лучевому терапевту, поэтому наблюдение может быть организовано только на добровольных началах и является значительной дополнительной нагрузкой на врача. Более того, даже при высоком энтузиазме врачей, зачастую нет возможности организации наблюдения за пациентами из-за отсутствия возможности проведения диагностических процедур. Вероятно, наблюдение по соответствующему протоколу после курса ЛТ требует такой же организации и оплаты как и само лечение. В таких условиях уже можно будет задумываться о проведении национального исследования, которое пополнило бы данные о толерантности критических структур. Само исследование QUANTEC есть лишь стартовая точка в исследованиях, которые ещё необходимы, а не прямое руководство к действию, которое решит все клинические проблемы.

Список литературы

1. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований. – Изд. АМФР, Москва, 2015.
2. Jaffray D.A., Lindsay P.E., Brock K.K. et al Accurate accumulation of dose for improved understanding of radiation effects in normal tissue // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. № 3. P. S135–S139.
3. Jeraj R., Cao Y., Ten Haken R.K. et al. Imaging for assesment of radiation-induced normal tissue effects // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. № 3. P. S140–S144.
4. Bentzen S.N., Parliament M., Deasy J.O. et al. Biomarkers and surrogate endpoints for normal-tissue effects of radiation therapy: The importance of dose–volume effects // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. № 3. P. S145–S150.
5. Deasy J.O., Bentzen S.M., Jackson A. et al. Improving normal tissue complication probability models: The need to adopt a “data-pooling” culture // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. № 3. P. S151–S154.
6. Jackson A., Marks L.B., Bentzen S.M. et al. The lessons of QUANTEC: Recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 76. № 3. P. S155–S160.
7. Rink A., Vitkin I.A., Jaffray D.A. Suitability of radiochromic medium for real-time optical measurements of ionizing radiation dose // *Med. Phys.* 2005. Vol. 32. P. 1140–1155.
8. Kashani R., Hub M., Kessler M.L. et al. Technical note: a physical phantom for assessment of accuracy of deformable alignment algorithms // *Med. Phys.* 2007. Vol. 34. P. 2785–2788.
9. Rodemann H.P., Blaese M.A. Responses of normal cells to ionizing radiation // *Semin. Radiat. Oncol.* 2007. Vol. 17. P. 81–88.
10. Marks L.B. The pulmonary effects of thoracic irradiation // *Oncology.* 1994. Vol. 8. P. 89–106.
11. Fan M., Marks L.B., Hollis D. et al. Can we predict radiation induced changes in pulmonary function based on the sum of predicted regional dysfunction? // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 543–550.
12. Fan M., Marks L.B., Lind P. et al. Relating radiation-induced regional lung injury to changes

- in pulmonary function tests // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51. P. 311–317.
13. Marks L.B., Zhou S., Yu X. The impact of irradiated left ventricular volume on the incidence of radiation-induced cardiac perfusion changes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 57. P. S129.
14. Prosnitz R.G., Hubbs J.L., Evans E.S. et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: Analysis of data 3 to 6 years after treatment // *Cancer*. 2007. Vol. 110. P. 1840–1850.
15. Cao Y., Platt J.F., Francis I.R. et al. The prediction of radiation induced liver dysfunction using a local dose and regional venous perfusion model // *Med. Phys.* 2007. Vol. 34. P. 604–612.
16. Munden R.F., Erasmus J.J., Smythe W.R. et al. Radiation injury to the liver after intensity-modulated radiation therapy in patients with mesothelioma: An unusual CT appearance // *Amer. J. Roentgenol.* 2005. Vol. 184. P. 1091–1095.
17. Hahn C.A., Zhou S.M., Dunn R.H. et al. Dose-dependent effects of radiation therapy on cerebral blood flow, metabolism and neurocognitive dysfunction // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62. Suppl. 1. P. S67.
18. Rutkowski T., Tarnawski R., Sokol M. et al. ^1H -MR spectroscopy of normal brain tissue before and after postoperative radiotherapy because of primary brain tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56. P. 1381–1389.
19. Buus S., Grau C., Munk O.L. et al. ^{11}C -methionine PET, a novel method for measuring regional salivary gland function after radiotherapy of head and neck cancer // *Radiother. Oncol.* 2004. Vol. 73. P. 289–296.
20. Zhang L., Murata Y., Ishida R. et al. Functional evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MRI in irradiated salivary glands: A correlative study with salivary gland scintigraphy // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2001. Vol. 14. P. 223–229.
21. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W. et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: Prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER Cancer Registries // *Lancet. Oncol.* 2005. Vol. 6. P. 557–565.
22. Munro T.R., Gilbert C.W. The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells // *Brit. J. Radiol.* 1961. Vol. 34. P. 246–251.
23. Bentzen S.M. Potential clinical impact of normal-tissue intrinsic radiosensitivity testing // *Radiother. Oncol.* 1997. Vol. 43. P. 121–131.
24. Okunieff P., Chen Y., Maguire D.J., Huser A.K. Molecular markers of radiation-related normal tissue toxicity // *Cancer Metastasis Rev.* 2008. Vol. 27. P. 363–374.
25. Cohen J.N. Introduction to surrogate markers // *Circulation.* 2004. Vol. 109. Suppl. 1. P. IV20–IV21.
26. Bentzen S.M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: Radiobiology meets molecular pathology // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. Vol. 6. P. 702–713.
27. Chen Y., Hyrien O., Williams J. et al. Interleukin (IL)-1A and IL-6: Applications to the predictive diagnostic testing of radiation pneumonitis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62. P. 260–266.
28. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature.* 2007. Vol. 447. P. 1087–1093.
29. Zhao L., Wang L., Ji W. et al. Elevation of plasma TGF-beta1 during radiation therapy predicts radiation-induced lung toxicity in patients with non-small-cell lung cancer: A combined analysis from Beijing and Michigan // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74. P. 1385–1390.
30. Li Y., Taylor J.M., Ten Haken R.K. et al. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 67. P. 660–669.
31. Deasy J.O., Moiseenko V., Marks L. et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. № 3. P. S58–S63.
32. Hernan M.A., Wilcox A.J. Epidemiology, data sharing, and the challenge of scientific replication // *Epidemiology.* 2009. Vol. 20. P. 167–168.
33. Radiation Therapy Cooperation Group. [Электронный ресурс], <https://www.rtog.org/>
34. Denekamp J., Bartelink H., Rubin P. et al. Correction for the use of the SOMA LENT tables // *Radiother. Oncol.* 1996. Vol. 39. P. 191.