

## 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<sup>1,2</sup>, О.М. Стахова<sup>1,3,4</sup>, И.Р. Сагов<sup>3,4</sup>, Е.С. Сухих<sup>1,3,5</sup>  
под общей редакцией д.б.н. И.М. Лебедева<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет;  
НОЦ “Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиоло-  
гии, лучевой терапии и ядерной медицине”, Томск

<sup>2</sup> Томский областной онкологический диспансер, Томск

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет,  
Томск

<sup>4</sup> Многопрофильный клинический медицинский центр “Медицинский город”, Тюмень

<sup>5</sup> НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского  
центра РАН, Томск

<sup>6</sup> Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

<sup>7</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Методики дозиметрического планирования лучевой терапии, в которых используются биологические моде-  
ли для оптимизации и/или оценки дозиметрического плана, активно внедряются в клиническую практику.  
Эти методики основаны на разнообразных моделях дозового ответа, а также значениях параметрах конкрет-  
ных органов и тканей. Однако, из-за различных ограничений, включающих границы применимости моде-  
лей, неточности параметров, неполного понимания дозового ответа и недостаточного количества клиниче-  
ских данных, использование систем дозиметрического планирования лучевой терапии на биологической ос-  
нове (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 мо-  
делей и параметров для практического планирования лучевой терапии;
- 3) приведены примеры практического использования трех коммерчески доступных систем дозиметрическо-  
го планирования BVTPS и отмечены дозиметрические различия между оптимизацией и оценкой дозиметри-  
ческого плана лечения, основанных на биологических моделях и доз-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

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 всего 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<sub>x</sub> (volume receiving at least dose x in Gy) – объем, получивший дозу не менее x в Гр.

ЗДКЛТ – трехмерная конформная лучевая терапия (ЗДКРТ).

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.

## 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 дозобъемные 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 [1]. Понимание преимуществ и ограничений существующих моделей доза-ответ позволяет включать биологические концепции в рутинный процесс дозиметрического планирования облучения.

### **И.А. 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) [2–5]. Эти концепции, хотя и помогали решать практические задачи, были статистическими по своей природе и не основывались на четких радиобиологи-

ческих 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 излечения опухолей. Один из первых таких подходов был предложен T.R. Munro и C.W. Gilbert (1961) [6]. Они предположили, 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 [7]. 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. [8]. Последующие усилия были направлены на включение дополнительных радиобиологических характеристик в процесс моделирования [9–11]. Свою нишу также успешно заняли эмпирические модели [12]. Для получения дополнительной информации о раннем применении биологического моделирования в планировании лечения читатель может обратиться к обзору C.G. Orton et al [13].

Несколько радиотерапевтических центров включили моделирование функции доза-ответ в свои протоколы повышения поглощенной дозы. Модели TCP и NTCP [14–16] использовались для безопасного повышения по-

глощенной дозы при немелкоклеточном раке легких [17–20] и опухолях печени [21–23]. D.Y. Song et al в 2005 [24] 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 [25, 26]. 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 [27]. Однако эта точка зрения была поставлена под сомнение [28], 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 CRF была одной из первых попыток [29]. Впоследствии, с появлением более сложных моделей дозового ответа, несколько исследовательских групп изучили возможность использования функций оптимизации СДП на базе TCP и NTCP с целью оптимизации планов облучения [9, 30–33]. Например, концепция complication-free cure (излечение без осложнений), обозначаемая как  $P_+$ , была предложена в качестве функции оптимизации для неограниченной биологической оптимизации [34]. 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 [35, 36].

Концепция эквивалентной однородной дозы (EUD – equivalent uniform dose), включая

обобщенную эквивалентную равномерную дозу – расширение концепции EUD для нормальных тканей (gEUD), предложенная Niemierko [37, 38], 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 излучения (ЛТМИ) может привести к снижению поглощенной дозы в критических органах без ущерба для распределения поглощенной дозы в объеме опухоли [39–48]. В ряде исследований сообщалось, что оптимизация планов ЛТМИ на основе сочетания 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).

#### ***И.В. 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 [49].

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 ЗДКЛТ), расположения пучков и т.д. L.V. Marks et al в 2010 г. [50] в своем отчете QUANTEC (раздел II.G) о радиационных эф-

фектах 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 ТСР и НТСР. 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 дозо-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 [39, 51]. 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 используется оптимизация 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 сравни-

вать 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.

### ***1.В. Область применения и терминология***

Исторически сложилось так, что предписание поглощенной 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 [52]. В данном отчете рабочей группы TG-166 ЛТ, в котором используется информация о пространственном 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 [53], многомерная конформная ЛТ [54], биологическая конформная ЛТ [55], планирование ЛТ на биологической основе [1], лечебно-диагностическая визуализация [56] и оптимизация с учетом риска [57].

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 (ВВТР – 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, ВВТР уже начало входить в клиническую практику. ВВТР рассматривается как подмножество BGRT. Однако, BGRT – это не просто ВВТР, 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 [58]. Для подробного обсуждения BGRT и ВВТР читатели могут обратиться к статье R.D. Stewart и X.A. Li (2007) [52]. Сфера применения данного отчета TG-166 ограничивается ВВТР, т. е. использованием биологических моделей для оптимизации и оценки дозиметрического плана при дистанционной ЛТ. Акцент сделан на моделях, 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 ре-

цидива 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 СТ-CAE (The Common Terminology Criteria for Adverse Events) (<http://ctep.cancer.gov>) или шкала EORTC/RTOG [59];
- ✓ *функциональная субъединица (ФСЕ)* – это структурно или функционально дискретные элементы ткани [60], 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 неработоспособна, 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 ответа

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. А. Обобщенная эквивалентная однородная доза (gEUD)

Концепция эквивалентной однородной дозы (EUD – Equivalent Uniform Dose), предложенная А. Niemierko [37], есть 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, А. Niemierko в 1999 г. [38] предложил феноменологическую формулу, называемую обобщенной EUD, или gEUD (general EUD):

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

где  $v_i$  – доля объема органа, получившего поглощенную дозу  $D_i$ , и  $\alpha$  – тканеспецифический параметр, описывающий эффект объема. Для  $\alpha \rightarrow -\infty$ , gEUD приближается к минимальной дозе; таким образом отрицательные значения 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 (сEUD – cell killing based EUD, приложение А), имеет более механистическую основу, чем gEUD. Однако gEUD часто используется при оценке и оптимизации планов, поскольку одна и та же функцио-

нальная 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 [61]. 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 [61]. Это привело к разработке кинетических моделей скорости реакции, летальности-потенциальной летальности [62] и восстановления-исправления [63]. 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:

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

где  $\alpha$  и  $\beta$  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 [64–68]. Спорный вопрос заключается в том, что формализм ЛК предсказывает непрерывно изгибающуюся 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 [69]. 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 гисттограммы 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 [70, 71]:

$$LQED2_i = D_i \frac{1 + \frac{D_i/n}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}, \quad (3)$$

где  $n$  – количество фракций. Эта процедура требует одного параметра – отношения  $\alpha/\beta$ , 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 модели TCP

Большинство механистических моделей TCP основаны на предположении, что число выживших клоногенных опухолевых клеток, т.е. клеток, способствующих росту опухоли, соответствует распределению Пуассона [6]. 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:

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

TCP может быть аппроксимирована любой двухпараметрической математической функцией, представляющей собой кривую сигмоидной формы. В широко используемых эмпирических моделях TCP этими двумя параметрами являются  $D_{50}$ , поглощенная доза при которой достигается контроль 50 % над опухолью и нормализованный градиент доза-ответ  $\gamma = D(dTCP/dD)$  вычисленный при  $D = D_{50}$  [72]. На практике параметры, необходимые для полностью описанной механистической модели, такие как  $N$  или распределение  $\alpha$  (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 [73]. Некоторые исследователи предложили модели TCP, основанные на детальном описании кинетики распространения клоногенов [73, 74]. Такие не-пуассоновские модели, однако, не имеют простых аналитических решений, что ограничивает их применение для ВВТР.

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

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

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 [75] используется модель LQ:

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



Здесь количество клоногенов,  $N$ , аппроксимируется функцией  $\exp(e\gamma)$ . В уравнении (6)  $\gamma$  – 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, либо представляет собой очень точное приближение в противном случае [76]. Учитывая входные значения  $D_{50}$ ,  $\gamma$  и  $\alpha/\beta$ , индивидуальные значения для  $\alpha$  и  $\beta$  рассчитываются как:

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

и

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

Другой формулировкой является линейно-пуассоновская формулировка [75]:

$$P(D) = \exp(-\exp(e\gamma - (D_i/D_{50})(e\gamma - \ln(\ln 2)))) \quad (9)$$

Если поглощенную дозу в каждом вокселе перевести в эквивалентную дозу, равную 2 Гр за фракцию, с помощью уравнения ЛК (3) и эту дозу (LQED<sub>2</sub>) 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, Р. Okunieff et al. в 1995 [77] 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 [7, 11]:

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

где  $k$  определяет наклон кривой. Эта формула рекомендована в отчете ААРМ 137 [78] для использования в брахитерапии.

### II. E. Параметры модели ТСР

Р. Okunieff и соавторы (1995) [77] 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 при контроле макроскопического заболевания и 28 кривых доза–ответ при контроле микроскопического заболевания были представлены оценки значений параметров  $D_{50}$  и  $\gamma$ . Оценки параметров для модели на основе статистики Пуассона в уравнениях (Б1) или (Б2) приложения Б были получены для опухолей головы и шеи [79, 80], опухолей молочной железы [81, 82], меланомы [81], плоскоклеточной карциномы дыхательных путей и верхнего отдела пищеварительного тракта [81], рака предстательной железы [83, 84], опухолей головного мозга [85], рака прямой кишки [86] и рака печени [87]. Модель на основе Пуассона, включающая распределение радиочувствительности между пациентами в уравнении ((Б3) приложения Б), была использована для уточнения ранее проанализированных наборов данных [81, 83] для рака молочной железы, меланомы, опухолей дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта [88] и рака предстательной железы [89].

### II. F. Общие модели ТСР

“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 NTСР, 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 [12] 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 [90], 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 редукции ГДО) для преобразования неоднородного распределения поглощенной дозы в равномерное облучение части или всего органа, приводящее к одинаковому значению NTCP [91, 92]. Среди них метод эффективного объема [93] наиболее часто используется для дополнения модели Лаймана. Объединенный формализм часто называют моделью Лаймана–Катчера–Бермана (ЛКБ) [94].

Математически эквивалентная, но более концептуально прозрачная формулировка модели ЛКБ была впервые предложена R. Mohan et al. (1992) [30]. Согласно этой модели, NTCP рассчитывается с помощью следующих уравнений:

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

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

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

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 выводе уравнений (13)–(15) из модели Лаймана [12] и схемы редукции ГДО Kutcher–Burman [93], смотрите в [94–96].

### II. F.2. Модель Келлмана

Модель относительной сериальности или s-модель Келлмана [97] 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 [97]:

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

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 [98]. Модель Пуассона для  $P(D_i)$  (6)–(8) часто используется в СДП для расчета NTCP.

### II. F.3. Другие модели NTCP

Для повышения точности прогнозирования риска осложнений были предложены неко-

торые альтернативные подходы к моделированию NTCP. 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 NTCP не-дозиметрических 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 [99], расположение опухоли вдоль кранио-каудальной оси [100] или статус курения [101]. 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 [102, 103].

Анализы NTCP, 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 NTCP [101]. Большинство современных моделей NTCP 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 ОР. Так называемые "кластерные модели" [104, 105] 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 NTCP, которые будут учитывать все трехмерное (3D) распределение поглощенной дозы, и могут еще больше повысить точность оценок NTCP.

## **II. G. Параметры модели NTCP и исследование QUANTEC**

Современные знания о толерантности нормальных тканей были обобщены в основополагающей публикации В. Emami et al. (1991) [106]. Авторы собрали значения толерантной дозы для равномерного облучения 28 критиче-

ских структур, как для полных, так и для частичных объемов, на основе имеющейся литературы и личного опыта. В сопроводительной статье С. Burman et al. (1991) [90] применили модель Лаймана (раздел II.F.1) к данным о толерантных уровнях В. Emami et al. [106]. За последние 18 лет многие исследователи проверили прогнозы NTCP, основанные на отчетах В. Emami et al. [106] и С. Burman et al. [90], на новых клинических данных и/или предоставили новые оценки параметров для различных моделей NTCP. Большое количество данных было собрано для легких, околушных желез, печени, прямой кишки и пищевода [107, 108]. Также доступны отдельные данные о других органах. Было предпринято несколько попыток получить параметры модели NTCP на основе объединенных данных из различных учреждений [109–112]. 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 многодисциплинарная 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 дозо-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 дру-

гие 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) [113]. 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 BBTPS 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 развития 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 В. Choi и J.O. Deasy в 2002 г. [114], 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. А. Биологические модели в оптимизации дозиметрических планов**

##### *III. А. 1. Преимущества биологических функций оптимизации перед дозо-объемными функциями*

Ограничения при использовании дозо-объемных функций оптимизации при дозиметрическом планировании облучения обсуждались в разделе I.В. 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, ес-

ли 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 поглощенной 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 Q. Wu et al. в 2003 г. [41] для области головы и шеи и предстательной железы, а также D.N. Mihailidis et al для области груди и грудной стенки [115].

Оптимизация с помощью функций, основанных на концепции EUD, обычно используемой в доступных VBTPS, является простой и численно целесообразной [116, 117].

### *III. А.2. Меры предосторожности при использовании биологических моделей при оптимизации дозиметрического плана*

Поскольку большинство доступных в настоящее время VBTPS используют оптимизацию на основе EUD/gEUD, мы в основном обсуждаем здесь проблемы, связанные с EUD. Что касается оптимизации, дозо-объемный 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 значе-

ниями 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 [114]. 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 дозо-объемных задач. Сама функция gEUD является выпуклой для  $a \geq 1$  [114], и любая функция оптимизации, сформулированная как произведение нелинейных моделей gEUD/TCP/NTCP, может нарушить выпуклые или квазивыпуклые свойства базовых биологических моделей [116]. Два примера включают вероятность контроля опухоли без осложнений,  $P_+$  [9], и произведение сигмоидных функций на основе gEUD [40]. Хотя клиническое значение локальных минимумов еще предстоит выяснить [39], 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, TCP или gEUD) приводит к крайне неоднородному распределению поглощенной дозы в объеме опухоли [40, 118], поскольку значение TCP увеличивается за счет создания областей с высокими значениями поглощенных доз, а использование только TCP 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 объе-

мах 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 [40].

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 радиотерапии SBRT.

В отсутствие клинических данных для руководства, рабочая группа TG-166 рекомендует корректировать параметры (биологических или дозо-объемных 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 [113] и в отчете TG-101 [119].

### *III. А.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 фор-

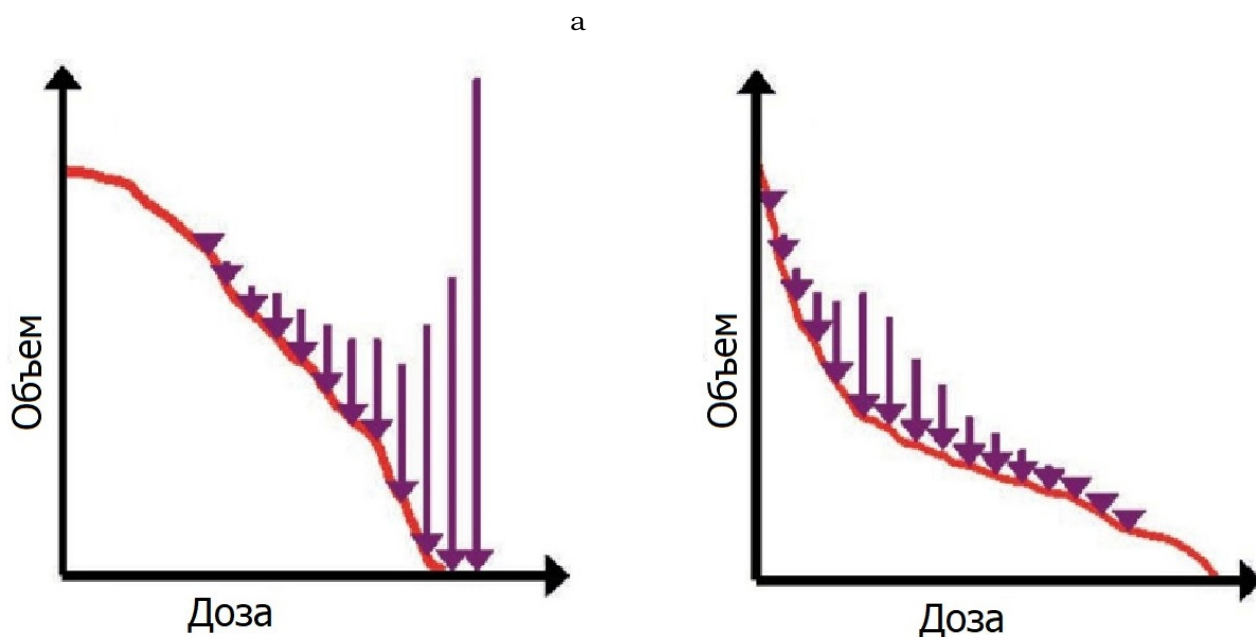
мализм на основе EUD представляет собой наиболее простую форму выражения биологически связанной функции для оптимизации дозиметрического плана [116, 117].

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





**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)

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 DV требований растет с увеличением значения поглощенной дозы (рис. 1а). 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. 1б). 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. Каж-

дая 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 поглощенной 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  $a \gg 1$ . 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  $\alpha$  или модель осложнений в органах с параллельной архитектурой. Следует, однако, помнить, что этого типа модель не контролирует значение максимальной поглощенной дозы. Для этого ее необходимо дополнить либо второй моделью gEUD с большим значением параметра  $\alpha$ , 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. А.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 [120], 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. В. Биологические модели в оценке дозиметрических планов**

#### *III. В.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 модели по сравнению с моделями TCP/NTCP (разделы II, III.А.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  $\alpha$  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 применяв-



шегося распределения. Это устанавливает эталонный диапазон значений EUD, которые считались приемлемыми в прошлом. Об исследованиях в этом направлении сообщалось в работах [115, 121].

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 sEUD в уравнении A1 приложения А. 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 TCP/NTCP 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 точ-

кам и не пройдет по другим, что потребует от специалиста по дозиметрическому планированию 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 Q. Wu et al. [41].

Некоторые механистические биологические модели, например, уравнение B1 приложения B, 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 в 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 TCP/NTCP и значения их параметров. Также важно применять используемые модели ретроспективно, чтобы убедиться, что они согласуются с известными результатами лечения, для безопасного и эффективного использова-

ния 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 [122]. 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 [123]. 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 применяться только для оценки планов облучения, соответствующих узкому диапазону поглощенных доз за фракцию в исходной популяции пациентов. Если 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 LQED<sub>2</sub>, (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 [124] и легких [125]. 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 [126]. 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 пришла 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 оконтурен-

ной 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 [127–129]. Как правило, невозможно определить, какая модель является правильной, основываясь на видимом соответствии клиническим данным [128]. 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 БЗ 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 [130–132].

Доступные наборы параметров оценки TCP менее последовательны, чем параметры NTCP, в том смысле, что в различных анализах используются 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 при анализе данных для разных органов и тканей, но и различные вариации одной и той же базовой модели. Большие наборы данных TCP, составленные с использованием единых критериев, встречаются редко [77]. Необходимы усилия, аналогичные усилиям QUANTEC, для обобщения данных TCP 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/TCP/NTCP используются для оценки дозиметрического плана.

*Продолжение в следующем номере журнала*

## Список литературы

1. 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): 2189-92. doi.org/10.1118/1.1930908.
2. 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.
  3. Ellis F. Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis. Clin Radiol. 1969; 20 (1): 1-7.
  4. Kirk J, Gray WM, and Watson ER. Cumulative radiation effect. I. Fractionated treatment regimes. Clin Radiol. 1971; 22 (2): 145-55. doi.org/10.1016/s0009-9260(71)80044-2.
  5. Orton CG, Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br J Radiol. 1973; 46 (547): 529-37. doi.org/10.1259/0007-1285-46-547-529.
  6. Munro TR, Gilbert CW. The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. Br J Radiol. 1961; 34: 246-51. doi.org/10.1259/0007-1285-34-400-246.
  7. Schultheiss TE, Orton CG, Peck RA. Models in radiotherapy: Volume effects. Med Phys. 1983; 10 (4): 410-5. doi.org/10.1118/1.595312.
  8. 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): 370-4. doi.org/10.1259/0007-1285-51-605-370.
  9. Kaellman, 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): 871-90. doi.org/10.1088/0031-9155/37/4/004.
  10. 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): 613-25. doi.org/10.1118/1.597056.
  11. Niemierko A, Goitein M. Modeling of normal tissue response to radiation: The critical volume model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 25 (1): 135-45.
  12. 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.
  13. 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): 4911-23. doi.org/10.1118/1.2990777.
  14. Ten Haken RK, Martel MK, Kessler ML, Hazuka MB, Lawrence TS, Robertson JM, Turrisi AT, Lichter AS. Use of  $V_{eff}$  and iso-NTCP in the implementation of dose escalation protocols. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 27 (3): 689-95.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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): 1079-85.
  18. 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): 127-36.
  19. 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 non-small cell lung carcinoma. Cancer 2005; 103 (10): 2118-27.
  20. Adkison JB, Khuntia D, Bentzen SM, Cannon GM, Томй 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): 441-7. doi.org/10.1177/153303460800700605.
  21. 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): 2246-52. doi.org/10.1200/jco.1998.16.6.2246.
  22. 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 On-

- col. 2005; 23 (34): 8739-47. doi.org/10.1200/jco.2005.01.5354.
23. Dawson LA, Eccles C, Craig T. Individualized image guided iso-NTCP based liver cancer SBRT. *Acta Oncol.* 2006; 45 (7): 856-64. doi.org/10.1080/02841860600936369..
  24. 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): 591-6. doi.org/10.1097/01.coc.0000182428.56184.af..
  25. Sanchez-Nieto B, Nahum AE. BIOPLAN: Software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans. *Med Dosim.* 2000; 25 (2): 71-7. doi.org/10.1016/s0958-3947(00)00031-5.
  26. 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.
  27. 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): 137-46. doi.org/10.1016/0360-3016(91)90173-2.
  28. 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): 451-7. doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00057-1.
  29. 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): 723-8. doi.org/10.1016/0360-3016(80)90229-1.
  30. 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): 933-44. doi.org/10.1118/1.596781.
  31. 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.
  32. Soederstroem S, Brahme A. Optimization of the dose delivery in a few field techniques using radiobiological objective functions. *Med Phys.* 1993; 20 (4): 1201-10. doi.org/10.1118/1.596971.
  33. 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): 140-52. doi.org/10.1016/0167-8140(95)01636-u
  34. 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.
  35. Bortfeld T, Schlegel W, Dykstra C, Levegruen S, Preiser K. Physical vs. biological objectives for treatment plan optimization. *Radiother Oncol.* 1996; 40 (2): 185-7.
  36. Mohan R, Wang XH. Response to Bortfeld et al. Re physical vs. biological objectives for treatment plan optimization. *Radiother Oncol.* 1996; 40 (2): 186-7.
  37. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997; 24 (1): 103-10.
  38. Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys.* 1999; 26: 1101.
  39. Wu Q, Mohan R. Multiple local minima in IMRT optimization based on dose-volume criteria. *Med Phys.* 2002; 29 (7): 1514-27. doi.org/10.1118/1.1485059
  40. 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): 224-35.
  41. 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): 279-91. doi.org/10.1088/0031-9155/48/3/301.
  42. Wu Q, Djajaputra D, Liu HH, Dong L, Mohan R, Wu Y. Dose sculpting with generalized equivalent uniform dose. *Med Phys.* 2005; 32 (5): 1387-96. doi.org/10.1118/1.1897464.
  43. 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: 2332-9.

44. 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): 2948-58.
45. Yang Y, Xing L. Clinical knowledge-based inverse treatment planning. *Phys Med Biol.* 2004; 49 (22): 5101-17.
46. 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): 571-8.
47. 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): 179-87.
48. 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): 521-9. doi.org/10.1118/1.2426403.
49. 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): 323-9. doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00183-2.
50. 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).
51. Deasy JO. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. *Med Phys.* 1997; 24 (7): 1157-61.
52. Stewart RD, Li XA. BGRT: Biologically guided radiation therapy – the future is fast approaching! *Med Phys.* 2007; 34 (10): 3739-51.
53. 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.
54. 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): 551-60.
55. 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): 1473-84. doi.org/10.1118/1.1924312.
56. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: Dose-painting by numbers. *Lancet Oncol.* 2005; 6 (2): 112-7.
57. Kim Y, Tome WA. Risk-Adaptive Optimization: Selective boosting of high-risk tumor subvolumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(5): 1528-42.
58. Sovik 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): 1496-504. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.027.
59. 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): 1341-6.
60. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14 (4): 751-9. doi.org/10.1016/0360-3016(88)90098-3.
61. 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): 351-74. doi.org/10.1080/095530097143149.
62. Curtis SB. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation: A unified repair model. *Radiat Res.* 1986; 106(2): 252-70. doi.org/10.2307/3576798.
63. Tobias CA. The repair-misrepair model in radiobiology: Comparison to other models. *Radiat Res Suppl.* 1985; 8: S77-S95. doi.org/10.2307/3576635.
64. Marks LB. Extrapolating hypofractionated radiation schemes from radiosurgery data: Regarding Hall et al., *IJROBP* 21: 819-24; 1991 and Hall and Brenner, *IJROBP* 25: 381-5; 1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32: 274-5.
65. Hall EJ, Brenner DJ. In response to Dr. Marks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32: 275-6.
66. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining iso-effective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol.* 2008; 18 (4): 234-9. doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.04.004.

67. 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): 240-3. doi.org/10.1118/1.3157095.
68. Fowler JF. Linear quadratics is alive and well: In regard to Park et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 847-52). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: 957.
69. 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): 847-52.
70. Wheldon TE, Deehan C, Wheldon EG, Barrett A. The linear-quadratic transformation of dose-volume histograms in fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1998; 46 (3): 285-95.
71. Yorke ED. Modeling the effects of inhomogeneous dose distributions in normal tissues. *Semin Radiat Oncol.* 2001; 11 (3): 197-209.
72. Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol.* 1984; 23 (5): 379-91. doi.org/10.3109/02841868409136037.
73. Zaider M, Minerbo GN. Tumour control probability: A formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. *Phys Med Biol.* 2000; 45 (2): 279-93.
74. Tucker SL, Taylor JM. Improved models of tumour cure. *Int J Radiat Biol.* 2006; 70 (5): 539-53. doi.org/10.1080/095530096144743.
75. Lind BK, Mavroidis P, Hyundynmaa 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): 787-98.
76. Bentzen SM, Tucker SL. Quantifying the position and steepness of radiation dose-response curves. *Int J Radiat Biol.* 1997; 71 (5): 531-42.
77. Okunieff P, Morgan D, Niemierko A, Suit HD. Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32 (4): 1227-37.
78. 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): 5310-22. AAPM Report No. 137. [http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT\\_137.pdf](http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_137.pdf).
79. 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.
80. 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): 913-20.
81. Brenner DJ. Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 26 (1): 171-9.
82. 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): 3307-26.
83. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43 (5): 1095-101.
84. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 194-203.
85. 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): 1570-80.
86. 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): 793-9.
87. 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): 900-7.
88. Webb S. Optimum parameters in a model for tumour control probability including interpatient heterogeneity. *Phys Med Biol.* 39 (11): 1895-914.
89. 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.

90. 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): 123-35.
91. Hamilton CS, Chan LY, DL McElwain, Denham JW. A practical evaluation of five dose-volume histogram reduction algorithms. *Radiother Oncol.* 1992; 24 (4): 251-60. doi.org/10.1016/0167-8140(92)90232-j.
92. 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): 165-71. doi.org/10.1080/028418600430725.
93. 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): 1623-30.
94. 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): 1458-60.
95. 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): 2753-65. doi.org/10.1088/0031-9155/48/17/302.
96. 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.
97. Kaellman P, Egren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol.* 1992; 62 (2): 249-62.
98. 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): 948-50.
99. 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  $\beta$ . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50 (4): 899-908.
100. 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): 112-24.
101. 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): 568-74. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.053.
102. 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): 1106-13. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.080.
103. 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): 157-64.
104. 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: 1491-504.
105. 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): 1255-64.
106. 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): 109-22.
107. 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): 108-20. doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.11.007.
108. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17 (2): 131-40.
109. 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.
110. Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, Cattaneo GM, Sanguineti G, Borca VC, Cozzarini C, Fellin G, Foppiano F, Girelli G, Menegotti L, Pi-



- azzolla 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.
111. 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.
112. 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): 737-55.
113. QUANTEC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 March 1. 76 (3 Suppl). Supplement devoted to QUANTEC.
114. Choi B, Deasy JO. The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning. *Phys Med Biol*. 2002; 47 (20): 3579-89. doi.org/10.1088/0031-9155/47/20/302.
115. 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.
116. Romeijn HE, Dempsey JF, Li JG. A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models. *Phys Med Biol*. 2004; 49: 1991-2013.
117. 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.
118. De Gersem 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): 461-8.
119. 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, Tome WA, Verellen D, Wang L, Yin F-F. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010; 37 (8): 4078-101. Available as AAPM Report No. 101 at [http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT\\_101.pdf](http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_101.pdf).
120. 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): 1549-56. doi.org/10.1088/0031-9155/49/8/012.
121. 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.
122. 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: 189-95). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66 (4): 1272.
123. 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): 223-8. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.082.
124. 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.
125. 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): 724-35.
126. 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): 189-95. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.11.034.

127. 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): 945-50.
128. 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): 983-93.
129. 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): 627-37.
130. 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): 369-80. doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00029-2.
131. Томй WA, Fowler JF. Selective boosting of tumor subvolumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48: 593-9. doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00666-0.
132. Томй WA, Fowler JF. On cold spots in tumor subvolumes. *Med Phys.* 2002; 29 (7): 1590-8. doi.org/10.1118/1.1485060.

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

*Translation from English by Y.N. Sutygina<sup>1,2</sup>, O.M. Stakhova<sup>1,3,4</sup>, I.R. Sagov<sup>3,4</sup>, E.S. Sukhikh<sup>1,3,5</sup> under the general editorship of D.Sc. (Biology) I.M. Lebedenko<sup>6,7</sup>*

<sup>1</sup> Tomsk Polytechnic University; "Technological Reference Center for Ionizing Radiation in Radiology, Radiation Therapy and Nuclear Medicine", Tomsk, Russia

<sup>2</sup> Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen region "The Multidisciplinary Clinical Medical Centre "Medical City", Tyumen, Russia

<sup>5</sup> Cancer Research Institute Tomsk NRMC, Tomsk, Russia

<sup>6</sup> National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

<sup>7</sup> Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin", 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](mailto:o.m.stakhova@gmail.com)