

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

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет,  
Томск

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

<sup>3</sup> Многопрофильный клинический медицинский центр “Медицинский город”, Тюмень

<sup>4</sup> НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского  
центра РАН, Томск

<sup>5</sup> Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

<sup>6</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Окончание, начало в № 3, 2023

## 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</sup>, I.R. Sagov<sup>1,3</sup>, E.S. Sukhikh<sup>1,4</sup>  
under editorship of I.M. Lebedenko<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

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

<sup>3</sup> The Multidisciplinary Clinical Medical Centre “Medical City”, Tyumen, Russia

<sup>4</sup> Cancer Research Institute Tomsk NRMC, Tomsk, Russia

<sup>5</sup> National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

<sup>6</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

### Реферат

Методики дозиметрического планирования лучевой терапии, в которых используются биологические модели для оптимизации и/или оценки дозиметрического плана, активно внедряются в клиническую практику. Эти методики основаны на разнообразных моделях дозового ответа, а также значениях параметрах конкретных органов и тканей. Однако из-за различных ограничений, включающих границы применимости моделей, неточности параметров, неполного понимания дозового ответа и недостаточного количества клинических данных, использование систем дозиметрического планирования лучевой терапии на биологической основе (BBTPS – 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 BBTPS получит широкое распространение.

В этом докладе:

- 1) рассмотрены биологические модели, как уже используемые, так и те, которые потенциально могут быть использованы в процессе дозиметрического планирования лечения;
- 2) обсуждены стратегии, ограничения, условия и предосторожности при использовании биологических моделей и параметров для практического планирования лучевой терапии;
- 3) приведены примеры практического использования трех коммерчески доступных систем дозиметрического планирования BBTPS и отмечены дозиметрические различия между оптимизацией и оценкой дозиметрического плана лечения, основанных на биологических моделях и дозо-объемных ограничениях;
- 4) определены желаемые черты BBTPS и будущие направления развития;
- 5) представлены общие рекомендации и методология для приемочных испытаний, ввода в эксплуатацию и рутинного обеспечения гарантии качества (QA – quality assurance) BBTPS.

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

#### Abstract

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 dose-volume (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

## Сокращения и аббревиатуры

EUD (Equivalent Uniform Dose) – эквивалентная однородная доза.

gEUD (generalized EUD) – обобщенная эквивалентная однородная доза.

GTV (Gross Tumor Volume) – определяемый объем мишени.

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

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

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

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени.

SRS (Stereotactic RadioSurgery) – стереотаксическая радиохирургия.

SIB (Simultaneous Integrated Boost) – одновременная эскалация поглощенной дозы.

UTCP (Uncomplicated tumor control probability) – вероятность контроля над опухолью без лучевых осложнений.

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

ГДО – гистограмма доза–объем (DVH).

ГК – гарантия качества (QA).

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).

СДП – система дозиметрического планирования (TPS).

## **V. Прием-сдаточные, пуско-наладочные и периодические процедуры гарантии качества для СДП с биологической оптимизацией**

Приемо-сдаточные, пуско-наладочные и периодические процедуры гарантии качества (ГК), рекомендованные предыдущими отчетами TG-40 [142], TG-53 [143], TG-119 [144], TG-142 [145] для основных функций СДП (например, ввод/вывод данных, расчет поглощенной дозы, воспроизводимость дозиметрического плана, клинические инструменты программного обеспечения), следует проводить и для СДП с биологической оптимизацией. Эти рекомендации не упоминаются в настоящем отчете. Целью данного раздела является представление примеров дополнительных тестов ГК, предназначенных исключительно для СДП с биологической оптимизацией. Медицинские физики могут разработать собственные тесты ГК СДП с биологической оптимизацией для внутреннего использования в клиниках. Мы ожидаем, что по мере накопления практического опыта в будущем будет доступно больше таких тестов. Все приемо-сдаточные и пуско-наладочные тесты должны быть проведены после установки СДП до начала клинической эксплуатации.

### **V.A. Прием-сдаточные испытания**

Как отмечено в предыдущих отчетах TG-40 [142], TG-53 [143], приемо-сдаточные испытания проводятся для подтверждения, что СДП работает в соответствии со своей спецификацией.

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

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

### **V.B. Пуско-наладочные испытания**

#### *V.B.1. Выборочная проверка биологических критериев*

Биологические критерии, т.е. EUD/TCP/NTCP, рассчитанные с помощью СДП, должны быть дополнительно проверены до введения системы в клиническую эксплуатацию и после серьезных обновлений. Для данной проверки может использоваться эталонный фантом (раздел IV.D. 1). В случае полной проверки СДП в качестве инструментов оценки можно использовать другие исследовательские программные продукты, такие как CERR [146] (<http://radium.wustl.edu/CERR/about.php>), BIOPLAN [25] или BioSuite [147]. Разработчикам СДП мы настоятельно рекомендуем создавать подробные описания всех реализованных моделей и значений параметров. Также желательно, чтобы разработчики СДП внедряли инструменты для экспорта распределений поглощенных доз, ГДО и трехмерных матриц поглощенных доз во внешние программы. Обратите внимание, что результаты могут отличаться при расчете EUD/TCP/NTCP по вокселям расчетной сетки при расчете поглощенных доз и при использовании итоговых ГДО (раздел III.A.4). Документация СДП должна указывать метод, используемый для расчета всех биологических критериев.

#### *V.B.2. Двойное/резервное планирование*

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

#### *V.B.3. Составление эталонных 3D-данных и ГДО для основных локализаций*

Группа TG-166 подготовила тестовые примеры дозиметрических планов для эталонного фантома и трех основных локализаций, при которых используют ЛТМИ: область голо-

вы-шей, предстательная железа и головной мозг. Наборы изображений и структур в формате DICOM, а также табличные данные ГДО для этих трех случаев можно загрузить на сайтах:

- <http://www.aapm.org/org/committees/TG166/TG166prostate.zip>,
- <http://www.aapm.org/org/committees/TG166/TG166headneck.zip>,
- <http://www.aapm.org/org/committees/TG166/TG166brain.zip>,
- [http://www.aapm.org/org/committees/TG166/EUD\\_Monaco\\_Pinnacle\\_Eclipse.xls](http://www.aapm.org/org/committees/TG166/EUD_Monaco_Pinnacle_Eclipse.xls).

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

### В.С. Процедуры периодической ГК

Во время ввода в эксплуатацию пользователям СДП с биологической оптимизацией следует создать дозиметрический план ЛТМИ с использованием биологической оптимизации для случая эталонного фантома или на основе анатомических данных любого пациента. Данный дозиметрический план следует рассчитывать заново на ежегодной основе или после серьезных обновлений СДП. Результаты таких расчетов следует сравнивать с исходными данными (ГДО, EUD/TCP/NTCP),

чтобы убедиться, что модели, параметры и алгоритмы СДП остаются неизменными. Для СДП, включающих инструментарий биологической оценки дозиметрического плана, пользователи должны подготовить 3D-распределение поглощенной дозы в эталонном случае или на собственном случае для расчета исходных дозо-объемных характеристик и биологических показателей. Данные показатели следует проверять либо ежегодно, либо после обновлений. Новые данные должны быть идентичны исходным данным. Для СДП с расчетом поглощенной дозы по методу Монте-Карло, следует, по возможности, использовать нестохастический алгоритм расчета поглощенной дозы для начального и последующего дозиметрического планирования облучения, чтобы исключить статистические неопределенности, связанные с методом Монте-Карло (раздел III.A.4).

## VI. Перспективы развития дозиметрического планирования с биологической оптимизацией

### VI.A. Эволюция СДП с биологической оптимизацией

Перспективы развития, текущих и будущих разработок в области биологической оптимизации приведены в табл. 9. Большинство существующих СДП используют функции, основанные на дозо-объемных функциях оптимизации. Оценка дозиметрического плана также осуществляется с использованием дозо-объемных характеристик, т.е. трехмерного распределения поглощенной дозы и ГДО. Несмотря на то, что некоторые из существующих СДП имеют инструменты для расчета TCP/NTCP с целью оценки дозиметрического плана, эти ин-

Таблица 9

Эволюция планирующих систем с биологической оптимизацией

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

струменты плохо документированы и не снабжены надежными базами данных о параметрах модели. По этой причине такие СДП не нашли широкого применения среди специалистов по дозиметрическому планированию лучевой терапии. В предлагаемой схеме эволюции СДП такое положение дел обозначено как “стадия 0”.

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

Принципиальное отличие между этапами 1 и 2 заключается в том, что функции TCP и NTCP будут играть более важную роль в процессе оценки дозиметрического плана облучения и заменят дозо-объемные критерии. На этапе 1 критерии TCP и NTCP используются в основном в относительной форме в качестве вспомогательного инструмента для сравнения дозиметрических планов облучения. На втором этапе, при растущей уверенности в прогностической способности радиобиологических моделей, основанных на кривой доза-эффект, появится возможность оценить качество дозиметрического плана на базе абсолютных значений TCP/NTCP. При биологической оценке дозиметрического плана дозо-объемные ограничения и однородное распределение поглощенной дозы в объеме мишени станут второстепенными условиями. Более важным будет соответствие плана требуемым значениям TCP и отсутствие влияния неоднородного распределения поглощенной дозы в объеме мишени на нормальные

ткани. Это даст возможность оптимизировать дозиметрический план облучения только с помощью биологических функций оптимизации. Этап 2 должен сопровождаться четкими подтверждающими доказательствами надежности каждой используемой модели и иметь возможность меняться в любое время для различных локализаций.

Переход к неравномерному распределению поглощенных доз в объеме мишени представляет собой существенный сдвиг парадигмы в дозиметрическом планировании облучения. Требование равномерного покрытия мишени поглощенной дозой традиционно в лучевой терапии. Оно основано на предположении, что опухоли ведут себя как органы с параллельной архитектурой и что окончательное значение TCP будет связано с минимальной поглощенной дозой. Поиск однородного распределения поглощенной дозы в объеме мишени, которое превышало бы желаемый минимум, был способом уменьшить общую интегральную дозу облучения пациента. Эта концепция также укоренилась в протоколе Report 50, ICRU, 1993 [148]. Однако нет никаких доказательств того, что эта концепция работает для опухолей. Ослабление ограничения на однородное распределение в объеме мишени и допущение областей с высокими значениями поглощенных доз внутри мишени/опухоли может предоставить пользователям большую гибкость при создании лучшего дозиметрического плана, с лучшим сохранением критических структур [118]. В табл. 10 приведены преимущества и недостатки неоднородного распределения поглощенных доз в объеме мишени. Хотя большинство аргументов в поддержку являются теоретическими, есть несколько примеров, когда подведение неравномерного распределения поглощенной дозы оказалась безопасным и эффективным, например, при брахитерапии, SRS головного мозга и ЛТ с одновременной эскалацией поглощенной дозы (SIB – Simultaneous Integrated Boost). Также известно, что из-за движений органов и неопределенности ежедневной укладки, фактическое распределение поглощенной дозы менее однородно, чем запланированное распределение поглощенной дозы в СДП, особенно если используются небольшие отступы для PTV [149]. Это означает, что несколько поколений радиотерапевтов лечили пациентов умеренно неоднородным распределением поглощенной дозы внутри объема мишени/опухоли.

Таблица 10

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

	Однородное распределение поглощенной дозы	Лучевая терапия с одновременной эскалацией дозы	Неоднородное распределение поглощенной дозы
Преимущества	<p>Больше доказательной базы.</p> <p>Соответствует классической радиобиологии.</p> <p>Меньшая неопределенность в отчетности и анализе доставленных поглощенных доз.</p> <p>Области с высокими значениями поглощенных доз в мишени, по большей части, бесполезны, если они не покрывают большую часть опухоли или наиболее резистентный суб-объем.</p> <p>Наиболее логичный подход, если информация об однородности опухоли неизвестна.</p>	<p>Прогнозируется, что она будет эффективной при широком диапазоне теоретических допущений.</p> <p>Легко реализовать с помощью ЛТМИ.</p> <p>Граница PTV обеспечивает естественную область «просадки» дозы между GTV и критическими структурами.</p>	<p>Добавляет еще одну степень свободы дозиметрическому планированию, что может привести к лучшему сохранению критических структур.</p> <p>Более безопасные области с высокими значениями поглощенных доз, если они располагаются внутри GTV.</p> <p>Поскольку клеточное строение объема опухоли неоднородно (пример ПЭТ-изображения, нет никаких причин, по которым поглощенная доза в опухоли должна быть одинаковой).</p> <p>Позволит проводить биологическое оконтуривание объема мишени с помощью ПЭТ и т. д.</p> <p>Поддерживается опытом SRS и брахитерапии с разными значениями терапевтических доз и мощности дозы.</p>
Недостатки	<p>Устаревший метод.</p> <p>Упущена возможность использовать неоднородности клеточного строения объема опухоли.</p> <p>Снижение гибкости ЛТМИ.</p> <p>Накопленные данные подтверждают идею о том, что неоднородная поглощенная доза в объеме мишени может быть полезной.</p>	<p>Нет достоверных данных на людях или животных, подтверждающих положительные эффекты, хотя можно найти подтверждающие данные для определенных объемов в опухоли.</p> <p>Из-за временных изменений объемов опухоли эффект данного подведения дозы к опухоли может быть уменьшен.</p>	<p>Нет достоверных данных на людях или животных, подтверждающих положительные эффекты, хотя можно найти подтверждающие данные для определенных объемов в опухоли.</p> <p>Теоретические преимущества ограничены точностью моделей TSP.</p> <p>Влияние областей с заниженными значениями поглощенных доз может быть недооценено, особенно если данные области расположены в GTV.</p> <p>Необходимо следить за тем, чтобы области с высокими значениями поглощенных доз внутри PTV располагались внутри GTV, а не на границе с критической структурой.</p>

Последний этап эволюции СДП с биологической оптимизацией (табл. 9, этап 3) пред-

ставлен сценарием, в котором дозиметрические планы лечения будут оптимизированы с

использованием объективных показателей, основанных на TSP/NTSP [97, 150]. Оптимизированные значения TSP и NTSP будут использоваться непосредственно для оценки дозиметрических планов лечения.

#### **VI.B. Желаемые характеристики и функциональность СДП с биологической оптимизацией**

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

1. СДП должна позволять пользователю вводить или обновлять модели и параметры моделей как для оценки дозиметрического плана, так и для оптимизации. Должна быть предоставлена библиотека параметров модели, содержащая значения параметров по умолчанию с возможностью обновления этих параметров пользователем в зависимости от конкретной клинической ситуации. СДП должна предоставлять подробную документацию моделей и наборов параметров по умолчанию (их происхождение, применимость и источник). К примеру, если представлена модель ЛКБ NTSP, то она должна идти вместе с базой данных параметров часто используемых органов и должен быть указан их источник, например, QUANTEC. Для обновленной модели включение новых биологических или медицинских факторов может внести дополнительные неопределенности. Пользователю должны быть предоставлены инструменты для выполнения расчетов на основе как последних, так и предыдущих версий моделей. Поскольку для определенного клинического случая могут существовать несколько конкурирующих моделей, у пользователя должен быть выбор, какую модель следует использовать для того или иного случая. Могут существовать клинические причины до-

верять какой-то одной модели в определенных клинических ситуациях. СДП должна позволять пользователю учитывать взаимодействие органов (например, взаимодействие между сердцем и легкими или печенью и почкой) путем модификации модели (моделей) и/или выбора параметров модели. Обратите внимание, что некоторые из этих функций включены в существующие СДП, например, СДП Pinnacle.

2. СДП должна позволять комбинировать дозо-объемные ограничения и биологические функции для всех структур при дозиметрическом планировании. К примеру, использовать EUD (или ЛКБ NTSP) для легкого и сохранить нагрузку  $V_{20}$  ниже 35 %. Поглощенная доза в точке может быть использована в качестве жесткого ограничения для областей с высокими значениями поглощенных доз. Для некоторых органов пользователь может использовать только дозо-объемные ограничения (например, однородное распределение поглощенной дозы, которое близко к толерантной дозе для ствола головного мозга, может использоваться в области перекрытия ствола головного мозга и глиомы PTV). Для некоторых случаев, гибридная оптимизация, т.е. использование дозо-объемного ограничения вместе с биологическими функциями оптимизации [151], может оказаться полезной.
3. Оптимизатор должен стремиться к получению более низкого NTSP, чем пользователь требует, и позволить максимизировать TSP для данного NTSP или минимизировать NTSP для данного TSP.
4. СДП должна позволять пользователю определять “конечные значения” для итерации во время оптимизации плана. Например, оптимизация дозиметрического плана может попытаться снизить EUD или NTSP для нормальной ткани независимо от того, хочет ли этого пользователь. Определяемое пользователем значение, ниже которого дальнейшая оптимизация не требуется, повысит эффективность оптимизации.
5. Пользователь должен иметь возможность вводить дозо-модифицирующие факторы, чтобы учитывать влияние определенных медицинских факторов, таких как совместное проведение химиотерапии, наличие сопутствующих заболеваний (например, диабет) и образ жизни (например, курение), или биологические факторы, такие как генети-

- ческая предрасположенность к осложнениям. Например, если известно, что совместно проводится химиотерапия, т.е. химиотерапия является доза-модифицирующим фактором, пользователь может выбрать либо использование другого набора параметров модели, либо введение этого дозо-модифицирующего фактора. СДП должна предоставлять пользователю возможность оценить потенциальные вариации результатов при изменении этих факторов. Такие оценки могут быть информативными: “предполагается, что этот план повысит риск развития рака легких у пациента на  $xx\%$ , и этот риск может быть снижен до  $yy\%$ , если пациент прекратит курить табак”.
6. СДП должна быть связана с медицинскими информационными системами для прямого извлечения клинических параметров (например, тесты легочной функции). Также, клиническая информация из медицинских информационных систем может понадобиться для определения того, какие прогностические модели использовать. Например, прогностические модели лучевого пневмонита могут отличаться для пациентов с раком легких и молочной железы.
  7. СДП должна обеспечивать возможность оценки результатов предварительного дозиметрического плана, отражающего предполагаемые неопределенности в подведении поглощенной дозы, включая ошибки укладки, межфракционные и внутрифракционные анатомические изменения. СДП должна позволять встраивать распределение вероятностей на основе нескольких пациентов или на основе определенного пациента в оценку NTCP и TCP с допустимой погрешностью.
  8. Для определенного дозиметрического плана лечения наилучшее достижимое распределение поглощенной дозы зависит от геометрии пациента и физических ограничений рассматриваемого излучения. Например, минимальная поглощенная доза для критической структуры, расположенной рядом с PTV, в основном зависит от расстояния между критической структурой и PTV, а также от физических характеристик пучка излучения и ухудшения распределения поглощенной дозы в объеме мишени (TCP), с которыми согласен врач. Желательно, чтобы СДП могла оценить наилучшее возможное значение NTCP для выбранного TCP, избегая ненужных усилий по поиску недостижимых распределений поглощенной дозы.
  9. Модели должны учитывать пространственные радиобиологические изменения (например, плотность клоногенных клеток, радиочувствительность, гипоксию), связывая их с биологическими/функциональными изображениями [42, 54]. Пользователь должен иметь возможность генерировать крайне неравномерное распределение поглощенной дозы на основе пространственно изменяющейся биологической/функциональной информации. Должны быть предусмотрены инструменты оценки дозиметрического плана, такие как функциональная ГДО (fГДО) [152, 153], которые могут учитывать пространственное распределение функциональной информации.
  10. Модели должны учитывать влияние времени, например, перерывы в лечении, фракционирование, рост опухоли и время лечения. СДП должна иметь возможность оценить какое распределение поглощенной дозы лучше: либо от дистанционной ЛТ, либо от брахитерапии. Должна быть доступна проверенная деформируемая регистрация для расчета подведенной поглощенной дозы из предыдущих курсов лечения.
  11. СДП должна иметь удобные графические инструменты для отображения информации в процессе оптимизации. Эта информация может включать в себя таблицу с ограничениями и приоритетами, графики, отображающие ее функции оптимизации (биологические и/или дозо-объемные), значения биологических или дозо-объемных критериев каждой итерации.
  12. Для оценки дозиметрического плана расчет биологических показателей должен сопровождаться анализом чувствительности. Также важна способность перенормировать/корректировать дозиметрический план для достижения биологических целей. Например, в дополнение к возможности перенормировать план в соответствии с дозо-объемными критериями (например, 98 % объема PTV получают не менее 95 % предписанной поглощенной дозы), также должна быть возможность перенормировать дозиметрический план для достижения приемлемого значения NTCP или EUD для определенной критической структуры.



## **VII. Рекомендации и меры предосторожности при клиническом использовании биологических моделей**

### **VII.A. Общие рекомендации**

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

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

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

В настоящее время оценка дозиметрического плана должна проводиться на основе

установленных дозо-объемных ограничений. Следовательно, планирующая система с биологической оптимизацией должны иметь возможность предоставить физические параметры (т.е. ГДО; минимальная, максимальная, средняя доза) вместе с любыми биологическими критериями. EUD можно использовать для ранжирования дозиметрических планов при условии, что параметр "a" откалиброван соответствующим образом. Относительные оценки биологических критериев (т.е. TCP, NTCP и UTCP) могут использоваться для помощи в выборе наилучшего дозиметрического плана при условии, что пользователи понимают диапазон применимости моделей и значений параметров, реализованных в используемых СДП. Использование абсолютных оценок TCP/NTCP в качестве основных показателей качества дозиметрического плана в настоящее время не гарантирует достижение этого качества.

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

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

### **VII.B. Специфические рекомендации**

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

VII.B.1. CMS Monaco

Большинство известных значений чувствительности клеток опухолей примерно равны 0,25 Гр<sup>-1</sup>.

Наиболее встречающиеся значения чувствительности клеток опухолей, равные ~0,25 Гр<sup>-1</sup>, часто не пресекают области с заниженными значениями поглощенных доз настолько сильно, как того требует клиническая практика, поэтому более высокие значения чувствительности клеток могут иметь большую полезность, хотя и меньшее биологическое значение. Однако для тестового случая (раздел IV.A.2) выбор параметра чувствительности клеток оказал минимальное влияние на минимальную поглощенную дозу в PTV.

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

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

VII.B.2. Philips Pinnacle

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

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

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

VII.B.3. Varian Eclipse

Использование функций оптимизации Upper/Lower обеспечивает более надежный контроль распределения поглощенной дозы в

объеме опухоли/мишени. Результат добавления моделей EUD или TCP следует тщательно контролировать, чтобы избежать внесения неоднородностей поглощенной дозы в мишень, что может повлечь отклонение дозиметрического плана, отвечающий целям лечения.

Изменение значений TD<sub>50</sub> и *n* в модели ЛКБ могут быть использованы для формирования ГДО критических структур в оптимизаторе.

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

Приложение А

**Эквивалентная однородная доза на основе гибели клеток (сEUD: cell killing-based equivalent uniform dose)**

TG-166 предлагает использовать новый термин – “cell killing-based EUD” или “сEUD”, – для того, чтобы отделить класс выражений, основанных на механистических моделях гибели клеток [37], от эмпирической формулы обобщенной эквивалентной однородной дозы (gEUD) (раздел II.A). сEUD получается путем приравнивания фракции выживших клеток или TCP при подведении эквивалентной однородной дозы и подведения истинной неоднородной поглощенной дозы. В наиболее упрощенной форме сEUD определяется следующим образом [37]:

$$сEUD = D_{ref} \frac{\ln \left[ \sum_i v_i (SF_2)^{\frac{D}{D_{ref}}} \right]}{\ln(SF_2)}, \tag{A1}$$

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

Другие радиобиологические детали, такие как неравномерное пространственное распределение клоногенов, эффекты фракционирования дозы, неоднородность анатомии разных пациентов и т. д., могут быть легко включены в выражение для *cEUD* за счет дополнительных параметров [37].

*cEUD* относительно нечувствителен к различию анатомии пациентов и значению отношения  $\alpha/\beta$ , используемому для коррекции дозы за фракцию, и, следовательно, самую простую версию *cEUD* (уравнение (A1)) можно использовать с достаточной достоверностью [37]. Сравнения *cEUD* с моделью TCP, учитывающей различия анатомии пациентов (уравнение (B3)), показывают, что *cEUD* является более надежной концепцией, что означает, что ее безопаснее использовать в условиях больших неопределенностей в радиобиологических параметрах [154]. Эти свойства делают *cEUD* привлекательным для СДП с биологической оптимизацией.

## Приложение Б

### Расширение TCP модели на основе распределения пуассона, учитывая репопуляцию и различия анатомии пациентов

Для учета репопуляции вероятность выживания по ЛК модели часто умножается на экспоненциальное выражение [155]  $\exp[\eta \max(T - T_k, 0)]$ , где  $\eta$  – скорость пролиферации (обратите внимание, что этот параметр обычно обозначается  $g$  в литературе, но в этом отчете ему присвоен другой символ, чтобы избежать путаницы с параметром наклона),  $T_k$  – время, в которое начинается репопуляция после начала лечения, а  $T$  – общее время лечения. Тогда выражение для TCP становится

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

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

$$TCP = \prod_i TCP(D_i, v_i) = \exp[-\rho \sum_i v_i \times \exp\{-D_i(\alpha + \beta \frac{D_i}{n}) + \eta \max(T - T_k, 0)\}] \quad (B2)$$

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

Уравнение (B1) использовалось (иногда без учета фактора времени) в ряде исследований для оценки параметров по клиническим данным [79–81] и показало неоправданно низкие результаты оценки  $\alpha$  и  $N$  [156]. Некоторые авторы [73, 157] утверждают, что это правильный результат, поскольку контроль опухоли требует гибели небольшого числа высококордиорезистентных клоногенов, но чаще всего эти результаты объясняются тем, что данное уравнение (B1) неспособно учесть различия анатомии пациентов в параметрах модели, особенно в параметре  $\alpha$ , которая неизбежно присутствует в любой клинической модели [81, 88, 158, 159]. Webb и Nahum [160], Webb [88], Nahum и Sanchez-Nieto [161] смоделировали различия в анатомии пациентов, предполагая, что  $\alpha$  нормально распределяется со средним значением  $\bar{\alpha}$  и со стандартным отклонением  $\sigma_\alpha$ :

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

где  $TCP(\alpha)$  определяется уравнениями (B1) или (B2). Roberts and Hendry [162] предложили закрытую модель TCP, включающую различия в анатомии пациентов, которая имеет то же количество регулируемых параметров (пять), что и уравнения (B1) или (B2).

## Приложение В

### Модели критического элемента и критического объема

Критический элемент или последовательная модель основывается на простом аргументе, согласно которому, если известна вероятность повреждения для одной функциональной субъединицы (ФСЕ),  $p$  – вероятность нарушения функции для целого органа, состоящего из  $N$  ФСЕ, расположенных последовательно, может быть рассчитана как  $1 - (1 - p)^N$  [60]. Дополнительные математические манипуляции [7, 163] позволяют выразить NTCP для неравномерно облученного органа через вероятность

осложнений для всего органа, облученного равномерно,  $P(D)$ :

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

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

Критический объем или параллельная модель [10, 11, 60, 164] предполагает, что  $NTCP$  для органа параллельного типа связана с долей ФСЕ, которые разрушаются радиацией, а не абсолютное количество поврежденных ФСЕ. Осложнение возникает, когда эта доля, обозначаемая как поврежденная доля или  $f_{dam}$ , превышает некоторое критическое значение, называемое “функциональным запасом”. Для неравномерно облученного органа или ткани, долю поврежденных ФСЕ рассчитывают по формуле:

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

где  $v_i$  – доля объема органа, получившего поглощенную дозу  $D_i$ , а  $P(D_i)$  – вероятность разрушения одной ФСЕ при равномерном облучении поглощенной дозой  $D_i$  [165]. Вероятность  $P(D_i)$  часто выражается с помощью эмпирической сигмоидной зависимости, заданной уравнением (11), где два параметра имеют то же значение, что и описанное выше, но относятся к ответу отдельной ФСЕ, а не всего органа [165, 166].

Чтобы связать  $f_{dam}$  с клинически наблюдаемой частотой осложнений, необходимо определить распределение функциональных запасов среди пациентов. Jackson и др. [165] использовали нормальное распределение, включающее два дополнительных параметра для описания среднего значения для пациентов и стандартного отклонения функциональных запасов, в результате чего общее число параметров достигло четырех. Чтобы избежать указания этих дополнительных параметров для параллельной модели, часто считается целесообразным напрямую использовать  $f_{dam}$  для оценки и оптимизации лечения [166].

## Благодарности

Приоритет-2030-НИП/ИЗ-047-1308-2023 “Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине”.

## Список литературы

142. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, Palta JR, Purdy JA, Reinstein LE, Svensson GK, Weller M, and Wingfield L. Comprehensive QA for radiation oncology: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. Med Phys. 1994; 21 (4): 581-618. AAPM Report No. 46. [http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT\\_46.pdf](http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_46.pdf). doi.org/10.37206/45.
143. Fraass B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, and Van Dyke J. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. Med Phys. 1998; 25: 1773-829. AAPM Report No. 62. [http://www.aapm.org/pubs/reports/rpt\\_62.pdf](http://www.aapm.org/pubs/reports/rpt_62.pdf). doi.org/10.1118/1.598373.
144. Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, Losasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, Molineu A, Palta JR, Ramsey CR, Salter BJ, Shi J, Xia P, Yue NJ, Xiao Y. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. Med Phys. 2009; 36 (11): 5359-73. Available as AAPM Report No. 119 at [http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT\\_119.pdf](http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_119.pdf). doi.org/10.1118/1.3238104.
145. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, Serago C, Aguirre F, Ma L, Arjomandy B, Liu C, Sandin C, Holmes T. Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. Med Phys. 2009; 36 (9): 4197-212. AAPM Report No. 62. [http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT\\_142.pdf](http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_142.pdf). doi.org/10.1118/1.3190392.
146. Deasy JO, Blanco AI, Clark VH. CERR: A computational environment for radiotherapy research. Med Phys. 2003; 30 (5): 979-85. doi.org/10.1118/1.1568978.
147. Uzan J, and Nahum AE. BioSuite, New Software for Radiobiological Customisation of Dose and Fraction Size in External-Beam Radiotherapy. Presentation at the 10th Biennial ESTRO meeting, Maastricht, The Nether-

- lands, 29 Aug–3 Sep, 2009. doi.org/10.1016/s0167-8140(12)73231-0.
148. ICRU (1993). International Commission on Radiation Units and Measurements Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: ICRU, 1993. doi.org/10.1259/0007-1285-68-808-441-a.
149. Killoran JH, Kooy HM, Gladstone DJ, Welte FJ, and Beard CJ. A numerical simulation of organ motion and daily setup uncertainties: Implications for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37 (1): 213-21. doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00477-4.
150. Brenner DJ, and Sachs RK. A more robust biologically based ranking criterion for treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43 (3): 697-8.
151. Das S. A role for biological optimization within the current treatment planning paradigm. *Med Phys.* 2010; 36 (10): 4672-82. doi.org/10.1118/1.3220211.
152. Lu Y, Spelbring DR, Chen GT. Functional dose-volume histograms for functionally heterogeneous normal organs. *Phys Med Biol.* 1997; 42 (2): 345-56. doi.org/10.1088/0031-9155/42/2/007.
153. Marks LB, Sherouse GW, Munley MT, Bentel GC, Spencer DP. Incorporation of functional status into dose-volume analysis. *Med Phys.* 1999; 26 (2): 196-9. doi.org/10.1118/1.598503.
154. Ebert MA. Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators. *Phys Med Biol.* 2000; 45 (2): 441-57. doi.org/10.1088/0031-9155/45/2/313.
155. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy." *Br J Radiol.* 1989; 62 (740): 679-94. doi.org/10.1259/0007-1285-62-740-679.
156. King CR, Mayo CS. Is the prostate alpha/beta ratio of 1.5 from Brenner & Hall a modeling artifact? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47 (2): 536-9. doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00442-9.
157. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low  $\alpha/\beta$  ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52 (1): 6-13. doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02664-5.
158. Suit H, Skates S, Taghian A, Okunieff P, Efir JT. Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy. *Radiother Oncol.* 1992; 25 (4): 251-60. doi.org/10.1016/0167-8140(92)90244-o.
159. Webb S, Nahum AE. Regarding, Wu, Chua, Sham et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40 (4): 1009-10.
160. Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol.* 1993; 38 (6): 653-66. doi.org/10.1088/0031-9155/38/6/001.
161. Nahum AE, Sanchez-Nieto B. Tumour control probability modeling: Basic principles and applications in treatment planning. *Phys Med.* 2001; 17: 13-23.
162. Roberts SA, Hendry JH. A realistic closed-form radiobiological model of clinical tumor-control data incorporating intertumor heterogeneity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41 (3): 689-99.
163. Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol.* 1991; 20 (3): 166-76. doi.org/10.1016/0167-8140(91)90093-v.
164. Yorke ED, Kutcher GJ, Jackson A, Ling CC. Probability of radiation-induced complications in normal tissues with parallel architecture under conditions of uniform whole or partial organ irradiation. *Radiother Oncol.* 1993; 26 (3): 226-37. doi.org/10.1016/0167-8140(93)90264-9.
165. Jackson A, Ten Haken RK, Robertson JM, Kessler ML, Kutcher GJ, Lawrence TS. Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 31 (4): 883-91. doi.org/10.1016/0360-3016(94)00471-4.
166. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Merrick SA, Gabrys D, Venkatraman ES, Burman CM, Leibel SA, Ling CC. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54 (2): 329-39. doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02929-2.