

ВЛИЯНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ В МИШЕНИ НА ЗНАЧЕНИЯ ИНТЕГРАЛЬНЫХ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ НА БАЗЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГИСТОГРАММ ДОЗА–ОБЪЕМ

Е.С. Сухих^{1,2}, Я.Н. Сутыгина^{1,3}, Е.А. Селихова¹, Л.Г. Сухих¹,
В.В. Розанов⁴, В.В. Верхотурова¹

¹ Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Томск

² Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

³ Томский областной онкологический диспансер, Томск

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Цель: Исследование влияния распределения поглощенной дозы в объеме опухоли на значения интегральных радиобиологических критериев, таких как вероятность локального контроля опухоли (ТСП) и вероятность осложнений для здоровых тканей (NTСП), на базе синтетических гистограмм доза–объем (ГДО), что позволяет оценить эффективность лечения и вероятность осложнений со стороны здоровых органов и тканей.

Материал и методы: Синтетические гистограммы доза–объем использованы для анализа зависимости величины эквивалентной равномерной дозы (EUD) от значений параметров модели Нимирко и распределения поглощенной дозы как для опухоли, так и для критических органов. Расчет проводился в программе Wolfram Mathematica на основании алгоритма, где для заданных значений поглощенной дозы и параметра, определяющих ширину распределения, рассчитывался массив значений поглощенной дозы на долю объема облучения с шагом по поглощенной дозе. Полученный массив дифференцировался для получения дифференциальной ГДО. Значения EUD получены из расчета по нормированным дифференциальным ГДО.

Результаты: В ходе анализа зависимости величины EUD от значений параметра a , определяющего степень нелинейности сложения поглощенных доз в субобъемах облучения и от распределения поглощенной дозы, было выявлено следующее: для критических органов при больших значениях параметра a существенную роль начинают играть высокие и средние значения поглощенной дозы, а для опухоли при малых значениях параметра a главную роль играет минимальное значение поглощенной дозы. Таким образом, для опухоли значение параметра a должно быть отрицательным, а для критических органов – положительным, и должно специально определяться для конкретных структур.

Заключение: Для повышения прогнозирования эффекта ЛТ по модели ТСП/NTСП Нимирко необходимо адекватное определение параметра a , значение которого возможно определить только из распределений поглощенной дозы по объему анатомической структуры в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: лучевая терапия, вероятность локального контроля опухоли, вероятность осложнений для нормальных тканей, гистограмма доза–объем

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-99-3-5-10

Введение

Основной задачей лучевой терапии (ЛТ) является максимальное поражение всего объема опухоли при минимально возможном риске осложнений в критических органах. Для определения оптимальных дозиметрических планов облучения используются, как правило, дозиметрические характеристики, такие как конформность и равномерность распределения поглощенной дозы по объемам опухоли и критических органов. Однако для более эффективной оптимизации курса ЛТ необходимо учитывать не только критерии, основанные на распределении поглощенной дозы, но и ожидаемые радиобиологические последствия в зависимости от особенностей ткани и режима фракционирования. Реализовать оценку эффективности ЛТ возможно с помощью интегральных радиобиологических критериев, таких как вероятность локального контроля над опухолью (*TCP* – Tumor Control Probability) и вероятность возникновения осложнений в нормальных тканях (*NTCP* – Normal Tissue Complication Probability) [1].

На сегодняшний день широкую популярность получила модель *TCP/NTCP* Нимирко, в которой вместо пуассоновского распределения используется логистическая сигмоида. В работах Нимирко [2–4] была предложена концепция эквивалентной равномерной дозы (*EUD* – Equivalent Uniform Dose), включающая обобщенную *EUD* (*gEUD*). Эта же концепция известна в России как модель “адекватной дозы”, представленная в работах Л.Я. Клеппера [5, 6] и Керим-Маркуса [7]. Концепция *EUD*, предложенная в 90-х и 2000-х годах, не предполагала существенного отличия разовых поглощенных доз облучения от стандартного значения 2 Гр и исходила из достаточно равномерного облучения объема опухоли. Для учета отличия разовых поглощенных доз от 2 Гр используется линейно-квадратичная модель (ЛКМ) гибели клеток.

Современные методики подведения поглощенной дозы, такие как лучевая терапия с модуляцией интенсивности излучения (ЛТМИ), позволяют разрабатывать в системах дозиметрического планирования сложные, неоднородные распределения поглощенной дозы внутри объема опухоли. Соответственно, разные дозиметрические планы лечения могут привести к тому, что распределения поглощенной дозы с одинаковой суммарной дозой за курс ЛТ будут иметь схожие показатели конформности для

объемов опухоли, но будут характеризоваться разными распределениями поглощенной дозы по объемам других анатомических структур, которые выражаются гистограммой дозой–объем (ГДО).

Данное исследование направлено на оценку влияния распределения поглощенной дозы в объеме опухоли и критических органов на значения интегральных радиобиологических критериев на базе синтетических ГДО. Это позволяет оценить влияние различных форм распределения поглощенной дозы на значения *TCP/NTCP*, оптимизировать курс ЛТ и оценить эффективность лечения.

Материал и методы

Модель *TCP/NTCP* Нимирко на базе логистической сигмоиды, определяется уравнением Хилла:

$$TCP / NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50} / TD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (1)$$

где TCD_{50} – доза при 50 % контроле опухоли, TD_{50} – толерантная доза для здоровой ткани при 50 % частоте осложнений на заданном временном промежутке, γ_{50} – параметр модели, специфичный для опухоли и здоровой ткани, *EUD* – эквивалентная однородная доза, рассчитываемая по формуле:

$$EUD = \left(\sum_i v_i \left(D_i \frac{\alpha / \beta + D_i / n_f}{\alpha / \beta + 2} \right)^a \right)^{1/a}, \quad (2)$$

где α – параметр модели, специфичный для опухоли или здоровой ткани, v_i – доля объема, облучаемая поглощенной дозой D_i ($\sum_i v_i = V$), α / β – радиобиологический параметр ЛКМ для опухоли или здоровой ткани, n_f – количество фракций.

Параметр a определяет степень нелинейности влияния величины объема, облученного различными поглощенными дозами, на итоговый результат значения *EUD*. Так как для опухолей критично недооблучение её объема, то величину параметра a выбирают отрицательной. Для критических структур большее значение имеет переоблучение, поэтому величину параметра a выбирают положительной. Следует отметить, что значения параметра a для раз-

личных опухолей в литературе практически не исследуются, в том числе при анализе клинических исследований. Для опухолей предстательной железы принимают, например, оценку $\alpha = -10$ [5, 6].

Основной переменной для этих моделей является величина эквивалентной однородной дозы (адекватной дозы) EUD , которая определяется из распределения поглощенной дозы по объёму облучаемой структуры. В практических случаях распределение поглощенной дозы по объёму структур представляется в виде кумулятивной и дифференциальной ГДО.

Для анализа зависимости величины EUD от значений её параметров и распределения поглощенной дозы по объёму облучаемой структуры рассмотрим теоретически возможные синтетические ГДО. Для создания синтетических ГДО была использована следующая функция, выражающую долю объема в процентах (кумулятивная ГДО):

$$V(D, \bar{D}, \sigma) = 50(1 + \operatorname{erf}(\frac{D - \bar{D}}{\sigma})), \quad (3)$$

где D – поглощенная доза, \bar{D} – средняя поглощенная доза в распределении, σ – параметр, определяющий ширину распределения, $\operatorname{erf}(z)$ – интеграл ошибок:

$$\operatorname{erf}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^z e^{-t^2} dt. \quad (4)$$

Для оценки качества созданного дозиметрического плана использовалась формула (2) для определения EUD . Варьируя параметрами, входящими в формулу (3), возможно получение ГДО для разных значений суммарной поглощенной дозы, а также разной степени “ступенчатости” функции. Очевидно, что при дозиметрическом планировании ЛТ медицинский физик стремится к получению максимально однородного распределения поглощенной дозы по объёму опухоли, поэтому желательно, чтобы $\sigma \rightarrow 0$.

Из формулы (3) видно, что при увеличении значения σ кривые ГДО будут более размытыми. Однако они всегда остаются симметричными относительно значения средней поглощенной дозы, что является допущением данной модели. На практике кривые ГДО не являются симметричными.

Для расчета значений EUD с использованием формулы (2) синтетические ГДО, получаемые на основе формулы (3), были продиффе-

ренцированы. Значения дифференциальных ГДО, рассчитанные с шагом по поглощенной дозе 0,5 Гр, подставлялись в формулу (2), после чего рассчитывалось значение EUD .

Результаты

Вначале рассмотрим влияние степени “ступенчатости” кумулятивной ГДО на получаемые значения EUD в зависимости от параметра α .

При использовании разработанного алгоритма был построен набор из десяти синтетических ГДО, для которых показатели доз-объемного покрытия выглядели как 90%V–90%D, 91%V–91%D и т.д. до 99%V–99%D. Для всех ГДО $\bar{D} = 70$ Гр, а значение параметра σ_i определялось из решения уравнений вида:

$$V\left(\frac{q_i \bar{D}}{100}, \bar{D}, \sigma_i\right) = q_i, \quad (5)$$

где $q = \{90, 91, \dots, 99\}$. Набор ГДО, определенных из решения уравнения (3), показан на рис. 1.

Для каждой ГДО из набора, показанного на рис. 1, была рассчитана зависимость $EUD = f(\alpha)$ в диапазоне значений $\alpha \in [-100, 0]$. Получившиеся кривые приведены на рис. 2.

Из рис. 2 видно, что с увеличением параметра нелинейности $|\alpha|$ существенно снижается отношение EUD / \bar{D} , особенно для случаев малых уровней покрытия объема опухоли поглощенной дозой. При этом для нулевого значения $|\alpha| = 0$ по определению $EUD / \bar{D} = 100\%$. В случае абсолютно идеальных покрытий (100%V–100%D) значение EUD будет равно \bar{D} вне зависимости от параметра α .

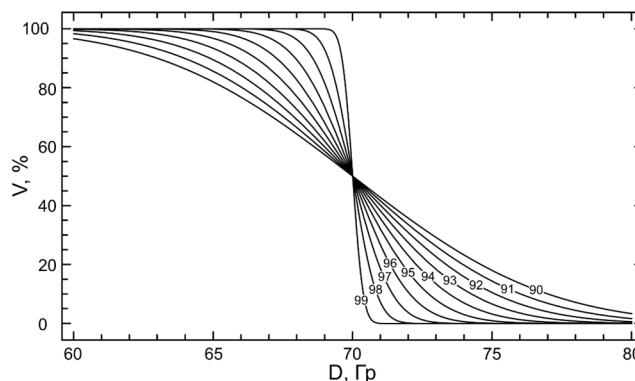


Рис. 1. Набор синтетических ГДО для $\bar{D} = 70$ Гр

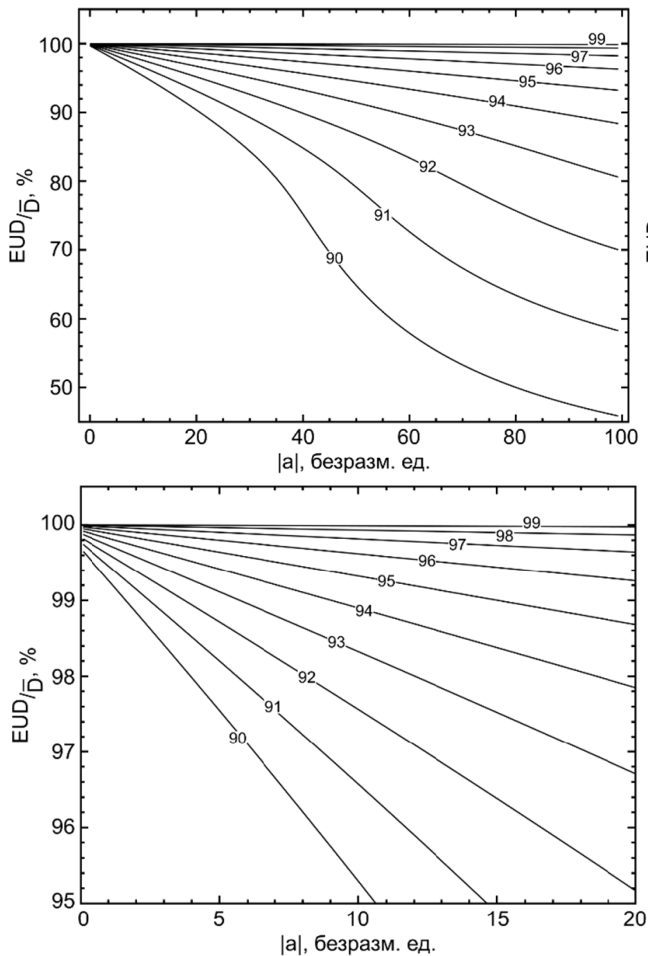


Рис. 2. Зависимость значений $EUD=f(a)$ при $a \in [-100, 0)$ для набора синтетических ГДО для $\bar{D} = 70$ Гр, б – увеличенный фрагмент рисунка

В настоящий момент литературные данные по значению параметра a для различного типа опухолей отсутствуют, имеются только предположения, что значение в области $a = -10$ является возможным приближением [5, 6]. Таким образом, необходимо проводить клинические исследования, направленные на изучение влияния степени покрытия поглощенной дозой объема опухоли на результативность лучевого лечения, т.е. анализировать зависимость экспериментально полученной вероятности успешного лечения от величины дозы EUD , полученной, как минимум, при дозиметрическом планировании облучения, а не только от величин суммарной и разовой дозы за курс ЛТ.

Пока отсутствуют точные данные о значениях параметра a для различного типа опухолей, представляется целесообразным проводить консервативную оценку, т.е. брать

значение параметра $|a|$ максимальным. Особенно это важно для опухолей, у которых значение TCD_{50} близко к значению суммарной дозы, например, опухолей области головы–шеи, для которых $TCD_{50} \approx 70$ Гр [8]. Для этих опухолей зависимость TCP от EUD имеет очень крутой характер, поэтому минимальные недооблучения может привести к неудаче в лечении [9]. В таких случаях представляется целесообразным принимать значение параметра $|a| \geq 100$, чтобы стремиться к максимальному покрытию объема опухоли поглощенной дозой.

Использование моделей $NTCP$ для оценки уровня лучевых осложнений критических органов сталкивается с дополнительными сложностями при пересчете неравномерных распределений поглощенной дозы. В зависимости от архитектуры органа (параллельная и последовательная) следует определить цель – строгое ограничение максимальной поглощенной дозы или ограничение средней поглощенной дозы. В модели перехода от ГДО к эквивалентной однородной (адекватной) дозе приоритет определяется значением параметра $a > 0$.

На рис. 3 представлен набор синтетических ГДО при расчете зависимости $EUD=f(a)$ в диапазоне значений $a \in (0, 50]$. Из рис. 3 видно, что при больших значениях параметра a существенную роль начинают играть большие значения поглощенной дозы в распределении (горячие пятна), из-за чего происходит существенное увеличение значения EUD . При малых значениях параметра a главную роль играет среднее значение поглощенной дозы в объеме, значение EUD близко к нему. Поэтому в зависимости от архитектуры критического органа необходимо подбирать адекватное значение параметра a .

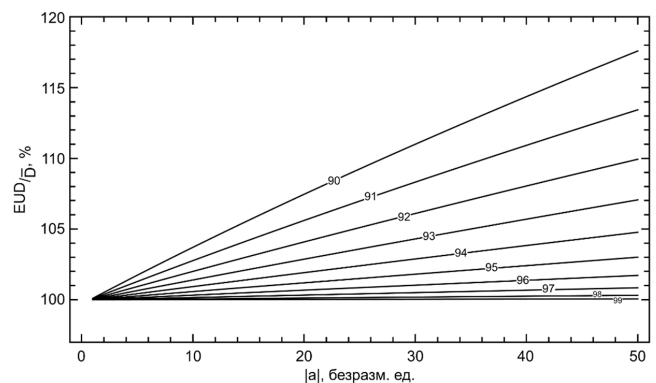


Рис. 3. Зависимость значений $EUD=f(a)$ при $a \in (0, 50]$ для набора синтетических ГДО для $\bar{D} = 70$ Гр

Заключение

Для детального изучения зависимости значений *EUD* от параметров модели *TCP/NTCP* Нимирко был разработан метод расчета модельных синтетических ГДО. Проведенный анализ показал, что ключевым параметром в модели *TCP/NTCP* Нимирко является параметр *a*, который определяет степень нелинейности сложения поглощенных доз в субобъемах облучения. Для критических органов при больших значениях параметра *a* существенную роль начинают играть высокие и средние значения поглощенной дозы, а для опухоли при малых значениях параметра *a* главную роль играет минимальное значение поглощенной дозы. Таким образом, для опухоли значение параметра *a* должно быть отрицательным, а для критических органов – положительным. Также значение этого параметра должно специально определяться для конкретных структур исходя из того, насколько критично недооблучение или переоблучение.

Большинство данных о лучевых повреждениях критических органов было получено при использовании конвенциональных способов подведения поглощенной дозы, при которых наблюдались высокие значения лучевых нагрузок, в отличие от современных высоконформных технологий ЛТМИ. Это позволяет расширить диапазон варьирования режимов фракционирования и значений терапевтических суммарных поглощенных за курс ЛТ. Для повышения предсказательности эффекта ЛТ по модели *TCP/NTCP* Нимирко необходимо адекватное определение параметра *a*, значение которого возможно определить только из распределений поглощенной дозы по объему анатомической структуры в рамках клинических исследований.

Список литературы

1. The use and QA of biologically related models for treatment planning. Report of AAPM Task Group 166 of the Therapy Physics Committee. 2012.
2. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997; 24(1): 103-10. DOI: 10.1118/1.598063. PMID: 9029544.
3. Niemierko A. A unified model of tissue response to radiation. In: Proceedings of the 41th AAPM annual meeting; 1999. Nashville, Tennessee: Med Phys. 1999;1100.
4. Gay H A, Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Med Phys.* 2007; 23 (3-4): 115-25. DOI: 10.1016/j.ejmp.2007.07.001. PMID: 17825595.
5. Клеппер Л Я. Метод расчета вероятности лучевых осложнений в органах и тканях как функции от объемов облучения и схем фракционирования дозы. *Медицинская техника.* 1997; 2: 24-7. [Klepper LYa. Method for calculating the probability of radiation complications in organs and tissues as a function of irradiation volumes and dose fractionation schemes. *Medical Technology.* 1997; 2: 24-7. (In Russian)].
6. Клеппер Л Я. Оценка доз неоднородного облучения нормальных и опухолевых тканей в лучевой терапии злокачественных опухолей. *Медицинская физика.* 2009; (2): 18-24. [Klepper L Ya. Evaluation of doses of heterogeneous irradiation of normal and tumor tissues in radiation therapy of malignant tumors. *Medical Physics.* 2009; (2):18-24. (In Russian)].
7. Кеирим-Маркус И Б. Эквидозиметрия. Атомиздат, 1980: 192. [Keirim-Marcus I B. Equidosemetry. *Atomizdat,* 1980;192. (In Russian)].
8. Sukhikh E S, Sukhikh L G, Sutygina Ya N, Verkhoturova V V, Sagov I R, Rozanov V V. Estimation of treatment efficiency of head-and-neck cancer based on tumour control probability model. *South Florida Journal of Development.* 2023; 4(1): 248-63. <https://doi.org/10.46932/sfjdv4n1-018>.
9. Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 1989; 16(3): 831-43.

INFLUENCE OF DOSE DISTRIBUTION IN THE TARGET ON THE VALUES OF INTEGRAL RADIOBIOLOGICAL CRITERIA BASED ON SYNTHETIC DOSE-VOLUME HISTOGRAMS

E.S. Sukhikh^{1,2}, Ya.N. Sutygina^{1,3}, E.A. Selikhova¹, L.G. Sukhikh¹, V.V. Rozanov⁴, V.V. Verkhoturova¹

¹ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

² Tomsk Research Institute for Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk

³ Tomsk Regional Oncology Centre, Tomsk

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Purpose: To investigate the influence of absorbed dose distribution in the tumor volume on the values of integral radiobiological criteria, such as the probability of local tumor control (Tumor Control Probability, TCP) and normal tissue complication probability (NTCP), based on synthetic dose-volume histograms (DVH), which enables to assess the treatment effectiveness and probability of complications from healthy organs and tissues.

Material and methods: Synthetic dose-volume histograms were considered theoretically possible to analyze the dependence of equivalent uniform dose (EUD) on values of Nimirko model parameters and absorbed dose distribution for both tumor and critical organs. The calculation was carried out in Wolfram Mathematica program based on the algorithm, where an array of absorbed dose values per fraction of irradiation volume with step by absorbed dose was calculated for the given values of absorbed dose and the parameter determining the width of distribution. The resulting array was differentiated to obtain the differential DVH. The EUD values were obtained from the normalized differential DVHs.

Results: During analysis of EUD value dependence on parameter α values determining degree of non-linearity of absorbed dose summation in sub-volumes of irradiation and on absorbed dose distribution the following was revealed: for critical organs at high values of parameter α the essential role belongs to high and average values of absorbed dose, and for tumors at low values of parameter α the main role belongs to the minimum value of absorbed dose. Thus, the value of parameter α should be negative for a tumor, and positive for critical organs, and should be specifically defined for specific structures.

Conclusion: To improve the predictive value (prediction) of the effect of radiotherapy using the TCP/NTCP Nimirko model, an adequate definition of the parameter α , the value of which can only be determined from absorbed dose distributions over the volume of anatomical structures within clinical trials, is necessary.

Key words: radiation therapy, probability of local tumor control, probability of complications for normal tissues, dose-volume histogram

E-mail: eas76@tpu.ru