

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

На правах рукописи



Сухих Евгения Сергеевна

**Критерии радиобиологической оценки распределений поглощённой
дозы при ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов**

1.5.1. Радиобиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

доктора физико-математических наук

Научный консультант:

Розанов Владимир Викторович,
доктор биологических наук, доцент

Томск – 2024

Содержание

Введение	5
Глава 1. Физико-технические аспекты ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов.....	16
1.1 Современная фотонная дистанционная лучевая терапия	17
1.1.1 Линейный ускоритель электронов (ЛУЭ) «Elekta Synergy»	21
1.2 Инверсная оптимизация распределения поглощённой дозы в системах дозиметрического планирования при ротационном облучении с модуляцией флюенса фотонов.....	23
1.2.1 Система дозиметрического планирования (СДП) «Монасо».....	33
1.2.2 Функции оптимизации распределения поглощенной дозы СДП «Монасо»	39
1.3 Дозиметрический контроль распределений поглощенной дозы в среде при модуляции флюенса фотонов.....	47
1.3.1 Дозиметрическое оборудование для проверки планов ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов.....	55
1.4 Вопросы, возникающие при реализации высокотехнологичной дистанционной фотонной лучевой терапии	59
Глава 2. Математические модели радиобиологических процессов при лучевой терапии и радиобиологические критерии	66
2.1 Ограничения применимости стандартных оценок эквивалентности курсов лучевой терапии	67
2.2 Модели, описывающие вероятность установления контроля над ростом опухоли ...	72
2.3 Модели, описывающие вероятность развития пострadiационных осложнений в здоровых тканях.....	76
2.4 Сравнительный анализ различных моделей радиобиологических критериев	80
2.5 Моделирование влияния распределения поглощенной дозы в объеме анатомической структуры на значения радиобиологических критериев на базе «синтетических» доз-объемных гистограмм	83
Глава 3. Определение значений параметров моделей радиобиологических критериев и их неопределенностей на базе численного моделирования	96
3.1 Стратегии назначения курса лучевой терапии для различных локализаций	97

3.2	Методика численного моделирования и верификации параметров радиобиологических критериев	101
3.3	Определение значений параметров модели радиобиологического критерия для опухоли с низким значением α/β	104
3.4	Определение значений параметров модели радиобиологического критерия для опухоли с высоким значением α/β	116
Глава 4. Определение эффективного курса ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе радиобиологических критериев для облучения единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования		
4.1	Методика определения эффективного курса лучевой терапии на базе радиобиологических критериев <i>TCP/NTCP</i> с учетом распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур и неопределенностей значений радиобиологических параметров.....	126
4.2	Моделирование функций оптимизации СДП «Мопасо» и параметров ЛУЭ «Elekta Synergy» с модуляцией флюенса фотонного излучения при ротационном облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования	129
4.2.1	Определение набора и значений параметров функций оптимизации СДП «Мопасо».....	132
4.2.2	Определение параметров ЛУЭ «Elekta Synergy»	138
4.3	Определение эффективного курса крупного гипофракционирования при облучении единичной мишени на основе радиобиологических критериев	142
4.4	Применение радиобиологических критериев для оценки дозиметрической проверки рассчитанных планов облучения единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования.....	149
Глава 5. Определение эффективного курса ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе радиобиологических критериев для одновременного облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами		
5.1	Моделирование функций оптимизации СДП «Мопасо» и параметров ЛУЭ «Elekta Synergy» при ротационной модуляции флюенса фотонного излучения для одновременного облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами.....	160

5.1.1	Определение набора и значений параметров функций оптимизации СДП «Мопасо»	163
5.1.2	Определение параметров ЛУЭ «Elekta Synergy»	167
5.2	Моделирование радиобиологических критериев при одновременном облучении двойных мишеней разными по величине поглощенными дозами	170
5.2.1	Одновременное облучение двух мишеней в органах области головы и шеи	171
5.2.2	Одновременное облучение двух мишеней в органах малого таза	180
5.3	Моделирование радиобиологических критериев при одновременном облучении трех мишеней разными по величине поглощенными дозами	188
5.3.1	Одновременное облучение трех мишеней в органах малого таза при низком значении α/β для опухоли	188
5.3.2	Одновременное облучение трех мишеней в органах малого таза при высоком значении α/β для опухоли	197
	Заключение	208
	Выводы	210
	Список обозначений и сокращений	214
	Список литературы	216
	Приложение 1	246
	Приложение 2	248
	Приложение 3	255
	Приложение 4	261
	Приложение 5	264

Введение

Борьба с онкологическими заболеваниями является одним из приоритетов развития медицинской помощи в Российской Федерации. За 2022 год было впервые выявлено более 624 тысяч случаев, что на 7,6% больше, чем в 2021 году [1]. Среднегодовые темпы прироста контингента больных за последние 10 лет составляли более 2,5% ежегодно [1]. Несмотря на то, что смертность от злокачественных новообразований по мировому стандарту за 10 лет снижается ежегодно на 1,6% [2], однако в среднем, занимают второе место в структуре смертности населения России, которые приводят к 16,5% смертей трудоспособного населения в возрасте до 60 лет [2].

За последние 10-15 лет многие федеральные и региональные медицинские центры были оснащены современным оборудованием, позволяющим проводить эффективную диагностику и лечение, что в статистических отчетах выражается в форме повышения заболеваемости, которую нельзя отличить от повышения выявляемости, и снижения смертности. Однако, цели по снижению смертности на 15% и выявлению до 70% опухолей на ранних стадиях, поставленные в 2012 году, не достигнуты. Поэтому в Федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019-2024 гг. предусмотрены около 150 млрд руб., которые направляются на развитие материально-технической базы.

Современная лучевая терапия, опираясь на комплексные программные и аппаратные решения, являющиеся одними из самых технически сложных в медицине, обеспечивает эффективное лечение пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями свыше 70 различных локализаций, а также ряда неопухолевых заболеваний [2]. Наибольшую популярность в мировой медицинской практике и широкое внедрение на региональном уровне в России получила дистанционная лучевая терапия с использованием фотонных пучков МэВ-ных энергий, генерируемых линейными ускорителями электронов [3–5], несмотря на то, что пучки протонов, ионов, а также облучение пучками быстрых нейтронов имеют ряд преимуществ с точки зрения терапевтических эффектов.

В течение 90-х годов XX века развитие технологий производства многолепестковых (или многолистных) коллиматоров с толщиной лепестка на уровне изоцентра от 2,5 до 10 мм, позволило массово внедрить в мировую клиническую практику трехмерную конформную фотонную ЛТ (3DCRT – 3D Conformal Radiotherapy) [6–9]. При 3DCRT конформность распределения поглощенной дозы по объему опухоли достигается путём согласования конфигурации поперечной проекции поля облучения с поперечной формой опухоли с помощью лепестков при каждом направлении пучка [10,11]. Как правило, поперечные профили таких полей облучения имеют равномерное распределение флюенса

фотонов. Однако, такого подхода бывает недостаточно для создания таких градиентов поглощенной дозы на границах опухолевой и здоровой ткани, которые бы позволили соблюсти требования по допустимым уровням лучевых нагрузок на здоровые ткани органов.

Дальнейшее развитие радиотерапевтической техники и технологий подведения поглощенной дозы привело к появлению высокоточной или высокоградиентной лучевой терапии на основе модуляции интенсивности ионизирующего излучения (ЛТМИ), в частности флюенса фотонов. Благодаря тому, что лепестки¹ многолепестковых коллиматоров могут двигаться независимо друг от друга, стало возможным менять флюенс фотонов в поперечном сечении поля облучения путём разбиения его на малые сегменты. И в результате многопольного облучения (или ротационного) с неравномерными поперечными профилями распределения поглощенной дозы с каждого поля, можно создавать такое суммарное (или объемное) дозовое распределение, которое будет максимально конформным форме объема опухоли с высоким градиентом за его пределами [4,7,12–14].

Для расчёта распределения поглощенной дозы в опухоли (рассматривается как «мишень» облучения) при реализации ЛТМИ используются мощные компьютерные программы и алгоритмы (т.н. «системы дозиметрического планирования»), основанные на методах «обратного или инверсного дозиметрического планирования облучения» [15–24]. В отличие от «прямого планирования», свойственного для 3DCRT, «обратное планирование» начинается с описания характеристик желаемого распределения поглощенной дозы по объемам опухоли и здоровых тканей. Методы инверсного дозиметрического планирования облучения итеративно решают обратные математические задачи, для поиска оптимальных параметров пучка и распределения флюенса фотонов. Такие алгоритмы, как правило, базируются на вероятностных методах Монте-Карло для расчета переноса ионизирующего излучения через вещество [15,22–25]. Рассчитанные распределения поглощенной дозы в гетерогенной среде должны обязательно проходить тщательную дозиметрическую проверку на воспроизводимость линейным ускорителем электронов.

Биологические последствия облучения, исторически, определялись опытным путем на базе популяционных исследований и оценивались по средней величине дозы ионизирующего излучения, поглощенной опухолью и окружающими здоровыми тканями, с учетом общего времени лечения, режима фракционирования и т.д. [26,27] Также, было

¹ В работе [360] авторы предлагают использовать термины «лист» или «пластина», но мы склонны использовать устоявшийся, хотя и не совсем точный жаргонизм «лепестки».

отмечено [20], что существует корреляция между дозиметрическими параметрами плана облучения и реакцией определенного типа здоровой и опухолевой ткани, которая в свою очередь зависит от методики лечения и технологии подведения поглощенной дозы (3DCRT и ЛТМИ) [28]. Однако, для повышения точности оценки ожидаемой вероятности повреждения опухолевой и здоровой ткани могут потребоваться несколько дозиметрических критериев. По этой причине, в мировой практике рассматриваются подходы по замене дозиметрических критериев оценки на биологические критерии, с помощью которых возможно объединить различные дозиметрические критерии и свести их к единой оценке биологического результата, т.е. точнее отразить достижение клинических целей лучевой терапии.

В качестве радиобиологических критериев для оценки радиационных эффектов могут использоваться показатели вероятности контроля над ростом опухоли (*TCP* – Tumor Control Probability)², которые связывают радиационную чувствительность с частотой излечения опухолей [10,20,26] и вероятности пострadiационных повреждений здоровых тканей, окружающих эту опухоль (*NTCP* – Normal Tissue Complication Probability)³ в попытке количественно оценить зависимость допустимой величины поглощенной дозы, приводящей к радиационному повреждению, от размера облученной области и архитектуры строения ткани.

Поскольку при 3DCRT и, особенно, при ЛТМИ объемы опухоли и здоровой ткани органов редко облучаются равномерно, были разработаны алгоритмы преобразования неравномерного распределения поглощенной дозы в равномерное, которое эквивалентно ему по биологическому эффекту. Например, концепция эквивалентной равномерной дозы «*EUD*», предложенная А. Нимирко [29–31], и концепция «адекватной дозы» И.Б. Кеирим-Маркуса и Л.Я. Клеппера [32–34] преобразуют такие неравномерные распределения на основе нелинейного сложения поглощенных доз в субобъемах и линейно-квадратичной модели гибели клеток. А учитывая что, для оценки качества конкретного дозиметрического

² Анализ критерия *TCP* основан на популяционных исследованиях при заданных режимах лечения и величине суммарных поглощенных доз для определенной стадии заболевания конкретной локализации и при определенном сроке наблюдения (как правило, оценка проводится при пятилетнем наблюдении), который говорит об успехе (отсутствии опухолевых клеток в объеме ткани, подвергшая облучению), т.е. вероятность близка к 100%, или неудаче исхода лечения (продолженный рост злокачественного роста). Способы оценки динамики злокачественного процесса: 1) при неинвазивным способом с помощью томографических изображений (рентгеновских, магниторезонансных и т.д.) оцениваются изменение объема опухоли (уменьшение – это положительная динамика) и значения физической и биологической плотности исследуемой ткани, 2) при биохимическом анализе крови определяются различные маркеры или уровень ПСА, 3) при инвазивном способе, т.е. биопсии, проводится гистология, цитология, диагностируются морфологические признаки, значения по шкале Глисона, определяется степень дифференцировки клеток и т.д., последний способ используется реже.

³ Анализ критерия *NTCP* основывается на популяционных исследованиях для конкретной ткани или органа, который говорит о вероятности получения определенной степени пострadiационного повреждения здоровой ткани, повлекший за собой нарушения в нормальном функционировании данного органа в зависимости от величины поглощенной дозы и его объема облучения.

плана традиционные дозиметрические критерии не всегда могут быть информативны, то необходим переход к критериям «EUD» и TSP/NTSP [35–43], в то же время для оценки ожидаемых последствий лечения необходимы точные модели TSP/NTSP, значения радиобиологических параметров и их неопределенности [36,42].

Действующие медицинские стандарты и рекомендации по реализации дистанционной лучевой терапии фотонными пучками, в основном, сформированы по результатам применения стандартных схем облучения⁴ при использовании устаревших технологий⁵, когда величина суммарной поглощенной дозы и режим фракционирования регулировались, в первую очередь, допустимой вероятностью пострadiационных повреждений окружающих здоровых тканей и органов [27,44]. Например, при величине суммарной поглощенной дозы, равной 54 Гр, на здоровую ткань ствола головного мозга, ожидаемая вероятность постоянной краниальной нейропатии или некроза составляет 5%⁶.

Однако, с точки зрения радиобиологии для ряда опухолей необходимо подведение разовой поглощенной дозы более 2 Гр (2,5-4 Гр – умеренное гипofракционирование, 5-8 Гр – крупное гипofракционирование и вплоть до 10-20 Гр при радиохирургических процедурах) [13,27,35–37][44] или при использовании контактной лучевой терапии (брахитерапии⁷) при 5-15 Гр за сеанс [45]). Также увеличение суммарной поглощенной дозы и/или снижение общей продолжительности курса лучевой терапии может повысить эффективность радиационного облучения из-за снижения репопуляции⁸.

С помощью технологии ЛТМИ стало возможным не только повышать величины разовых и суммарных поглощённых доз без ущерба для окружающих здоровых тканей⁹, но и одновременно облучать несколько объемов со злокачественным ростом, которым

⁴ Суммарная поглощённая доза подводится за несколько сеансов (или фракций) по 2 Гр (разовая поглощенная доза) пять раз в неделю на протяжении 5-7 недель.

⁵ В ранних технологиях облучению подвергались большие объемы здоровой ткани, окружающие опухоль, что приводило к существенным пострadiационным осложнениям, приводящим к нарушениям в функционировании здоровых органов.

⁶ Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC). Review on the tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., Vol.76, No3, Supplement, pp. S1-S120, 2010. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (Проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей / Пер. с англ.; под об. ред. проф., д-ра мед. наук С.И. Ткачева. 250 стр. 2015 г.

⁷ Контактная лучевая терапия (брахитерапия) – широко распространенный вид лучевой терапии и входит в «золотой стандарт» при лечении гинекологических злокачественных заболеваний и ряда других. Неравномерность в распределении поглощенной дозы по объему облучения может варьироваться от 90 % до 300 % относительно величины суммарной поглощенной дозы.

⁸ Репопуляция опухоли приводит к потере эффективности лучевой терапии из-за ускоренного увеличения клоногенных клеток после нескольких сеансов лучевой терапии. Это показывает, что срок лечения следует уменьшать. Механизм репопуляции может иллюстрироваться отрицательным действием на выживаемость более длительных курсов облучения. Исследования группы RTOG показали, что, например, для опухолей легкого 2-летняя выживаемость снизилась с 33 % до 14 %, если сроки лечения были увеличены больше, чем на 5 дней (Лучевая терапия при раке легкого. Онкология. (Москва, 2003) Михина З. П.)

⁹ В зависимости от морфологических характеристик и степени радиочувствительности определенных типов тканей.

требуются разные по величине разовые и суммарные поглощенные дозы за один курс лучевой терапии [46–48]. Такая методика в зарубежной литературе получила название «Simultaneous Integrated Boost» (SIB). В настоящее время подобный способ лечения не стандартизирован для практического применения, и для его внедрения стоит задача разработки физико-биологического подхода для определения эффективных режимов облучения, позволяющий также индивидуально предсказывать результат терапии.

Таким образом, наличие высокотехнологичного оборудования мирового уровня, которое в настоящее время доступно во многих региональных онкологических центрах, расширяет поиск персонализированных стратегий повышения эффективности лучевой терапии при использовании численного математического моделирования ожидаемых радиационных эффектов с учетом радиобиологических параметров и их неопределённостей для различных типов ткани, а также технических возможностей конкретного комплекса лучевой терапии и индивидуальных анатомических особенностей каждого пациента.

Цель настоящей работы заключается в обосновании выбора и применения критериев радиобиологической оценки распределений поглощённой дозы для повышения эффективности ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Проанализировать технологическое состояние современной дистанционной фотонной лучевой терапии и выделить основные преимущества и вопросы, возникающие при ее реализации.
2. Провести анализ математических моделей, описывающих радиобиологические процессы при лучевой терапии, определить необходимый набор радиобиологических параметров, характеризующие радиационный эффект.
3. Разработать методику численного моделирования значений радиобиологического критерия, оценивающего вероятность контроля над ростом опухоли с учетом значений и неопределенностей входящих в него радиобиологических параметров, а также определить значения этих радиобиологических параметров на базе опубликованных клинических исследований.
4. Разработать методику определения уровня эффективности курса лучевой терапии на базе радиобиологических критериев $TCP/NTCP$ с учетом распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур¹⁰ и неопределенностей значений радиобиологических параметров определенного типа тканей.

¹⁰ В качестве анатомической структуры обозначаются объемы ткани со злокачественным ростом с выделенными границами и объемы окружающей здоровой ткани или органов.

5. Разработать и апробировать шаблоны дозиметрических планов ротационного облучения с модуляцией флюенса фотонов для единичной мишени (опухоли) в режиме крупного гипофракционирования и множественных мишеней (опухолей) при одновременном подведении разных по величине суммарных и разовых поглощенных доз в режиме умеренного гипофракционирования.
6. Определить эффективные режимы облучения на основе радиобиологических критериев (*TCP/NTCP*) при различных радиобиологических параметрах опухолей и здоровой ткани, апробировать на клинических данных при облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования и множественных мишеней с одновременным подведением разных по величине суммарных и разовых поглощенных доз в режиме умеренного гипофракционирования.

Методология исследования

Достижение поставленной цели и решение задач осуществлялось на базе Томского областного онкологического диспансера (ОГАУЗ «ТООД») и Томского политехнического университета в 2015-2023 гг. при поддержке Программы развития «Приоритет-2030».

Выполнен комплекс численных и лабораторных экспериментальных исследований потоков фотонного излучения для энергий 6 и 10 МэВ линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy». С помощью системы дозиметрического планирования «Monaco» (версии от 5.0 - 5.11) и цилиндрического дозиметрического фантома «ArcCHECK» совместно с программным продуктом «3DVH» исследовались распределения поглощенной дозы на модельных объектах. В качестве источника данных для исследования использовались обезличенные оконтуренные анатомические данные реальных пациентов со злокачественными заболеваниями различных локализаций (аденокарцинома предстательной железы, плоскоклеточный рак органов в области гинекологии и области головы и шеи) и стадий (от первой до четвертой).

Для определения радиобиологических параметров и их неопределенностей были проанализированы опубликованные клинические данные мировых исследований с общим количеством более 10 тысяч пациентов. На основании найденных параметров и их неопределенностей анализировались получаемые распределения поглощенной дозы и их зависимость от различных параметров линейного ускорителя электронов и системы дозиметрического планирования, а также программного кода, разработанного на базе пакета «Wolfram Mathematica» с помощью алгоритмов численного математического моделирования с использованием метода Монте-Карло.

Положения, выносимые на защиту:

1. Обоснованные радиобиологические критерии (вероятности установления контроля над ростом опухоли и вероятности развития пострadiационных осложнений со стороны здоровых тканей) позволяют на основе математической модели А. Нимирко определять эффективные стратегии лучевой терапии в широком диапазоне технико-дозиметрических характеристик плана облучения и радиобиологических свойств здоровой ткани и ткани со злокачественным ростом.
2. Предложенное использование функций системы дозиметрического планирования «Мопасо», которые оптимизируют распределение поглощенной дозы по объемам анатомических структур при модуляции флюенса фотонов, обеспечивает возможность в 1,5-2 раза снизить требуемый интегральный заряд пучка¹¹, сократить время облучения и время расчета, повысить качество воспроизведения дозиметрических планов облучения.
3. Одновременное подведение разных по величине разовых поглощенных доз к нескольким мишеням за равное количество сеансов (в зависимости от величины суммарной поглощенной дозы) в режиме умеренного гипофракционирования приводит к снижению на порядок ожидаемых пострadiационных повреждений окружающих здоровых тканей. Следствие этого является не только сокращение общего времени, но и повышение эффективности лечения для опухолей с высоким и низким значением радиочувствительности.
4. Для опухолей с высокой скоростью пролиферации и высоким показателем радиочувствительности ожидаемые значения радиобиологического критерия контроля над ростом опухоли более чувствительны к персонифицированному распределению поглощенной дозы, чем для опухоли с низким показателем радиочувствительности.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые:

1. Определена совокупность некоторых радиобиологических параметров (дозы излучения, обеспечивающие 50%-ую вероятность контроля над ростом опухоли и 50%-ую вероятность пострadiационных повреждений здоровых тканей, нормализованный градиент дозовой зависимости, параметр «нелинейного» сложения субобъемов облучаемой ткани при неравномерном распределении поглощенной дозы для получения

¹¹ Интегральный заряд пучка — сумма зарядов всех электронов в пучке, которое может быть выражено в виде мониторных единиц (МЕ) с определённой зависимостью. Для определения абсолютных значений поглощенной дозы, доставляемой пациенту в стандартных условиях терапевтического облучения, МЕ присваивается цена в единицах Грей (Гр) в стандартных условиях калибровки (100 МЕ=1 Гр).

определенного биологического эффекта), которые были получены теоретическим и эмпирическим способами, для описания радиационного эффекта лечения.

2. Анализ эмпирических математических моделей радиобиологических критериев показал совпадение в пределах двух процентов моделей для вероятности установления контроля над ростом опухоли Нимирко и WarkentinStavrev, и совпадение в пределах одного процента для вероятности развития пострadiационных осложнений со стороны здоровых тканей по моделям Lyman-Kutcher-Burman и Нимирко в клинически важном диапазоне.
3. На базе радиобиологических критериев проведено комплексное сравнение результатов расчета дозовых распределений в объемах анатомических структур с учетом реальных характеристик технической системы (линейный ускоритель электронов, системы дозиметрического планирования и дозиметрической проверки), которое показало преимущество использования функций системы дозиметрического планирования «Монасо», оптимизирующих распределение поглощенной дозы по объемам анатомических структур при модуляции флюенса фотонов, что обеспечивает возможность в 1,5-2 раза снизить требуемый интегральный заряд пучка, сократить время облучения и время расчета, повысить качество воспроизведения дозиметрических планов.
4. На основе численного моделирования и найденных значений основных радиобиологических параметров и их неопределенностей с использованием радиобиологических критериев:
 - для опухолей с низким значением радиочувствительности (аденокарцинома предстательной железы низкого и среднего рисков) теоретически определены эффективные режимы крупного гипофракционирования относительно стандартного режима лечения, которые подтверждаются результатами известных клинических исследований;
 - для опухолей с низким значением радиочувствительности (аденокарцинома предстательной железы высокого риска) теоретически определены эффективные режимы умеренного гипофракционирования при одновременном облучении двойных и тройных мишеней разными по величине разовыми и суммарными поглощенными дозами относительно последовательного облучения;
 - для опухолей с высоким значением радиочувствительности и скоростью пролиферации (опухоль органов в области головы-шеи и гинекологии) теоретически определены эффективные режимы умеренного гипофракционирования при

одновременном облучении двойных и тройных мишеней разными по величине поглощенными дозами относительно последовательного облучения.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

1. По результатам, полученным в настоящей работе, разработаны методические и технологические решения (шаблоны расчётов дозиметрических планов), позволяющие безопасно (после необходимой дозиметрической проверки) внедрить в повседневную клиническую практику дистанционную фотонную лучевую терапию с ротационной модуляцией флюенса фотонов в режимах крупного и умеренного гипофракционирования при одновременном облучении множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами. Разработаны методические рекомендации по обеспечению качества процедур лучевой терапии и работы линейных ускорителей электронов.
2. На основании проведенных исследований создана программа для ЭВМ «Калькулятор *TSP/NTSP*», оценивающая качество дозиметрического плана на основе радиобиологических критериев, которая передана для тестового использования в ряд лечебных учреждений.
3. По результатам данной работы разработаны веб-приложение и база данных радиобиологических параметров опухолей и здоровых тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии.
4. Результаты данной работы открывают перспективу для клинических исследований по поиску новых эффективных режимов облучения и стратегии назначения персонализированных курсов лучевой терапии для различных нозологий (аденокарцинома предстательной железы, плоскоклеточный рак органов в области гинекологии и области головы и шеи), позволяющих на порядок снижать ожидаемые пострadiационные повреждения окружающих здоровых тканей и органов.
5. Результаты исследований внедрены в образовательный процесс в Томском политехническом университете в программы подготовки магистрантов в области ядерной медицины и в программы повышения квалификации для действующих врачей и медицинских физиков в форме учебно-методических пособий и программ для ЭВМ.

Личный вклад автора

Автором проанализированы результаты исследований по основным мировым тенденциям в развитии лучевой терапии фотонными пучками, определены направления развития исследований, разработаны подходы к планированию ротационного облучения с модуляцией флюенса фотонов с учетом составления предписания к проведению лучевой

терапии для ряда локализаций отобранных пациентов. Лично автором проведены расчеты дозиметрических планов в системе дозиметрического планирования «Мопасо», разработаны и внедрены в практику подходы по дозиметрической проверке планов облучения и физико-математические методики по поиску эффективных стратегий облучения с учётом радиобиологических критериев, осуществлено руководство по обработке результатов исследований и написанию научных публикаций.

Степень достоверности и апробация работы

Для проведения исследования использовалось сертифицированное и поверенное оборудование и программно-аппаратные комплексы дозиметрического планирования и верификации лучевой терапии, используемом в радиотерапевтическом отделении Томского областного онкологического диспансера (ОГАУЗ «ТООД») с 2016 по 2020 гг. Численные расчеты и моделирование проводились в проверенных программных продуктах с использованием известных методик (моделирование методом Монте-Карло, аппроксимация данных методом наименьших квадратов, использование статистических методов анализа). Достоверность найденных радиобиологических параметров обеспечивается сравнением с результатами независимых клинических исследований с большим количеством пациентов.

Апробация результатов

Результаты работы были представлены в виде научных докладов на Международном форуме по онкологии и радиотерапии (2018, 2019, 2020, 2023, Москва, Россия); на Международном конгрессе «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (2018, 2019, 2020, 2021, 2023, 2024, Москва, Россия); на VII Троицкой конференции с международным участием (2020, Троицк, Россия); на Международном конгрессе Европейской ассоциации по ядерной медицине «Annual congress of European Association of Nuclear Medicine, EANM'18, EANM'20» (2018, Дюссельдорф, Германия; 2020, Вена, Австрия); на 14-ом Международном конгрессе по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии «14th ISRS Congress» (2019, Рио-де-Жанейро, Бразилия); на Международных научно-практических конференциях «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине» (2019, 2020, Томск, Россия); на Международной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии» (2017, Обнинск, Россия); на Международных конгрессах «Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов» (2018, 2019, 2020, Москва, Россия); на Всероссийских конгрессах молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (2018, 2019, 2020, Томск, Россия); на XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы

фундаментальной и клинической онкологии» (2017, Томск, Россия); на Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (2017, 2018, 2019, Томск, Россия); на научно-практической конференции «Роль современной лучевой терапии в лечении злокачественных новообразований» (2018, Томск, Россия); на XIII Международном симпозиуме «Radiation from relativistic electrons in periodical structures, RREPS-19» (2019, Белгород, Россия); на конгрессе Европейского сообщества по радиотерапии и онкологии «ESTRO 35 Congress» (2016, Турин, Италия); на Международной конференции и симпозиуме «International Conference on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research (RAD)» (2016, Ниш, Сербия); на Международной конференции «International Conference on Radiation Applications (RAP 2019)» (2019, Белград, Сербия); на четвертом Всероссийском съезде по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием, (2018, Санкт-Петербург, Россия); на Европейском конгрессе по медицинской физике «European Congress of Medical Physics» (2018, Копенгаген, Дания); на Симпозиумах по дозиметрии и гарантии качества в лучевой терапии «QA& Dosimetry Symposium (QADS Russia)» (2019, 2021, 2023, 2024, Москва, Россия); на Общероссийском научном вебинаре по медицинской физике (октябрь 2021, Москва, Россия); на второй международной конференции «Gynecology and Obstetrics and Women's Health» (ноябрь 28-30, 2022, Paris, France); на конференциях «Ломоносовские чтения» (2023, 2024, Москва, Россия).

Публикации

Результаты диссертации **отражены в 47 публикациях** [8, 49-94], из которых 22 статьи в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus [49–70], и 25 прочих рецензируемых работ [8,71–94].

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 285 страницах печатного текста и включает 80 рисунков и 64 таблицы. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения и приложений. Список литературы включает 360 наименований.

Глава 1. Физико-технические аспекты ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов

В последние десятилетия развитие технических средств и технологий фотонной дистанционной ЛТ (ДЛТ) было направлено на повышение конформности распределения поглощённой дозы ионизирующего излучения по объёму опухоли (объём с высокой концентрацией злокачественных клеток) и на снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани и органы. Формирование высоко-конформных распределений и значительное увеличение градиента поглощенной дозы между опухолью и здоровыми тканями стало возможным при модуляции флюенса фотонов. Применение ротационного облучения одновременно с модуляцией флюенса фотонного пучка позволяет сформировать максимально возможное конформное распределение поглощенной дозы и подвести его к объёму опухоли за достаточно короткое время [14]. Внедрение ЛТ с модуляцией флюенса фотонов (интенсивности излучения – ЛТМИ) привело к ужесточению требований по точности расчёта дозиметрического плана облучения и, следовательно, к усложнению процедур дозиметрической проверки этих планов [25,44,95–98].

В данной главе представлен аналитический обзор аппаратного и программного обеспечения современной фотонной ДЛТ на базе классических терапевтических линейных ускорителей электронов (ЛУЭ) для генерации тормозного и электронного излучения. Изложены особенности современных систем дозиметрического планирования (СДП) с инверсной оптимизацией распределения поглощенной дозы в гетерогенной среде при модуляции флюенса фотонов, а также описаны подходы к дозиметрическому контролю рассчитанных планов ротационного облучения. Обозначены вопросы и трудности, возникающие при реализации высокотехнологичной фотонной ДЛТ в клинической практике.

В связи с тем, что настоящая работа выполнена на базе конкретного набора терапевтического и дозиметрического оборудования, установленного в ОГАУЗ «ТООД»¹², в рамках данной главы рассмотрены: ЛУЭ «Elekta Synergy» и СДП «Монасо» (версии от 5.0 до 5.11.) компании «Elekta» [99], в качестве трехмерной системы дозиметрической проверки планов облучения использовались цилиндрический дозиметрический фантом «ArcCHECK» совместно с программными продуктами «SNC Patient» и «3DVH» компании «SunNuclear» [100].

¹² В рамках федеральных и региональных программ по борьбе с онкологическими заболеваниями схожий набор оборудования имеется практически во всех региональных центрах России. В столичных регионах доступно оборудование более высокого класса.

1.1 Современная фотонная дистанционная лучевая терапия

Реализация ДЛТ состоит из нескольких последовательных этапов подготовки, проведения сеансов облучения и анализа результатов [82,101].

В соответствии с установленным диагнозом при поступлении пациента в радиотерапевтическое отделение (РТО) определяется способ подведения и величина поглощенной суммарной дозы (СД), которая принимается за терапевтическую, а также режим фракционирования согласно утвержденным медицинским рекомендациям.

Далее пациенту проводится топометрическая подготовка на рентгеновском компьютерном томографе (КТ) с подобранным набором иммобилизующих устройств [8,102], обеспечивающих удобство и воспроизводимость положения пациента при проведении каждого сеанса облучения в рамках курса ЛТ.

Полученный при топометрической подготовке набор цифровых рентгеновских изображений КТ передается на станции оконтуривания или СДП, в которых выполняется реконструкция анатомии пациента. С помощью инструментов оконтуривания врач-радиотерапевт выделяет (очерчивает) границы анатомических структур, в качестве которых могут выступать как опухоль, так и здоровые ткани органов (критические органы).

Для улучшения визуализации мягких тканей и функциональных свойств процесса ЗНО рентгеновские КТ изображения могут совмещаться с магниторезонансными (МРТ), однофотонно-эмиссионными (ОФЭКТ) или позитрон-эмиссионными (ПЭТ) диагностическими томографическими изображениями.

Требования и рекомендации по определению границ объемов облучения при ЛТ стандартизированы Международной комиссией по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) № 50, 62, 83, 91: «видимый (пальпируемый) объем опухоли - Gross Tumor Volume (GTV); клинический объем опухоли – Clinical Tumor Volume (CTV); внутренний объем облучения – Internal Treatment Volume (ITV); планируемый объем облучения – Planning Treatment Volume (PTV)» [25,95,103,104]. Для определения границ последнего типа объема облучения учитываются точность укладки пациента от сеанса к сеансу, техники подведения поглощенной дозы или методики облучения, режим фракционирования.

После выделения клинически важных анатомических структур врач-радиотерапевт уточняет величину поглощенной СД и режим фракционирования для планируемого (-ых) объема (-ов) облучения за курс ЛТ, предполагая, что данная схема лечения приведет к максимально возможному положительному эффекту [26]. Назначение величины поглощенной СД и режима фракционирования для определенного типа опухоли выполняется с учетом усредненных значений радиобиологических параметров (детальное

описание их использования изложено в Главе 3) на базе линейно-квадратичной модели гибели клеток (описание особенностей и анализ данной модели представлены в Главе 2, раздел 2.1).

В то же время, выбор схемы курса ЛТ осуществляется с учетом толерантных уровней лучевых нагрузок на здоровые ткани органов в соответствии с международными рекомендациями QUANTEC [105] и RTOG [106]. Таким образом, врач-радиотерапевт должен подобрать оптимальный курс ЛТ с точки зрения положительного терапевтического эффекта при непревышении толерантных уровней по лучевым нагрузкам для определенных здоровых тканей (критические органы). Методика определения оптимального курса ЛТ и примеры компромисных решений для индивидуальных случаев описаны в Главах 4 и 5.

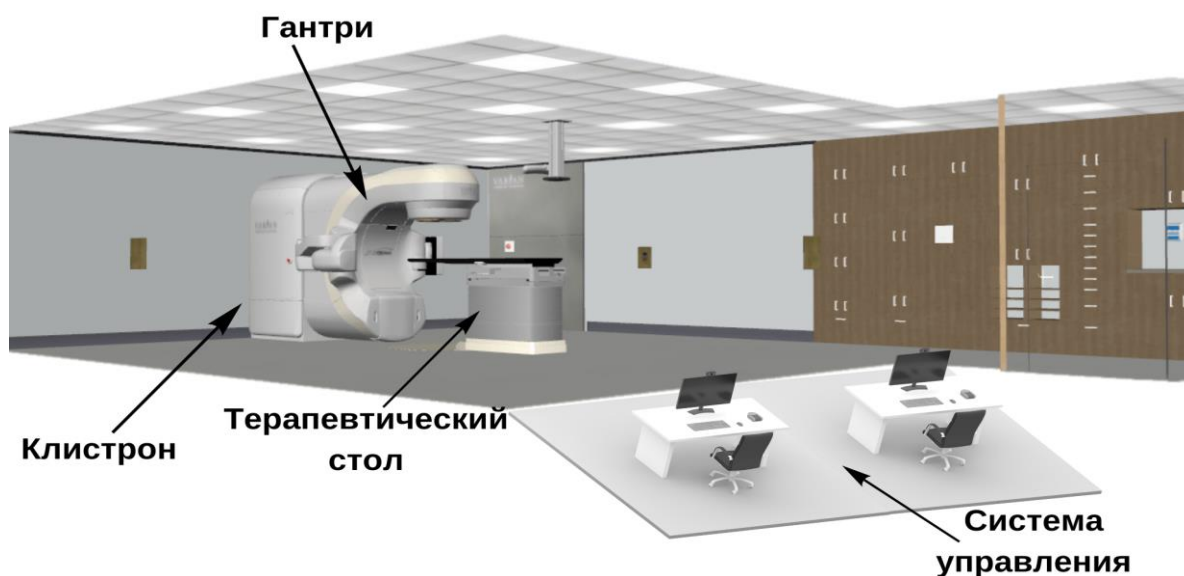
На следующем этапе медицинский физик создает индивидуальный(-ые) дозиметрический(-е) план(-ы) ЛТ для пациента в СДП. Дозиметрические планы представляют собой информацию о распределении поглощенной дозы в объемах анатомических структур [4,8,101] с учетом физико-технических характеристик терапевтического аппарата. Детальное описание процесса расчета и оптимизации распределения поглощенной дозы в гетерогенной среде изложено в разделе 1.2 данной главы.

Для реализации дозиметрических планов используются медицинские ЛУЭ. Современные медицинские ЛУЭ классического типа (С-образные ЛУЭ), генерирующие тормозное и электронное излучение, состоят из нескольких основных частей (см. Рисунок 1.1а): головная часть ЛУЭ, закрепленная на вращающейся части (гантри), станина (на которой крепится гантри), ускорительная система (клизотрон или магнетрон, модулятор и источник питания), устройства позиционирования и контроля положения пациента (лечебный стол, системы визуализации анатомии пациента и видеоконтроля), панель оператора управления (контрольная консоль) [3,5].

Терапевтические пучки фотонного излучения формируются в головной части ЛУЭ (см. Рисунок 1.1б), которая состоит из следующих компонентов: мишень для генерации тормозного излучения, сглаживающий фильтр, первичный коллиматор, ионизационная камера проходного типа, источник света для формирования светового поля, вторичный коллиматор (диафрагмы с независимым движением шторок), клиновидные фильтры, многолепестковый коллиматор (МЛК) [3,5,86]. Характеристики, количество и последовательность расположения компонентов головной части ЛУЭ могут меняться в зависимости от модели и производителя.

В ЛУЭ оси вращения головной части ЛУЭ, коллиматора и терапевтического стола пересекаются в одной точке пространства, называемой «изоцентром». Как правило,

изоцентр ЛУЭ совмещается с центром планируемого объема облучения. При множественном распространении ЗНО изоцентр ЛУЭ может располагаться между несколькими объемами, которые необходимо одновременно облучить.



(а)



(б)

Рисунок 1.1 - Основные компоненты ускорительного комплекса в клиническом применении (а) и схематическое изображение основных частей и компонентов головной части медицинского ЛУЭ (б)

Главной отличительной чертой современного ЛУЭ является наличие встроенного в его головную часть МЛК, который состоит из тонких пластин вольфрамового сплава (80-160 штук) с толщиной от 2,5 до 10 мм, каждая из которых управляется независимым моторизованным приводом. Развитие МЛК позволило массово внедрить трехмерную конформную фотонную ЛТ (3DCRT – 3D Conformal Radiotherapy), при которой происходит согласование геометрических форм поперечных сечений поля излучения и планируемого

объема облучения в плоскости, перпендикулярной оси пучка [7,8,10]. Такие поля излучения, как правило, имеют равномерные поперечные распределения флюенса фотонов, которые могут подводиться при статическом и ротационном облучении [107–109]. При необходимости равномерность распределения флюенса может быть изменена с помощью дополнительных модифицирующих устройств, таких как клиновидные фильтры или с помощью специальной методики дозиметрического планирования, называемой «поле в поле» [8].

Следующим этапом развития ЛТ стало появление высококонформной ЛТМИ. При ЛТМИ поперечное распределение флюенса фотонов для поля облучения с одного направления пучка неравномерно, так как создается отдельными «сегментами» с определенным значением интенсивности излучения, которые в свою очередь автоматически формируются лепестками МЛК.

Существуют две технологии облучения на базе ЛТМИ [4,7,101,110–112]. Первая – это статическая ЛТ с (поперечной) модуляцией интенсивности излучения (IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy) при фиксированном положении головной части ЛУЭ. В этом случае генерация пучка происходит либо при статическом положении лепестков МЛК («Step and Shoot»), либо при их непрерывном движении («Sliding window» или DMLC – Dynamic Multileaf Collimator).

Вторая технология подведения поглощенной дозы на базе ЛТМИ — это ротационная ЛТ с «объемной» модуляцией интенсивности излучения (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy ((IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy)/Rapidarc))) [7,13,14,101,113]. В этом случае лепестки МЛК непрерывно находятся в движении во время генерации излучения и вращения головной части ЛУЭ. Существенным преимуществом технологии VMAT над IMRT является получение более конформных распределений поглощенной дозы, которые подводятся к планируемым объемам облучения за значительно меньшее время (при этом снижается нагрузка на ускоряющую систему ЛУЭ, однако повышается нагрузка на головную часть ЛУЭ). На сегодняшний день данную технологию ЛТ считают наиболее эффективной для формирования высококонформных и высокоградиентных распределений поглощенной дозы [14].

Внедрение технологий ЛТМИ в сочетании со встроенными системами визуализации в комплексы ЛУЭ позволило проводить облучение пациента под визуальным контролем (IGRT – Image-Guided Radiation Therapy) и безопасно расширить диапазон подводимых поглощенных СД и разовой дозы (РД) для ряда локализаций для повышения эффективности ЛТ [114–120].

Например, при таких методиках лечения как стереотаксическая ЛТ (SRT – Stereotactic Radiotherapy (SBRT – Stereotactic Body Radiotherapy)) и радиохирургия (SRS – Stereotactic Radiosurgery), реализуемых на базе ЛТМИ, выполняется прецизионное облучение с повышенной величиной поглощенной РД вплоть до 75-100 Гр [7,13,14]. Клиническая практика использования SBRT интенсивно расширялась за последние 10-20 лет и показала существенные улучшения по контролю над ростом опухоли и в снижении повреждений здоровых тканей от ионизирующего облучения [36,37,121–125].

В случае, когда в рамках одного курса ЛТ требуется подвести разные по величине поглощенные РД и СД к нескольким облучаемым объемам (как пример, когда объем меньшего размера (опухоль) заключен в объем облучения большего размера для профилактического лечения), применяется подход, при котором облучение проводится в стандартном режиме фракционирования начиная с низких значений поглощенных СД (как правило для больших объемов облучения) с последовательным переходом к высоким значениям поглощенной СД в виде «буста», которые, как правило, назначаются для меньших объемов облучения, т.е. для объема самой опухоли (SEQ – Sequential boost) [48,126,127]. При таком подходе количество сеансов лечения для каждого планируемого объема облучения разное. С помощью ЛТМИ возможно одновременное подведение различных по величине поглощенных РД и СД к различным планируемым объемам облучения (SIB – Simultaneous Integrated Boost) [46,48,128,129]. SIB представляет собой вариант ускоренного режима фракционирования (гипофракционирования), при котором все требуемые величины поглощенных РД для разных объемов облучения, подводятся одновременно за одинаковое количество фракций, позволяя сократить общую продолжительность лечения [46,48,128,129].

Последним этапом подготовки к проведению ЛТ является контроль качества, рассчитанного в СДП дозиметрического плана, который должен быть проведен перед непосредственным облучением конкретного пациента. Детальное описание данной процедуры изложено в разделе 1.3 данной главы.

Далее проводятся ряд сеансов курса ЛТ с последующей оценкой эффекта. Вопросы и сложности по реализации современных технологий фотонной ДЛТ в клинической практике изложены в разделе 1.4 данной главы.

1.1.1 Линейный ускоритель электронов (ЛУЭ) «Elekta Synergy»

Линейный ускоритель электронов «Elekta Synergy» (компания Elekta AB) [99], установленный в ОГАУЗ «ТООД» в 2015 году (см. Рисунок 1.2), позволяет проводить

изоцентрическое дистанционное облучение фотонными пучками тормозного излучения с максимальными энергиями спектра 6 и 10 МэВ, а также электронными пучками с энергиями 6, 9 и 12 МэВ. Подробное описание конфигурации головной части ЛУЭ представлено в литературе [130–135]. Формирование поля облучения для фотонных пучков выполняется с помощью встроенного в головную часть ЛУЭ МЛК «Agility» и двух шторок диафрагмы, которые движутся в перпендикулярном направлении относительно направления движения лепестков МЛК. Шторки диафрагмы изготовлены из вольфрамового сплава плотностью 18 г/см³. МЛК «Agility» состоит из 160 независимо управляемых лепестков с шириной 5 мм, которые также изготовлены из вольфрамового сплава. Размер и форма поля облучения определяется узлом МЛК: максимально возможный размер поля 40*40 см², минимально возможный размер поля 0,5*0,5 см². Система крепления лепестков и наличие дополнительной динамической направляющей позволяет лепесткам переходить за центральную ось МЛК на 15 см. Таким образом, каждый лепесток может сдвигаться от края МЛК на 35 см. Для снижения радиационных утечек лепестки расположены под небольшим углом к оси пучка. Минимальное расстояние между противоположными лепестками составляет 1 мм для предотвращения их столкновения.



Рисунок 1.2 – Высокоэнергетический ЛУЭ «Elekta Synergy» (ОГАУЗ «ТООД»)

Для визуализации положения и позиционирования пациента на терапевтическом столе ЛУЭ «Elekta Synergy» используются следующие системы и устройства:

- Система «iViewGT» [136,137] является системой визуализации при МэВ-ной энергии фотонного пучка с использованием детекторной панели на основе аморфного кремния (панель EPID – Electronic Portal Imaging Device, электронное устройство формирования портальных изображений). Детекторная панель расположена напротив

источника терапевтического фотонного пучка и позволяет получать изображения до, после и в процессе лечения. Совмещение изображений возможно только по костным структурам. Для использования полученных изображений в целях *in vivo* дозиметрии требуются дополнительные программные обеспечения, например, «PerFraction» от компании «SunNuclear» [28,138].

- Система рентгеновской визуализации «XVI» (X-ray Volume Imaging) [139,140] состоит из рентгеновской трубки и детекторной панели, расположенных перпендикулярно оси терапевтического пучка, и предназначена для получения рентгеновских радиографических и томографических изображений анатомии пациента. При совмещении рентгеновских изображений, полученных на КТ при топометрической подготовке, с рентгеновскими изображениями, полученными с помощью системы «XVI», выполняется проверка положения как костных, так и мягкотканых анатомических структур.
- Терапевтический стол «Precise Table» [141] предназначен для укладки пациента во время процедур лучевого лечения и позволяет проводить смещение пациента относительно изоцентра ЛУЭ в трех направлениях: в продольном, в поперечном и вертикальном. Стол может поворачиваться на угол до 90 градусов в обоих направлениях относительно изоцентра ЛУЭ, что позволяет проводить некомпланарное облучение.

ЛУЭ «Elekta Synergy» (ОГАУЗ «ТООД») поддерживает несколько технологий подведения поглощенной дозы:

- ЛТ под визуальным контролем [115] на базе систем визуализации анатомии пациента «iViewGT» и «XVI».
- Конформная ЛТ (3DCRT) [8].
- Статическая ЛТМИ: IMRT «Step and Shoot» и «Sliding window» (DMLC) [142–144].
- ЛТ с динамической конформной дугой (Dyn.Conformal Arc) [107–109].
- Ротационная ЛТ с «объемной» модуляцией интенсивности излучения (флюенса) фотонов (VMAT) [14].

1.2 Инверсная оптимизация распределения поглощённой дозы в системах дозиметрического планирования при ротационном облучении с модуляцией флюенса фотонов

Процесс инверсной оптимизации распределения поглощённой дозы в гетерогенной среде при модуляции флюенса фотонов в СДП опирается на: параметры работы ЛУЭ,

численную математическую модель фотонного пучка, параметры и свойства поглощающей среды, алгоритмы и статистическую неопределенность расчёта поглощённой дозы, функции оптимизации, а также параметры оптимизации и сегментации распределения поглощённой дозы. Подбор всех перечисленных параметров зависит от формы и количества планируемых объемов облучения, и их взаимного расположения относительно критических органов. Создаваемый дозиметрический план лечения должен полностью удовлетворять сформированным врачом-радиотерапевтом требованиям по лучевым нагрузкам.

Параметры работы ЛУЭ (см. Рисунок 1.3) при ротационном облучении с модуляцией флюенса фотонного пучка (VMAT/IMAT/RapidArc) условно можно разделить на геометрические и дозиметрические. Геометрические параметры включают в себя длину дуги вращения головной части ЛУЭ (полная или неполная дуга окружности), угол поворота МЛК и терапевтического стола относительно изоцентра, координаты лепестков МЛК. К дозиметрическим параметрам можно отнести: энергию фотонного пучка, мощность поглощённой дозы и количество мониторных единиц (ME¹³) или суммарный заряд проходной ионизационной камеры.

Ротационное облучение выполняется так называемыми «дугами». Длина дуги задается начальным и конечным углами направления пучка (головной части ЛУЭ) относительно изоцентра. На практике используют полные дуги при вращении головной части ЛУЭ на 360° и частичные дуги. Начальный и конечный углы частичной дуги могут задаваться путём исключения прямого направления излучения на критические органы.

В работах [145,146] проводились исследования о влиянии количества дуг на качество плана VMAT. Планы с множественными дугами (частичными дугами) обеспечивали более равномерное и конформное распределение поглощённой дозы в планируемых объёмах облучения, особенно для случаев с большими и сложными формами. С другой стороны, при большем количестве дуг в дозиметрическом плане может повышаться интегральная поглощённая доза, что может привести к дополнительным осложнениям пациента [147].

При реализации технологии VMAT с одной дугой МЛК относительно оси пучка не вращается. В случае использования нескольких дуг на один дозиметрический план МЛК может изменить свой угол только между дугами [148]. Использование различных углов МЛК (т.е. углы между направлениями движения лепестков МЛК относительно оси пучка)

¹³ Для определения абсолютных значений поглощённой дозы, доставляемой пациенту в стандартных условиях терапевтического облучения, ME присваивается цена в единицах Грей (Гр) в стандартных условиях калибровки (100 ME=1 Гр) [7,212,214].

для нескольких дуг в одном плане VMAT может способствовать снижению утечек излучения между лепестками [149–153].

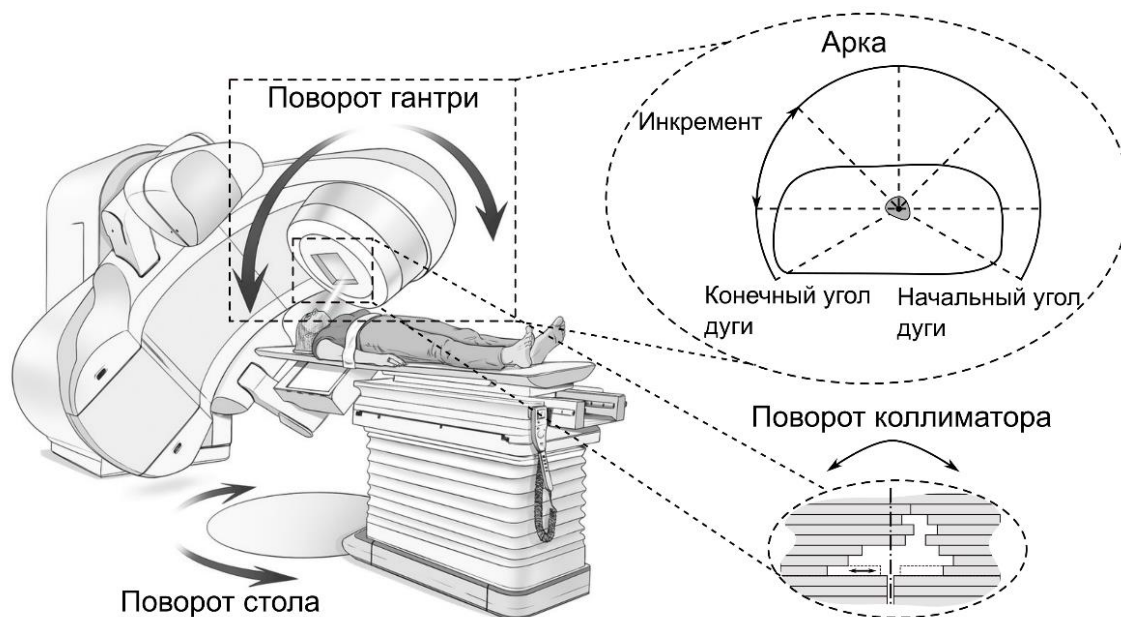


Рисунок 1.3 – Схематическое изображение геометрических параметров плана облучения, задаваемых в СДП

Дополнительная оптимизация для повышения градиента дозового распределения обеспечивается некопланарным облучением. При некопланарном облучении для каждой полу дуги или дуги в рамках одного плана облучения добавляется поворот терапевтического стола относительно изоцентра ЛУЭ. Результаты исследования по применению технологии VMAT с некопланарными дугами на область головного мозга при множественных объемах облучения продемонстрировали наивысшую конформность распределения поглощенной дозы в объеме опухоли и наиболее бережное отношение к здоровой ткани головного мозга по сравнению с VMAT компланарными дугами [154]. При облучении опухолей в области малого таза углы поворота стола ограничены из-за потенциального столкновения головной части ЛУЭ с пациентом. Схожая ситуация и для опухолей области головы и шеи, а также торакоабдоминального отдела.

Работа современных СДП основана на численной математической модели терапевтического пучка, который формируется в головной части ЛУЭ. В данной модели максимально точно должны учитываться физико-технические характеристики реальной головной части ЛУЭ и дозиметрические характеристики генерируемого пучка фотонного излучения. Каждой энергии фотонного излучения соответствует своя численная математическая модель. Как правило, клинические СДП поставляются уже с набором смоделированных головных частей конкретных моделей ЛУЭ [15,25].

Из-за того, что невозможно учесть все особенности и неточности головной части каждого конкретного ЛУЭ, возникающие при её изготовлении, полная симуляция методом Монте-Карло модели фотонного пучка не проводится. Уточняющую информацию для точного расчёта переноса излучения получают из дозиметрических измерений, проводимых в водной и воздушной среде при вводе в эксплуатацию. Эти измерения включают в себя измерения поперечных профилей квадратных и прямоугольных открытых полей, процентного распределения поглощённой дозы по глубине для всех возможных энергий фотонов и т.д. [155–159].

Анатомическая трехмерная модель пациента, в основном, генерируется на базе рентгеновских изображений КТ (формата DICOM), которые содержат информацию об электронной плотности [160–164]. В СДП для перевода чисел Хаунсфилда материала в относительную электронную плотность (ОЭП) используется калибровочная кривая, которая специфична для конкретного аппарата рентгеновской КТ и напряжения рентгеновской трубки [165]. Корректность данной калибровочной кривой, главным образом, оказывает влияние на точность расчёта распределения поглощённой дозы в гетерогенной среде [165,166]. Реальное разрешение рентгеновских изображений задается КТ сканером, а именно разрешением детекторной системы (размер пиксела), размером фокусного пятна рентгеновской трубки, шагом сканирования, подвижностью сканирующего объекта и др. Последние поколения СДП позволяют проводить дозиметрическое планирование на базе МРТ изображений [167].

При очерчивании контуров анатомических структур на срезах КТ-изображений формируется трехмерная замкнутая поверхность, имеющая определенное значение объема. При реализации VMAT требуется высокая точность в определении границ анатомической структуры [25,95,121]. Возможны соприкосновения или перекрытия поверхностей различных анатомических структур (опухоль и критический орган), что может привести к проблемам оптимизации распределения поглощённой дозы при поиске компромиссных решений [25].

Весь процесс оптимизации распределения поглощенной дозы проходит только внутри замкнутой внешней поверхности тела пациента (кожа пациента). При необходимости в расчёт можно включить терапевтический стол и другие внешние устройства, участвующие при иммобилизации пациента и имеющие свою очерченную поверхность [168–173].

Основными требованиями к алгоритмам расчёта поглощенной дозы в гетерогенной среде являются высокая скорость и точность расчёта. При инверсном дозиметрическом планировании ЛТМИ расчёт поглощённой дозы в гетерогенной среде выполняется с

помощью методов численного моделирования переноса излучения через вещество с использованием вероятностных алгоритмов Монте-Карло и др. [174–179].

К основным параметрам оптимизации при VMAT и сегментации распределения флюенса фотонного пучка относятся: шаг расчетной сетки, количество контрольных точек, ширина бимлета, минимальная ширина сегмента, инкремент – угловой шаг (см. Рисунок 1.3) при повороте головной части ЛУЭ (угол определяет направление пучка относительно изоцентра ЛУЭ). «Значение одних параметров задают до расчёта. Значения других получают по итогам нескольких стадий и итераций оптимизации» [14,25].

Перед запуском процесса оптимизации пользователь выбирает размер расчетной (дозовой) сетки, состоящей из кубических вокселей. Эта расчетная сетка накладывается на набор КТ-изображений. Размер расчётной сетки оказывает непосредственное влияние на точность и скорость расчета [180,181]. Чем меньше размер вокселя, тем точнее и дольше будет идти расчет. Для малых объемов анатомических структур рекомендуется задавать расчетную сетку с шагом не более 2 мм. Количество расчетных вокселей анатомической структуры задает величину её объема, который играет важную роль при оценке качества дозиметрического плана [25].

Также важен выбор типа среды и её свойств, так как при расчёте поглощенной дозы в «воде» учитываются свойства воды, а в «ткани» учитываются свойства материала [182–184]. В этом случае уже учитываются не только электронная плотность каждого вокселя, но и поперечные сечения взаимодействия и тормозные способности в зависимости от массовой плотности вещества. При проведении расчёта в гетерогенной среде корректнее использовать характеристики «ткани», так как ряд исследований подтверждают, что с перемасштабированной плотностью воды наблюдаются неточности расчёта поглощенной дозы в областях перед костной тканью, в костной ткани и в легких после костной ткани [15,185].

С помощью функций оптимизации и их параметров задаются определенные условия или ограничения по распределению поглощенной дозы для соответствующей анатомической структуры (см. подробнее раздел 1.2.2). Ограничения могут выражаться, например, в требованиях по уровню равномерности распределения поглощенной РД (СД) в планируемом объеме облучения или по максимальной допустимой лучевой нагрузке на определённую долю объема критического органа. Границы поверхности анатомической структуры определяют область действия функций оптимизации [15].

В начале процесса оптимизации распределения поглощенной дозы происходит динамическая подстройка интенсивности (веса флюенса) для каждого бимлета. Бимлет берет начало от мишени тормозного излучения, размеры которого линейно возрастают с

увеличением расстояния. При оптимизации в гетерогенной среде бимлет имеет прямоугольную форму, поперечные размеры определяются высотой и шириной. [4,7,25]. Высота равна физической ширине лепестка МЛК, а ширина бимлета задается пользователем в диапазоне значений от 0,1 до 2 см. При расчете поглощенной дозы, уменьшение ширины бимлета и шага расчетной сетки приводит к более точному результату расчета ценой больших затрат по времени.

Для VMAT инкремент определяет количество секторов по отношению к длине дуги [186–189]. Для каждого инкремента генерируется свое распределение флюенса фотонов. Значение инкремента влияет на направление и динамику движения лепестков МЛК в каждом секторе. Например, в коллиматоре «Agility» лепестки МЛК в каждом секторе (инкременте) движутся только в одном направлении. Т.е., в первом секторе лепестки проходят путь от левого края поля до правого за время поворота головной части ЛУЭ этого сектора. В следующем секторе лепестки будут двигаться в противоположном направлении. В ряде работ было показано, что для ЛУЭ фирмы «Elekta» чрезмерное уменьшение угла инкремента до 10° приводит к существенному, вплоть до 20-30%, увеличению количества МЕ при фиксированной величине поглощенной дозы. При этом СДП может создать план наихудшего качества [190,191]. При большем количестве секторов (малый угол инкремента) лепестки МЛК во время движения в одном секторе не успевают создать оптимальное распределение флюенса. Диапазон углов инкремента от 20° до 40° можно принять за оптимальный для СДП «Мопасо».

Движение лепестков в одну сторону в одном секторе для ЛУЭ «Elekta» дало возможность планировать несколько взаимобратных поворотов на одну дугу. На первом повороте лепестки МЛК движутся, преимущественно, с одной стороны от изоцентра. После прохождения дуги головная часть ЛУЭ движется обратно, а лепестки МЛК движутся с другой стороны. В результате снижается скорость движения лепестков и ошибки, вызванные их неточным позиционированием. По данным литературы такая реализация снижает лучевую нагрузку на здоровые ткани, находящиеся вблизи объема облучения. При облучении лимфатических узлов шеи, таким образом, снижают нагрузку на спинной мозг. При облучении лимфоузлов малого таза защищают прямую кишку и мочевой пузырь [189]. Применение этой технологии сокращает общее время облучения пациента, что приводит к сокращению времени его нахождения на терапевтическом столе и увеличению пропускной способности РТО.

После получения идеального распределения весовых коэффициентов флюенса фотонного пучка, основанного на бимлетах, запускается процесс сегментации (см. подробнее раздел 1.2.1). Происходит разложение данного распределения флюенса на

сегменты с учетом его минимальной ширины, заданной пользователем и ограниченной возможностями ЛУЭ (в том числе техническим состоянием ЛУЭ). Минимальная ширина сегмента определяет минимально допустимое расстояние между двумя противоположными лепестками МЛК. При сегментации профиль весовых коэффициентов флюенса начинает выражаться в реализуемых значениях МЕ. Следует отметить, что уменьшение минимальной ширины сегмента позволяет точнее провести сегментацию распределения флюенса за счет большего количества дискретных передвижений лепестков МЛК по бимлетам [192]. Однако, при таких условиях сегментирования увеличивается количество МЕ и сегментов малых размеров, что приводит к значительному ухудшению качества воспроизведения плана VMAT и увеличению времени облучения.

Итак, размер и количество сегментов для определенной формы пучка определяют подведение фиксированного количества МЕ. Однако, понятие «сегмента» справедливо только для статических технологий облучения, т.е. для IMRT «Step and Shoot» («шаг-выстрел»). В случае динамических технологий подведения поглощенной дозы, таких как VMAT, сегменты заменяются на «контрольные точки», с помощью которых контролируются параметры подведения поглощенной дозы. Для этих точек задаются направление и скорость движения лепестков МЛК в зависимости от угла пучка и скорости вращения головной части ЛУЭ. Таким образом, контрольные точки дозиметрического плана есть функция угла пучка. Движение лепестков выполняется по заданному размеру бимлета, с формированием квазисегментов с определенным значением флюенса. Число контрольных точек в плане VMAT и, соответственно, число МЕ будет уменьшаться при увеличении минимальной ширины сегмента.

Схемы преобразования контрольных точек могут иметь различные вариации в зависимости от производителя СДП. В СДП «Monaco» пользователь задает максимальное количество контрольных точек на одну дугу. В СДП «Eclipse» одна контрольная точка соответствует одному сектору, поэтому возможно использование секторов с длиной дуги порядка единиц градусов. При увеличении величины инкремента в СДП «Monaco» увеличивается количество контрольных точек в этом инкременте [186–189].

В работе [193] представлена оценка влияния количества контрольных точек на качество распределения поглощенной дозы в объеме облучения. Дозиметрические планы с высокой степенью модуляции¹⁴ флюенса фотонного пучка [158] воспроизводятся хуже, т.к. может увеличиваться количество ошибок в координатах лепестков МЛК, когда создаётся

¹⁴ Степень модуляции есть отношение суммарного количества мониторинговых единиц (МЕ) в плане лечения к номинальному с учетом «цены» одной МЕ. Сама же МЕ – это есть числовое значение количества излучения (суммарный заряд), пропорциональное флюенсу излучения, прошедшего через мониторинговую камеру, установленной в головной части ЛУЭ [360].

большое количество малых сегментов. Чем сложнее форма объема облучения, и, соответственно, потенциально выше требуемая степень модуляции, тем большее количество контрольных точек требуется, чтобы качественно воспроизвести дозиметрический план облучения.

По итогам расчёта СДП распределение поглощённой дозы в выделенных анатомических структурах представляется в виде набора изодозных поверхностей, выраженных, например, в процентном соотношении относительно заданной поглощенной СД (110, 100, 95, 90 % и т. д.) и в виде гистограмм доза-объем (ГДО) [5,103].

ГДО представляет собой график зависимости количества объёмных элементов (вокселей) от поглощенной дозы, т.е. это дозиметрическая характеристика, описывающая в дискретной форме распределение поглощенной дозы в объемах планируемого облучения и критических органах. ГДО позволяют суммировать информацию, содержащуюся в трехмерных дозовых распределениях, и представляет собой свертку реального 3-х мерного распределения поглощенной дозы по объему анатомической структуры. Существует два типа ГДО: дифференциальная и интегральная (или кумулятивная).

Дифференциальная ГДО показывает какой процент объема получил какую абсолютную дозу (см. Рисунок 1.4). Идеальная дифференциальная ГДО – дельта-функция Дирака. В этом случае 100 % объема планируемого облучения получает предписанную величину поглощенной СД (см. Рисунок 1.4а). Для критического органа ГДО может иметь разную форму (см. Рисунок 1.4б).

Дифференциальное дозо-объемное распределение выражается как доля объема органа, облученного поглощенной дозой от D до $D+dD$:

$$v(D) = \frac{1}{V} \iiint_V dx dy dz \delta[D - D(x, y, z)], \quad (1.1)$$

где $\delta(x)$ – дельта-функция Дирака.

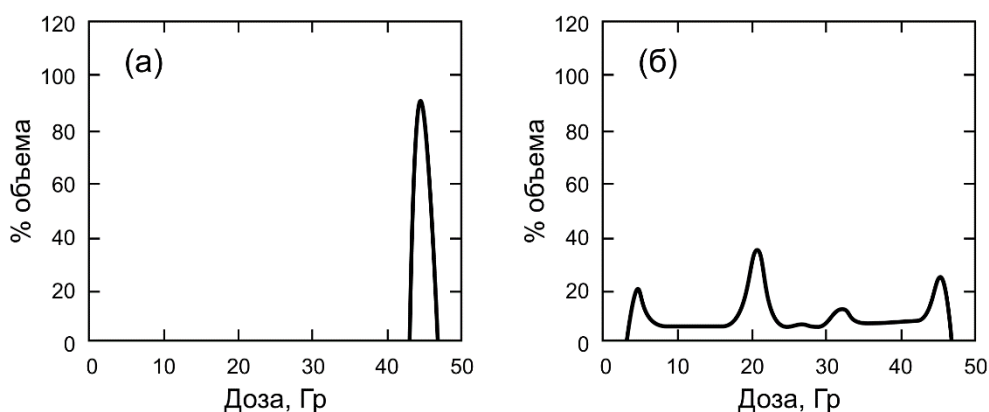


Рисунок 1.4. Дифференциальные ГДО: (а) – для мишени; (б) – для критического органа

Кумулятивная ГДО является интегралом от дифференциальной ГДО. Она отражает зависимость доли объема, в которой значение поглощенной дозы не менее заданного. Идеальная кумулятивная ГДО для объема облучения имеет вид функции Хэвисайда. Примеры кумулятивной ГДО показан на Рисунке 1.5.

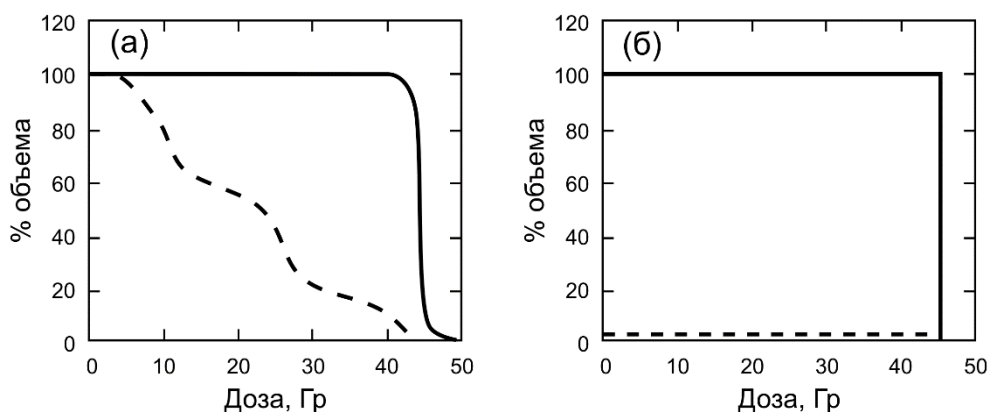


Рисунок. 1.5. Кумулятивные (интегральные) ГДО: (а) – реальная гистограмма; (б) – идеальная гистограмма [5]. Сплошная линия – объем облучения, пунктирная линия – критический орган

Кумулятивное дозо-объемное распределение выражается как доля объема анатомической структуры, облученная поглощенной дозой больше, чем D :

$$V(D) = \int_D^{D_{\max}} v(D') dD' \quad (1.2)$$

Дифференциальное дозо-объемное распределение используется в математических моделях количественной оценки реакции органа или опухоли на облучение. Кумулятивное дозо-объемное распределение позволяет на графике отобразить дозиметрические ограничения, накладываемые на критические органы или опухоль клиническими протоколами, и оценить качество дозиметрических планов по дозовым критериям.

На базе кумулятивных и дифференциальных ГДО оценка плана проводится с использованием индексов конформности и гомогенности, которые выражаются следующим образом:

1. Индекс конформности отражает степень охвата поглощенной СД доли объема опухоли (мишени) или выделенного планируемого объема облучения:

$$CI = \frac{V_{95\%D}}{V_{PTV}}, \quad (1.3)$$

где V_{PTV} – установленный объем PTV для планируемого облучения в см³, $V_{95\%D}$ – объем опухоли или выделенного объема планируемого облучения, который охвачен 95% поглощенной дозой относительно 100% - терапевтической поглощенной СД.

Другими словами, конформность распределения поглощенной дозы по объему облучения характеризует степень, в которой область высокого значения поглощенной дозы совпадает с границами объема облучения [44]. Индекс конформности соответствует идеальному случаю, когда его значение $CI = 1$.

2. Индекс гомогенности распределения поглощенной дозы по объему опухоли или планируемого объема облучения:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}, \quad (1.4)$$

где $D_{2\%}$ – поглощенная доза, охватывающая 2 % долю от полного планируемого объема облучения, $D_{98\%}$ – поглощенная доза, охватывающая 98 % долю от полного планируемого объема облучения, и $D_{50\%}$ – поглощенная доза, охватывающая 50 % доли от полного планируемого объема облучения. Дозовая гомогенность характеризует однородность распределения поглощённой дозы в пределах планируемого объема облучения. При $HI = 0$ дозовое распределение полностью однородно, что невозможно получить на практике. Рекомендации предписывают поддержание поглощенной дозы в объеме PTV в диапазоне от 95% до 107% относительно величины СД [25,103,104]. В сумме это отклонение от 100% составляет 12%, в относительном выражении составляет $HI = 0,12$ и является трудно достижимой величиной [44].

1.2.1 Система дозиметрического планирования (СДП) «Монасо»

В СДП «Монасо» формируется численная математическая модель «виртуального источника» («Virtual Source Model» (VSM)), которая выражается через фазовый объем пучка, описывающий совокупность пространственных и угловых характеристик частиц (фазовое пространство). С помощью метода Монте-Карло выполняется детальное математическое моделирование взаимодействия ускоренных электронов с конструктивными элементами головной части ЛУЭ, включая мишень тормозного излучения, первичный коллиматор, сглаживающий фильтр, проходную ионизационную камеру. При этом создается распределение первичных и вторичных частиц в фазовом [194–197]. В этой плоскости определяется «виртуальный источник», т.е. фазовое пространство на первой плоскости (см. Рисунок 1.6). Важно отметить, что характеристики фазового пространства не меняются в зависимости от характеристик поглощающей гетерогенной среды (анатомических свойств пациента). Далее моделируется прохождение частиц через систему диафрагм и лепестков МЛК, которые упрощаются до пропускающих фильтров. Энергия и направление частиц не меняется, вторичные частицы не генерируются [194,195,198]. В результате образуется фазовое пространство второй плоскости, которое уже зависит от свойств поглощающей гетерогенной среды.

Для уточнения модели «VSM» проводится комплекс дозиметрических измерений трехмерного распределения поглощенной дозы в среде, определяемый производителем [155–159]. Таким образом, данная численная математическая модель источника является «генератором», задающим положение, энергию, направление и статистический вес частиц, которые в дальнейшем формируют распределение поглощенной дозы в гетерогенной среде.

С помощью инструментария «Geant4» для моделирования прохождения элементарных частиц через вещество с использованием метода Монте-Карло была проведена независимая проверка численной математической модели пучка ЛУЭ «Elekta Synergy» (ОГАУЗ «ТООД») [54]. Оценивалась сходимость профилей поглощенной дозы в поперечном и продольном направлениях трехмерного распределения в водной среде, полученных для открытых полей. Результат проверки показал хорошее совпадение в пределах 2% с экспериментально измеряемыми распределениями поглощенной дозы в воде и позволила определить изменение спектров первичного и вторичного фотонных пучков [54].

В таблице 1 (Приложение 1) представлены некоторые характеристики численной математической модели пучка ЛУЭ «Elekta Synergy» в СДП «Монасо» (ОГАУЗ «ТООД»).

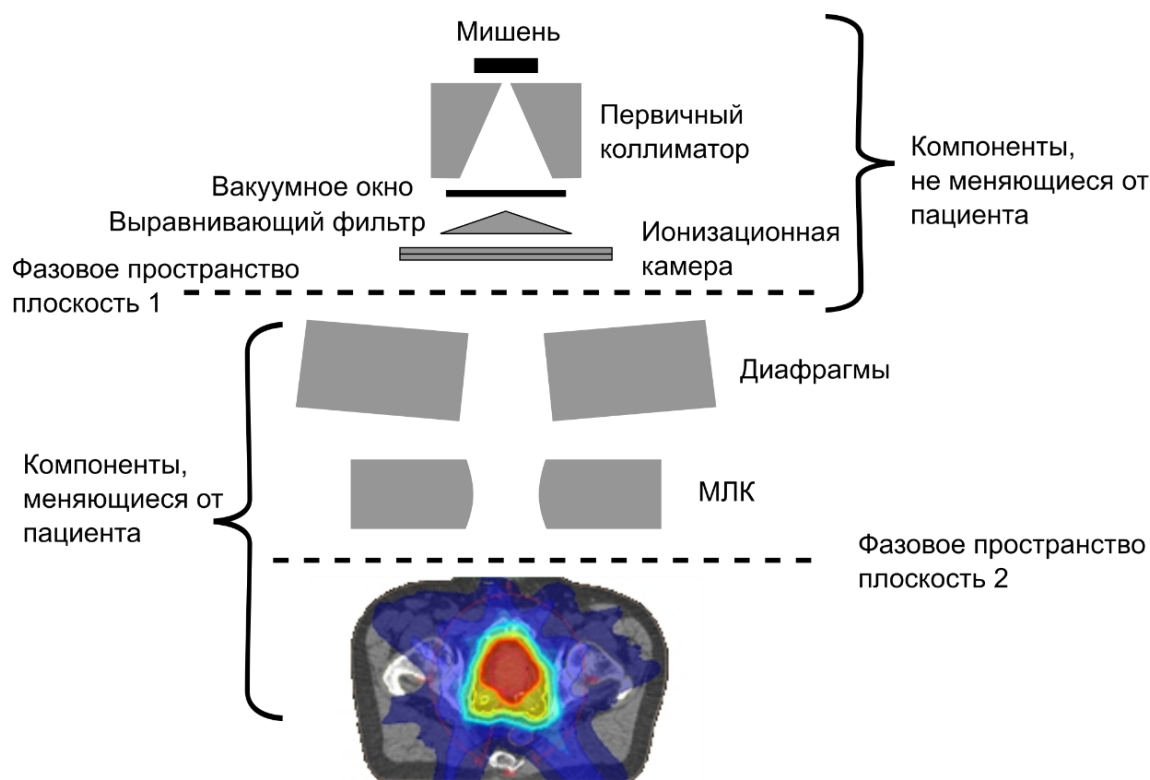


Рисунок 1.6 – Схематическое изображение расположения фазового пространства первой плоскости (численная математическая модель «виртуального источника» («VSM»), характеристики которой не меняются в зависимости от изменений свойств гетерогенной поглощающей среды) и второй плоскости (уточненная численная математическая модель «виртуального источника» («VSM»), характеристики которой меняются в зависимости от характеристик гетерогенной поглощающей среды)

Процесс инверсной оптимизации распределения поглощенной дозы в гетерогенной среде состоит из двух этапов. Первый этап оптимизации направлен на получение распределения взвешенного флюенса в среде, который рассчитывается с помощью алгоритма узкого (карандашного) пучка (FSPB – Finite Size Pencil Beam) [199]. Этот алгоритм используется для оптимизации модуляции флюенса пучка с помощью бимлетов. Максимально заданная апертура поля разбивается на набор бимлетов с высотой 0,5 см и заданной пользователем шириной.

Алгоритм «FSPB» сначала рассчитывает поглощенную дозу для открытого поля, а затем начинает процесс оптимизации флюенса, при которой вес всех индивидуальных узких (карандашных) пучков, т.е. бимлетов, одновременно меняется, и далее система уже решает задачу оптимизации с использованием сопряженного градиентного алгоритма. В результате, большое дозовое поле представляет собой сумму бимлетов, а дополнительный

вклад в центрально-осевую дозу для каждого бимлета происходит только от близко расположенных бимлетов [160,200].

Таким образом, общее распределение поглощенной дозы представляет собой взвешенную сумму индивидуальных распределений поглощенной дозы бимлетов:

$$D_i = \sum_{j=1}^n \varphi_j d_{ji} \quad (1.5)$$

где D_i – поглощенная доза в данном вокселе; n – количество бимлетов, φ_j – вес j -го бимлета (флюенс энергии), $d_{i,j}$ – доза, поглощенная в i -м вокселе j -м бимлетом при данном флюенсе энергии.

Электронная плотность для дозовых вокселей назначается путем усреднения электронная плотность КТ-изображения по 27 субвокселям [112]. Граничными условиями модели является ограничение энергии в диапазоне от 1 до 25 МэВ. Доступна только прямоугольная геометрия на основе КТ. Возможно проведение моделирования для материалов с низким атомным номером с плотностью менее 3 г/см³.

Единицы Хаунсфилда из КТ-изображений переводятся в относительную электронную плотность (ОЭП, RED – relative electron density) с помощью калибровочной кривой. СДП использует эмпирические выражения для соотнесения массовой плотности (ρ) с относительной электронной плотностью:

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho = 0, \text{ для } RED < 0; \\ \rho = \frac{\sqrt{0.99^2 + 4.0 \cdot 0.01 \cdot RED} - 0.99}{2.0 \cdot 0.01} \text{ для } 0 < RED < 1 \\ \rho = \frac{(RED - 0.15)}{0.85} \text{ для } RED > 1 \end{array} \right. \quad (1.6)$$

При расчёте поглощенной дозы используется приближение материала с непрерывной ОЭП (RED). Сечения реакций и тормозной способности вещества рассчитываются на основе параметров воду с поправкой на массовую плотность:

$$\Sigma_{med}(E) = \frac{f(\rho)}{\rho} \rho_{med} \Sigma_{water}(E) \quad (1.7)$$

где $\Sigma_{med}(E)$ – сечение реакции для среды с массовой плотностью ρ_{med} ; $\Sigma_{water}(E)$ – сечение реакции для воды с плотностью ρ ; $f(\rho)$ – функция коррекции, которая равна единице для воды.

СДП «Мопасо» позволяет корректировать значения ОЭП в пределах замкнутой трехмерной поверхности с помощью опции «Force ED», которая присваивает одно значение ОЭП для всего объема данной структуры, например, для наполненного мочевого пузыря. А в случае контрастирования органа правильной использовать опцию «Fill ED», которая присваивает значение ОЭП для вокселей, чьи значения ОЭП ниже установленного. При оптимизации и конечном расчете поглощенной дозы учитываются значения ОЭП не ниже установленного значения, а воксели с ОЭП выше минимально установленной остаются без изменений. Также опция «Fill ED» полезна при расчете взвешенного флюенса для структур, в первую очередь мишеней, которые могут содержать в своем объеме или граничить с вокселями имеющими значение ОЭП близкое к ОЭП воздуха, например, область облучения находится в лёгком. Это позволяет исключить в расчете необоснованно большое количество ME на границе раздела сред воздух-ткань, поскольку излучение в воздухе поглощается незначительно, а работа алгоритма будет направлена на то, чтобы доставить в этот воксел необоснованно большую поглощенную дозу, что может привести к переобучению и серьёзным осложнениям для пациента [200].

При оптимизации весов флюенса система может использовать опции, которые связаны с дозовыми вокселями [160,200]:

1. Опция «Clear all voxel below the Minimum CT number» удаляет из расчёта и оптимизации распределения поглощенной дозы те воксели, чьи значения ОЭП или чисел Хаунсфилда ниже установленного минимального порога, однако при расчете финальной поглощенной дозы эти воксели учитываются. Данная опция полезна для оптимизации распределения поглощенной дозы в торакоабдоминальной области, где в область облучения могут входить костные структуры и легочная ткань.
2. Опция «Auto Flash» создает дополнительный отступ из расчётных вокселей, которые расширяют область расчета за пределами границ объемов облучения в направлении поверхности тела пациента (кожи). При использовании данной опции шторки диафрагмы автоматически раскрываются с учетом дополнительного отступа. Данная опция полезна при облучении поверхностных и подвижных объемов облучения, например, молочной железы или области головы и шеи, включая лимфатические узлы. Назначение данной опции заключается в копировании рассчитанного количества ME из приповерхностного слоя кожи на поверхностный слой (толщина слоя задается пользователем). Данный подход позволяет значительно снизить переоблучение кожи.

При запуске первой стадии оптимизации создается область кубической формы для расчета поглощенной дозы вокруг всех оконтуренных анатомических структур пациента. Затем рассчитываются объемы структур на базе кубических вокселей при заданном размере расчетной сетки. Далее под геометрию проекций объемов структур формируется апертура поля облучения для заданного угла головной части ЛУЭ с учетом значений отступов «Target Margin» (отступ от контура опухоли для увеличения апертуры поля, чтобы обеспечить необходимый охват поглощенной СД, значение по умолчанию 3-4 мм) и «Avoidance Margin» (отступ от контура критического органа для сужения апертуры поля, чтобы снизить лучевые нагрузки на него) [199–201].

Оптимизация первой стадии продолжается до тех пор, пока для выделенных структур не будут удовлетворены все ограничения по распределению поглощенной дозы, заданные параметрами функций оптимизации, или пока ограничение не будет определено как недопустимое [160,200].

При второй стадии расчёта запускается процесс сегментирования, в результате которого происходит присвоение каждому сегменту определенного весового коэффициента поглощенной дозы. Количество и размер образованных сегментов регулируется уровнем сглаживания флюенса, который может быть низким, средним и высоким [202]. Чем выше степень сглаживания, тем меньше количество и больше размеры образованных сегментов, но качество рассчитанного плана, соответственно, хуже. И наоборот, низкий уровень сглаживания флюенса приводит к большему количеству малых сегментов и более точному соответствию распределения флюенса фотонов при первой стадии, однако это может плохо сказаться на воспроизводимости плана облучения при его дозиметрической проверке [160,200].

Пересчет веса сегмента на второй стадии оптимизации выполняется с помощью алгоритма «XVMC» (X-Ray Voxel Monte Carlo), который основан на методе Монте-Карло с учетом заданной численной математической модели виртуального источника [160,200,203,204]. Алгоритм «XVMC» был разработан для фотонных пучков с целью снижения времени расчета без существенного ухудшения точности. Для этого используется алгоритм быстрого переноса электронов и метод быстрой трассировки для расчета числа электронов, которые создаются в каждом вокселе от первичного фотонного пучка. Путь частицы отслеживается от виртуального источника до точки достижения минимальной граничной энергии, пока все частицы не будут поглощены или не покинут расчетный объем. При расчёте сохраняется количество поглощенной энергии вдоль трека каждой частицы в каждом вокселе. Доза в вокселе рассчитывается как средняя поглощенная доза от вклада каждой частицы в данный воксел. Система также вычисляет отличия от средней

поглощенной дозы до отдельных частиц и получает статистическую неопределенность поглощенной дозы. Далее система определяет тип взаимодействия. Фотоэлектрический эффект, эффект Комптона и рождение пар заданы своими собственными коэффициентами ослабления. Коэффициенты зависят от энергии фотона и ОЭП поглощающего материала.

Статистическая неопределенность σ пропорциональна числу разыгрываемых историй фотонов и электронов N , проходящих через каждый воксел мишени:

$$\sigma \sim \frac{1}{\sqrt{N}}. \quad (1.8)$$

Абсолютная статистическая неопределенность пучка (U_{Beam}) может быть рассчитана как:

$$U_{Beam} = \sqrt{\frac{\sum_i U^2 \omega_i^2 A_i}{A_{Beam}}} \quad (1.9)$$

где ω_i - вес i -го сегмента МЛК; A_i – площадь сегмента; A_{Beam} – общая площадь всех сегментов поля облучения.

Абсолютная статистическая неопределенность (U_{plan}) на весь план рассчитывается как:

$$U_{plan} = \sqrt{\sum_j U_{Beam,j}^2} \quad (1.10)$$

Средняя неопределенность не во всех вокселах одинакова. Например, вокселы с низким значением поглощенной дозой в периферической области тела пациента имеют более высокую неопределенность, чем вокселы в области максимальной поглощенной дозы.

При расчёте величина неопределенности поглощенной дозы задается пользователем и имеет две модификации: неопределенность на каждую контрольную точку (или сегмент) или неопределенность расчета всего дозиметрического плана. Неопределенность всего дозиметрического плана всегда меньше, чем на контрольную точку или сегмент. Для малых объемов критических органов или мишени, рекомендуется задавать неопределенность на дозиметрический план не более 1,5% или на контрольную точку (сегмент) не более 5%. В

противном случае система может недооценить функцию оптимизации для соответствующей структуры.

Распределение поглощенной дозы по объему анатомической структуры описывается весом сегмента определенной формы, рассчитанного на второй стадии оптимизации. Вес сегмента, который может состоять из одного или нескольких бимлетов, непосредственно связан с количеством МЕ. ЛУЭ и СДП откалиброваны в зависимости поглощенной дозы от количества МЕ в водной среде при референсной (опорной) геометрии. В СДП «Monaco» нормировка распределения поглощенной дозы и профилей флюенса выполняется на 100 МЕ (см. формулу 1.3).

$$ME_{beamlet,j} = \varphi_j \cdot 100 \quad (1.11)$$

Суммарная поглощенная доза на всё поле облучения выражается как:

$$D = \sum_{i=1}^N w_i D_i \quad (1.12)$$

где D_i – нормализованное распределение поглощенной дозы сегмента i ; N — количество сегментов, w_i – вес сегмента i .

1.2.2 Функции оптимизации распределения поглощенной дозы СДП «Monaco»

Процесс и условия оптимизации распределения поглощенной дозы в объемах анатомических структур регулируются с помощью функций оптимизации и их параметров. Цель оптимизации направлена на поиск оптимального соотношения между приемлемым уровнем охвата планируемого объема облучения назначенной поглощенной СД, приводящей к терапевтическому эффекту, и допустимой величиной лучевой нагрузки на критический орган или здоровую ткань, которая не должна приводить к серьезным осложнениям. Такие условия, зачастую, противоречат друг другу, поэтому формируется список приоритетности анатомических структур, к которым задаются определенные функции оптимизации (их может быть несколько на каждую структуру) со значениями параметров, задающие ограничения по распределению поглощенной дозы [205].

В системе «Мопасо» функции оптимизации разделены на «физические» или доз-объемные, учитывающие только физические процессы взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, и «биологические» или интегральные, которые также учитывают объем выделенной структуры и некоторые радиобиологические особенности её ткани [200,206–208].

Определены семь «физических» функций оптимизации [200], работа которых направлена на сравнение значения рассчитанной поглощенной дозы в каждом из вокселей структуры с заданным её значением:

1. Функция «Target Penalty» определяет минимальное значение поглощенной дозы в анатомической структуре. Минимальная доля объема является параметром функции. Таким образом функция задает минимальное дозо-объемное ограничение.
2. Функция «Maximum Dose» «жестко» ограничивает значение максимальной поглощенной дозы в структуре. Данное жесткое ограничение используют для всех типов структур. Математически функция выражается функцией Хевисайда

$$F \propto \theta(D_i - D_{max}), \quad (1.13)$$

где D_i – поглощенная доза в рассматриваемом вокселе, D_{max} – значение максимальной поглощенной дозы, задаваемое пользователем в качестве параметра функции. При значении дозы в вокселе меньше заданного максимального значения величина штрафа нулевая. При превышении – величина штрафа становится максимальной.

3. Функция «Quadratic Overdose» «мягко» ограничивает максимальную поглощенную дозу в структуре:

$$F = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (D_i - D_{max})^2 \theta(D_i - D_{max}), \quad (1.14)$$

где N – количество рассматриваемых вокселей, D_i – поглощенная доза в рассматриваемом вокселе, D_{max} – значение максимальной поглощенной дозы, задаваемое пользователем в качестве параметра функции. Для каждого вокселя в границах структуры рассчитывается превышение поглощенной дозы, полученной в результате моделирования, над заданным максимальным значением. Если поглощенная доза не превышена, то значение функции для такого вокселя равно

нулю, что задается функцией Хевисайда в формуле (1.14). Рассчитанное значение функции (1.14) должно быть в рамках предела, заданного значением функции «Quadratic Overdose». Функция используется для всех типов структур.

4. Функция «Quadratic Underdose» используется для ограничения недооблучения в структуре. Функция работает так же, как и «Quadratic Overdose», только параметром является минимальное значение поглощенной дозы.
5. Функция «Overdose DVH» ограничивает максимальную поглощенную дозу в структуре, доставляемую к определенной доле её объема. Функция задает максимальную долю объема структуры. Параметром данной функции является максимальное значение поглощенной дозы. Последовательное применение данной функции к одной структуре позволяет задать набор доз-объемных ограничений для критических органов.
6. Функция «Underdose DVH» ограничивает минимальную поглощенную дозу в структуре, доставляемую к определенной доле её объема. Функция задает минимальную долю объема структуры. Параметром данной функции является минимальное значение поглощенной дозы. Последовательное применение данной функции к одной структуре позволяет задать набор доз-объемных ограничений для планируемого объема облучения.
7. Функция «Conformality» служит для ограничения областей высокой поглощенной дозы в вокселях, расположенных далеко от планируемого объема облучения. Таким образом, эта функция применима для здоровых тканей и критических органов. Чем дальше расположена критическая структура от мишени, тем сильнее система ограничивает в ней поглощенную дозу. Функция задается относительным параметром в диапазоне от 0 до 1. Чем меньше значение параметра, тем сильнее ограничение поглощенной дозы, что может приводить к снижению уровня покрытия мишени заданным значением поглощенной СД.

К функциям «биологической» оптимизации распределения поглощенной дозы в СДП «Mopaso» относятся функции, основанные на радиобиологии опухолевых и здоровых тканей и объемах структур:

1. Функция «Target EUD» позволяет максимизировать поглощенную дозу в планируемом объеме облучения (мишени). Неоднородное распределение поглощенной дозы можно заменить на эквивалентное значение равномерной дозы (*EUD*), такое что произойдет гибель одинакового количества опухолевых клеток [16–20,29–31,200,206–209]. В СДП «Mopaso» значение функции задается в Γ_r (значение равномерной дозы). В

качестве параметра функции используется т.н. «клеточная чувствительность» $\alpha \in [0,1]$, являющаяся фактором нелинейного сложения:

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \ln \left[\frac{1}{V} \int_V \exp(-\alpha D(\vec{x})) d^3x \right]. \quad (1.15)$$

Здесь $D(\vec{x})$ – поглощенная доза в вокселе, V – суммарный объем выделенной структуры (сумма всех вокселей). Уравнение (1.15) основано на Пуассоновской модели (см. Главу 2).

Следует заметить, что используемая в СДП «Мопасо» функция расчета EUD отличается от традиционного вида модели (формулы 2.21-2.22, см Главу 2). Между тем, общее поведение этих функций близко. Значение EUD всегда стремится к значению минимальной поглощенной дозы из-за нелинейного сложения, определяемого параметром α . С ростом параметра сильнее влияют области с низкой поглощенной дозой в объеме структуры. Значение EUD (1.15) стремится к средней поглощенной дозе при равномерном (гомогенном) распределении поглощенной дозы по объему. Поэтому использование функции «Target EUD » всегда приводит к переоблучению.

Прямая максимизация задаваемого значения EUD для планируемого объема облучения может приводить к существенно неоднородному распределению поглощенной дозы, поскольку значение EUD также меняется при появлении «горячих пятен» (т.е. присутствуют завышенные значения поглощенной дозы относительно заданных значений параметрами функции оптимизации) [17–20] из-за роста значения средней поглощенной дозы в структуре. Таким образом, необходимо дополнительно ограничивать высокие значения поглощенной дозы в планируемом объеме облучения с помощью других функций оптимизации.

2. Функция «Serial» служит для ограничения распределения поглощенной дозы по максимально допустимому её значению во всем объеме заданной структуры. Как правило, данная функция предназначена для здоровых тканей органов с последовательной архитектурой, при которой поражение любого элемента органа приводит к его дисфункции. Для таких органов ограничивают значение максимальной поглощенной дозы. Предположение о том, что здоровая ткань органа имеет последовательную архитектуру, приводит к отсутствию контроля над диапазоном низких и средних значений поглощенных доз, поскольку риск повреждений, приводящих к осложнениям, определяется преимущественно высокими значениями поглощенных доз.

В СДП функция «Serial» определяет целевое значение EUD в критическом органе. Параметром функции является коэффициент $k \in [1,16]$. Для расчета используется модель Нимирко [20,29–31,206,209–211]:

$$EUD = \left[\frac{1}{V} \int_V (D(\vec{x}))^k d^3x \right]^{1/k}. \quad (1.16)$$

Здесь $D(\vec{x})$ – поглощенная доза в вокселе, V – суммарный объем выделенной структуры (сумма всех вокселей).

Наличие небольших объёмов в структуре с высоким значением поглощенной дозы приводит к росту значения EUD . Для определения значения коэффициента k производителем СДП рекомендуется $k = 0,15 D_{50}$, где $NTCP(D_{50}) = 50\%$ [200].

На рисунке 1.7 иллюстративно показан механизм работы данной функции. Длина стрелки соответствует производной плотности локального эффекта по поглощенной дозе, а размер длины стрелки показывает уровень контроля над распределением значения поглощенной дозы в объеме структуры. При увеличении значения k значение EUD смещается в сторону высоких значений поглощенных доз (т.е. ужесточается контроль за превышением значения поглощенной дозы относительно заданного допустимого значения для данной структуры), а уменьшение значения k приводит к тому, что значение EUD стремится к значенному значению поглощенной дозы в структуре. Таким образом, функция «Serial» не очень эффективна для управления распределением поглощенной дозы в диапазоне средних и низких поглощенных доз. В формализме EUD в формуле (1.16) наименьшим возможным значением показателя степени является $k = 1$, в результате чего значение EUD будет равно значению средней поглощенной дозы. В этом случае весь диапазон поглощенных доз контролируется одинаково.

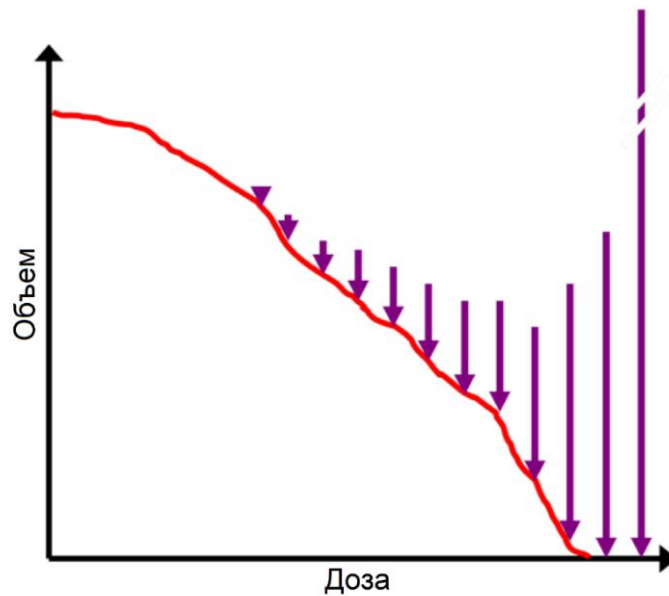


Рисунок 1.7 – Изображение ГДО (красной линией) и схематичное представление работы функции «Serial» по данной ГДО (фиолетовые стрелки, чем длинее стрелка, тем действие функции на ГДО сильнее)

3. Функция «Parallel» применяется для минимизации поглощенной дозы в здоровой ткани органа с параллельной архитектурой. При параллельной архитектуре повреждения в органе «накапливаются», поэтому важным является ограничение по определенной доле объема критического органа, получаемой определенную величину поглощенной дозы. При использовании данной функции возможно появление «горячих пятен» в объеме структуры критического органа. Значением функции является доля объема критического органа, которая получит «ущерб». Фактически, данная функция рассчитывает значение вероятности повреждения критического органа, поэтому её параметрами являются поглощенная доза при 50% вероятности повреждений D_{50} и показатель степени, который обозначен как k . Для функции «Parallel» пораженный объем рассчитывается как [20,29,206,206–209]:

$$v_{eff} = 100\% \times \frac{1}{V} \int_V h(D(\vec{x})) dx^3 \quad (1.17)$$

$$h(D(\vec{x})) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}}{D(\vec{x})} \right)^k \right]^{-1}, \quad (1.18)$$

где D_{50} – поглощенная доза, приводящая к 50% - вероятности повреждений здоровых органов и тканей, k - показатель степени. Следует отметить, что показатели степени k для функций «Serial» и «Parallel» имеют совершенно разный смысл. Параметр k в

функции «Parallel» изменяет форму кривой «доза-ответ»¹⁵. Более высокое значение k приводит к резкой реакции на определенное значение поглощенной дозы, что часто приводит к выраженному изгибу кривой ГДО.

На рисунке 1.8 иллюстративно показан механизм работы данной функции оптимизации.

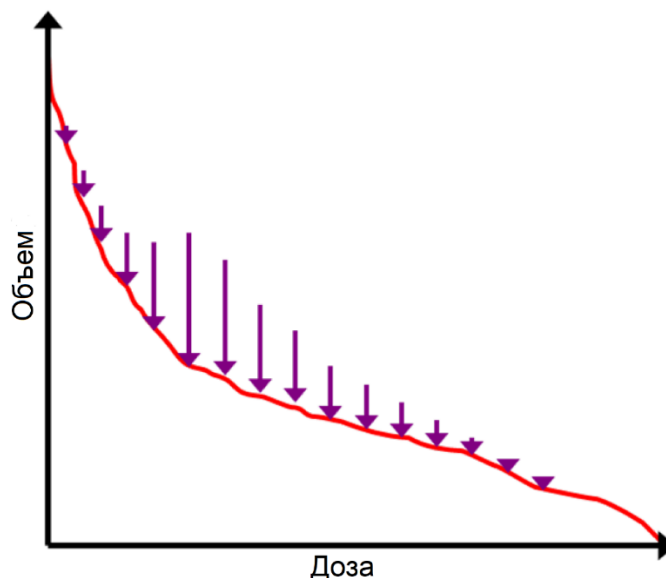


Рисунок 1.8 - Изображение ГДО (красной линией) и схематичное представление работы функции «Parallel» по данной ГДО (фиолетовые стрелки, чем длиннее стрелка, тем действие функции на ГДО сильнее)

Международные рекомендации для большинства критических органов устанавливают ограничения по доле объема, получившего заданный уровень поглощенной дозы, а также ограничивают максимальное значение поглощенной дозы. При дозиметрическом планировании сочетание «биологических» функций оптимизации «Serial» и «Parallel» очень полезно для удовлетворения обоих требований.

Каждая функция оптимизации связана с весовым коэффициентом. Значение функции умножается на ее весовой коэффициент, и все взвешенные значения функции оптимизации складываются. Изоограничение используется для нормализации функции. Пусть G_k — функция оптимизации, а C_k — заданное изоограничение, тогда:

$$G_k(D) \leq C_k. \quad (1.19)$$

Функции оптимизации нормализуются как:

¹⁵ Параметр k фактически равен $k = 4\gamma_{50}$ в обозначениях формулы (2.15).

$$g_k = G_k(D)/C_k - 1 \leq 0. \quad (1.20)$$

Все функции оптимизации объединяются в функцию Лагранжа, которая минимизируется, как:

$$L = \sum_{k=1}^M \lambda_k g_k \quad (1.21)$$

$$\lambda_k \geq 0, \sum_{k=1}^M \lambda_k = 1.$$

где λ_k – фактор (множитель Лагранжа), подбираемый так, чтобы условия (1.20) и (1.21) выполнялись. В процессе оптимизации алгоритм регулирует вес. Максимальное и минимальное значения весовых коэффициентов зависят от режима оптимизации, типа функции и выбираемых пользователем значений их параметров.

В СДП «Мопасо» с помощью определенных опций можно менять область влияния функции оптимизации относительно заданных границ структуры, формируя эффективную область работы функции по виртуальным видоизмененным границам структуры [200]. К таким опциям относятся, например:

1. Опция «Shrink margin», которая уменьшает область действия (количество вокселей) соответствующей функции с указанным отступом от границ объема структуры. Данная функция применяется для создания «переходной зоны» между границами планируемого объема облучения и критическим органом для того, чтобы облегчить работу СДП, старающейся одновременно выполнить конкурирующие задачи для планируемого объема облучения и ограничения для критических органов.
2. Опция «Optimize over all voxels in volume», которая обязывает применение функции оптимизации ко всем вокселям структуры, входящие в границы её объема.
3. Опция «Surface margin» создает для структуры дополнительные виртуальные границы работы функции оптимизации. Как правило, данная опция применяется для планируемого объема облучения, который располагается в приповерхностных слоях тела пациента.

Функции оптимизации могут быть достаточно сложны в сочетании со многими параметрами, некоторые из которых вводятся как нелинейные, и для нахождения пространства параметров применяются сложные алгоритмы (градиентный спуск, стохастические модели, нейронные сети или генетические алгоритмы). Однако набор

решений может быть настолько широким, что глобальный минимум невозможно найти за реально допустимое время, тогда за глобальный может приниматься локальный минимум.

Преимуществом применения «биологических» функций может являться то, что в процессе оптимизации все воксели области интереса играют роль, в отличие от «физических» функций, при которых воксели, которые лишь краем входят в объем интереса, не участвуют в расчете и оптимизация может происходить только по точкам, установленных на ГДО с заданными уровнями допустимых лучевых нагрузок. Таким образом, «биологических» функций может потребоваться меньшее количество, чем «физических», для полного формирования оптимального распределения поглощенной дозы. Эта упрощенная ситуация делает более вероятным нахождение глобального минимума оптимизации.

1.3 Дозиметрический контроль распределений поглощенной дозы в среде при модуляции флюенса фотонов

Данные о поведении пучка ионизирующего излучения в среде получают во время дозиметрических измерений с помощью ионизационных и/или полупроводниковых детекторов в водном фантоме. Подобные процедуры являются одним из этапов ввода в эксплуатацию терапевтического оборудования и повторяются при периодических проверках в рамках процедур гарантии качества (ГК, QA – Quality Assurance) для поддержания аппарата в установленных (утвержденных при вводе в эксплуатацию) значениях соответствующих параметров численной модели терапевтического пучка¹⁶ [7,95,98,110,159,179,204,212–215] в СДП. При получении дозиметрических данных оцениваются плоскостность и симметрия пучка (область полутени), спецификация энергии пучка (глубинное распределение поглощенной дозы в воде и положение дозового максимума), выход пучка в зависимости от среды (вода, воздух) и размера поля излучения, линейность ME, воспроизводимость и т.д. Также, особенно при использовании ЛТМИ, большое внимание уделяется учету радиационных утечек через лепестки МЛК, которые могут возникать между и на стыке лепестков. Расчет распределения поглощенной дозы в теле пациента с использованием инверсной оптимизации очень чувствителен к любому рода неточностям и погрешностям численной математической модели пучка, а также к неопределенностям в дозиметрических параметрах МЛК.

¹⁶ Пределы отклонений от установленных значений описываются в международных рекомендациях в зависимости от характеристик пучка и головной части ЛУЭ.

Например, моделирование шторок диафрагмы и лепестков МЛК, как пропускающих фильтров, приводит к тому, что в СДП не учитывается фоновое облучение пациентов нейтронным излучением, возникающим в результате фотоядерных реакций. Вопросы оценки величины поглощенной дозы от вторичного нейтронного облучения, возникающего в головной части ЛУЭ, рассматривались в диссертации [111]. Было показано, что имеется существенный вклад нейтронного излучения при максимальных энергиях фотонных пучков более 18 МэВ. При использовании малых полей (закрытые шторки диафрагмы, активное использование МЛК), как и ожидалось, доза от нейтронного излучения растёт. Так как фотоядерные реакции образования нейтронов имеют пороги порядка 8-9 МэВ для материалов конструктивных элементов ЛУЭ, использование максимальной энергии фотонов 6 МэВ позволяет полностью избежать вклада фотонейтронов. Например, для максимальной энергии тормозного излучения 18 МэВ вклад нейтронов для ЛУЭ «Elekta Synergy», согласно диссертации [111], составляет 0,25% от поглощенной дозы фотонного излучения.

Ещё одним существенным недостатком гипотезы о МЛК как пропускающем фильтре является невозможность точного учета в численной модели радиационных утечек МЛК. В работах Зигманского [216–218] было показано, что разница между рассчитанной в СДП и измеренной ионизационной камерой поглощенной дозой в пределах радиационного поля и за его пределами была вызвана неправильной величиной фактора пропускания МЛК в СДП. С технической точки зрения для минимизации радиационных утечек между лепестками МЛК их боковая поверхность может иметь «шип» и «паз» («tongue and groove»). Такая конструкция используется для МЛК в ЛУЭ производителя Varian. Наличие такого «зацепления» лепестков ограничивает скорость их перемещения, поэтому в коллиматоре «Agility» лепестки МЛК гладкие, а для снижения утечек они расположены под углом к оси пучка [131–135]. Согласно производителю, введение такого наклона позволяет эффективно заменить систему «шип-паз».

При работе с любой СДП к разработанным планам облучения предъявляются требования по величине неопределенностей расчета поглощенной дозы, влияющей на точность подведения этой дозы к пациенту на реальном ЛУЭ. Согласно рекомендациям МКРЕ поглощенная СД (или ее неоднородность дозы в объёме мишени), подводимая пациенту, должна находиться в диапазоне $D_{-7\%}^{+5\%}$, где D – поглощенная СД. В этой связи возникает потребность в клинической дозиметрии с общей неопределенностью по поглощенной дозе, не превышающей $\pm 5\%$ [204,215], а точность расчёта поглощенной дозы не должна быть хуже $\pm 3\%$ [179,215]. Для основных типов ионизационных камер, которые широко используются в качестве «золотого стандарта» клинической дозиметрии, величины

неопределенностей можно найти в международных дозиметрических рекомендациях TRS-398 и AAPM TG-51 [219–221].

СДП создает план облучения на основе численной модели пучка конкретного ЛУЭ. Несмотря на это, при воспроизведении разработанного плана, особенно плана ЛТМИ, возможно существенное расхождение рассчитанного и полученного распределения поглощенной дозы. Это расхождение вызвано как несовершенством модели пучка, так и техническими и дозиметрическими сбоями при работе ЛУЭ в части движения лепестков МЛК, поворота головной части ЛУЭ, тока пучка и т.д. [97,110,222]. Чтобы быть уверенным в том, что рассчитанный лечебный план может быть полностью воспроизведен ЛУЭ, необходимо провести дозиметрическую проверку данного плана, т.е. измерить распределение поглощенной дозы с помощью специальных дозиметров и сравнить полученные значения с рассчитанными в СДП.

Дозиметрический фантом должен иметь, с одной стороны, массив детекторов с высокой разрешающей способностью, т.е. малым размером чувствительного элемента, порядка 1 мм для ЛТМИ, и высокую плотность этих детекторов, т.е. малое расстояние между чувствительными элементами, что позволяет детально проверить распределение поглощенной дозы в области высокого градиента. С другой стороны, дозиметрический фантом должен по своим геометрическим характеристикам быть близок к форме тела пациента. Для VMAT планов необходимо использовать специализированные дозиметрические фантомы, которые позволят показать реальную картину дозового распределения в пациенте. На это распределение влияют различные особенности терапевтического аппарата, такие как западание лепестков МЛК, «провисание» головной части ЛУЭ под действием силы тяжести и т.д. [97,223,224].

Классическая дозиметрическая проверка плана проводится при измерении гамма-индекса, который объединяет проверку разницы величины поглощенной дозы в точке и расстояния-до-совпадения (distance-to-agreement – DTA).

Метод сравнения рассчитанного и измеренного распределения поглощенной дозы был первым методом контроля качества разработанных планов [25,97]. Этот метод сравнивал разницу измеренной и рассчитанной поглощенной дозы в точке, что является информативным методом для областей с малой вариацией поглощенной дозы. Для областей с градиентом поглощенной дозы был предложен метод DTA, в котором сравнивается расстояние от заданной контрольной точки до точки, в которой значение поглощенной дозы совпадает с контрольным. Метод DTA эффективен для областей с существенным градиентом, но может давать большие отклонения в областях с гладким распределением поглощенной дозы [97]. Метод DTA может использоваться в двумерном и трехмерном

вариантах, в зависимости от имеющегося оборудования. Определение гамма-анализа, который представляет собой комбинацию разницы величины поглощенной дозы в точке и расстояния-до-совпадения, представлено выражением [97]:

$$\Gamma(\mathbf{r}_e, \mathbf{r}_m) = \sqrt{\frac{|\mathbf{r}_e - \mathbf{r}_m|^2}{\Delta d^2} + \frac{(\delta D_{e,m})^2}{\Delta D^2}}. \quad (1.22)$$

где $\mathbf{r}_e, \mathbf{r}_m$ – координаты точек, в которых рассчитана поглощенная доза $D_e(\mathbf{r}_e)$ и измерена поглощенная доза $D_m(\mathbf{r}_m)$, соответственно, Δd – заданное значение критерия расстояния до совпадения (мм), $\delta D_{e,m}$ – относительная разница измеренного и рассчитанного значений поглощенной дозы в заданной точке, ΔD – заданное значение критерия совпадения по поглощенной дозе (%). Контролируемая точка считается прошедшей проверку, если $\Gamma(\mathbf{r}_e, \mathbf{r}_m) \leq 1$, и проходит проверку в следующих предельных случаях: измеренное значение поглощенной дозы в референсной точке может отличаться от рассчитанного не более чем на $\Delta D\%$ или на поверхности круга (2D анализ) или сферы (3D анализ) с радиусом Δd от центра этого круга/сферы. Естественно, возможны все промежуточные варианты. Иллюстрация метода гамма-анализа, перерисованная из работы [97], приведена на рисунке 1.9.

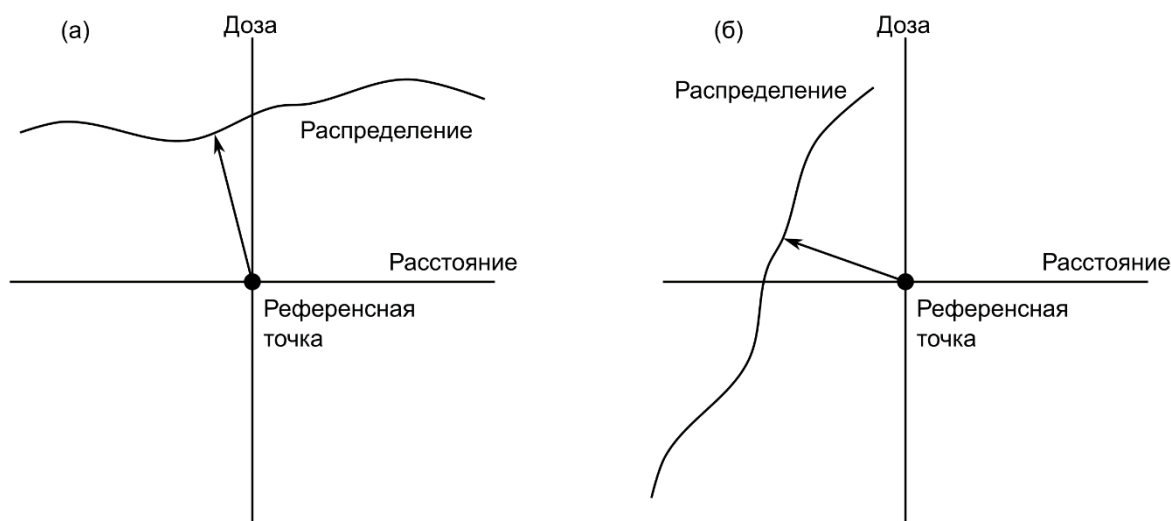


Рисунок 1.9 – Примеры одномерного гамма-анализа в областях малого изменения поглощенной дозы (а) и большого градиента поглощенной дозы (б). Для малого градиента поглощенной дозы гамма-анализ работает, в основном, как анализ разницы поглощенных доз, а для большого градиента поглощенной дозы – как метод ДТА [97]

В методе гамма-анализа помимо задания критериев расстояния и процентной дозовой разницы имеет значение нормализация и пороговое значение поглощенной дозы.

Нормализация поглощенной дозы, фактически, определяет знаменатель при расчете разницы поглощенной дозы. При глобальной нормализации (ГН) используется значение максимальной поглощенной дозы в плане ($\delta D_{e,m}^G$) выражение 1.23а. При локальной нормализации (ЛН) используется значение поглощенной дозы в точке ($\delta D_{e,m}^L$), выражение 1.23б [97]:

$$\delta D_{e,m}^G = \frac{|D_e - D_m|}{D_{max}} \quad (1.23 \text{ а})$$

$$\delta D_{e,m}^L = \frac{|D_e - D_m|}{D_e} \quad (1.23 \text{ б})$$

где D_e – рассчитанная поглощенная доза в данной точке, D_m – измеренная поглощенная доза в данной точке, а D_{max} – максимальное значение поглощенной дозы в плане.

Использование глобальной нормализации оправдано для дозиметрических планов, в которых поглощенная доза не сильно отличается от максимального значения в области интереса. Области с низкими значениями процентной поглощенной дозы будут почти «автоматически» проходить по критерию гамма-индекса. При использовании локальной нормализации требования к соответствию поглощенной дозы в области низких значений становятся более жесткими. Также локальная нормализация целесообразна для планов с большим значением разовой поглощенной дозы, например, в планах стереотаксической радиохирургии (SRS), в которых в распределении имеется большой перепад между максимальными и минимальными значениями поглощенных доз.

Последний параметр гамма-анализа – критерий по пороговому значению поглощенной дозы (Threshold), определяемый в процентах от максимальной поглощенной дозы в плане (обозначается как $TH\ z\%$). Для точек, значение поглощенной дозы в которых, согласно расчёту, ниже порогового значения, сравнение не проводится. В целом запись гамма-индекса представляется в виде $\gamma(x\%, y \text{ мм}, ГН/ЛН, TH\ z\%)$. Здесь γ обозначает долю от всех точек, прошедших проверку при данных условиях, т.е. тех точек, в которых $\Gamma(\mathbf{r}_e, \mathbf{r}_m) \leq 1$.

Основным подходом к проверке распределения поглощенной дозы является двумерное сравнение абсолютного и относительного распределения поглощенной дозы в плоскости фантома на основе критериев гамма-индекса [25,96]. В соответствии с рекомендациями ААРМ TG-119 дозиметрический план с совпадением 95% точек при значениях критериев гамма-индекса (3%, 3 мм, ГН, $TH\ 10\%$) считается допустимым [96]. Для проверки дозиметрических планов используются следующие двумерные дозиметры:

- радиохромные (полимерные) плёнки, например, «Gafchromic EBT» [225–229],
- плоские матричные детекторы на основе ионизационных камер («2D-ARRAY», «OCTAVIUS» (PTW), «MatriXX» (IBA)) и на основе полупроводниковых детекторов «MapCheck» (SunNuclear) [230–232].

Практические рекомендации ААРМ TG-244 [21] для оценки планов ЛТМИ задают требования к использованию гамма-анализа при критериях $\gamma(2\%, 2\text{мм})$. Исследования показали, что для высокоградиентной ЛТ критерии $\gamma(3\%, 3\text{мм})$ неудовлетворителен. При проверки планов ЛТМИ мягкие критерии $\gamma(3\%, 3\text{мм})$ не «видят» ошибки. Согласно рекомендациям ААРМ TG-244 [21] при проведении процедур ГК (QA) необходимо стремиться к прохождению 95% точек по критериям $\gamma(2\%, 2\text{мм}, \text{ЛН}, \text{ТН } 10\%)$. Это позволяет исправить систематические ошибки, возникающие при вводе в эксплуатацию, а также найти неправильную работу СДП и ЛУЭ. В рамках клинического применения критерии $\gamma(2\%, 2\text{мм}, \text{ЛН}, \text{ТН } 10\%)$ избыточны и рекомендации ААРМ TG-218 допускают использовать критерии гамма-индекса $\gamma(3\%, 2\text{мм}, \text{ГН}, \text{ТН } 10\%)$ [97]. Различие вызвано тем, что рекомендации ААРМ TG-244 обязательно следует использовать при начальном тестировании СДП перед вводом в эксплуатацию, при котором требования повышены, а рекомендации ААРМ TG-218 приемлемы для рутинного контроля качества планов облучения. Следует заметить, что критерии прохождения могут меняться в зависимости от задачи. Например, для облучения головного мозга важно соблюдать точность подведения поглощенной дозы в пространстве, поэтому могут использоваться критерии $\gamma(5\%, 1\text{мм})$.

Как уже упоминалось выше, использование двумерного гамма-анализа для проверки планов ЛТМИ подразумевает наличие двумерного детектора, к которым можно отнести матрицы ионизационных камер или диодов, радиохромные пленки и устройство для портального изображения и дозиметрии. При применении плоских двумерных матричных или пленочных детекторов, установленных на терапевтическом столе, разработанный план лечения, включающий поворот головной части ЛУЭ, стола и т.д., для проверки может пересчитываться в план, у которого углы всех пучков «свернуты» в нулевой угол головной части ЛУЭ (методика FFF, см. Рисунок 1.10). Для ряда приборов возможно крепление к головной части ЛУЭ и воспроизведение плана при вращении головной части ЛУЭ (PFF). Следует отметить, что имеется возможность измерения плана с ротацией головной части ЛУЭ без его сворачивания к нулевому углу (методика TC), но присутствует большой риск потери данных при прохождении головной части ЛУЭ диапазонов углов близких к горизонтальным (90° и 270°). В данном случае 2D массив превращается в 1D, что усложняет получение достоверных данных при проверки ротационных техник подведения поглощенной дозы [97,106,219].

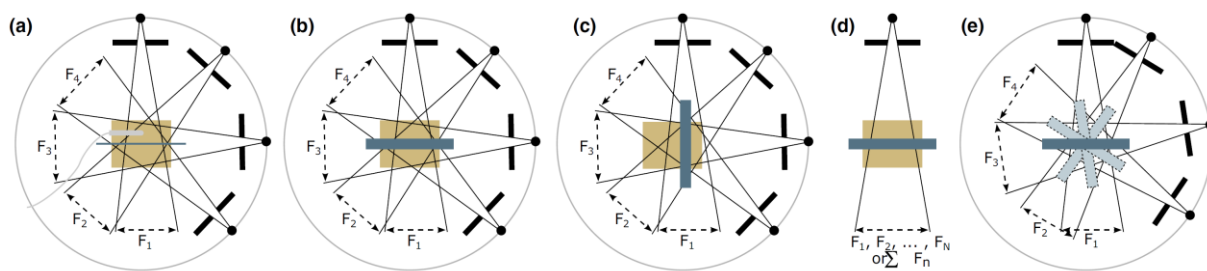


Рисунок 1.10 – (а) Подведение поглощенной дозы для пленочного детектора в схеме истинного сложения (true composite – TC), то же самое для матрицы в корональном (фронтальном) положении (b) и сагиттальном положении (c) на терапевтическом столе; (d) поведение поглощенной дозы в схеме свертки плана (FFF) при неподвижной головной части ЛУЭ и детекторе на столе, (e) поведение поглощенной дозы при детекторе, прикрепленном к головной части ЛУЭ или поворачивающимся вслед за головной частью ЛУЭ (PFF). Взято из работы [97]

Радиохромные пленки имеют лучшее пространственное разрешение среди всех дозиметров, используемых в клинической дозиметрии. Типичное пространственное разрешение полимерных пленок составляет около 0,1 мм, что позволяет проводить измерения высокоградиентных планов облучения. Полимерные пленки «Gafchromic EBT» широко используются в качестве вторичного дозиметра из-за того, что эффективный атомный номер пленки ($Z_{eff}^{EBT3} = 6,84$) близок к водному ($Z_{eff}^{water} = 7,3$), а пространственное разрешение лежит в субмиллиметровом диапазоне при использовании планшетного сканера [62,226–228,233,234]. Пленка представляет собой тканеэквивалентный дозиметр с диапазоном измерения поглощенной дозы 0,1 – 20 Гр в соответствии со спецификацией производителя [62,227–229,233,234]. Пленка имеет низкую энергетическую зависимость. Согласно информации производителя и литературным данным, однородность пленки «Gafchromic EBT3» лучше 3% в диапазоне поглощенных доз 0,1 – 10 Гр [229,233]. Общие рекомендации по использованию полимерной пленки: каждая партия плёнки должна калиброваться отдельно для фотонов и электронов в интересующем диапазоне поглощенных доз и для каждой энергии, для дозиметрии предпочтительно использовать красный канал, сканирование плёнки должно проводиться в одной, заранее определённой, ориентации, причем ландшафтная ориентация представляется более предпочтительной, плёнки должны выдерживаться одинаковое время (оптимально 24 часа) после облучения, как при калибровке, так и при дальнейшем использовании.

Как было показано в наших работах [62,228,233,235,236] пленочный дозиметр «Gafchromic EBT3» имеет низкую зависимость от типа ионизирующего излучения и энергии фотонов. При измерении абсолютного значения поглощенной дозы выше 0,5 Гр

неопределенность (среднеквадратичное отклонение) составляет 2-2,5% [62] (см. Рисунок 1.11). Для меньших величин поглощенных доз относительная неопределенность растет. Такая неопределенность вызвана неопределенностью измерения поглощенной дозы каждым пикселом пленки и неопределенностями в калибровке пленки. В принципе, это позволяет использовать пленку для определения абсолютного значения поглощенной дозы в плоском поле, когда имеется возможность усреднения по существенному набору пикселов.

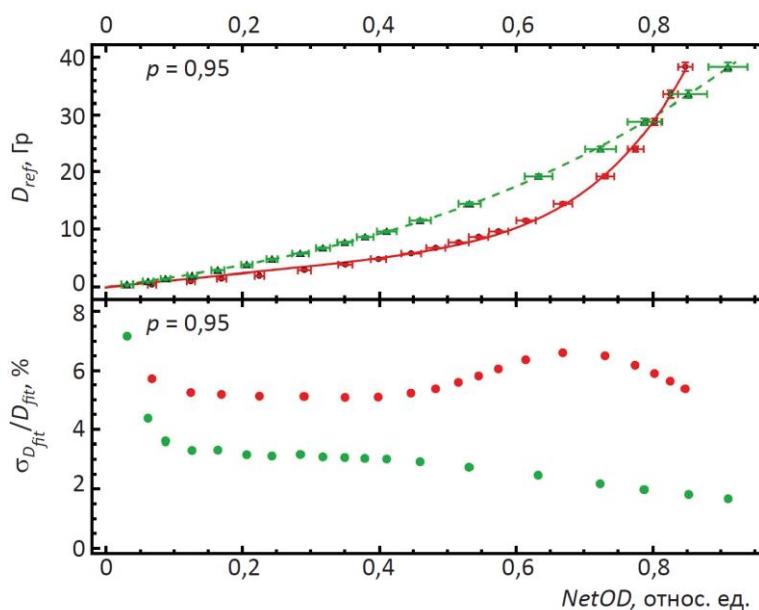


Рисунок 1.11 – Калибровочные зависимости и кривые, полученные на пучке фотонов 10 МэВ ЛУЭ «Elekta Axesse» в НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск) (верхний график). Относительная неопределенность поглощенной дозы, вычисленная по калибровочным кривым (нижний график). Красные точки – красный канал, зеленые точки – зеленый канал, линии – кривые аппроксимации

В случае использования пленки для гамма-анализа полученное значение неопределенности измерения поглощённой дозы в каждой точке может приводить к следующей ситуации. Представим себе, что критерий гамма-индекса установлен на уровне $\gamma(2\%, 2 \text{ мм}, \text{ЛН})$. Также предположим, что для заданной контрольной точки условие $\Gamma \leq 1$ не выполняется, так как во всем круге радиусом 2 мм нет точек, различающихся по поглощенной дозе менее 2%. Для пленки с разрешением 150 точек на дюйм в круге с радиусом 2 мм будет располагаться примерно 400 точек для измерения поглощенной дозы, каждая из которых имеет точность измерения поглощенной дозы не хуже 2-2,5%. В такой ситуации возможно случайное выполнение условия $\Gamma \leq 1$ из-за ошибки измерения поглощенной дозы пленкой. Из-за статистической неопределенности измерения

поглощенной дозы использование пленок, по всей видимости, имеет наибольшую целесообразность при проверке радиохирургических планов облучения, где, с одной стороны, требуется высокая геометрическая точность подведения поглощенной дозы при относительно невысокой точности по абсолютной величине поглощенной дозы γ (5%, 1 мм, ЛН), а с другой стороны для пленок «Gafchromic EBT3», при увеличении абсолютного значения поглощенной дозы в пикселе, согласно нашим исследованиям, снижается относительная неопределенность измерения.

Использование двумерной дозиметрической проверки при любой из схем, показанных на рисунке 1.10, не отвечает на вопросы ошибок подведения поглощенной дозы, вызванных провисанием головной части ЛУЭ, неправильной скоростью углового движения головной части ЛУЭ, наличием прецессии оси вращения и ошибками поворота терапевтического стола при использовании некомпланарного облучения. При этом данные ошибки наиболее вероятны для VMAT, особенно в режиме гипофракционирования, когда присутствует высокая степень модуляции для высокоградиентных полей.

Развитие трехмерных дозиметров, таких как «OCTAVIUS 4D» (PTW), «Delta4» (Scandidos), «ArcCHECK» (SunNuclear Corporation) позволило внедрить трехмерные методы проверки, что очень полезно для ЛТМИ. Использование таких фантомов позволяет оценивать планы по трехмерному гамма-индексу в соответствии с рекомендациями ААРМ TG-218 и других исследований [113,135,237–242].

1.3.1 Дозиметрическое оборудование для проверки планов ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов

В ОГАУЗ «ТООД» используется трехмерный фантом «ArcCHECK» (см. Рисунок 1.12). Это цилиндрический массив детекторов в фантоме с 'O'-геометрией с 1386 диодами n-типа размером 0,64 мм³. Диоды расположены по спирали на цилиндрической поверхности с радиусом $R \approx 10,4$ см. Расстояние между диодами 1 см. Спиральная геометрия диодов снижает пересечение и затенение детекторов при облучении, а также позволяет облучать фантом с различных углов головной части ЛУЭ. Во время измерения, сигнал с каждого диода обрабатывается каждые 50 мс [100,237,238]. При каждом облучении фантом считывает входную (показания детекторов наиболее близких к источнику) и выходную (показания удаленных от источника детектора) поглощенной дозы, на основании которых производится программный расчёт угла головной части ЛУЭ – «виртуальный инклинометр» (Virtual Inclinator) [113,237,238,243].



Рисунок 1.12 – Фантом «ArcCHECK» в ОГАУЗ «ТООД»

На рисунке 1.13 показано распределение поглощенной дозы, рассчитанное в СДП «Мопасо»: слева – дозиметрический план, наложенный на КТ-снимки пациента, справа – пересчет этого плана для модели фантома «ArcCHECK» [80].

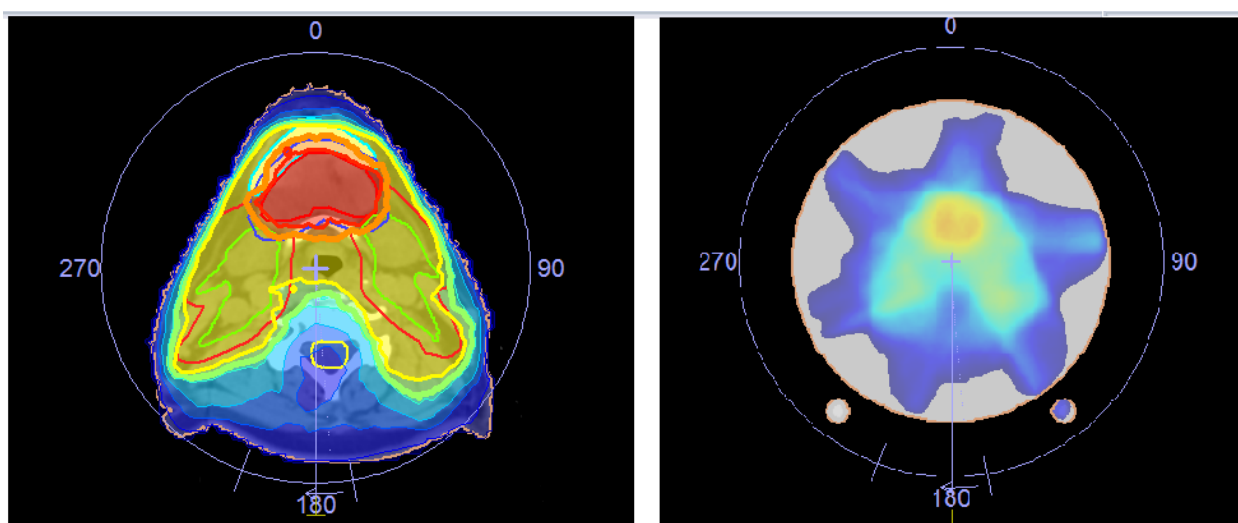


Рисунок 1.13 – Распределение поглощенной дозы в СДП (слева). Это же распределение, преобразованное в модель фантома «ArcCHECK» (справа)

К данному фантому производитель предлагает два программных обеспечения, оба из которых имеются в ОГАУЗ «ТООД»: «SNC Patient» (версия 6.7.4) для 2D верификации и «3DVH» (версия 3.3.2.29.109) для 3D верификации трехмерного распределения поглощенной дозы в фантоме «ArcCHECK». Программа «SNC Patient» использует дозиметрическую информацию только от детектора, расположенного на ближней поверхности относительно головной части ЛУЭ (входная поверхность) [80,100,113,237,238,244,245]. В результате вращения головной части ЛУЭ получается

«развертка» дозового поля в системе координат «расстояние вдоль оси цилиндра» – «угол облучения», что позволяет провести 2D оценку сходимости плана. На рисунке 1.14 представлен интерфейс программного обеспечения «SNC Patient» при верификации.

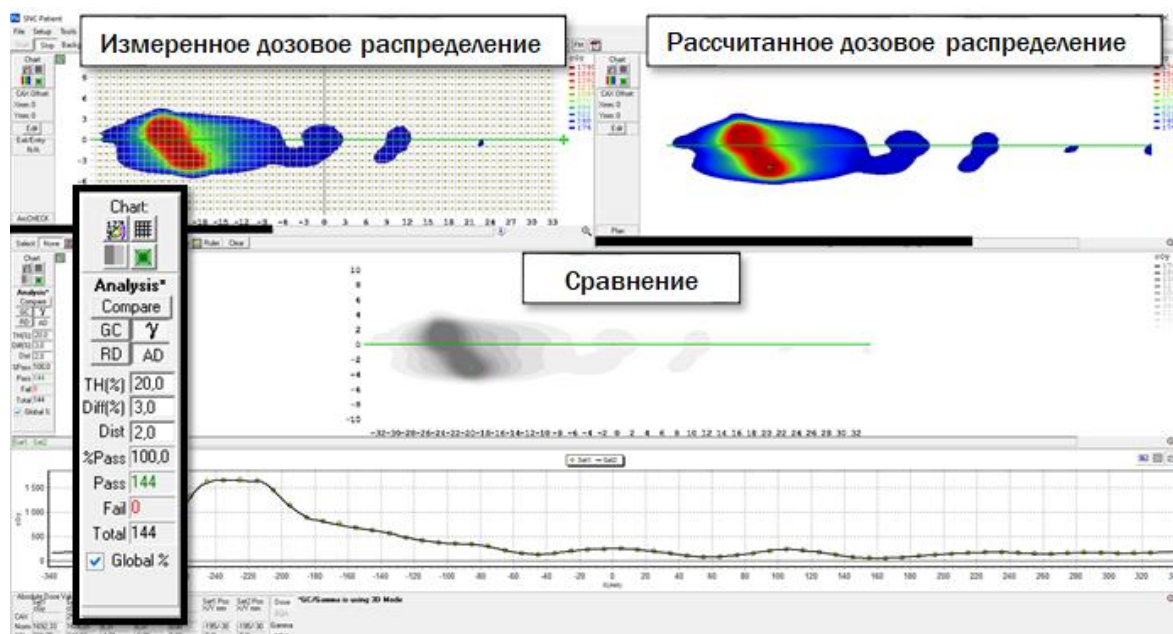


Рисунок 1.14 – Интерфейс программного обеспечения «SNC Patient» при верификации

Программное обеспечение «3DVH» (см. Рисунок 1.15) для цилиндрического фантома «ArcCHECK» позволяет проводить сравнение реального плана облучения, реализованного лечебной установкой, и плана, рассчитанного СДП [100]. Сравнение планов по распределению поглощенной СД, как для всего пациента, так и отдельно для каждой структуры может происходить по критериям 3D DTA и 3D гамма-индекс [246–248]. Возможность анализа распределения поглощенной дозы в каждой структуре обеспечивается специальным алгоритмом пересчета разработанного плана облучения в распределение поглощенной дозы в фантоме. Анализ сходимости рассчитанных и измеренных планов по каждой из структур позволяет более детально подходить к допуску или не допуску плана для лечения. При этом система «3DVH» показывает причину, по которой не прошли те или иные точки, в системе координат «холодное-горячее пятно» [244–250]. Таким образом, для каждой структуры можно понять, имеется ли недооблучение или переоблучение. Очевидным образом, недооблучение критических органов по сравнению с рассчитанным планом не должно являться препятствием для допуска плана, так как улучшается ожидаемый терапевтический эффект (см. Глава 2, разделы 2.2 и 2.3). То же самое можно сказать о переоблучении мишени, особенно если речь идет о структуре клинического объема опухоли.

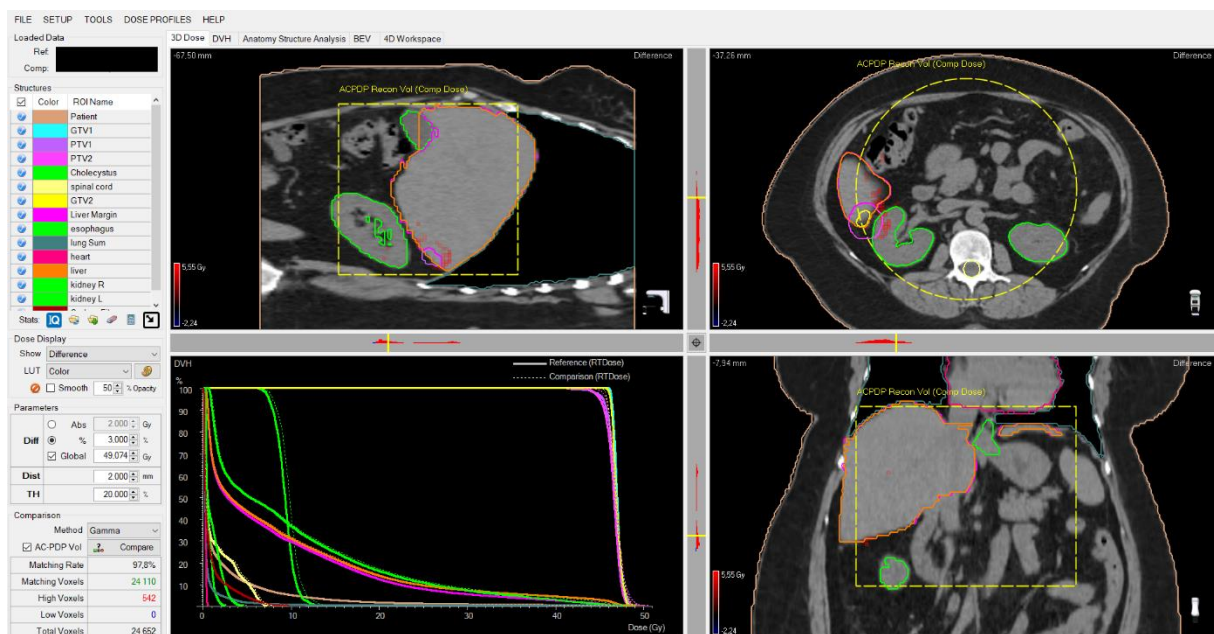


Рисунок 1.15 – Интерфейс программного обеспечения «3DVH» при верификации

На рисунке 1.16 представлены «холодные» и «горячие» точки для трех случаев: а) – $\gamma(2\%, 2 \text{ мм}, \text{ЛН}, \text{ТН } 5\%)$ – прохождение 90,7% точек; б) – $\gamma(2\%, 2 \text{ мм}, \text{ЛН}, \text{ТН } 20\%)$ – прохождение 89,2% точек; в) – $\gamma(3\%, 3 \text{ мм}, \text{ЛН}, \text{ТН } 20\%)$ – прохождение 97,0% точек. Для порогового значения $\text{ТН } 20\%$ план не проходит по гамма-индексу, но при этом видно, что большое количество холодных точек приходится области здоровых тканей.

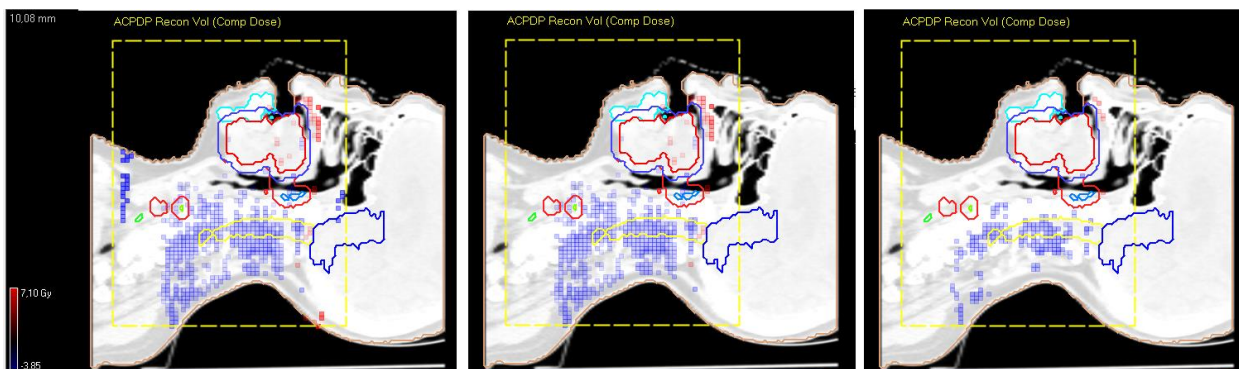


Рисунок 1.16 – Сравнение дозовых распределений. Рак корня языка, слева-направо а) – $\gamma(2\%, 2 \text{ мм}, \text{ЛН}, \text{ТН } 5\%)$ – прохождение 90,7% точек; б) – $\gamma(2\%, 2 \text{ мм}, \text{ЛН}, \text{ТН } 20\%)$ – прохождение 89,2% точек; в) – $\gamma(3\%, 3 \text{ мм}, \text{ЛН}, \text{ТН } 20\%)$ – прохождение 97,0% точек

Алгоритм расчета распределения поглощенной дозы по объему фантома, применяемый в программном обеспечении «3DVH», позволяет строить кумулятивные и дифференциальные ГДО для измеренного распределения поглощенной дозы и сравнивать их с рассчитанными ГДО [224,244,246–251]. Это, потенциально, позволяет оценить биологические эффекты, определяемые ГДО. Таким образом, появляется возможность выявления клинически значимых расхождений дозиметрических планов и реализации при

верификации. Например, наличие небольшого переоблучения или недооблучения в объеме мишени или в объеме критического органа может быть признано допустимым относительно плана, если измеренные ГДО удовлетворяют предписанию ЛТ. Таким образом, верификация на основе трехмерных методик может дать более адекватный инструмент для принятия индивидуального решения по каждому разработанному плану облучения.

1.4 Вопросы, возникающие при реализации высокотехнологичной дистанционной фотонной лучевой терапии

В основе стандартной схемы реализации дистанционной ЛТ лежит подход, разработанный на базе проведения конвенциональной ЛТ и 3DCRT с использованием аппаратов, которые формировали прямоугольные поля облучения и только с постоянным флюенсом фотонов. В этом случае важнейшей характеристикой дозиметрического плана была равномерность поля облучения, которая должна была стремиться к максимальному её значению [4,103,104]. Однако, **прямоугольные формы полей облучения с постоянным флюенсом фотонов, которые в свою очередь способствуют ограничению диапазона возможных направлений пучков на область облучения, создают большие объемы облучения в здоровых тканях органов, что приводит к их серьезным осложнениям.**

В то же время, основополагающие рекомендации по значениям поглощенной СД для мишеней основаны на результатах, полученных при использовании конвенциональной ЛТ, когда подведение поглощенной СД осуществляется фракционным способом, как правило, не более 2 Гр за одну фракцию пять раз в неделю (стандартный режим фракционирования) на протяжении 5-7 недель (от 25 до 40 фракций) [10,26,27,44]. С точки зрения радиобиологии для ряда опухолей требуется подведение поглощенной РД выше 2 Гр (например, для опухолей с низким значением параметра радиочувствительности), увеличение поглощенной СД за курс ЛТ и/или снижение общей продолжительности облучения (например, для опухолей с высоким значением параметра радиочувствительности и с высокой скоростью пролиферации) для повышения эффективности лечения. В работе И.М. Лебедеенко подчеркивается: «Биологический эффект однократного высокодозного облучения опухоли объясняют индукцией процесса апоптоза в пролиферирующих клетках, повреждением ДНК опухолевых клеток вне зависимости от стадии митоза, в которой они находятся (в отличие от стандартной ЛТ), снижением пролиферативной активности опухолевых клеток. Наблюдается эффект радиационной

абляции (выжигания) опухоли. Все эти изменения приводят к торможению роста или исчезновению опухоли» [44].

Таким образом, стандартный режим фракционирования и значения поглощенной СД, равные 60-70 Гр для ряда локализаций, обоснованы толерантными уровнями лучевых нагрузок при допустимых объемах облучения здоровых тканей органов.

С появлением технологий ЛТМИ существенно изменились условия по достижению крутых градиентов поглощенной дозы между областью облучения и критическими органами (высокоградиентные распределения поглощенной дозы), расширяя диапазон возможностей подведения высоких значений поглощенных СД и РД в область облучения, без превышения допустимых лучевых нагрузок на здоровые ткани [95,213]. Это, в свою очередь, порождает вопросы поиска и выбора оптимальных дозиметрических планов и, что более вариативно, стратегий лечения, включая величины поглощенной СД и режимы фракционирования, которые теперь технически возможно менять в широком диапазоне значений. Например, в мировой практике поглощенная РД при облучении опухолей предстательной железы, с применением технологий ЛТМИ, может достигать до 8 Гр, что в четыре раза выше стандартного значения 2 Гр [252]. С другой стороны, при проведении SRS/SBRT ускоренное подведение терапевтических СД предотвращает опухолевую экспансию и репопуляцию, что особенно характерно для быстро растущих опухолей [27]. Таким образом, **расширение вариативности стратегий лечения ставит вопрос об разработке подходов к оптимизации ЛТ для повышения эффективности и её предсказательности для каждого конкретного пациента, т.е. создание персонализированной оптимизации курса ЛТ.** На рисунке 1.17 представлена общая схема процесса ЛТ, а также вопросы и трудности, возникающие при реализации высокотехнологичной дистанционной фотонной лучевой терапии в клинической практике.

При оценке качества распределения поглощенной дозы по объему опухоли (как правило для оценки равномерного распределения) применяются такие независимые характеристики как дозовые гомогенность и конформность. Индексы гомогенности и конформности могут быть использованы в качестве критериальной базы для выбора технологии подведения поглощенной дозы и методики облучения больных, а также экономии ресурсов ЛУЭ [44].

Индекс гомогенности может **выступать в виде прогностического фактора.** Чем ближе значение HI к нулю при дозиметрическом планировании, тем ниже вероятность возникновения рецидивов и выше выживаемость при дальнейшем наблюдении за пациентом. Таким образом, можно использовать данный **критерий при оценке**

дозиметрических планов с прогнозом безрецидивной выживаемости. Однако, величина HI существенно зависит от анализируемого объема [44]. Чем больше объем облучения (мишень) и сложность его формы, тем больше вероятность его выхода за пределы $HI \leq 0,12$. Применение данного индекса оценки дозиметрических планов удобно в случае использования методики SEQ. **При использовании методики SIB использование индекса гомогенности может стать недостаточным**, т.к. внутри мишени большего объема присутствуют мишени малых объемов с более высокими значениями поглощенной СД, относительно назначенной для мишени большего объема. В этом случае, равномерное распределение поглощенной дозы не всегда выгодно. Поскольку клеточное строение объема опухоли неоднородно (что видно, например, по изображениям ПЭТ), и нет никаких обоснований, по которым поглощенная доза в опухоли должна быть одинаковой, главное, чтобы высокие значения поглощенной дозы были сосредоточены ближе к центру объема опухоли, а не на границе со здоровыми тканями [20]. И, например, для части опухоли с высокой концентрацией злокачественных клеток внутри полного выделенного объема облучения, желательно подвести максимально высокое значение поглощенной дозы, которая будет эффективной. Поэтому **необходим поиск новых критериев оптимизации при ЛТМИ для прогнозирования эффекта лечения**. Также известно, что из-за движений органов и неопределенности ежедневной укладки, фактическое распределение поглощенной дозы менее однородно, чем запланированное в СДП. Это означает, что несколько поколений радиотерапевтов лечили пациентов умеренно неоднородным распределением поглощенной дозы внутри объема мишени/опухоли.

В то же время при наличии от 1 до 3 ограничений по лучевым нагрузкам на критический орган возможен ряд ГДО, которые одинаково хорошо соответствуют этим нескольким ограничениям, но явно дают различный риск осложнений [20]. В этом случае также нужны новые инструменты, позволяющие более эффективно управлять формой кривой ГДО, которая ведет к наиболее благоприятному общему результату облучения, а не только удовлетворяющая использованным ограничениям.

Следует учесть, что данные по радиобиологическим параметрам разных типов опухолей были получены из популяционных исследований, при которых **не учитывались распределения поглощенной дозы по объему мишеней. Другими словами, не учитывалось наличие областей в объемах мишеней, в которых могло присутствовать недооблучение, приводящее к рецидиву**. Также следует учесть, что значения радиобиологических параметров оценивались усреднением по группам пациентов, т.е. неопределенности в значениях радиобиологических параметров для одного типа опухоли, также не учитывались. Как правило, рассматривается доля пациентов, для которых при

заданных значениях поглощенной СД и РД достигнут успех или неудача лучевого лечения через несколько лет после лечения. Влияние других факторов на реакцию биологических тканей, таких как врожденная радиочувствительность биологических систем, степень оксигенации [253], наличие сопутствующих заболеваний и особенностей физиологии слабо учитывается из-за малого количества данных. Например, последние годы изучается вопрос влияния вируса папилломы человека на эффективность лучевого лечения опухолей области головы-шеи. В ряде работ высказывалось предположение, что наличие вируса снижает величину необходимой поглощенной СД [254]. Однако данные работы [255] показывают наличие зависимости от данного фактора не для всех схем лучевого лечения, что не позволяет говорить о наличии однозначного мнения по данному вопросу.

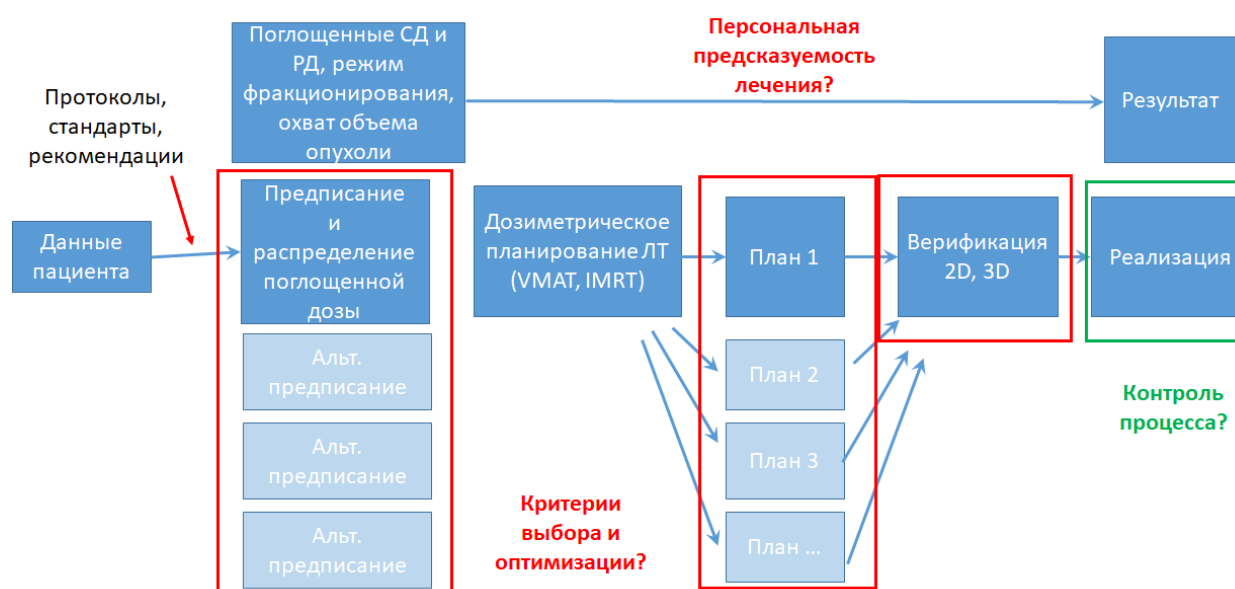


Рисунок – 1.17 – Общая схема процесса ЛТ, а также вопросы и трудности, возникающие при реализации высокотехнологичной дистанционной фотонной лучевой терапии в клинической практике

Если остановиться на вопросе **индивидуальной радиочувствительности**, в наших работах совместно с НИИ Медицинской генетики ТНИМЦ (г. Томск) [61] было показано, что для клеточной линии HeLa нокауты генов THBS1 и ADAMTS1 с помощью технологии CRISPR/Cas9 снижают клональную выживаемость клеток в 1,4 и 1,9 раза, соответственно, и повышают частоту микроядер. Таким образом, было показано, что данные гены участвуют в формировании радиационно-индуцированного ответа в данном типе опухолевых клеток. Это, потенциально, открывает возможность анализа индивидуальной радиочувствительности пациентов при исследовании уровня экспрессии генов и

корректировки назначенного им лучевого лечения с точки зрения поглощенной суммарной и разовой дозы. Несмотря на достаточно большой прогресс в области исследования генетических маркеров радиационно-индуцированного ответа, недостаточное количество статистических данных заставляет исходить из предположения об одинаковой популяционной радиочувствительности пациентов. В то же время, влияние индивидуальной радиочувствительности стирается при подведении высоких значений поглощенных доз за фракцию, так как вероятность гибели клеток, находящихся в чувствительной и нечувствительной фазе клеточного цикла значительно повышается [27].

Таким образом, вытекают следующие общие вопросы, требующие поиска решений при реализации ЛТМИ:

- Как оценивать приемлемость и оптимальность дозиметрического плана ЛТМИ, когда одновременно облучаются несколько мишеней (опухолей) с различным уровнем (значением) поглощенной дозы, т.к. иногда индексы конформности и гомогенности могут быть недостаточно информативны и показательны? Необходим новый критерий (прогностический фактор) при оценке дозиметрических планов, позволяющий прогнозировать безрецидивную выживаемость.
- Как обеспечить персональную предсказуемость ожидаемого эффекта лучевого лечения (контроль над ростом опухоли, рецидив, осложнения) и возможность такого предсказания на основе стандартных протоколов и рекомендаций по назначению курса ЛТ (поглощенной СД и режима фракционирования)?
- Достаточно ли стандартных критериев отбора конкретного дозиметрического плана ЛТ на базе стандартных критериев распределения поглощённой дозы?
- Как повысить качество ЛТ с учетом того, что контроль над ростом опухоли и выживаемость пациента для ряда опухолей находится на низком уровне?

Для ответа на данные вопросы и нахождения новых подходов к оптимизации стратегий лучевого лечения и дозиметрических планов необходимо использовать сочетание физических и радиобиологических критериев оценки, так как современные математические модели, накопленный опыт клинических исследований, программно-аппаратные комплексы и технические средства позволяют существенно усложнить проводимые расчёты и снизить неопределенности. Разработка новых критериев, дополняющих общепринятые, является основой решения нетривиальной задачи выбора наилучшей стратегии лечения и плана облучения.

Заключение к главе 1

Современные радиотерапевтические комплексы фотонной ЛТ включают: линейный ускоритель электронов (ЛУЭ), компьютерную программу для дозиметрического планирования распределения поглощенной дозы в пациенте и оборудование для трехмерной дозиметрической проверки этих планов. Повышение качества лечения, обеспечивая создание и подведение оптимального высокоградиентного распределения поглощенной дозы между опухолью и здоровыми тканями органов, может быть реализовано с помощью высокотехнологичной ротационной ЛТ с модуляцией флюенса фотонов (VMAT).

Оптимизация дозового распределения в объемах анатомических структур выполняется с помощью инверсного моделирования флюенса фотонов в тканеэквивалентной среде в системах дозиметрического планирования (СДП). Успех реализации плана VMAT зависит от грамотного подбора и учета влияния всех параметров работы ЛУЭ, функций и параметров оптимизации, а также сегментации распределения поглощенной дозы используемых в СДП. Важно отметить, различия в неоднородных распределениях поглощенных доз внутри объемов анатомических структур (опухоль и критические органы) для разработанных дозиметрических планов лечения конкретного пациента будут характеризоваться разными ГДО, даже при условии одинаково заданных показателях поглощенной СД и протоколированных допусков по лучевым нагрузкам, и соответственно, приводить к разным последствиям лучевого лечения.

Оценка воспроизводимости распределения поглощенной дозы рассчитанного плана с модуляцией флюенса фотонов на базе ЛУЭ выполняется через дозиметрическую верификацию по критерию гамма-индекса в двумерном измерении. Однако, для корректной оценки соответствия измеренного и рассчитанного распределения поглощенной дозы по объему анатомической структуры следует рассматривать трехмерные критерии, в том числе проводить анализ по гистограммам доза-объем (ГДО).

Для определения оптимального дозиметрического плана лечения, как правило, используются дозиметрические характеристики, такие как конформность и гомогенность распределения поглощенной дозы по облучаемому объему. Однако, для более эффективной оптимизации ЛТ необходимо учитывать не только критерии, основанные на распределении поглощенной дозы, но и ожидаемые биологические последствия, которые также зависят от режима фракционирования и радиобиологических свойств облучаемых тканей.

Для анализа эффективности различных схем лечения пациентов в популяционных исследованиях одной из важных характеристик является индивидуальное распределение поглощенной дозы в связке с результатом лечения. К сожалению, такие данные в текущих

протоколах медицинских исследований недостаточно проработаны, поэтому переход от ожидаемой вероятности успеха ЛТ на базе большой выборки пациентов к предсказанию ожидаемого успеха для конкретного пациента затруднен. Для повышения этой вероятности необходимо оптимизировать распределение поглощенной дозы, величину СД и РД с учетом персональных особенностей пациента, включая особенности радиочувствительности опухоли и здоровых тканей органов, а также технических и технологических возможностей современного радиотерапевтического комплекса фотонной ЛТ.

Глава 2. Математические модели радиобиологических процессов при лучевой терапии и радиобиологические критерии

На базе анатомических данных конкретного пациента и технико-дозиметрических характеристик имеющегося радиотерапевтического оборудования в зависимости от цели курса ЛТ может быть разработано множество дозиметрических планов со схожими наборами параметров облучения. Для определения оптимального набора параметров плана лечения необходимо использовать критерии, оценивающие как распределение поглощенной дозы, так и ожидаемые радиобиологические последствия. Последние, в свою очередь, зависят не только от распределения и значения поглощенной СД, и режима фракционирования, но также от особенностей самой ткани, которые играют одну из определяющих ролей в получении определенного эффекта от облучения на биологическом уровне.

Целью настоящей главы является сравнительный анализ современных радиобиологических подходов и математических моделей радиобиологических критериев оценки эффективности ЛТ, разработка физико-математической методики для проведения моделирования с целью оценки влияния распределения поглощенной дозы в объеме анатомической структуры (опухолевая и здоровая ткань) на значения радиобиологических критериев. В рамках исследования были поставлены и решены следующие задачи:

- Провести анализ современной линейно-квадратичной модели гибели клеток при облучении;
- Провести анализ и сравнение основных математических моделей, служащих для расчёта вероятности установления контроля над ростом опухоли (*TCP*) и вероятности развития пострадиационных осложнений в здоровых тканях (*NTCP*);
- Разработать физико-математическую методику моделирования оценки влияния распределения поглощенной дозы в объеме анатомической структуры на значения радиобиологических критериев с помощью «синтетических» ГДО;
- Провести анализ влияния распределения поглощенной дозы в объеме анатомической структуры на значения радиобиологических критериев *TCP* и *NTCP* с использованием алгоритма «синтетических» ГДО.

2.1 Ограничения применимости стандартных оценок эквивалентности курсов лучевой терапии

Количественное описание гибели клеток (см. Рисунок 2.1), по крайней мере в диапазоне поглощенных РД (1,5-8) Гр, может быть основано на линейно-квадратичной модели (ЛКМ) [26,27,256]:

$$SF = \exp(-\alpha D - \beta G D^2). \quad (2.1)$$

Здесь SF – доля выживших клеток, α и β – параметры радиочувствительности клеток, D – поглощенная доза, G – фактор протрагирования Ли-Катчсайда [256]:

$$G = 2 \int_0^T \frac{R(t)}{D} dt \int_0^t \frac{R(t')}{D} e^{\lambda(t'-t)} dt', \quad (2.2)$$

где $D = D(T)$ – суммарная поглощенная доза в течение временного интервала T , $R(t)$ – зависимость мощности поглощенной дозы от времени, λ – константа времени восстановления клеток. Фактор протрагирования G биофизически представляет собой потенциально летальное поражение (т. е. двойной разрыв нити ДНК), которое появилось в момент времени t' . Если оно не репопулировало, то может попарно провзаимодействовать со вторым потенциально смертельным повреждением, произошедшим в момент времени t [256].

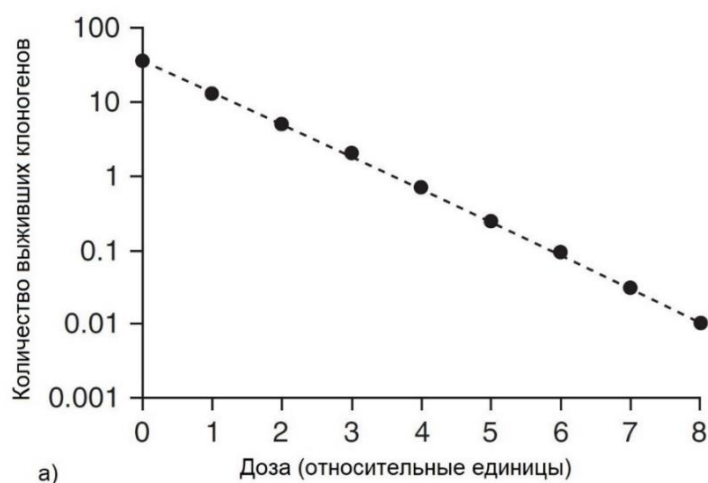


Рисунок 2.1 – Типичный вид зависимости доли выживших клеток от величины поглощённой дозы. Рисунок взят из работы [26]

Фактор G учитывает все возможные варианты соотношения времени облучения и перерывов между сеансами. Однако, на практике можно рассмотреть следующие случаи:

- 1) однократное облучение при постоянной мощности поглощенной дозы;
- 2) разделение поглощенной СД при фракционном облучении;
- 3) постоянное облучение на низкой мощности поглощенной дозы, например, при контактной ЛТ (КЛТ).

В ДЛТ мощность поглощённой дозы $R(t)$ может быть представлена в виде функции:

$$R(t) = \begin{cases} \frac{D}{T} & t \in [0, T] \quad T > 0, \\ 0 & \text{else} \end{cases} \quad (2.3)$$

используя которую, можно преобразовать функцию (2.2) следующим образом:

$$G = \frac{2}{T^2} \int_0^T dt \int_0^t e^{\lambda(t'-t)} dt' = \frac{2}{(\lambda T)^2} (\lambda T + e^{-\lambda T} - 1). \quad (2.4)$$

В случае однократного облучения продолжительность сеанса облучения (единицы минут) много короче, чем константа времени восстановления (единицы дней), поэтому выражение (2.4) можно разложить в ряд Тейлора в окрестности нуля:

$$G = 1 - \frac{x}{3} + \frac{x^2}{12} - \frac{x^3}{60} + O[x]^4. \quad (2.5)$$

Таким образом, для однократного облучения при $\lambda T \rightarrow 0$, $G = 1$. В случае продолжительного облучения, например, при использовании КЛТ с низкой мощностью поглощённой дозы, $G < 1$, так как ядро $e^{(t'-t)} \leq 1$ для $t' \leq t$ [256]. Отдельный интерес, лежащий за рамками данной работы, представляет случай изменяющейся во времени мощности поглощённой дозы при достаточно продолжительном времени воздействия излучения, что реализуется в случаях диагностики и лечения методами ядерной медицины с применением короткоживущих лекарственных радиофармпрепаратов.

В случае фракционированного облучения пациентов при ДЛТ за каждую фракцию подводится поглощённая РД $d = \frac{D}{n_f}$, где n_f – количество фракций. Полагая, что выполняется условие $G = 1$ и $d_i = d$, общее количество выживших клеток (см. Рисунок 2.1) может быть записано как:

$$SF = \prod_{i=1}^{n_f} \exp[-\alpha d_i - \beta d_i^2] = \exp[-\alpha n_f d - \beta n_f d^2] = e^{-D(\alpha + \beta \frac{D}{n_f})}. \quad (2.6)$$

Для решения задач оптимизации курсов ЛТ и сравнения двух режимов фракционирования используется концепция «биологической эффективной дозы» (Biological effective dose, *BED*), которая, по определению, записывается как (в случае $G = 1$):

$$BED = -\frac{\ln SF}{\alpha} = D \left(1 + \frac{D}{\frac{\alpha}{\beta} \cdot n_f}\right). \quad (2.7)$$

Тогда для двух разных режимов фракционирования $d_1 = \frac{D_1}{n_{f1}}$ и $d_2 = \frac{D_2}{n_{f2}}$ для одной и той же опухоли $\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_1 = \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_2 = \frac{\alpha}{\beta}$ можно ввести понятие эквивалентности режима облучения. При эквивалентных режимах облучения доля выживших клеток одинакова ($SF_1 = SF_2$), то есть:

$$D_1 \left(1 + \frac{d_1}{\frac{\alpha}{\beta}}\right) = D_2 \left(1 + \frac{d_2}{\frac{\alpha}{\beta}}\right). \quad (2.8)$$

Следует, заметить, что данное выражение не учитывает неопределенность значения радиобиологического параметра $\frac{\alpha}{\beta}$. Например случай, характерный для аденокарцином предстательной железы (см. Главу 3) со значением радиобиологического параметра $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, при стандартном режиме фракционирования предполагает курс ЛТ с поглощенной СД $D_1 = 70$ Гр за 35 фракций при $d_1 = 2$ Гр ($BED_1 = 163$ Гр при $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр). Не учитывая неопределенность параметра $\frac{\alpha}{\beta}$, можно подобрать эквивалентный режим с поглощенной СД $D_2 = 28,4$ Гр за 4 фракции по $d_2 = 7,1$ Гр ($BED_2 = 163$, Гр при $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр). При проведении численного моделирования 10000 значений *BED* в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр при гауссовом распределении вероятности, можно построить гистограмму вероятностей. В этом случае получаются распределения значений $BED_1 = 168 \pm 24$ Гр и $BED_2 = 170 \pm 35$ Гр, которые показаны на рисунке 2.2 желтым и синим

цветом. Полученные распределения существенно отличаются от гауссовой формы, имея длинный правый «хвост». При рассмотрении альтернативного режима облучения с поглощенной РД $d_2 = 7,1$ Гр (BED_2 , область синего цвета слева) видно, что существует значительная область, в которой опухоль может остаться «недооблученной», что приведет к наличию выживших клоногенов. Повышение поглощенной СД до $D_3 = 33$ при $d_3 = 6,6$ Гр ($BED_3 = 178$ Гр при $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр) позволит избежать такого риска. Распределение BED_3 представлено зеленым цветом на рисунке 2.2.

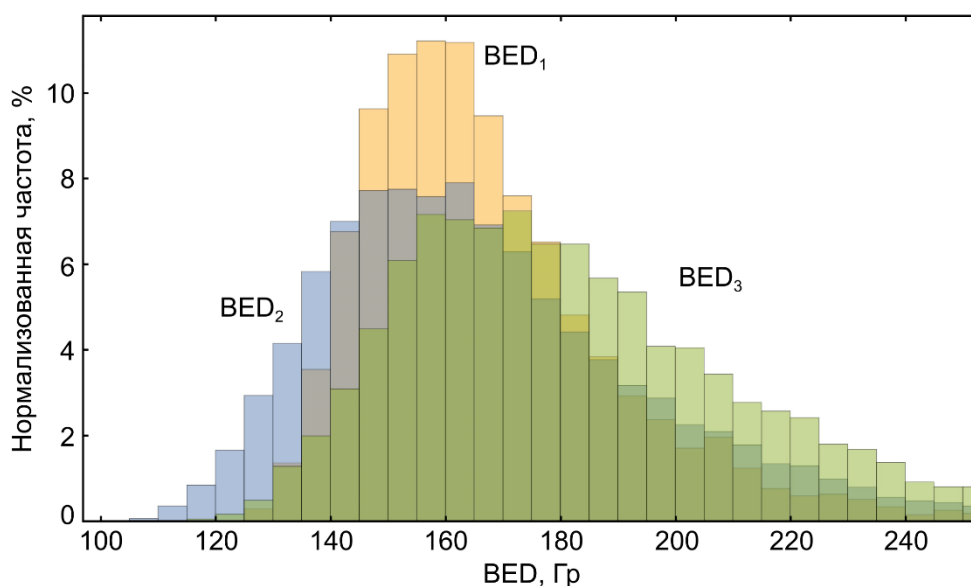


Рисунок 2.2 – Моделирование распределения биологической эффективной дозы (BED) в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр. Рассмотрены три режима: $D_1 = 70$ Гр за 35 фракций при $d_1 = 2$ Гр (желтый), $D_2 = 28,4$ Гр за 4 фракции при $d_2 = 7,1$ Гр (синий), $D_3 = 33$ Гр за 5 фракций при $d_3 = 6,6$ Гр (зеленый)

Таким образом, использование традиционного формализма BED оправдано лишь для предварительного сравнения двух режимов фракционирования и не может служить для итогового выбора режима, особенно если речь идет о существенных изменениях величин поглощенных СД и РД.

На основе подхода определения BED вводится концепция дозы, «эквивалентной дозе 2 Гр» (Equivalent Dose, EQD_2):

$$EQD_2 = D \frac{\left(\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D}{n_f}\right)}{2 + \frac{\alpha}{\beta}}. \quad (2.9)$$

Концепция EQD_2 позволяет проводить сравнение различных режимов фракционирования относительно режима $РД = 2$ Гр. Однако, при расчете EQD_2 и ее неопределенностей следует не забывать о неопределенности $\frac{\alpha}{\beta}$, т.к. это влияет на анализ клинических исследований.

При проведении фракционированной ЛТ и подборе режимов фракционирования важную роль играет репопуляция опухолевых клеток, которая особенно заметна для опухолей с высоким значением радиобиологического параметра $\frac{\alpha}{\beta}$, для таких как, рак шейки матки и опухоли области головы и шеи ($\frac{\alpha}{\beta} \approx 10$). С учетом восстановления клеток формула (2.6) может быть записана как [256]:

$$\ln SF = -D \left(\alpha + \beta \frac{D}{n_f} \right) + \frac{(T - T_k) \ln 2}{T_p}, \quad (2.10)$$

где T – общее время курса ЛТ, состоящий из отдельных коротких фракций, T_k – время, через которое начинается ускоренная репопуляции, и T_p – время удвоения клоногенов.

Влияние времени начала ускоренной репопуляции можно рассмотреть на примере значения $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр, которое характерно для рака шейки матки (плоскоклеточный рак). Предположим, что значение $\frac{\alpha}{\beta}$ задано точно. В работе Хуанга и соавторов при анализе 80 случаев рака шейки матки было показано, что среднее время начала ускоренной репопуляции опухолевых клеток составляет 19 дней с границами неопределенности 11-22 дня [257]. Потенциальное время удвоения составляет от 4 до 5,6 дней согласно работе [257]. Такой разброс параметров приводит к тому, что для курса ЛТ продолжительностью $T = 47$ дней (7 недель) при поглощенной $РД d = 2$ Гр, поглощенной $СД D = 70$ Гр и $n_f = 35$ фракциях, разброс доли выживших клеток будет лежать в диапазоне $SF = [1,7; 53] \cdot 10^{-10}$, т.е. итоговый разброс больше чем один порядок.

Из проведенного анализа можно сделать вывод, что использование в традиционном виде концепций BED и EQD_2 для сравнения двух режимов облучения, существенно отличающихся величинами суммарной и разовой поглощенных доз, очень ограничено из-за малого количества литературных данных о средних значениях радиобиологических параметров и их неопределенностей для определенных типов ткани.

2.2 Модели, описывающие вероятность установления контроля над ростом опухоли

Вероятность установления контроля над ростом опухоли в зависимости от величины поглощённой дозы описывается в виде биномиального распределения вероятностей, которое может быть приблизительно представлено как пуассоновское [26]:

$$\begin{aligned} TCP(N_0, D) &= \prod_{i=1}^{N_0} [1 - SF(D)] = [1 - SF(D)]^{N_0} \approx \\ &\approx \exp[-N_0 \cdot SF(D)] = \exp[-V_0 \cdot \rho_0 \cdot SF(D)], \end{aligned} \quad (2.11)$$

где $N_0 = V_0 \rho_0$ – начальное число клонообразующих клеток в опухоли, V_0 – объём опухоли, ρ_0 – плотность клоногенов. Следует заметить, что доля выживших клеток $SF(D)$ не обязательно описывается ЛКМ, могут использоваться и другие математические модели.

Использование приближения пуассоновского распределения в формуле (2.11) приводит к тому, что не выполняется предельный переход: при $D = 0$ $SF(D)=1$ и тогда $TCP \neq 0$. Но на практике этим можно пренебречь.

Вид функции $TCP(D)$, приведенный на рисунке 2.3, имеет особенности в виде области экспоненциального роста, линейного участка и выхода на максимум и напоминает кривую вида «сигмоида».

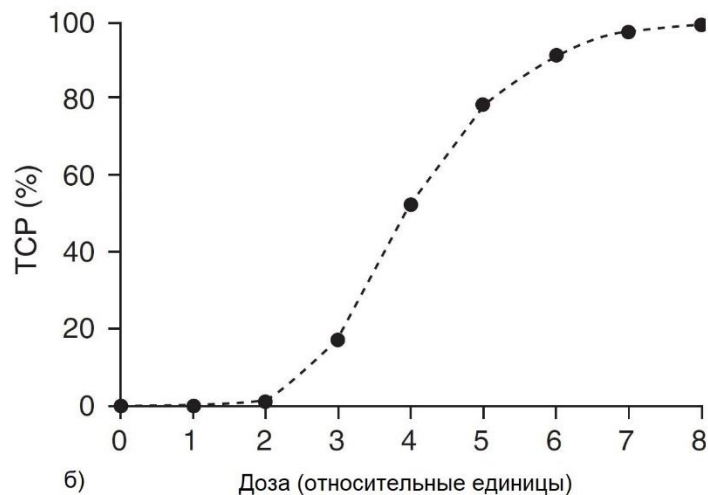


Рисунок 2.3 – Типичный вид вероятности установления контроля над ростом опухоли от поглощённой дозы. Рисунок взят из работы [26]

На практике облучение происходит неравномерно по времени (фракциям) и пространстве (разные части объема опухоли получают разную величину поглощенной дозы), что требует учета при оценке ожидаемого эффекта на биологическом уровне. В этом месте проходит развилка по подходу к формулировке функции TCP и определению её основных параметров. Согласно формуле (2.11) для оценки эффективности лечения пациента необходимо знать количество опухолевых клеток до и после процесса облучения, а также их характеристики $\frac{\alpha}{\beta}$ и параметры репопуляции. К сожалению, современные технические средства не позволяют оценивать эти величины с высокой точностью, что приводит к единственному наблюдаемому исходу лучевого лечения – наличие проявлений рецидива опухоли или его отсутствие через заданный интервал времени (обычно 5 лет). Таким образом, можно оценивать только вероятность популяционного локального контроля, применяя в реальных клинических исследованиях одинаковый протокол лечения к группе пациентов и определяя долю пациентов, успешно излеченных по упомянутому выше критерию. Очевидно, что каждый отдельный пациент получал неравномерное распределение поглощенной дозы по всему объему опухоли из-за анатомических особенностей и физико-технических характеристик радиотерапевтического оборудования. Поэтому учет этой неравномерности приводит к развилке эмпирических моделей и моделей, основанных на базовых радиобиологических принципах.

Для того, чтобы учесть неравномерность облучения объема опухоли в модели (2.11) можно рассмотреть тот факт, что объем опухоли делится на субобъемы, каждый из которых получает свою величину поглощенной дозы излучения. В практическом случае такое распределение рассчитывается в СДП и представляется в форме ГДО. В этом случае можно записать:

$$TCP(N_0, D) \approx \prod \exp[-N_i \cdot SF_i(D_i)] = \exp[-\sum_i V_i \cdot \rho_i \cdot SF_i(D_i)]. \quad (2.12)$$

На основе этого подхода были разработаны пуассоновские модели TCP Webb – Nahum и S. Walsh.

Модель TCP Webb – Nahum [258] представляет собой попытку учесть неопределенность радиобиологического параметра α , поэтому, фактически, формула (2.13) сворачивается с Гауссом:

$$(f * g)(x) \stackrel{\text{def}}{=} \int_{-\infty}^{\infty} f(y)g(x - y)dy. \quad (2.13)$$

В результате получаем:

$$TCP(V_0, \rho, \bar{\alpha}, \sigma_\alpha, \alpha/\beta, \{v_i, D_i\}) = \int_{-\infty}^{+\infty} d\alpha \frac{1}{\sigma_\alpha \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\alpha - \bar{\alpha})^2}{2\sigma_\alpha^2}} \exp\left\{-V_0 \rho \sum_{i=1}^N v_i \exp\left[-\alpha D_i \left(1 + \frac{D_i/n_f}{\alpha/\beta}\right)\right]\right\}, \quad (2.14)$$

где V_0 – объем опухоли; ρ – плотность опухолевых клеток; v_i – относительная доля объема, облучаемая поглощенной дозой D_i ; α , β – параметры радиочувствительности клеток опухоли, причем предполагается, что α распределено в соответствии с распределением Гаусса со средним значением $\bar{\alpha}$ и среднеквадратическим отклонением σ_α . На практике, для проведения расчета необходимо провести численное моделирование, разыграв не менее 10 тыс. историй. В данной модели также предполагается, что параметр β известен точно, а плотность опухолевых клеток равномерна распределена по всему объему опухоли. Модель Webb – Nahum также не учитывает репопуляцию опухолевых клеток.

Существенной модификацией (с одновременным усложнением) стала модель *TCP* S.Walsh [259], которая была ориентирована на опухоли предстательной железы. В модели учитывается гетерогенность опухоли, условия гипоксии и неопределенность радиобиологических параметров опухоли (через двойную свертку). Так как модель ориентирована на опухоль предстательной железы, ускоренная пролиферация опухолевых клеток не рассматривается:

$$TCP = \frac{1}{2\pi\sigma_\alpha\sigma_\beta} \iint \exp[-N_{clon}(\{v_n, D_n\}, \alpha, \beta)] \times \exp\left[-\frac{(\bar{\alpha} - \alpha)^2}{2\sigma_\alpha^2} - \frac{(\bar{\beta} - \beta)^2}{2\sigma_\beta^2}\right] d\alpha d\beta, \quad (2.15)$$

где

$$N_{clon}(\{v_n, D_n\}, \alpha, \beta) = V_0 \rho \sum_{n=1}^N v_n \cdot S(D_n, \alpha, \beta), \quad (2.16)$$

$$S(D_n, \alpha, \beta) = \delta_h \exp\left[-\left(\frac{\alpha}{OER}\right) \cdot D_n \left(1 + \frac{D_n/n_f}{OER \cdot \frac{\alpha}{\beta}}\right)\right] + (1 - \delta_h) \exp\left[-\alpha D_n \left(1 + \frac{D_n/n_f}{\alpha/\beta}\right)\right], \quad (2.17)$$

где OER – коэффициент, учитывающий изменение радиочувствительности клеток при гипоксии, δ_h – доля гипоксических клеток, N_{clon} – количество клоногенных клеток. Плотность клоногенов ρ , рассчитывается по формуле:

$$\rho = \delta_{DIL}\rho_{DIL} + (1 - \delta_{DIL})\rho_{CTV}, \quad (2.18)$$

где δ_{DIL} – доля объема доминантного интрапростатического поражения (DIL - dominant intraprostatic lesion) занимаемого в клиническом объеме (CTV) опухоли предстательной железы.

К недостаткам пуассоновских моделей TCP можно отнести большое количество параметров, значения которых неизвестны либо неизвестны границы применимости значений.

Эмпирические модели TCP включают модели Warkentin-Stavrev и A. Niemierko (Нимирко). Параметрами данных моделей являются доза TCD_{50} ($TCP(TCD_{50}) = 50\%$, т.е. доза радиации, обеспечивающая 50%-ю вероятность контроля над ростом опухоли) и наклон кривой γ_{50} (этот параметр еще можно обозначить как нормализованный градиент дозовой зависимости).

Для модели Warkentin-Stavrev значение TCP для неравномерного облучения объема опухоли может быть рассчитано по формуле [260–262]:

$$TCP = \left(\frac{1}{2}\right)^{\sum_i v_i} \exp\left[\frac{2}{\ln 2} \gamma_{50} \left(1 - \frac{D_i}{TCD_{50}}\right)\right], \quad (2.19)$$

где N – количество субобъемов, остальные параметры такие же, как и ранее. В случае облучения в нестандартном режиме, поглощенная доза D_i может быть пересчитана к поглощенной дозе EQD_2 по формуле (2.9) с учетом неопределенности параметров $\frac{\alpha}{\beta}$.

Модель TCP Нимирко использует логистическую сигмоиду, определяемая уравнением Хилла [20,29–31]:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (2.20)$$

Здесь EUD – эквивалентная однородная доза:

$$EUD = \left(\sum_i v_i (EQD_{2,i})^a\right)^{1/a}, \quad (2.21)$$

где a – параметр «нелинейного» сложения субобъемов. Для опухолей величину параметра a выбирают отрицательной, чтобы минимизировать «холодные» пятна.

Нимирко предложил концепцию эквивалентной равномерной дозы (EUD) в работах [29–31]. Как отмечалось выше EUD служит для преобразования неоднородного распределения поглощенной дозы в равномерное облучение объема опухоли, приводящее к одинаковым значениям TSP . Концепция «адекватной дозы» разработана в работах нашего соотечественника Л.Я. Клеппера [263]. Она идентична концепции EUD Нимирко.

Внедрение в широкую клиническую практику ЛТМИ привело к повышению поглощенных РД, которые могут быть значительно больше 2 Гр. В этом случае формула (2.21) для линейного сложения поглощенной дозы некорректна. Поэтому предлагается использовать модифицированную форму выражения концепции EUD на базе ЛКМ:

$$EUD = \left(\sum_i v_i \left(D_i \frac{\alpha/\beta + D_i/n_f}{\alpha/\beta + 2} \right)^a \right)^{1/a}. \quad (2.22)$$

2.3 Модели, описывающие вероятность развития пострadiaционных осложнений в здоровых тканях

В успешности проведения курса ЛТ, помимо оценки ожидаемого повреждения опухоли, не менее важны потенциальные осложнения и лучевые повреждения со стороны критических органов и здоровых тканей. Лучевые повреждения снижают качество, а их лечение, зачастую, сложно и долговременно. Вероятность развития пострadiaционных осложнений в здоровых тканях (Normal tissue complication probability - $NTCP$) имеет вид сигмоидной кривой (см. Рисунок 2.4). Разницу в дозах между кривыми TSP и $NTCP$ иногда называют «терапевтическим интервалом», который отражает задачу подведения максимальной поглощенной дозы к опухоли и минимальной поглощенной дозы в здоровые ткани и критические органы. Если строго задано требуемое значение суммарной поглощенной дозы за курс лучевой терапии, то для оптимизации (максимизации) положительного эффекта можно подбирать величину разовой поглощенной дозы и режим фракционирования, а также создавать крутые градиенты поглощенной дозы между критическими органами и опухолью.

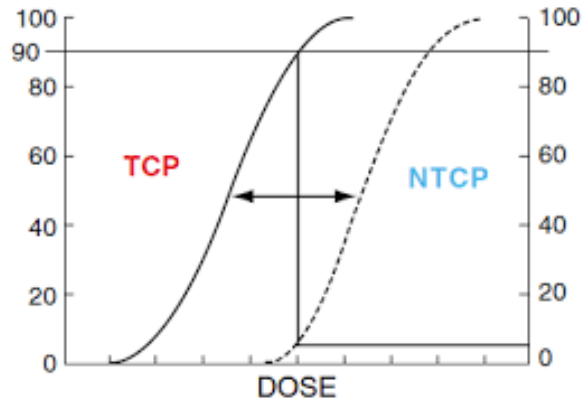


Рисунок 2.4 – Качественный характер зависимостей TCP и $NTCP$ от поглощенной дозы.

«Терапевтический интервал» указан стрелкой

Модель LKB (Lyman-Kutcher-Burman) является самой известной для расчета $NTCP$. Для неоднородного распределения поглощенной дозы она дает следующее выражение [264–266]:

$$NTCP(\{v_i, D_i\}, TD_{50}, n, m) = \frac{1}{2} \left[1 + \operatorname{erf} \left(\frac{1}{\sqrt{2}} \cdot \frac{D_{eff} - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}} \right) \right], \quad (2.23)$$

где $\operatorname{erf}(z)$ – интеграл ошибок, $D_{eff} = \left(\sum_i v_i D_i^{1/n} \right)^n$ – полный аналог эквивалентной равномерной дозы EUD (2.22), в котором переобозначено $n = a^{-1}$, TD_{50} – поглощенная доза, такая что $NTCP(TD_{50}) = 50\%$, m – параметр, определяющий наклон кривой. При необходимости D_i можно заменить на EQD_{2i} .

Эмпирическая модель Нимирко для расчёта $NTCP$ записывается так же, как модель TCP (2.20-2.22) с заменой $TCD_{50} \rightarrow TD_{50}$. Значения параметра нелинейного сложения выбираются положительными $a > 0$, что приводит к росту значения $NTCP$ при наличии «горячих пятен».

Менее распространены следующие модели $NTCP$.

Вероятностная s-модель Кэльмана (Källman) [267]:

$$NTCP(\{v_i, D_i\}, s, \gamma_{50}) = \left\{ 1 - \prod_i [1 - P(D_i)^s]^{v_i} \right\}^{1/s}, \quad (2.24)$$

где

$$P(D_i) = 2^{-\exp\left\{e \cdot \gamma_{50} \left(1 - \frac{D_i}{TD_{50}}\right)\right\}}, \quad (2.25)$$

где e – основание натурального логарифма, $D_i \equiv EQD_{2i}$, $NTCP(TD_{50}) = 50\%$, γ_{50} – параметр наклона кривой $NTCP$, s – фактор относительной сериальности критического органа, определяемый архитектурой ткани.

Полуэмпирическая модель Kehwar использует подход ЛКМ для здоровых тканей [268]:

$$NTCP(\{v_i, D_i\}, N_0, k) = \exp\{-N_0 \cdot \exp[-k \cdot \ln[\sum_i v_i \exp[(\alpha/k) \cdot D_i \cdot (1 + \frac{D_i/n_f}{\alpha/\beta})]]]\}], \quad (2.26)$$

где N_0 и k – эмпирические параметры, остальные обозначения такие же как раньше.

Модель Л.Я. Клеппера оценивает ВЛО – вероятность лучевого осложнения ($NTCP$ в наших обозначениях), на базе модифицированного распределения Вейбулла [263]:

$$NTCP = P(D) = 1 - \exp\left\{-\left(\frac{D}{A_1}\right)^{A_2}\right\}. \quad (2.27)$$

Критический орган равномерно облучается поглощенной дозой D . A_1 и A_2 – параметры модели. Из-за другой формы распределения параметр A_1 не тождественен TD_{50} . Если облучение органа происходит неоднородно, то возможен пересчет к «адекватной дозе» (термин Л.Я. Клеппера):

$$D_{Ад} = \left(\frac{1}{V} \sum_i V_i D_i^A\right)^{\frac{1}{A}}. \quad (2.28)$$

Невооруженным глазом видно, что определение и математическое выражение «адекватной дозы» абсолютно совпадает с определением и математическим выражением эквивалентной равномерной дозы (2.23).

Исходя из предположения о равенстве $NTCP$ при облучении органа неравномерной дозой и адекватной ей равномерной дозой, используя формулы (2.27) и (2.28) видно, что:

$$D_{\text{Ад}} = \left(\frac{1}{V} \sum_i V_i D_i^{A_2} \right)^{\frac{1}{A_2}}, \quad (2.29)$$

Исходя из определения $NTCP(TD_{50}) = 50\%$, легко показать, что:

$$TD_{50} = A_1 \left| \ln \frac{1}{2} \right|^{\frac{1}{A_2}}. \quad (2.30)$$

При модификации модели Л.Я. Клеппер ввел понятие «объемный эффект», изучая зависимость поражения органа от доли объема органа $V \in [0,1]$, получившей заданную дозу:

$$NTCP = P(D) = 1 - \exp \left\{ - \left(\frac{V^b D}{A_1} \right)^{A_2} \right\}. \quad (2.31)$$

Здесь $b \in [0,1]$ – параметр модели. Видно, что при частичном облучении снижается значение $NTCP$, так как $V \in [0,1]$, $b \in [0,1]$ и, следовательно, $V^b \in [0,1]$.

На основе радиобиологических критериев TCP и $NTCP$ имеется возможность определить эффективные курсы ЛТ путем определения значения критерия $UTCP$ (Uncomplicated Tumour Control Probability), как вероятности контроля над ростом опухоли без пострadiационных осложнений (Рисунок 2.5):

$$UTCP = TCP(1 - NTCP). \quad (2.32)$$

Все радиобиологические критерии могут помочь при сравнении эффективности различных способов подведения поглощенной дозы (3DCRT, IMRT и VMAT [35–43,48]) на основе рассчитанных ГДО в СДП, максимизируя повреждение опухолевых клеток и минимизируя повреждение критических органов и здоровых тканей.

В то же время, современные трехмерные дозиметрические фантомы позволяют получать результаты проверки плана облучения в виде ГДО, которые также можно использовать для определения значений TCP и $NTCP$, а также $UTCP$, но уже на основе измеренных (реальных) распределений поглощенной дозы. Это позволит точнее оценить последствия облучения, учтя физические и технические ошибки подведения поглощенной дозы.

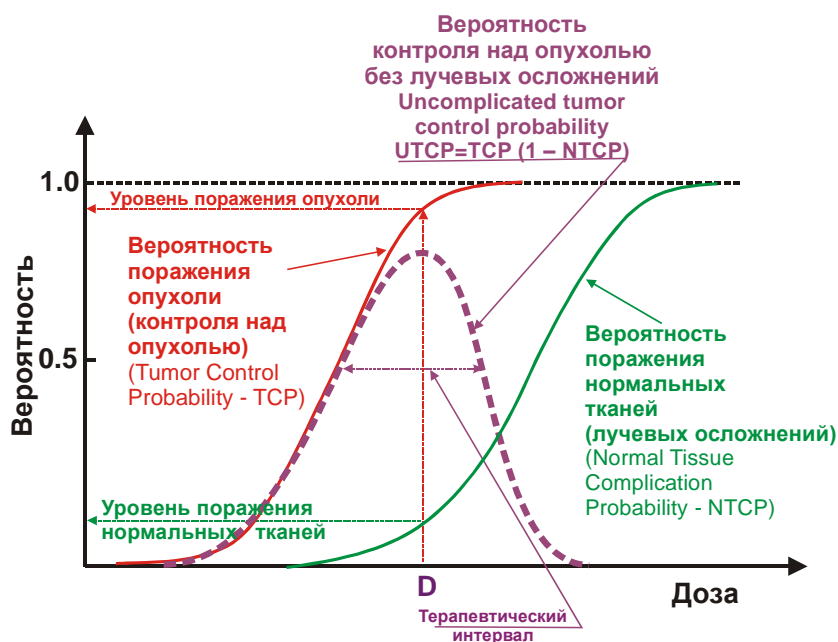


Рисунок 2.5 – Пример характерного поведения функций TCP , $NTCP$ и $UTCP$

Следует отметить, что при проведении ЛТМИ, поглощенная доза распределяется неравномерно в объеме здоровой ткани органа, при котором орган частично облучается величиной поглощенной РД близкой к рассчитанной для объема опухоли (характерный случай показан на Рисунке 2.5). Различие в величине погощенных доз РД и СД по чувствительному объему критического органа, в противоположность к устаревшим техникам облучения, приводит к значительной вариабельности поведения функций TCP и $NTCP$ относительно друг друга, расширяя диапазон возможных режимов облучения и величин поглощенных СД и РД, приводящих к повышению эффективности ЛТ. Учитывая, что чувсительность к фракционному облучению для ряда опухолей человека находится в том же диапазоне, что и проявление поздних эффектов со стороны здоровых тканей, появляются перспективы для гипофракционного облучения.

2.4 Сравнительный анализ различных моделей радиобиологических критериев

На сегодняшний день широкое применение пуассоновских моделей TCP Webb – Nahum и S. Walsh значительно ограничивается наличием большого количества параметров, которые неизвестны в клинической практике или неизвестны границы применимости значений этих параметров. Поэтому в рамках данной работы сравнительный анализ был проведен для эмпирических моделей TCP Warkentin-Stavrev и A. Niemierko (Нимирко), значения параметров которых и их неопределенности более явно выражены по результатам клинических исследований.

На рисунке 2.6 приведено иллюстративное сравнение кривых двух эмпирических моделей TCP Нимирко и Warkentin-Stavrev в предположении равномерного облучения объема опухоли при значениях параметров $TCD_{50} = 40$ Гр, $\gamma_{50} = 1$. Из рисунка 2.6 можно видеть, что величины TCP , полученные на основе рассмотренных моделей, очень близки, их отличия составляют менее двух процентов. При этом – модель Warkentin-Stavrev даёт завышенную оценку значения при больших значениях поглощенной дозы.

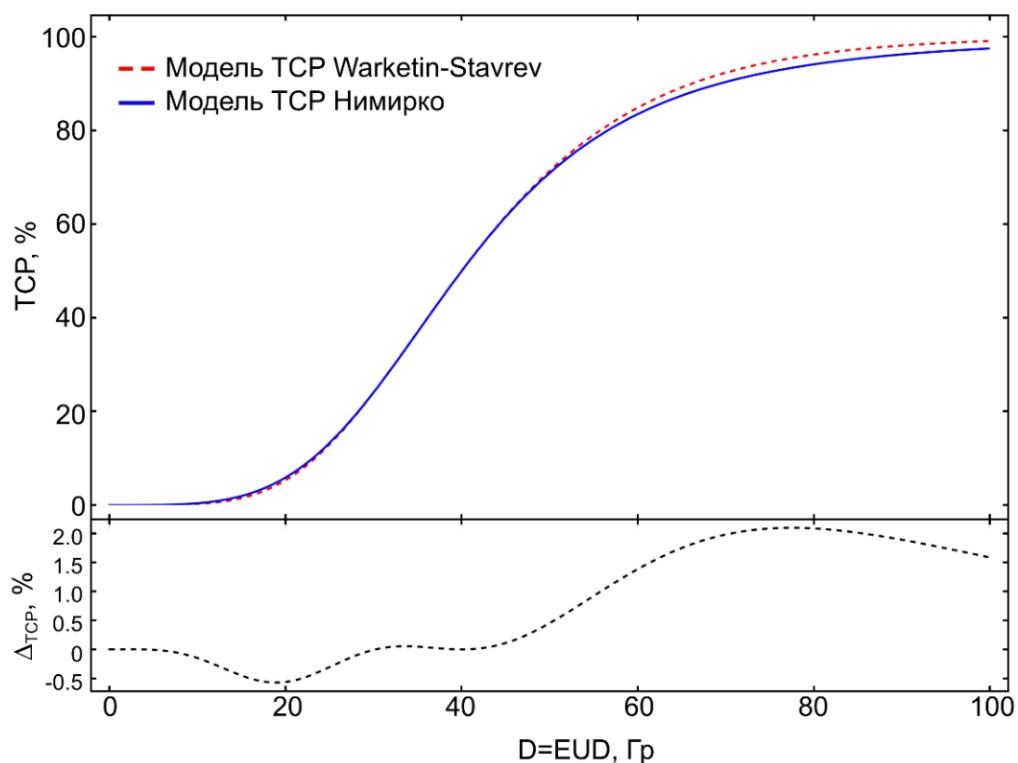


Рисунок 2.6 – TCP по модели Нимирко (синяя сплошная кривая) и модели Warkentin-Stavrev (красная штриховая кривая) в предположении равномерного облучения мишени при $TCD_{50} = 40$ Гр, $\gamma_{50} = 1$. На нижнем рисунке приведена относительная разница между моделями

Для практического использования выбрана модель Нимирко, так как она использует значение эквивалентной равномерной дозы и не завышает значение TCP , в отличие от модели Warkentin-Stavrev, что снижает риск недооблучения. При увеличении абсолютного значения параметра a значение EUD стремится к значению минимальной поглощенной дозы в объеме облучения (опухоли), $\lim_{a \rightarrow \infty} EUD = D_{min}$. EUD стремится к значению средней поглощённой дозы в объеме облучения, если параметр a близок к нулю, $\lim_{a \rightarrow 0} EUD = \bar{D}$.

Сравнительный анализ эмпирических моделей $NTCP$ проводился при одинаковых условиях для всех представленных моделей: Нимирко, Кэльмана, LKB и Клеппера.

Предполагали, что значение D_x , такое что $NTCP(D_x) = 50\%$, одинаково. Также предполагали, что угол наклона кривых $NTCP$ в точке D_x одинаковый. Для модели Нимирко $D_x \equiv TD_{50}$. Тангенс угла наклона кривой $NTCP$ находится как (2.21):

$$\frac{dTCP}{dEUD} = \frac{\gamma_{50}}{EUD} \text{ при } D_x \equiv EUD = TD_{50}. \quad (2.33)$$

Предположим, что $TD_{50} = 80$ Гр, а $\gamma_{50} = 4$. Следовательно, $\text{tg}\alpha = 0.05$. Найдем соответствующие параметры других моделей при этих условиях.

Для модели LKB (2.24) при равномерном облучении с параметром $TD_{50}=80$ Гр, решение уравнения даст нам значение параметра m :

$$\frac{dNTCP(D = TD_{50}, TD_{50}, m)}{dD} = \text{tg}\alpha = 0,05. \quad (2.34)$$

Получаем $m = 0,1$.

Для модели Кэльмана легко показать, что $\gamma_{50} = 4,25$ при $\text{tg}\alpha = 0.05$ и $TD_{50} = 80$ Гр.

Для модели Клеппера решим систему уравнений на основе формул (2.28) и (2.31):

$$\begin{cases} TD_{50} = A_1 \left| \ln \frac{1}{2} \right|^{\frac{1}{A_2}} \\ \frac{dP(D = TD_{50})}{dD} = \text{tg}\alpha \end{cases}. \quad (2.35)$$

Решая систему (2.35) при $\text{tg}\alpha = 0.05$ и $TD_{50} = 80$ Гр получим, что $A_1 = 82,6$ Гр, $A_2 = 11,54$.

На рисунке 2.7 приведены графики зависимости кривых $NTCP$ от поглощенной дозы для найденных эквивалентных значений параметров, а также укрупненный фрагмент области малых значений $NTCP$, который представляет практический интерес.

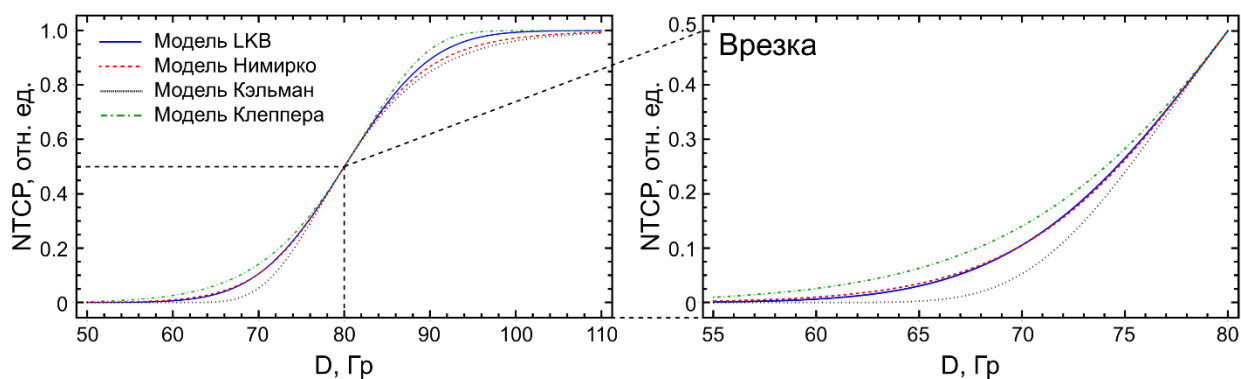


Рисунок 2.7 – Сравнение моделей $NTCP$ при идентичных параметрах. На врезке показан увеличенный фрагмент от 0 до 50%

Из рисунка 2.7 можно видеть, что модели LKB и Нимирко практически идентичны в диапазоне в $NTCP$ от 0 до 50%. Модель Клеппера предсказывает самые высокие значения вероятности развития пострadiационных осложнений, а модель Кэльмана – наименьшие значения. Хорошее совпадение моделей LKB и Нимирко позволяет использовать их для дальнейшего анализа дозиметрических планов ЛТ. Из практических соображения также выбрана модель Нимирко, так как она имеет более простой вид и ясный смысл входящих в неё параметров. Также позволяет использовать одинаковый формализм для TCP и $NTCP$.

2.5 Моделирование влияния распределения поглощенной дозы в объеме анатомической структуры на значения радиобиологических критериев на базе «синтетических» доз-объемных гистограмм

В предыдущем разделе было показано, что различные модели TCP и $NTCP$ дают достаточно близкие результаты при использовании одинаковых значений радиобиологических параметров. Исходя из соображений практической применимости, мы остановились на математической модели Нимирко, описывающей радиобиологические процессы для оценки TCP и $NTCP$ с помощью параметров, которые более широко распространены в литературных данных клинических исследований.

Модели TCP и $NTCP$ существенно зависят от эквивалентной однородной дозы EUD , которая рассчитывается на основе распределения поглощенной дозы по объёму анатомической структуры. После проведения дозиметрического планирования или дозиметрической проверки полученное распределение поглощенной дозы по объёму выражается в виде ГДО, кумулятивной и дифференциальной. В данном разделе рассмотрим теоретически возможные «синтетические» ГДО для изучения влияния параметров на пересчет неравномерных дозовых распределений к EUD .

В среде Wolfram Mathematica [269] был разработан алгоритм для моделирования «синтетических» ГДО, позволяющий проводить оценку влияния распределения поглощенной дозы в объеме анатомической структуры:

1) Применяется функция, выражающая долю объема в процентах (кумулятивная ГДО):

$$V(D, \bar{D}, \sigma) = 50(1 + \operatorname{erf}[\frac{D - \bar{D}}{\sigma}]), \quad (2.36)$$

где $\operatorname{erf}(z)$ - интеграл ошибок:

$$\operatorname{erf}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^z e^{-t^2} dt, \quad (2.37)$$

где D – поглощенная доза, \bar{D} – средняя поглощенная доза в распределении, σ – параметр, определяющий ширину распределения.

2) Создаются «синтетические» кумулятивные ГДО, путем варьирования параметров формулы (2.36). Формируются ГДО для разных значений поглощенной СД, а также разной степени «ступенчатости» (сглаженности) функции. Исходя из действующих международных рекомендаций по созданию дозиметрического плана облучения [25], необходимо стремиться к получению максимально однородного распределения поглощенной дозы в объеме анатомической структуры, поэтому желательно, чтобы $\sigma \rightarrow 0$. Из формулы (2.36) видно, что при увеличении значения σ , кривые ГДО будут более размытыми. Однако, они всегда являются симметричными относительно значения средней поглощенной дозы, что является предположением модели. Кривые ГДО на практике не симметричны.

3) Затем «синтетические» ГДО дифференцируются следующим образом:

- Для заданных значений параметров \bar{D} и σ , по формуле (2.36) рассчитывается массив значений $\{D_i, V_i\}$ с шагом по поглощенной дозе 0,5 Гр;
- Полученный массив численно дифференцируется для получения дифференциальной ГДО $\{D_i, v_i\}$:

$$\{D_i, v_i\} = \left\{ D_i + \frac{D_{i+1} - D_i}{2}, \left| \frac{V_{i+1} - V_i}{D_{i+1} - D_i} \right| \right\} \quad (2.38)$$

Численное дифференцирование используется с целью создания универсального алгоритма работы с «синтетическими» и реальными ГДО (см. далее).

- Полученная кривая нормируется:

$$\{D_i, v_i^n\} = \left\{ D_i + \frac{D_{i+1} - D_i}{2}, 100 \frac{v_i}{\sum v_i} \right\} \quad (2.39)$$

- 4) Нормированные дифференциальные ГДО подставляются в формулу (2.22) и далее рассчитывается значение EUD , на основе которой проводится оценка качества созданного дозиметрического плана облучения.

Предположим, что имеется объем опухоли с параметром $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр и параметром пересчета распределения в эквивалентную однородную (адекватную) дозу $a = -10$, к которой надо подвести поглощенную $СД = 70$ Гр за 35 фракций. При этом охват планируемого объема облучения (опухоли) должен быть таким, чтобы не менее 95% доля планируемого объема облучения получила не менее 95% поглощенную дозу относительно поглощенной $СД$ (предписанной). Создадим две «синтетические» ГДО на базе формулы (2.36) с параметрами $\bar{D}_1 = 70$ Гр, $\sigma_1 = 2,25$ и $\bar{D}_2 = 70$ Гр, $\sigma_2 = 3$. Созданные ГДО приведены на рисунке 2.8.

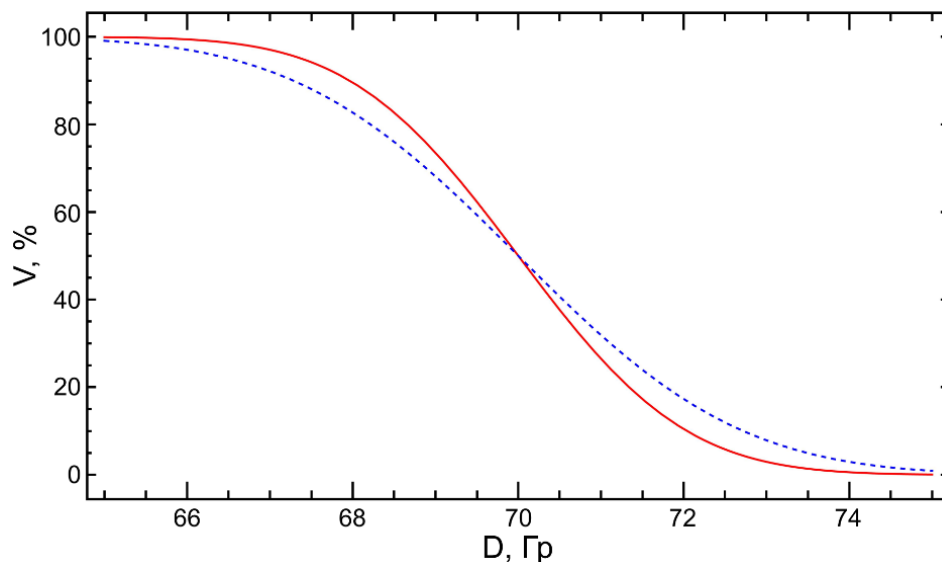


Рисунок 2.8 – Сравнение двух «синтетических» ГДО на базе формулы (2.36) для следующих параметров: $\bar{D}_1 = 70$ Гр, $\sigma_1 = 2,25$ (сплошная красная кривая) и $\bar{D}_2 = 70$ Гр, $\sigma_2 = 3$ (синяя штриховая кривая). За пределами области отображения значения функций равны 0 и 100%, соответственно

Для параметров первой «синтетической» ГДО ($\bar{D}_1 = 70$ Гр, $\sigma_1 = 2,25$) значение поглощенной дозы для 96% доли планируемого объема облучения составляет $D_{96\%} = 0,96 \cdot \text{СД} = 67,2$ Гр, т.е. выполняется условие: охват 96% доли планируемого объема облучения 96% изодозой (96%V-96%D – далее по тексту будет использоваться краткая запись в таком виде). Для параметров второй «синтетической» ГДО ($\bar{D}_2 = 70$ Гр, $\sigma_2 = 3$) значение поглощенной дозы для 95% доли планируемого объема облучения составляет $D_{95\%} = 0,95 \cdot \text{СД} = 66,5$ Гр, т.е. выполняется условие 95%V-95%D. Для этого случая можно даже без расчета значения *EUD* сказать, что первый план лучше, так как охват планируемого объема облучения поглощенной СД выше. Результаты расчета *EUD* ($EUD_1 = 69,73$ Гр и $EUD_2 = 69,53$ Гр) это подтверждают.

Предположим, однако, что результаты дозиметрического планирования немного изменились, и теперь значение средней поглощенной дозы во втором случае возросло на 0,4 Гр при неизменных значениях прочих параметров ($\bar{D}_1 = 70$ Гр, $\sigma_1 = 2,25$ и $\bar{D}_2 = 70,4$ Гр, $\sigma_2 = 3$). На кривой ГДО, изображенной на рисунке 2.8, данное изменение будет не видно, так как линии $\bar{D}_2 = 70$ Гр и $\bar{D}_2 = 70,4$ Гр сольются. Для параметров новой «синтетической» ГДО ($\bar{D}_2 = 70,4$ Гр, $\sigma_2 = 3$) значение поглощенной дозы для 95% доли планируемого объема облучения составляет $D_{95\%} = 0,956 \cdot \text{СД} = 66,7$ Гр, т.е. выполняется условие 95%V-95,6%D. В этом случае становится уже неочевидно, какой из двух дозиметрических планов принять. Приведем к единому значению доли планируемого объема облучения – 96%. Тогда для второй ГДО получим $D_{96\%} = 0,953 \cdot \text{СД} = 66,7$ Гр, т.е. выполняется условие 96%V-95,3%D.

Для первого дозиметрического плана уровень покрытия чуть лучше (96%V-96%D против 95%V-95,6%D), но чуть ниже средняя поглощенная доза (70 Гр против 70,4 Гр). Расчет значения *EUD* показывает, что $EUD_1 = 69,73$ Гр и $EUD_2 = 70,0$ Гр. Таким образом, для второго дозиметрического плана ожидаемый терапевтический эффект чуть лучше, хотя это не очевидно, так как доз-объемные распределения у него чуть хуже.

Следует заметить, что такой эффект проявляется при заданном значении параметра $a = -10$. При других значениях ($|a| > 10$) эффект будет меньше и выигрывать снова начнет распределение 96%V-96%D.

В связи с тем, что пересчет дозового распределения в значение эквивалентной однородной (адекватной) дозы существенно зависит от параметра нелинейности a , рассмотрим следующую иллюстрирующую ситуацию. На основе функции (2.36) создадим набор из десяти «синтетических» ГДО, выполняя условия 90%V-90%D, 91%V-91%D до

99%V-99%D. Для всех ГДО средняя поглощенная доза $\bar{D} = 70$ Гр. Для нахождения значения параметра σ_i решали следующие уравнения:

$$V\left(\frac{q_i \bar{D}}{100}, \bar{D}, \sigma_i\right) = q_i, \quad (2.40)$$

где $q = \{90, 91, \dots, 99\}$. На рисунке 2.9 показан полученный набор «синтетических» ГДО, определенных из (2.40).

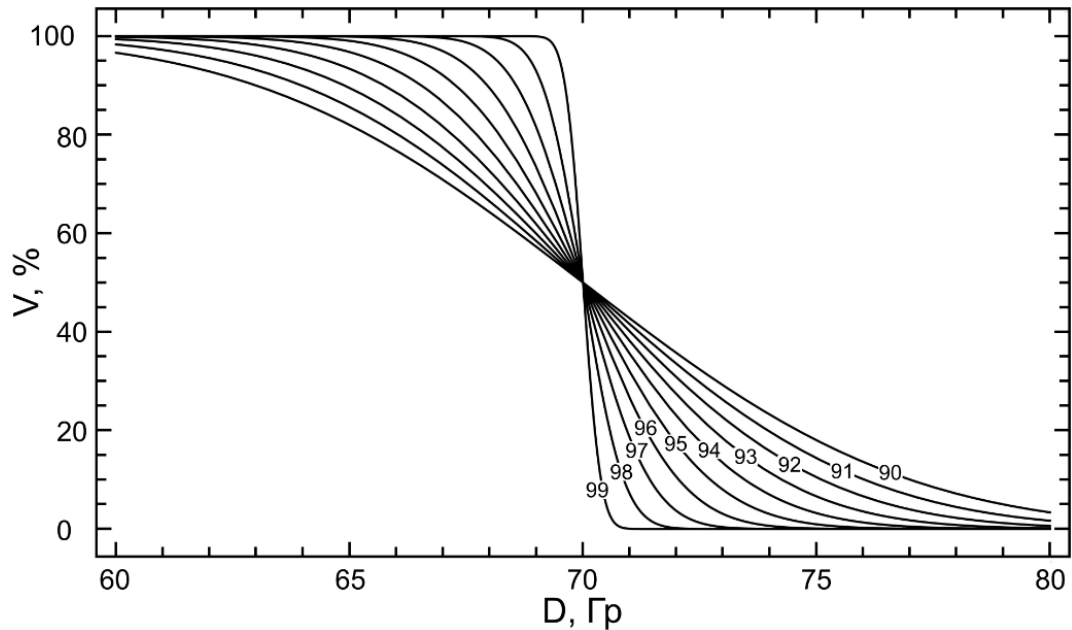


Рисунок 2.9 – Набор «синтетических» ГДО на базе формул (2.36) и (2.40) для $\bar{D} = 70$ Гр. У кривых указаны значения доз-объемного покрытия. Например, «90» соответствует случаю: не менее 90% доля планируемого объема облучения получила не ниже 90% поглощенную дозу от поглощенной СД

$EUD = f(a)$ в диапазоне значений $a \in [-100, 0)$ была рассчитана для каждой ГДО из набора. Полученные кривые приведены на рисунке 2.10.

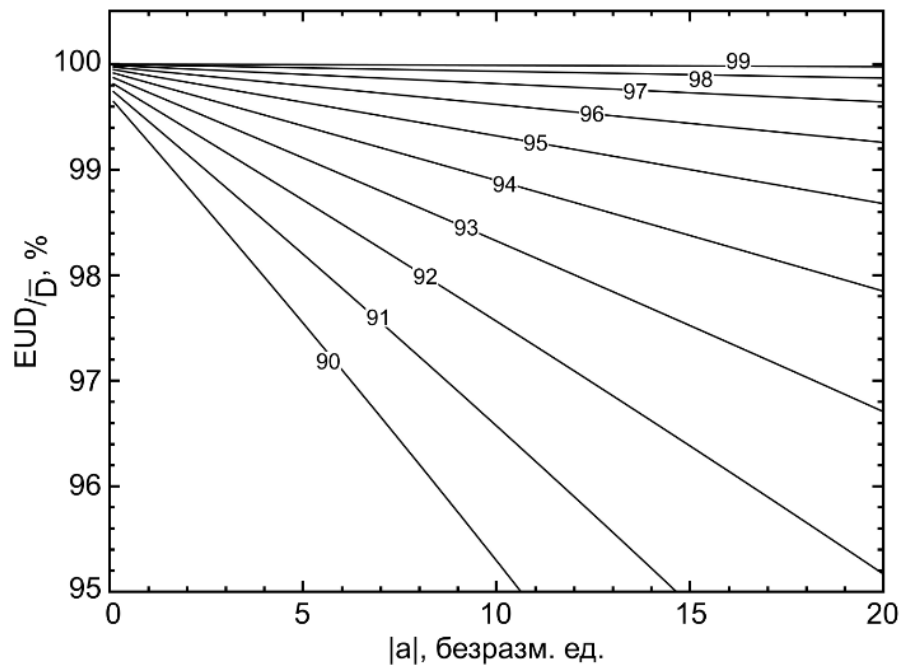
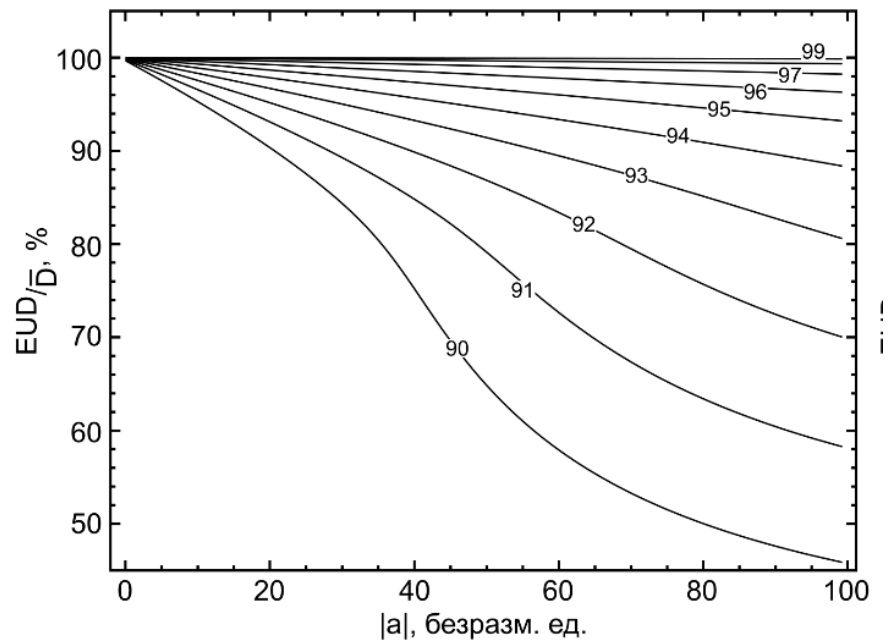


Рисунок 2.10 – Зависимость значений $EUD = f(a)$ при $a \in [-100,0)$ для набора «синтетических» ГДО на базе формул (2.36) и (2.40) для $\bar{D} = 70$ Гр. У кривых указаны значения доз-объемного покрытия. Например, «99» соответствует случаю: не менее 99% доля планируемого объема облучения получила не менее 99% поглощенную дозу от поглощенной \bar{D} . Снизу показан увеличенный фрагмент рисунка

Из рисунка 2.10 видно, что с увеличением параметра нелинейности $|a|$ существенно снижается отношение $\frac{EUD}{\bar{D}}$, особенно для случаев малых уровней покрытия планируемого объема облучения. При этом для нулевого значения $|a| = 0$ по определению $\frac{EUD}{\bar{D}} = 100\%$.

В случае абсолютно идеальных покрытий (100%V-100%D) значение EUD будет равно \bar{D} вне зависимости от параметра a .

Систематические литературные данные по значению параметра a для различных типов опухолей отсутствуют. В работе [263] предполагают, что значение в области $a = -10$ является возможным приближением.

Расчет значения EUD для каждого конкретного дозиметрического плана позволит определить качество охвата всего планируемого объема облучения поглощенной СД.

Для комплексной оценки дозиметрического плана облучения необходимы точные модели $TSP/NTSP$ и точные значения их параметров. Проверку моделей и их параметров можно проводить ретроспективно, чтобы убедиться в том, что предсказываемые результаты согласуются с принятыми методами лечения.

Существует два варианта использования биологических моделей для оценки дозиметрических планов лечения. Клиники могут получать параметры моделей TSP и $NTSP$ на основе своего опыта путем калибровки выбранных моделей по наблюдаемым клиническим результатам. Этот подход может дать наиболее надежные данные, непосредственно отражающие практику, принятую в конкретном учреждении. Однако этот метод может оказаться неприменимым для многих небольших клиник и даже учреждений среднего размера, так как требует наличия опыта в обработке данных, моделировании результатов, достаточного количества пациентов и значительных временных затрат [20].

Другой вариант — осторожное использование опубликованных значений параметров [20]. Опубликованные данные доступны для различных локализаций опухолей и типов осложнений, формируя различные варианты. Однако такой подход сопряжен со значительными рисками достоверности данных, в том числе из-за структуры их представления. Как правило, для группы пациентов задается значение поглощенной СД и минимальный уровень охвата планируемого объема облучения. После проведения лечения оцениваются средняя вероятность локального контроля и/или наличия осложнений. Однако, для детального моделирования необходимо оценивать ГДО для каждого пациента. Как минимум, это должна быть ГДО, рассчитанная в СДП. В идеале — реальное распределение поглощенной дозы, доставленное при каждой фракции облучения, должно быть получено на основе систем дозиметрического контроля *in-vivo* [270–275].

Ярким примером разности результатов при одинаковом значении поглощенной СД являются клинические исследования для опухолей области головы-шеи (ОГШ). В рандомизированном исследовании RTOG-9003 поглощённая СД составляла 70 Гр (35 фракций) у пациентов с местно-распространённым раком ОГШ III и IV стадии [276]. Показатели 2-летнего локорегионарного контроля составили 45,7-46,0%. Чао с соавторами

опубликовали результаты своих исследований лечения местно-распространённого рака ОГШ с помощью IMRT при таких же значениях поглощенной СД [277]. Результаты показали 85%-ный локально-региональный контроль, что существенно отличается от исследования RTOG-9003. Как поясняет Чао, фактическое среднее значение поглощенной дозы относительно значения СД, полученное после дозиметрического планирования лечения, составляло $72,64 \pm 4,83$ Гр [277]. Пример этих двух работ подтверждает необходимость работы в ГДО для каждого конкретного пациента и опубликования данных таких ГДО вместе с результатом (успех/провал) для нахождения более достоверных значений параметров моделей.

Для критических органов с точки зрения опасных лучевых поражений существенную роль играет архитектура органа – последовательная или параллельная. Как было показано ранее, варьируя значение параметра $a > 0$ можно приближать значение EUD к среднему значению поглощенной дозы в структуре или к максимальному. Рассмотрим, для примера, набор «синтетических» ГДО, изображенных на рисунке 2.10, и проведем расчет зависимости $EUD = f(a)$ в диапазоне значений $a \in (0,50]$. Получившиеся кривые приведены на рисунке 2.11.

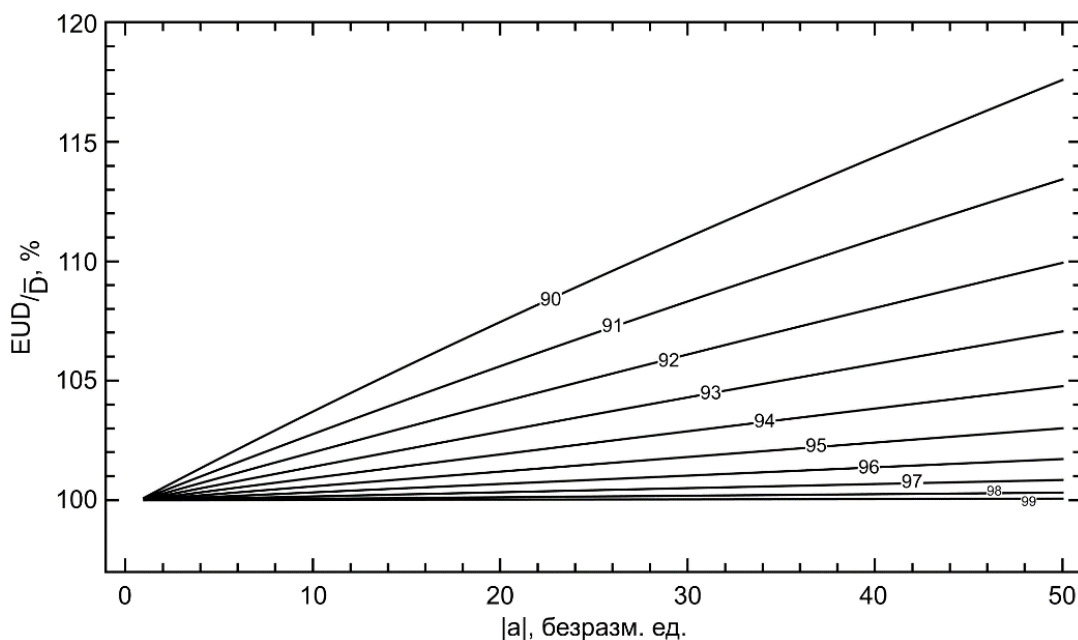


Рисунок 2.11 – Зависимость значений $EUD = f(a)$ при $a \in (0,50]$ для набора «синтетических» ГДО на базе формул (2.36) и (2.40) при $\bar{D} = 70$ Гр. У кривых указаны значения доз-объемного покрытия.

Из рисунка 2.11 видно, что при значениях параметра a близких к нулю, как и ожидалось, значение EUD стремится к среднему значению поглощенной дозы. При больших значениях параметра a «горячие пятна» играют основную роль.

Большинство данных о лучевых повреждениях критических органов было получено при использовании конвенциональных способов подведения поглощенной дозы, при которых наблюдались высокие значения лучевых нагрузок на здоровые ткани, в отличие от современных технологий ЛТМИ. При этом конвенциональное облучение шло в узком диапазоне значений поглощенных РД, поэтому данные, зачастую, не включают явного описания эффектов изменения поглощенной РД, что требует осторожного пересчета. Для расчета параметра *NTCP* важно также учитывать долю объема критического органа, так как, например, высокие значения поглощенной дозы, приходящиеся на физический объем менее 0,1 кубического сантиметра, вряд ли окажут существенное влияние на результат.

Предположение о том, что радиобиологические критерии принятия дозиметрического плана могут превалировать над доз-объемными, находит свое подтверждение в литературе. В работе [43] авторы рассмотрели влияние количества дуг при движении головной части ЛУЭ по технологии VMAT на качество плана облучения предстательной железы. По дозиметрическим показателям лучшими оказались дозиметрические планы с одной частичной дугой длиной около 330 градусов (от 170 до 220 градусов, что исключает из области облучения прямую кишку) по сравнению с полной дугой (360 градусов) и двумя полными и частичными дугами. Однако, основываясь на радиобиологических критериях, предпочтение было отдано двум частичным дугам, поскольку они показали более низкое значение критерия *NTCP* для прямой кишки. Несмотря на то, что радиобиологические критерии рассчитывают на основе распределения поглощенной дозы, в работе [43] было продемонстрировано, что оптимальное дозиметрическое распределение не всегда является оптимальным с точки зрения радиобиологических критериев, и это необходимо учитывать при выборе того или иного плана облучения.

При этом, не все радиобиологические критерии выбора различных стратегий лучевого лечения могут быть использованы. Ниже будет показано на основе разработанных «синтетических» ГДО, что *BED* может использоваться лишь как оценка того или иного режима, включающего величины поглощенных СД и РД.

Рассмотрим следующий гипотетический случай: имеется опухоль со следующим значениями радиобиологических параметров $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $ТСD_{50} = 67,5 \pm 1,9$ Гр и $\gamma_{50} = 4 \pm 0,9$, $a = -10$ (параметры для опухолей предстательной железы, см. Главу 3). Предположим, что не менее 95% доля планируемого объема облучения получает не менее 95% поглощенную дозу относительно поглощенной СД для 4-х режимов облучения:

1. СД=70 Гр, 35 фракций, (РД=2 Гр) – синие точки;
2. СД=35 Гр, 5 фракций (РД=7 Гр) – желтые точки;

3. СД=64 Гр, 30 фракций (РД=2,13 Гр) – зеленые точки;
4. СД=80 Гр, 35 фракций (РД=2,28 Гр) – красные точки.

Используя формулу (2.8) в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр, получим: $BED_1 = 163$ Гр, $BED_2 = 198$ Гр, $BED_3 = 155$ Гр, $BED_4 = 202$ Гр. Можно сделать вывод, что 4-ый режим будет лучше. Если, однако, учесть неопределенность значения параметра $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр и провести моделирование случайного нормального распределения значения BED для 5000 историй, то получим разброс, показанный на рисунке 2.12.

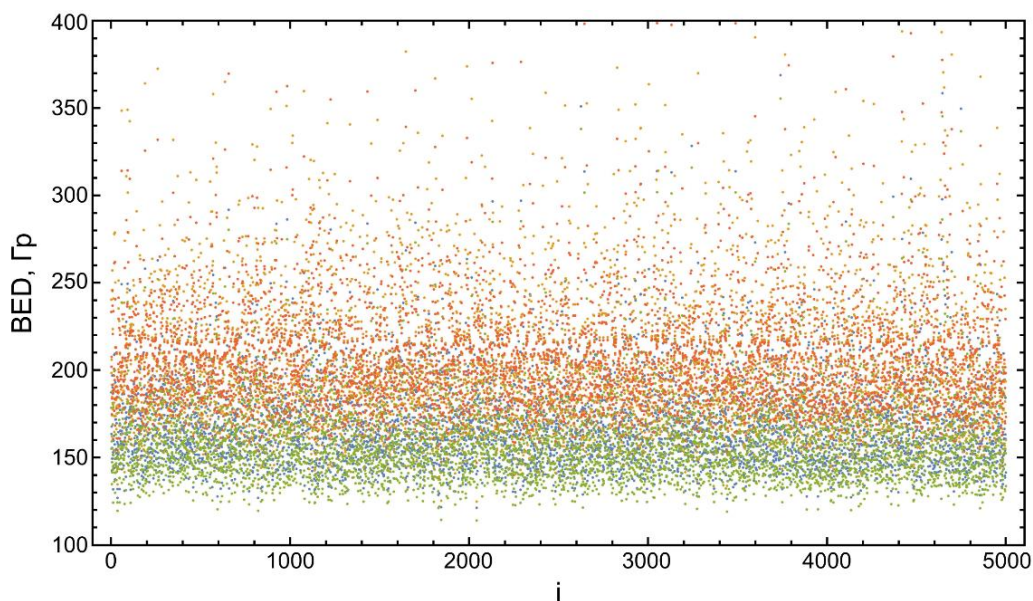


Рисунок 2.12 – Разброс значений BED для 4 режимов при 5000 случайных значений параметра $\frac{\alpha}{\beta}$

Из рисунка 2.12 уже сложно сделать вывод о возможных неопределенностях и оптимальности планов ЛТ.

При рассмотрении ГДО с показателем на уровне покрытия 95% поглощенной дозы на 95% долю планируемого объема облучения, для которой было проведено моделирование 500 историй, можно рассчитать значение TSP в зависимости от эквивалентной дозы EQD_2 . Данная зависимость для описанных выше режимов фракционирования приведена на рисунке 2.13.

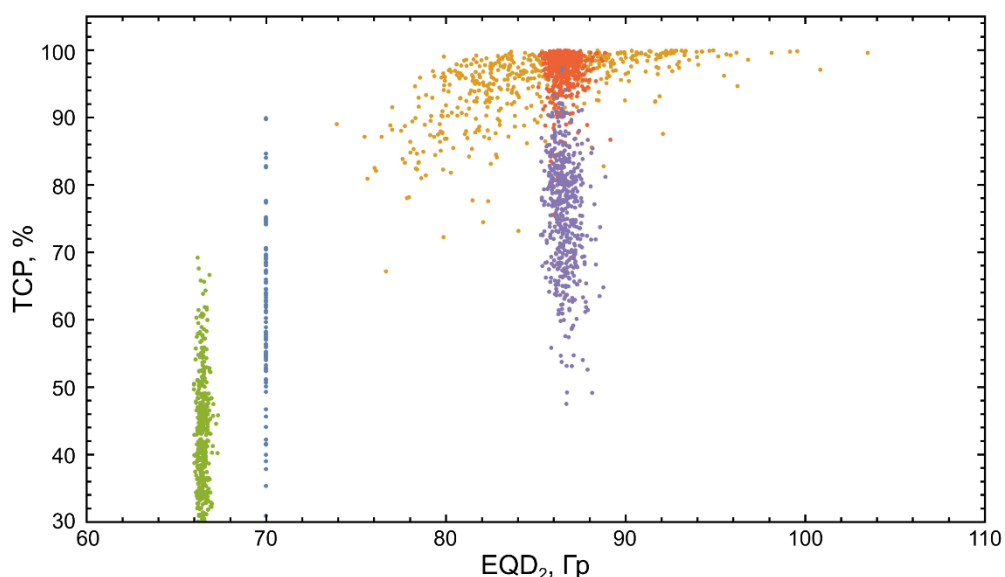


Рисунок 2.13 – Зависимость значений TSP в зависимости от эквивалентной дозы EQD_2 для 4 режимов при 500 случайных значений параметров радиобиологических параметров. Цветовые обозначения такие же, как и для рисунка 2.12. Фиолетовый точки – режим 4 в предположении ГДО 88%-88%

На рисунке 2.13 уже более точно можно определить, что режим 4 будет более оптимальным. Однако, если предположить, что для этого режима условия составят 88%V-88%D, то получится распределение, показанное на рисунке 2.13 фиолетовыми точками. При этом номинальное значение BED для данного случая останется максимальным. Таким образом, использование критерия TSP позволяет одновременно учесть, как радиобиологические параметры планируемого объема облучения (опухоли) и их неопределенности, так и уровень покрытия планируемого объема облучения поглощенной дозой. Традиционные критерии BED и ГДО не позволяют провести однозначное определение.

Анализ имеющихся методов определения наилучших планов облучения с точки зрения биологического эффекта показал целесообразность использования радиобиологических критериев TSP и $NTSP$. Поэтому оптимальный план лечения обязан иметь максимальное значение TSP и минимальное значение $NTSP$, или, по крайней мере, соответствовать ограничению на клинически допустимую величину $NTSP$, например, 5% [278].

Заключение к главе 2

Современные радиобиологические модели ЛТ, в большей степени, основываются на ЛКМ гибели клеток, которая позволяет производить пересчет поглощенных СД и РД при условии эквивалентности доли клеток, выживших после облучения.

Для сравнения разных режимов облучения в предположении равномерности распределения поглощенной дозы по планируемому объему облучения могут использоваться традиционные концепции: биологическая эквивалентная доза – BED и доза, «эквивалентная дозе 2 Гр», – EQD_2 . Однако, их применимость в клинической практике ограничивается, так как не учитывает неопределенности в значениях основных радиобиологических параметров для разных типов ткани.

Для оценки ожидаемой эффективности ЛТ и количественного сравнения результатов клинических исследований также возможно использовать концепции радиобиологических критериев, которые оценивают вероятность установления контроля над ростом опухоли (TCP) и вероятность развития пострadiационных осложнений в здоровых тканях ($NTCP$). При определении значений этих критериев в основе математических моделей лежат как радиобиологические параметры и их неопределенности ($\frac{\alpha}{\beta}$, TD_{50} – поглощенная доза, при которой значение $NTCP$ достигнет 50%, доза TCD_{50} – поглощенная доза, при которой $TCP = 50\%$, и параметр наклона сигмовидной кривой γ_{50}), значения которых характерны для определенного типа ткани, так и параметры, позволяющие учитывать неравномерное распределение поглощенной дозы по объему анатомической структуры путем перевода в эквивалентную равномерную (адекватную) дозу (концепция EUD). Поиск оптимального курса ЛТ выполняется в зависимости от определения значения критерия $UTCP$, как вероятности контроля над ростом опухоли без осложнений.

Применение пуассоновских моделей TCP Webb – Nahum и S. Walsh значительно ограничивается наличием большого количества параметров, которые неизвестны в клинической практике, или для значений параметров, которых неизвестны границы применимости. При сравнении двух эмпирических моделей TCP Нимирко и Warkentin-Stavrev, в одинаковых условиях, было получено совпадение кривых с точностью лучше двух процентов.

Сравнительный анализ эмпирических моделей $NTCP$ проводился при одинаковых условиях для всех представленных моделей: LKB, Нимирко, Кэльмана и Клеппера. Модели LKB и Нимирко показали практически эквивалентный результат в наиболее важном диапазоне вероятностей лучевых осложнений от 0 до 50%. Модель Клеппера предсказывает самые высокие значения вероятности лучевых осложнений, а модель Кэльмана – наименьшие значения.

Эмпирические модели TCP и $NTCP$ дают достаточно близкие результаты, согласно проведенному исследованию. Из практических соображений, в рамках данной научной работы, мы остановились на математической модели Нимирко, включающей

радиобиологические параметры, которые более широко распространены в литературных данных клинических исследований. В то же время модель Нимирко основывается на концепции *EUD*, учитывающая неравномерное распределение поглощенной дозы по объему анатомической структуры (ГДО). Неопределенности значений основных радиобиологических параметров могут быть учтены при расчете значения *EUD* методами численного моделирования. Также такой выбор позволяет использовать одинаковый формализм для определения *TCP* и *NTCP*.

Для детального изучения зависимости значений *EUD* от параметров модели Нимирко был разработан метод расчета модельных «синтетических» ГДО. Проведенный анализ показал, что ключевым параметром в модели *TCP* Нимирко является параметр $|\alpha|$, который определяет степень нелинейности сложения поглощенных доз в субобъемах мишени. Для мишеней значение данного параметра должно быть отрицательным. При этом чем больше модуль параметра, тем сильнее недооблучение будет снижать значение *EUD*. Для критических органов и здоровых тканей значение данного параметра должно быть положительным. Таким образом, для оценки качества дозиметрических планов ЛТМИ при неравномерном облучении традиционные дозиметрические критерии могут быть неинформативны и необходим переход к критериям «*EUD*» и *TCP/NTCP* [35–43].

По результатам проведенных исследований в рамках данной главы, показана целесообразность использования концепции *EUD* и радиобиологических критериев *TCP* / *NTCP* для определения эффективных режимов фракционирования ДЛТ с точки зрения совокупности распределения поглощенной дозы по объему анатомических структур, значений поглощенных СД и РД, учёта неопределенностей основных радиобиологических параметров опухолевых и здоровых тканей.

Глава 3. Определение значений параметров моделей радиобиологических критериев и их неопределенностей на базе численного моделирования

Для анализа ожидаемых последствий лучевого лечения с использованием математической модели *TSP* Нимирко, описанной в Главе 2, необходимо определить значения радиобиологических параметров и их неопределенности. Значения радиобиологических параметров опухоли играют непосредственную роль в определении величины поглощенной СД и режима фракционирования. Типы опухолей могут отличаться значением радиочувствительности и скоростью пролиферации.

При определении значений радиобиологических параметров и их неопределенностей, входящих в модель *TSP* Нимирко, были поставлены и решались следующие задачи:

- Разработать методику и компьютерный код, позволяющий проводить численное моделирование значений *TSP* и её неопределенностей в зависимости от переменной величины эквивалентной дозы EQD_2 (или EUD), для различных значений радиобиологических параметров и их неопределенностей;
- Определить радиобиологические параметры модели и их неопределенности на основе результатов клинических исследований для опухолей с низким значением радиочувствительности α/β (на примере опухоли предстательной железы) и для опухолей с высокой скоростью пролиферации (на примере опухолей области головы и шеи);
- Провести численное моделирование и верификацию полученных вероятностных распределений значений *TSP*, с учетом их неопределенностей, с результатами различных клинических исследований для опухолей с низким значением параметра радиочувствительности α/β (на примере опухоли предстательной железы) и для опухолей с высокой скоростью пролиферации (на примере опухолей области головы и шеи).

Для опухолей с низкой радиочувствительностью, использовались литературные источники по значениям радиобиологических параметров для опухоли предстательной железы (РПЖ) из следующих работ: исследование Левегрюн [279] на базе 103 пролеченных пациентов, исследования Чёнга [280,281] на базе 985 пациентов и обзор клинических исследований А. Дасу и И. Дасу [282], включавший результаты лечения более чем 14 тысяч пациентов.

В качестве примера опухоли с высокой скоростью пролиферации рассматривались опухоли области головы и шеи (ОГШ), на основе данных клинических исследований Масижевского и соавторов [283] по 498 пациентам, которым была проведена только ЛТ, и на основе работы Окунеф и соавторов [284].

Количество пациентов других клинических исследований, результаты которых использовались при верификации полученных зависимостей значений TCP от EQD_2 и их неопределенностей, превышало 10 тысяч [276,282,285].

3.1 Стратегии назначения курса лучевой терапии для различных локализаций

Опухоли предстательной железы (низкое значение радиочувствительности α/β)

Традиционные методы дистанционного лучевого лечения РПЖ предполагают подведение поглощенной СД от 70 до 86,4 Гр при величине поглощенной РД равной 1,8-2 Гр [285]. В связи с тем, что дистанционная ЛТ в отличие от радикальной простатэктомии или внутритканевой брахитерапии является неинвазивным методом лечения, она может применяться во всех группах риска по классификации D'Amico [285]. Согласно данным многочисленных клинических исследований, приведенным в обзоре А. Дасу [282], увеличение поглощенной СД с 70 Гр до 86,4 Гр при стандартном режиме фракционирования приводит к росту вероятности локального контроля через 5 лет после лечения с 74 до 99% в случае низкого риска. В случае среднего и промежуточного риска уровень локального контроля составляет около 80%, а для высокого риска – 72%.

Несмотря на достаточно высокий уровень эффективности лечения, проведение дистанционной ЛТ для РПЖ в режиме стандартного функционирования имеет ряд существенных недостатков, которые включают в себя, в первую очередь, необходимость проведения лечения в течение длительного срока (50-65 дней), что неудобно ни для пациентов, ни для клиники. Проведение конвенциональной ЛТ практически невозможно для поглощенных СД более 70 Гр из-за лучевого поражения прямой кишки и мочевого пузыря. Использование трехмерной конформной ЛТ позволяет незначительно увеличить поглощенную СД. Для подведения поглощенной СД = 86,4 Гр необходимо использовать технологии ЛТМИ. Дальнейшая эскалация величины поглощенной СД в режиме стандартного фракционирования затруднена из-за неприемлемого уровня поглощенной дозы в критических органах.

Прогресс в ЛТ для РПЖ связан с работой Бреннера и Холла, в которой авторы предположили, что для аденокарцином предстательной железы характерна низкая радиочувствительность к фракционному облучению, выражающаяся в величине параметра

$\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр [286]. Так как величины параметров $\frac{\alpha}{\beta}$ для критических органов лежат в районе 3 Гр, то становится целесообразным проведение гипофракционированной ЛТ для повышения эффективности лечения. В работе В.А. Лисина [287] было проведено исследование закономерностей фракционирования поглощенной дозы для ЗНО на основе ЛКМ, которое доказало эффективность гипофракционной ЛТ для опухолей с низким значением $\frac{\alpha}{\beta}$. Клинические исследования также подтверждают данное предположение [288–293]. Гипофракционированное облучение для РПЖ можно условно разделить на умеренное гипофракционирование (≤ 5 Гр) и крупнодозовое облучение, при котором величина поглощенной РД лежит в диапазоне от 6 до 10 Гр.

Режим умеренного гипофракционирования доказал свою эффективность в ряде клинических исследований. Использование поглощенной СД = 70 Гр при поглощенной РД = 2,5 Гр в исследовании Купелиана показало повышение вероятности локального контроля на 5-летнем интервале наблюдения до 95%, 85% и 68% в случаях низкого, среднего (промежуточного) и высокого рисков, соответственно [294]. С технической точки зрения реализовать умеренное гипофракционирование возможно с использованием 3DCRT или ЛТМИ. Главным преимуществом гипофракционированного облучения является снижение времени лечения при эффективности, сопоставимой с режимом стандартного фракционирования.

Дальнейшее повышение поглощенной РД и переход в режим крупнодозового облучения существенно повышает требования к точности распределения поглощенной дозы, поэтому он может реализовываться только с помощью ЛТМИ. За последние 15-20 лет был проведен ряд клинических исследований эффективности ДЛТ в диапазоне поглощенных СД 33,5-50 Гр за 4-6 фракций, который в большинстве случаев применялся для РПЖ низкого и среднего рисков [124,125,295–299].

Мадсен и соавторы в работе [300] опубликовали результаты лечения 40 пациентов с локализованным РПЖ, которые получили поглощенную СД 33,5 Гр за 5 фракций. Медианный период наблюдения был равен 41 месяцу. Согласно данным авторов цитируемой работы, уровень биохимического контроля составил 70% по определению ASTRO (трехкратное последовательное повышение уровня ПСА) и более 90% при определении Phoenix (надир+2 нг/мл). Локальные побочные эффекты со стороны прямой кишки наблюдались у 39% пациентов. Поздние лучевые реакции со стороны прямой кишки 1-2 степени наблюдались у 37% пациентов. Реакции 3 степени не наблюдались. Авторы работы отметили, что уровень контроля опухоли и реакции со стороны здоровых тканей

были удовлетворительными, но дальнейшее повышение поглощенной СД могло бы повысить эффективность лечения.

Кац и Канг в работе [124] представили данные о 95,6% безрецидивной выживаемости при интервале наблюдения 7 лет. Доля поздних лучевых реакций 2 степени со стороны прямой кишки наблюдалась для 3,2% пациентов при поглощенной СД 35 Гр и 4,5% – при 36,25 Гр.

Дэвис и соавторы в работе [296] описали результаты мультиклинического исследования по лечению локализованного РПЖ 437 пациентов при использовании поглощенных СД 35-37 Гр. 78% пациентов получили поглощенную СД 36,25 Гр. На интервале наблюдения 2 года биохимическая безрецидивная выживаемость составила 99%.

Ханнан и соавторы в работе [252] представили результаты клинического исследования, в котором подводились поглощенные СД 45-50 Гр за 5 фракций. Успех лечения с биохимической точки зрения наблюдался для 100% пациентов на интервале наблюдения 3 года и 98,6% пациентов на интервале 5 лет. В случае использования поглощенной СД 50 Гр авторы работы показали наличие 6,6% поздних лучевых реакций со стороны прямой кишки со степенью 3 и 3,3% реакций со степенью 4.

Для существенного числа пациентов РПЖ обнаруживают на поздних стадиях и относят к высокому риску. Для них, большинстве случаев, применяют комбинированные виды лечения: хирургическое лечение, лучевую терапию, химиотерапию, андрогенную и гормональную терапии. Для лучевой терапии РПЖ высокого риска в мировом медицинском сообществе обсуждается эффективность повышения поглощенных СД. Так, в работе [301] анализировали эффект от повышения поглощенной СД ДЛТ при медианной продолжительности наблюдения 8,7 лет. Авторы работы показали, что повышение поглощенной СД с 70 до 78 Гр позволило поднять эффективность лечения РПЖ с уровнем ПСА более 10 нг/мл с 39% до 78%. Ретроспективный анализ результатов лечения 2551 пациента с медианной продолжительностью наблюдения 8 лет показал, что повышение поглощенных СД до 81 Гр повышает эффективность лечения с 41% до 55% [302]. Также свою эффективность показали схемы лечения, в которых эскалация поглощенной дозы достигалась с помощью брахитерапии [303,304].

Опухоли области головы и шеи (высокая скорость пролиферации)

Статистические сборники показывают, что диагнозы «опухоли головы и шеи (рак полости рта, С01-09)» (ОГШ) в России в период 2011-2021 гг. среди мужчин возросли на 15% (до 6283 в 2021 г.), среди женщин – на 46% (до 3220 в 2021 г.) [2]. Как правило, опухоли ОГШ являются плоскоклеточные раки, для которых свойственна высокая скорость пролиферации с временем удвоения 3-4 дня после 11-22 дней. Для лечения местно-

распространённых злокачественных новообразований области головы и шеи во всем мире используется дистанционная лучевая терапия. Однако, из-за низкого уровня локального контроля опухолей данной области остро стоит вопрос о поиске оптимального режима фракционирования для повышения эффективности ЛТ.

Стандартный курс ЛТ для местно-распространённого ЗНО ОГШ включает облучение опухоли до значения суммарной поглащенной дозы 70 Гр, которая подводится за 35 фракций в течение 5 дней в неделю. Регионарные лимфатические узлы облучаются профилактически до значений суммарной поглощенной дозы 50 Гр при разовой поглощенной дозе 2 Гр. Традиционный подход к облучению предполагает последовательное облучение двух мишеней одинаковой разовой дозой (последовательное облучение SEQ). На первом этапе облучаются лимфатические узлы и опухоль. На втором этапе – только опухоль. Согласно мировым клиническим исследованиям последовательное облучение в таком режиме позволяет достичь контроля от 46% до 64% [276,305–307] Этот уровень явно недостаточен, что приводит к изучению новых режимов облучения.

Повышение эффективности ЛТ ассоциируется с увеличением подведенной поглощенной СД и уменьшением общего времени лечения, что служит для компенсации пролиферации. Авторы работ [283,308] полагают, что каждый дополнительный день лечения за пределами стандартного 7 недельного курса для опухолей ОГШ должен быть компенсирован увеличением величины суммарной поглощенной дозы на 0,6-0,75 Гр/день. При увеличении суммарной поглощенной дозы в опухоли возрастает уровень лучевого поражения со стороны здоровых тканей и органов, которые достаточно чувствительны в области головы и шеи (слизистые оболочки, головной и спинной мозг). Поэтому необходимо рассматривать варианты снижения продолжительности облучения. Одним из вариантов является проведение ЛТ по методике SEQ в режиме 6 дней в неделю, что позволяет сэкономить неделю лечения. В работе [309] было проведено национальное датское рандомизированное контролируемое исследование "DAHANCA 6&7", в которм была показана эффективность перехода на 6-ти дневное облучение опухолей головы и шеи.

Второе направление связано с применением технологии одновременного облучения разными по величине поглощенными СД и РД по методике SIB [305,310–314]. При этом следует отметить, что для опухолей ОГШ характерно высокое значение параметра α/β , которое составляет $\frac{\alpha}{\beta} = 10 \div 15$ Гр, что не приводит к существенному повышению эквивалентной дозы EQD_2 для гипофракционированного облучения опухоли. Для критических органов и здоровых тканей ОГШ значения параметра α/β лежат в диапазоне $\frac{\alpha}{\beta} = 2 \div 3$ Гр, что повышает лучевую нагрузку на них при гипофракционировании.

Особенно важно учитывать это для спинного мозга, который относится к критическим органам с последовательной архитектурой и характеризуется значением максимальной толерантной эквивалентной дозы $EQD_2 \leq 45$ Гр.

3.2 Методика численного моделирования и верификации параметров радиобиологических критериев

Существует обширное количество опубликованных результатов клинических исследований эффективности лучевого лечения, полученных при применении различных терапевтических схем облучения для выбранных групп пациентов. Результаты таких исследований представлены, как правило, в форме данных о вероятности контроля опухоли на заданном промежутке времени и о наблюдаемых осложнениях. В небольшой части работ авторы используют полученные ими клинические данные для определения радиобиологических параметров моделей TSP и их неопределённостей. При этом, они, как правило, не сравнивают значения параметров и их неопределённостей, полученные ими в результате моделирования или аппроксимации, с клиническими результатами других авторов. Поэтому для определения радиобиологических параметров моделей TSP и их неопределённостей проводилось численное моделирование вероятности локального контроля на основе известных литературных клинических данных. После этого результаты моделирования значений TSP сравнивались с результатами различных опубликованных клинических исследований.

Значения радиобиологического критерия TSP рассчитывались на базе формул Нимирко (2.20)–(2.22). Если распределение поглощенной дозы по объему анатомической структуры неизвестно, то предполагалось, что $EUD \equiv EQD_2$. Далее определялись значения радиобиологических параметров α/β , TCD_{50} и γ_{50} и их неопределённости.

Для определения значений радиобиологических параметров была разработана физико-математическая методика на базе программного пакета «Wolfram Mathematica» [269]:

- 1) Использовались данные о значениях и неопределённостях радиобиологических параметров из работ клинических исследований [279–285];
- 2) Методом Монте-Карло проводилось численное моделирование зависимостей значений радиобиологического критерия TSP и его неопределённостей от величины эквивалентной дозы EQD_2 для мишени (при условии $EUD = EQD_2$ для случаев использования только одного значения дозы). Также предполагалось, что значения

параметров α/β , TCD_{50} и γ_{50} распределены случайно в соответствии с нормальным распределением плотности вероятности:

$$P(x, \bar{x}, \sigma_x) = \frac{1}{\sigma_x \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\bar{x})^2}{2\sigma_x^2}}, \quad (3.1)$$

где \bar{x} – среднее значение параметра, σ_x – среднее квадратичное отклонение (СКО). В программном пакете «Wolfram Mathematica» [269] использовалась функция «NormalDistribution», описывающая распределение Гаусса.

Для аппроксимации несимметричного распределения параметров TCD_{50} и γ_{50} , использовалось асимметричное колоколообразное распределение, характеристическая функция которого имеет вид [279]:

$$\phi(t) = \exp(i a_3 t - |t \cdot a_4|^{a_1} \left[1 - i a_2 \operatorname{tg} \left(\frac{\pi a_1}{2} \right) \right] \operatorname{sgn} t), \quad (3.2)$$

где $a_1 \neq 1$ – параметр «стабильности», a_2 – параметр наклона, a_3 – определяет положение распределения и a_4 – параметр масштаба. В программном пакете «Wolfram Mathematica» [269] использовали функцию «StableDistribution», которая описывает распределение (3.2). На рисунке 3.1 приведен пример этого распределения при разных значениях параметра a_2 : $a_2 = -1$ – синяя кривая, $a_2 = 0$ – желтая кривая, $a_2 = 1$ – зеленая кривая. Значение других параметров: $a_1 = 1,3$, $a_3 = 0$, $a_4 = 2$. Параметры несимметричных распределений определяли методом подбора.

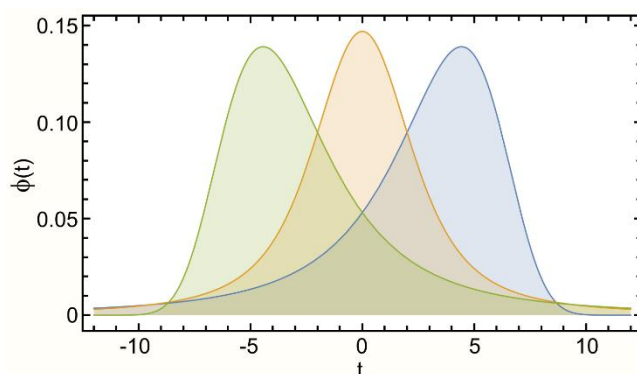


Рисунок 3.1 – Пример распределения (3.2) при разных значениях параметра a_2 : $a_2 = -1$ – синяя кривая, $a_2 = 0$ – желтая кривая, $a_2 = 1$ – зеленая кривая. Значение других параметров: $a_1 = 1,3$, $a_3 = 0$, $a_4 = 2$

Используя средние значения и неопределенности радиобиологических параметров α/β , TCD_{50} и γ_{50} разыгрывалось $N = 10^4$ случайных значений TCP_i для каждого значения эквивалентной дозы EQD_2 во всем диапазоне интереса с шагом 1 Гр. Диапазон интереса EQD_2 включал все значения, обеспечивающие вариацию значения критерия TCP в диапазоне от 0 до 1. На основе полученного массива значений TCP_i для каждого значения эквивалентной дозы EQD_2 рассчитывалось среднее значение TCP :

$$\overline{TCP} = \frac{1}{N} \sum_i TCP_i, \quad (3.3)$$

и стандартное отклонение

$$\sigma_{TCP} = \left(\frac{1}{N(N-1)} \sum_i (TCP_i - \overline{TCP})^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (3.4)$$

или границы доверительного интервала. Доверительный интервал рассчитывался с надёжностью $c = 95\%$:

$$P \left(\bar{X} - t_{1-\frac{0.05}{2}, y-1} \frac{S}{\sqrt{y}} < b < \bar{X} + t_{1-\frac{0.05}{2}, y-1} \frac{S}{\sqrt{y}} \right) = c, \quad (3.5)$$

где P – вероятность, \bar{X} – среднее значение, $t_{1-\frac{0.05}{2}, y-1}$ – квантиль распределения Стьюдента для заданной надёжности и количества степеней свободы $y - 1$, S – стандартное отклонение распределения, b – неизвестное истинное математическое ожидание.

Для учета разных значений поглощенных РД в клинических исследованиях проводился пересчет поглощённой РД отличной от стандартного значения 2 Гр, в эквивалентную дозу EQD_2 с учётом неопределённости значения параметра α/β . Например, при $\frac{\alpha}{\beta} = 15$ Гр, использовалось выражение:

$$EQD_2 = D \frac{\left(15 + \frac{D}{2,5}\right)}{15 + 2}. \quad (3.6)$$

В случае наличия опубликованных клинических данных о значении и доверительном интервале радиобиологических параметров TCD_{50} и TCD_{90} [283] предполагали что:

$$\begin{aligned} TCP(TCD_{50}) &\stackrel{\text{def}}{=} 50\%. \\ TCP(TCD_{90}) &\stackrel{\text{def}}{=} 90\%. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Для получения данных о значении параметра γ_{50} , наклона кривой TCP , использовались эти два значения с дополнительным предположением, что:

$$\begin{aligned} TCP(40 \text{ Гр}) &= 0\%, \\ TCP(120 \text{ Гр}) &= 100\%. \end{aligned} \quad (3.8)$$

Наличие массива из четырех значений позволяет провести аппроксимацию при использовании модели TCP Нимирко (2.20) для определения значения параметра γ_{50} . Аппроксимация выполнялась методом наименьших квадратов. В программном обеспечении «Wolfram Mathematica» использовали функцию «NonlinearModelFit». Малое количество исходных данных не позволяет определить неопределенность значения параметра γ_{50} , поэтому предполагалось, что он задан точно.

- 3) Для верификации полученных распределений вероятности критерия TCP использовались литературные данные других клинических исследований на базе более 10 тысяч пациентов, к которым применялись различные режимы фракционирования.

3.3 Определение значений параметров модели радиобиологического критерия для опухоли с низким значением α/β

В 2002 году Левегрюн с соавторами [279] провели анализ эффективности лечения РПЖ для 103 пациентов (стадии $T_{1c} - T_3$), которым была подведена поглощенная СД в диапазоне 64,8-81 Гр в стандартном режиме фракционирования ($РД = 2 \text{ Гр}$), поэтому в работе оценивались только значения параметров TCD_{50} и γ_{50} , а также считалось, что эквивалентная доза $EQD_2 = D$ (D – поглощенная доза). Все пациенты были разбиты на 6 категорий: «высокая» или «низкая» относительно значения по шкале Глисона, ПСА и Т-стадии. Т-стадии выше, чем T_{2c} , значения по шкале Глисона более 6 баллов, значения ПСА более 10 нг/мл относили к «высоким» категориям. Результаты лечения оценивались после проведения гистологического анализа биопсии, минимум через 2,5 года. При наличии клеток аденокарциномы в предстательной железе без типичных радиационно-

индуцированных изменений биопсию считали «положительной», при отсутствии клеток аденокарциномы – «отрицательной». При наличии клеток аденокарциномы с видимыми эффектами от проведения лучевой терапии (остаточные опухолевые клетки, демонстрирующие существенные радиационные изменения) результаты биопсии считались «неопределенной». Левегрюн и соавторы при анализе итогов лечения рассматривали как провал лечения только «положительные» результаты биопсии. «Отрицательные» и «неопределенные» результаты биопсии считались успешными, так как существенная часть «неопределенных» результатов биопсий в дальнейшем оказывалась «отрицательными» результатами [279]. Полученные результаты значений параметров и их доверительные интервалы для $P = 95\%$ приведены в таблице 3.1 в зависимости от «низкой» и «высокой» групп.

Таблица 3.1 – Значения радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} из работы Левегрюн [279]

Группа пациентов	TCD_{50}	γ_{50}
«Низкая» Т-стадия	68,6 [60,0-71,3]	4,0 [1,3-8,5]
«Высокая» Т-стадия	75,6 [71,8-78,0]	4,9 [2,4-9,8]
«Низкое» значение по шкале Глисона	68,5 [60,2-71,7]	3,9 [1,5-8,2]
«Высокое» значение по шкале Глисона	74,1 [68,0-77,2]	3,6 [1,1-7,1]
«Низкое» значение ПСА	69,3 [55,9-72,4]	5,2 [1,0-26,3]
«Высокое» значение ПСА	71,9 [63,6-75,4]	2,6 [0,8-4,9]

Из таблицы 3.1 видно, что для групп пациентов с «высокими» значениями параметров Т-стадии, Глисона и ПСА требуется поглощенная СД на 5-7 Гр больше, чем для групп с «низкими» значениями. Полученные результаты для параметра ПСА показали большой диапазон доверительного интервала, что требует осторожного к ним отношения.

Помимо разбивки на группы в работе [279] представлены данные параметров TCD_{50} и γ_{50} при разбиении по степени риска в зависимости от стадии, значения по шкале Глисона и уровня ПСА. Левегрюн и соавторы использовали несколько подходов, из которых мы использовали классификацию Зелефски и соавторов из работы [315]. Согласно классификации Зелефски к низкой группе риска относятся пациенты со стадией T_1 - T_2 , значением по шкале Глисона менее 6 баллов, включительно, и уровнем ПСА менее 10 нг/мл, включительно. При превышении одного из индикаторов пациенты относятся к средней группе риска, а при превышении двух и более – к высокой [315]. Значения радиобиологических параметров, распределенные по степени рисков представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Значения радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} из работы Левегрюн [279] при разбиении пациентов на группы риска по классификации Зелефски

Классификация	Степень риска	TCD_{50}	γ_{50}
Группа риска по Зелефски [315]	Низкий риск	64,7 (56,6–69,3)	3,7 (1,9–5,9)
	Средний риск	69,4 (64,8–72,0)	3,9 (2,2–6,2)
	Высокий риск	74,1 (70,8–76,7)	4,2 (2,4–6,7)

Согласно оценкам Левегрюн и соавторов, полученные вероятностные распределения TCD_{50} и γ_{50} несимметричны относительно средних значений. На рисунке 3.2а приведен график из публикации [279], показывающий распределение TCD_{50} для различных степеней риска для классификации по Т-стадии и значению по шкале Глисона, представленных в Таблице 3.2. Для расчета неопределенностей зависимости ожидаемого значения TSP от эквивалентной дозы EQD_2 были подобраны статистические распределения, близкие к распределениям Левегрюн (рисунок 3.2а), учитывающие средние значения и их разброс, представленных в Таблице 3.2. На рисунке 3.2b приведены примеры таких распределений, задаваемых функцией «StableDistribution» (3.2) в программном пакете «Wolfram Mathematica» [269].

Вероятностные распределения значения TCD_{50} на рисунке 3.2b были получены методом подгонки параметров стабильности, наклона и ширины распределения.

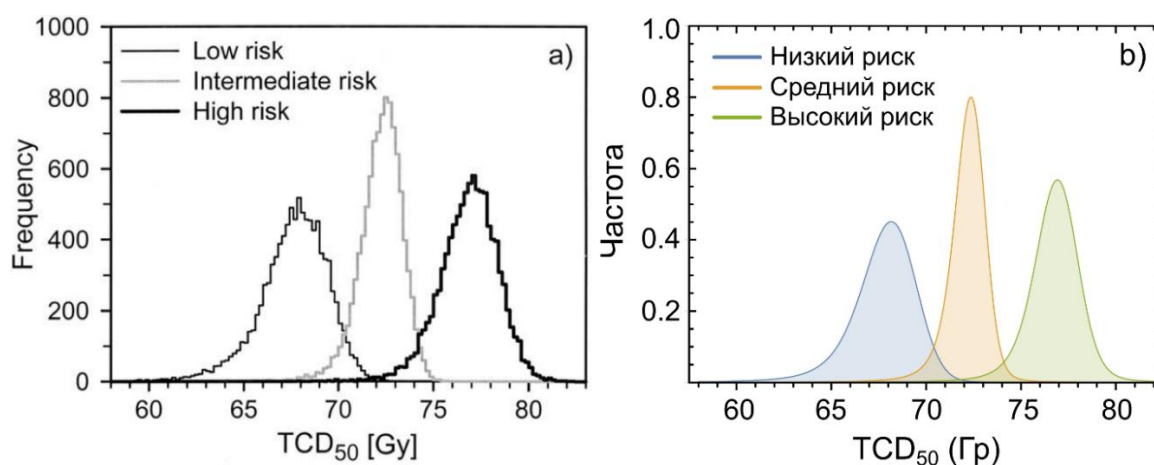


Рисунок 3.2. Вероятностные распределения значения TCD_{50} , представленные в работе [279] (a) и полученные методом подгонки (b) для различных степеней риска для классификации по Т-стадия и значению по шкале Глисона, представленных в Таблице 3.2

Подобным образом были получены вероятностные распределения для параметров TCD_{50} и γ_{50} для классификации Зелефски, представленных в Таблице 3.2. Для распределения TCD_{50} при низком риске $a_1 = 1,6$, $a_2 = -0,93$, $a_3 = 64,7$, $a_4 = 1,58$. Для среднего риска $a_1 = 1,6$, $a_2 = -0,95$, $a_3 = 69,4$, $a_4 = 0,89$. Для высокого риска $a_1 = 1,8$, $a_2 = -0,8$, $a_3 = 74,1$, $a_4 = 0,87$. Для распределения γ_{50} при низком риске $a_1 = 1,6$, $a_2 = 3$,

$a_3 = 3,7$, $a_4 = 0,51$. Для среднего риска $a_1 = 1,6$, $a_2 = 0,45$, $a_3 = 3,9$, $a_4 = 0,51$. Для высокого риска $a_1 = 1,6$, $a_2 = 0,5$, $a_3 = 4,2$, $a_4 = 0,55$.

На основе выражения (3.2) и параметров, представленных в Таблице 3.2, были построены зависимости TCP от эквивалентной дозы EQD_2 для низкого, среднего и высокого рисков, которые показаны на рисунках 3.3-3.5. На рисунках 3.3-3.5 сплошной линией представлено среднее значение для каждого значения эквивалентной дозы EQD_2 , а штриховыми линиями – стандартное отклонение, рассчитанное на основе 10000 значений TCP_i , полученных по итогам моделирования.

На этих же рисунках показаны результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ, представленных в обзорах Дасу и Ройтберга [282,285], с суммарным количеством клинических случаев более 5000. В обзоре Дасу приведены данные об успешности ЛТ, которые разделены на стандартное фракционирование (РД 1,8-2,1 Гр) и умеренное гипофракционирование (РД >2,5 Гр). Также в обзоре Дасу проведено разделение по критериям неудачи для лучевого лечения РПЖ. Первым из критериев приняты условия «ASTRO», которые предполагают провал в случае наблюдения трех последовательных повышений уровня ПСА после проведения лечения. Вторым критерий, т.н. «Phoenix», предполагает провал при превышении надира на 2 нг/мл. В обзоре Ройтберга и соавторов представлены результаты крупнодозовой ЛТ без разбивки на критерии провала, поэтому на рисунках они выделены в отдельную группу.

Для пересчета нестандартного фракционирования в EQD_2 предполагалось, что параметр $\frac{\alpha}{\beta}$ распределён нормально со средним значением 1,5 Гр и стандартным отклонением $\pm 0,31$ Гр [282] (см. далее). Представленные на рисунках 3.3-3.5 неопределенности величины EQD_2 вызваны неопределенностью параметра $\frac{\alpha}{\beta}$. Для расчета этих неопределенностей разыгрывали 10000 историй методом Монте-Карло. Показанные на рисунке «усы» – стандартное отклонение для полученных распределений.

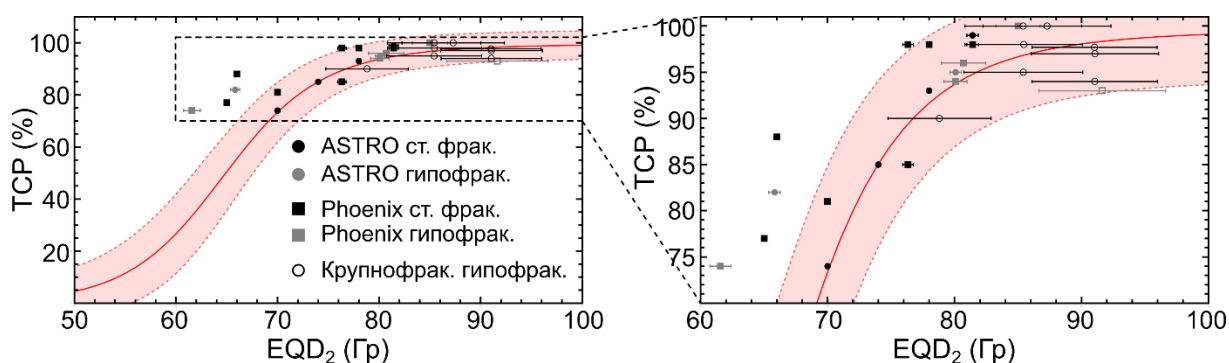


Рисунок 3.3 – Зависимость TCP от EQD_2 для низкого риска при радиобиологических параметрах из Таблицы 3.2 и результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка

На рисунке 3.3 можно отметить, что для низкого риска имеет место хорошее совпадение найденных в работе Левегрюн радиобиологических параметров модели с результатами различных клинических исследований. Для эквивалентных доз $EQD_2 > 75$ Гр эффективность лечения как по расчетам модели, так и по результатам клинических исследований составляет более 85% как для стандартного, так и для гипофракционированного лечения. Следует отметить, что на рисунке 3.3 представлены несколько результатов клинических испытаний, для которых эффективность лечения оказалась выше, чем предсказано моделью. Это может быть вызвано используемой в работе Левегрюн классификацией, при которой стадии T_{2b} и T_{2c} относятся к низкому риску. В других классификациях стадии больше, чем T_{2a} рассматриваются как средний риск.

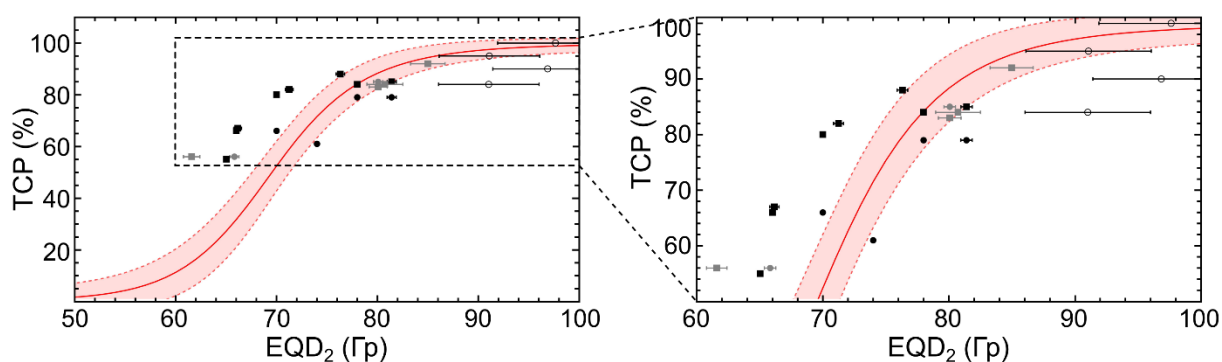


Рисунок 3.4 – Зависимость TCP от EQD_2 для среднего риска при радиобиологических параметрах из Таблицы 3.2 и результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка

На рисунке 3.4 для группы пациентов среднего риска ситуация с совпадением результатов клинических испытаний и модели не такая хорошая. Имеет место достаточно большой разброс экспериментальных данных, которые можно, условно, сгруппировать в три кластера: кластер эквивалентных доз EQD_2 ниже 75 Гр, кластер эквивалентных доз EQD_2 от 75 до 85 Гр и для эквивалентных доз EQD_2 более 85 Гр:

1. Для эквивалентных доз EQD_2 менее 75 Гр результаты клинических испытаний показали более высокую результативность, чем предсказано параметрами Левегрюн. Это может быть вызвано особенностями отнесения пациентов к группе среднего риска, как уже было отмечено ранее. Например, пациент со стадией T_{2c} , значением по шкале Глисона 6, и ПСА равным 10 нг/мл по классификации, используемой Левегрюн в работе [279] относится к группе низкого риска, а по классификации используемой, например, в работах [280,281] – к группе среднего риска. При использовании значения

параметра $TCD_{50} = 64,7$ Гр для низкого риска значения TCP клинических испытаний первого кластера достаточно хорошо будут описываться моделью.

2. Второй кластер эквивалентных доз EQD_2 от 75 Гр до 85 Гр характеризуется хорошим согласием клинических результатов с результатами модели как для стандартного, так и для гипофракционированного облучения.
3. Третий кластер эквивалентных доз EQD_2 со значениями более 85 Гр, которому соответствует крупнодозовое облучение, показывает противоречивые результаты. Лечение пациентов примерно одинаковыми дозами $EQD_2 = 90$ Гр дают различие в эффективности примерно на 10%. То же самое характерно для $EQD_2 = 95$ Гр. При этом лучшие результаты лечения согласуются с моделью, а худшие результаты оказываются вне модели. Для одного из клинических результатов для $EQD_2 = 90$ Гр эффективность лечения оказалась такой же, как и для ряда результатов с суммарной эквивалентной дозой $EQD_2 \approx 78 - 80$ Гр. Забегая вперед, следует отметить, что подобное расхождение при крупнодозовом облучении характерно и для группы пациентов высокого риска, что будет описано ниже.

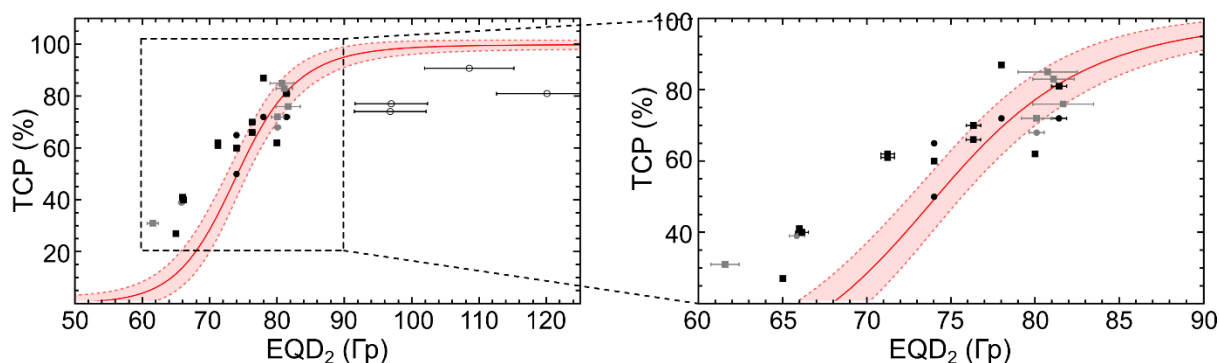


Рисунок 3.5 – Зависимость TCP от EQD_2 для высокого риска при радиобиологических параметрах из Таблицы 3.2 и результаты некоторых клинических исследований эффективности дистанционной ЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка

На рисунке 3.5 для группы пациентов высокого риска можно, условно, выделить три кластера: кластер эквивалентных доз EQD_2 ниже 70 Гр, кластер эквивалентных доз EQD_2 от 70 до 85 Гр и для эквивалентной дозы EQD_2 более 85 Гр. В целом, ситуация с совпадением результатов модели и клинических испытаний сопоставима с группой среднего риска, описанной ранее. Для эквивалентных доз EQD_2 менее 70 Гр результаты клинических испытаний показали более высокую результативность, чем предсказано параметрами Левегрюн. Для эквивалентных доз EQD_2 в диапазоне от 70 до 85 Гр характерно хорошее совпадение с результатами модели. Можно отметить только, что

неопределенности параметров модели и зависимости TSP от EQD_2 необходимо увеличить для группы высокого риска. Невысокая неопределенность данных, найденная Левегрюн и соавторами может быть вызвана небольшим количеством пациентов, для лечения которых использовались одинаковые подходы к дозиметрическому планированию облучения и подведению поглощенной дозы. Для крупнодозового облучения с суммарными эквивалентными дозами EQD_2 более 90 Гр не наблюдается существенного повышения TSP , как предсказано моделью. Экспериментальная эффективность лечения остается на уровне лечения со стандартным фракционированием и умеренным гипофракционированием (75-80%), что может быть вызвано тем, что при крупнодозовом облучении РПЖ высокого риска областью облучения является только предстательная железа без семенных пузырьков и регионарных лимфатических узлов.

Чёнг и соавторы в работах [280,281] представили результаты анализа эффективности лечения пациентов с РПЖ низкого, среднего и высокого риска. Были рассмотрены 235 пациентов с РПЖ низкого риска, 387 пациентов с РПЖ среднего риска и 363 пациента с РПЖ высокого риска, проходившие лечение в период с 1987 по 1998 годы с использованием дистанционной ЛТ без применения гормональной терапии. К низкому риску были отнесены пациенты со стадией до T_{2a} , включительно, значением по шкале Глисона до 6, включительно, и значением ПСА до 10 нг/мл. К средней группе риска относили пациентов, у которых значение хотя бы одного из параметров было превышено и, при этом, стадия была не более T_{2c} , включительно, значение по шкале Глисона не более 7 баллов, включительно, ПСА в диапазоне от 10 до 20 нг/мл. К высокой группе риска относились пациенты со стадией более T_3 , значением по шкале Глисона более 8 баллов, включительно и ПСА более 20 нг/мл. Облучение пациентов производилось с помощью конвенциональной ЛТ и 3DCRT в диапазоне поглощенных СД от 66 до 78 Гр при стандартном фракционировании.

В Таблице 3.3 приведены значения экспериментальных радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} , полученные в работах [280,281], в зависимости от степени риска и периода наблюдения, который для разных пациентов варьировался от 2 до 7 лет. В Таблице 3.3. приведены средние значения и 95% доверительный интервал. Следует отметить, что для оценки неудачи в лечении использовалась методология «ASTRO».

Таблица 3.3 – Значения экспериментальных радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} из работ Чёнга [280,281]

Степень риска	Параметр	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет
Низкий	TCD_{50}	52,1 [40,9–63,3]	51,5 [38,4–64,7]	52,8 [39,2–66,4]	57,3 [47,6–67,0]	–	–

	γ_{50}	2,2 [0,0–4,4]	1,4 [-0,1–2,8]	1,2 [-0,2–2,7]	1,4 [-0,1–2,9]	–	–
Средний	TCD_{50}	54,1 [44,7–63,5]	61,7 [58,1–65,3]	64,5 [62,1–66,9]	67,5 [65,5–69,5]	69,4 [66,6–72,1]	73,6 [68,0–79,1]
	γ_{50}	1,4 [0,3–2,5]	1,9 [0,9–2,9]	2,2 [1,2–3,2]	2,2 [1,1–3,2]	1,6 [0,6–2,7]	1,4 [0,3–2,5]
Высокий	TCD_{50}	66,5 [64,8–68,1]	70,1 [68,3–71,9]	72,3 [69,7–74,9]	75,5 [70,7–80,2]	–	–
	γ_{50}	2,5 [1,5–3,5]	2,1 [1,2–3,1]	2,0 [1,0–2,9]	1,7 [0,7–2,7]	–	–

Сравнивая результаты, представленные в Таблицах 3.2 и 3.3, можно увидеть, что данные работ [280,281] предполагают более пологую дозовую зависимость, что может быть вызвано большим, чем в работе [279], количеством пациентов и более долгим сроком наблюдения. Следует также отметить разную разбивку пациентов на группы. В работе Левегрюн «низкие» значения параметров соответствуют низкому и среднему риску в обозначениях Чёнга.

В работе Чёнга [281] для пациентов из группы среднего риска дополнительно приведены значения радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} при использовании критерия провала лучевого лечения по критерию «Phoenix» (см. Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Значения экспериментальных радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} из работы Чёнга [281] при использовании критерия Phoenix

Степень риска	Параметр	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет
Средний	TCD_{50}	–	–	48,9 [31,2–66,6]	57,8 [49,8–65,9]	60,0 [51,7–68,2]	65,5 [60,7–70,2]
	γ_{50}	–	–	1,0 [-0,3–2,2]	1,4 [0,2–2,5]	1,1 [0,0–2,2]	1,1 [0,0–2,3]

На основе значений радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} , представленных в работах [280,281] и Таблицах 3.3 и 3.4 для интервала наблюдения 5 лет, были построены зависимости значений TCP от EQD_2 . Предполагали, что неопределенности значений параметров распределены нормально.

На основе распределений радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} разыгрывались 10000 случайных историй и строились зависимости значений TCP от EQD_2 , показанные на рисунках 3.6–3.8. На рисунках сплошной линией представлено среднее значение TCP для каждой эквивалентной дозы EQD_2 , а штриховыми линиями – стандартное отклонение. На этих же рисунках представлены результаты тех же клинических исследований эффективности ДЛТ, что и на рисунках 3.3–3.5 [282,285].

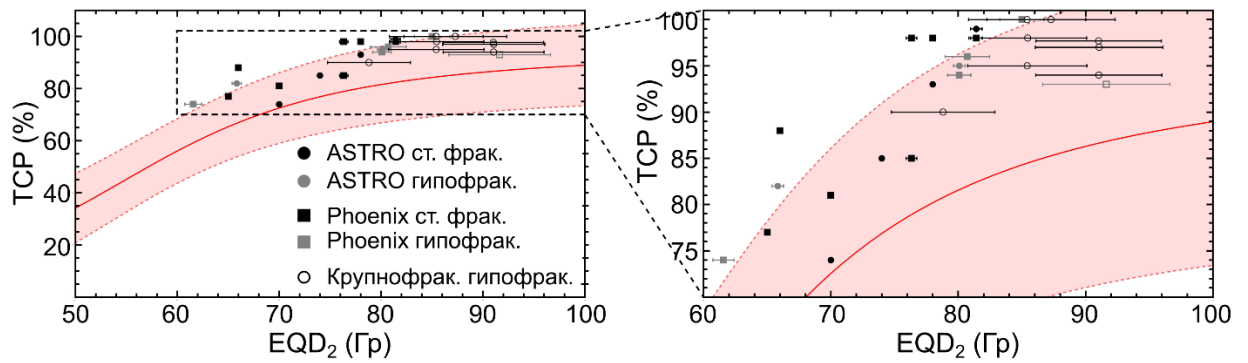


Рисунок 3.6 – Зависимость TCP от EQD_2 для низкого риска при радиобиологических параметрах из Таблицы 3.3 и результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка

Из рисунка 3.6 можно видеть, что значения радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} , а также их неопределённостей, представленных в работе [281] для РПЖ низкого риска, приводят к занижению ожидаемой эффективности лечения по сравнению с результатами различных клинических исследований. Все приведенные результаты клинических исследований находятся выше среднего значения кривой TCP . Результаты укладываются в широкие границы стандартного отклонения, которые приводят к тому, что, например, для суммарной эквивалентной дозы $EQD_2 = 90$ Гр ожидаемое значение TCP лежит в диапазоне от 70% до 100%. Большие значения неопределённостей в работах Чёнга могут быть связаны с большим разбросом эффективности лечения, вызванным тем, что данные собирались за период более 10 лет (с 1987 по 1998 гг.), когда происходило активное совершенствование технологий подведения ионизирующего излучения.

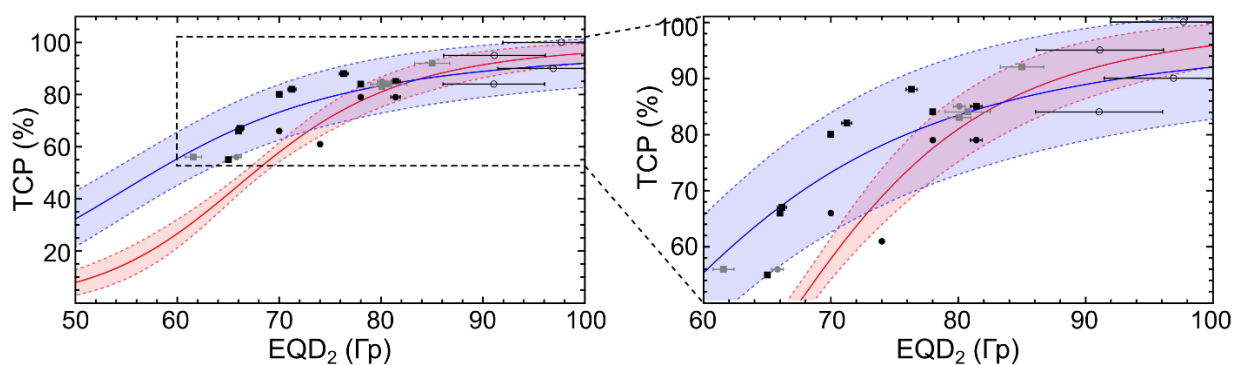


Рисунок 3.7 – Зависимость TCP от EQD_2 для среднего риска при радиобиологических параметрах из Таблицы 3.3 (красным) и Таблицы 3.4 (синим) и результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка

На рисунке 3.7 представлены результаты сравнения моделей с двумя наборами радиобиологических параметров с результатами клинических исследований для пациентов

из группы среднего риска. Использование параметров TCD_{50} и γ_{50} , взятых по оценке ASTRO (красная кривая), приводит к тому, что происходит недооценка эффективности лечения в диапазоне суммарных эквивалентных доз $EQD_2 = 60-70$ Гр. Использование радиобиологических параметров, определённых по оценке Phoenix, достаточно хорошо учитывают экспериментальные результаты во всем диапазоне доз EQD_2 . Для кривой TCP при этих значениях радиобиологических параметров характерна достаточно большая неопределенность, порядка 20% при дозах $EQD_2 = 80-90$ Гр.

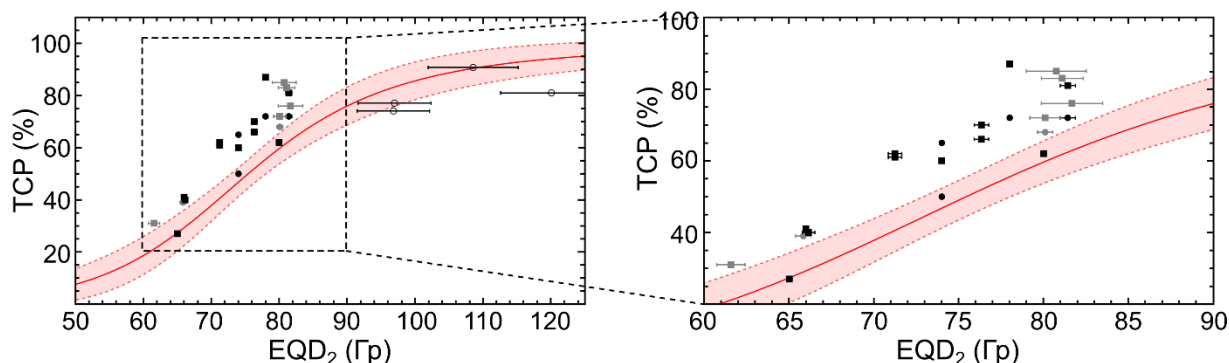


Рисунок 3.8 – Зависимость TCP от EQD_2 для высокого риска при радиобиологических параметрах из Таблицы 3.3 и результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка

На рисунке 3.8 представлена моделированная кривая зависимости TCP от EQD_2 для высокого риска. Следует отметить, что использование полученной кривой может приводить к недооценке эффективности лечения в диапазоне эквивалентных доз $EQD_2 = 70-90$ Гр при использовании стандартного или гипофракционированного облучения. При этом результаты крупнодозового облучения при $EQD_2 > 90$ Гр учитываются лучше, чем в ранее описанной модели Левегрюн.

А. Дасу и И. Дасу в работе [282] провели анализ публикаций с результатами лечения РПЖ для более чем 14 тысяч пациентов, которым проводилось облучение как в режиме стандартного фракционирования, так и в режиме гипофракционирования. На основе опубликованных данных об эффективности лечения после 5 лет наблюдения авторами работы [282] были определены значения $\frac{\alpha}{\beta}$ для РПЖ, а также значения TCD_{50} и γ_{50} . Результаты различных клинических исследований были разбиты на группы по признаку неудачи в лечении: «ASTRO» или «Phoenix», а также по степени риска: низкий, средний, высокий и смешанный. Согласно авторам работы [282] значение параметра $\frac{\alpha}{\beta}$ лежит в диапазоне $\frac{\alpha}{\beta} = (1 \div 2)$ Гр с центральным значением $\langle \frac{\alpha}{\beta} \rangle = 1,5$ Гр, что согласуется с результатами ранних оценок Бреннера и Холла [286]. Поэтому в расчёте мы предполагали,

что параметр $\frac{\alpha}{\beta}$ распределён нормально со средним значением 1,5 Гр и стандартным отклонением $\pm 0,31$ Гр, что делает 5% квантиль распределения равным 1 Гр, а 95% квантиль – 2 Гр. Таким образом, в нашем исследовании предполагалось, что $\frac{\alpha}{\beta} = (1 \div 2)$ Гр, что согласуется с данными работ [282]. В Таблице 3.5 приведены значения экспериментальных радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} , полученных в работе [282].

Таблица 3.5 – Значения экспериментальных радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} из работы А. Дасу и И. Дасу [282] с учетом классификаций ASTRO или Phoenix

Классификация	Степень риска	TCD_{50}	γ_{50}
ASTRO	Низкий риск	$65,7 \pm 1,4$	$3,98 \pm 0,91$
	Средний риск	$63,8 \pm 6,0$	$1,37 \pm 0,78$
	Высокий риск	$70,7 \pm 3,9$	$1,88 \pm 1,24$
Phoenix	Низкий риск	$56,3 \pm 4,4$	$2,27 \pm 0,93$
	Средний риск	$61,6 \pm 1,2$	$2,19 \pm 0,34$
	Высокий риск	$69,3 \pm 1,1$	$2,01 \pm 0,41$

На рисунках 3.9-3.11 представлено сравнение моделированных зависимостей TCP от EQD_2 по данным Таблицы 3.5 и результатов некоторых клинических испытаний из работ [282,285]. Зависимости для классификации ASTRO представлены красным цветом, для классификации Phoenix – синим.

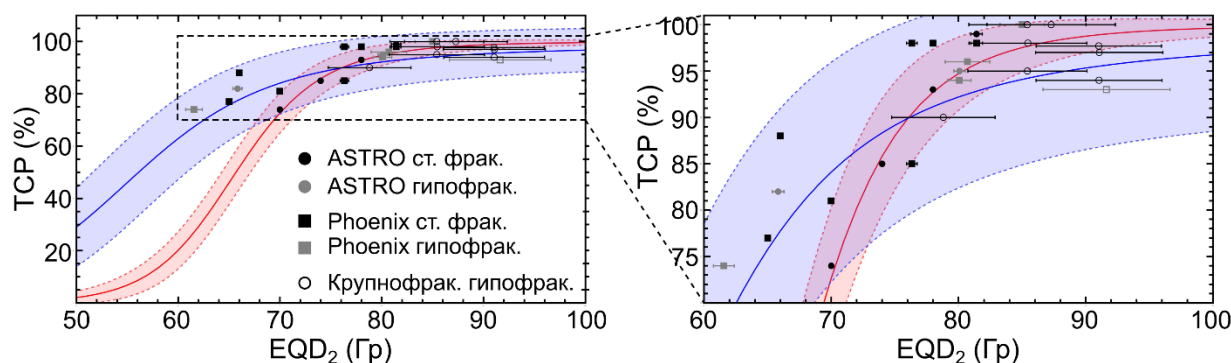


Рисунок 3.9 – Зависимость TCP от EQD_2 для низкого риска при радиобиологических параметрах из Таблицы 3.5 и результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка. Классификация ASTRO представлена красным цветом, классификация Phoenix – синим

Из рисунка 3.9 видно, что использование параметров Дасу для РПЖ низкого риска по классификации ASTRO дает удовлетворительное согласие построенной кривой с результатами клинических испытаний. Часть экспериментальных данных в области $EQD_2 = 60-65$ Гр остается недооценённой. При этом следует отметить, что в отличие от представленных ранее результатов работ Левегрюн и Чёнга результаты крупнодозового

гипофракционированного лечения дают более низкую эффективность, чем предсказывает модель с параметрами Дасу. Для классификации Phoenix все экспериментальные результаты оказываются в границах неопределенности модели, которые, как и в работе Чёнга, оказываются очень широкими, около 20% для $EQD_2 = 75$ Гр.

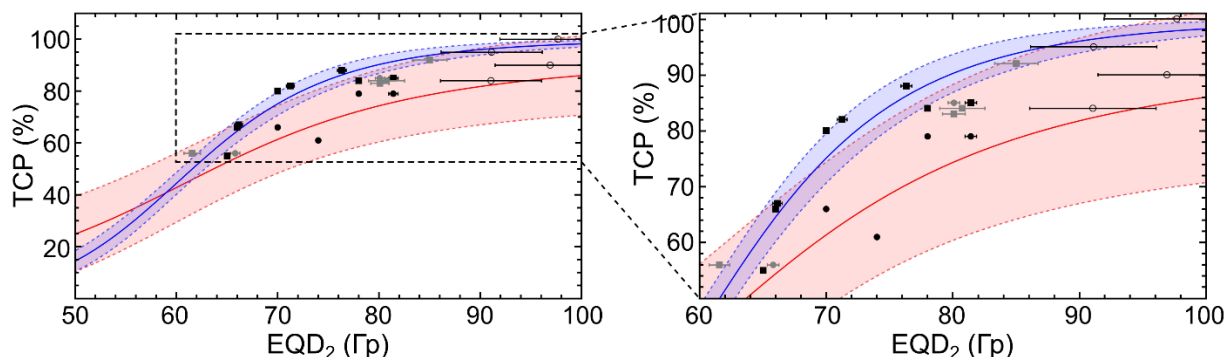


Рисунок 3.10 – Зависимость TCP от EQD_2 для среднего риска при параметрах из Таблицы 3.5 и результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка. Классификация ASTRO представлена красным цветом, классификация Phoenix – синим

На рисунке 3.10 видна картина, обратная рисунку 3.9: широкие границы неопределенности модели для классификации ASTRO, включающие в себя все результаты, и узкие границы неопределенности для классификации Phoenix, которые приводят к переоценке эффективности лечения при эквивалентных дозах более $EQD_2 = 75$ Гр.

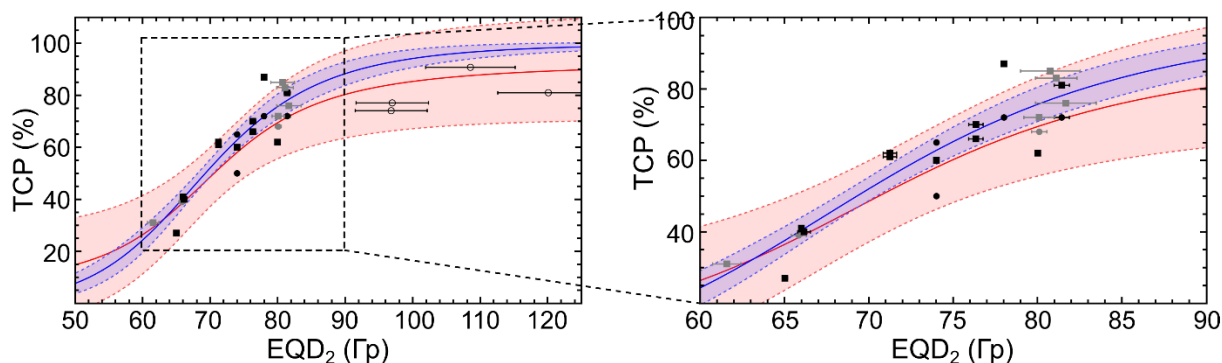


Рисунок 3.11 – Зависимость TCP от EQD_2 для высокого риска при радиобиологических параметрах из Таблицы 3.5 и результаты некоторых клинических исследований эффективности ДЛТ [282,285]. Справа крупно показан указанный фрагмент левого рисунка. Классификация ASTRO представлена красным цветом, классификация Phoenix – синим

Из рисунка 3.11 можно видеть, что для РПЖ высокого риска по классификации ASTRO модель дает всеобъемлющие границы неопределенности. Для классификации Phoenix ситуация более интересная: практически все результаты лечение укладываются в границы неопределенности или лежат вблизи них за исключением крупнодозового

облучения. Лишь три исследования показали эффективность ниже, чем предсказано моделью.

3.4 Определение значений параметров модели радиобиологического критерия для опухоли с высоким значением α/β

Значения TSP рассчитывали согласно формулам (2.20) – (2.22) [29–31]. Так как мы не имеем дело с распределением поглощенной дозы по объему анатомической структуры, то в модели TSP Нимирко в качестве EUD принималось значение EQD_2 . Также использовались следующие параметры модели: $a = -110$ – специфический параметр для опухоли, значение $\alpha/\beta = 15$ Гр для опухолей ОГШ [283,310].

В работе Масижевского и соавторов [283] были найдены значения TCD_{50} и γ_{50} . Авторы проводили анализ результатов лечения 498 пациентов с плоскоклеточными карциномами (полость рта и ротоглотка) после ЛТ в виде монотерапии. В работе проанализирована зависимость 3-летнего локального контроля первичной опухоли от значений суммарной поглощенной и общего времени лечения. Значения TCD_{50} , представленные в работе [283], были усреднены нами для следующих локализаций: ротовая полость, корень языка и ротоглотка. При усреднении использовали данные о стадиях от $T_2N_{1-3}M_0$ до $T_3N_3M_0$. Среднее значение $\langle TCD_{50} \rangle = 70,3$ Гр (доверительный интервал (ДИ) [68,1-72,5] Гр) при 35 фракциях (49 днях лечения) и $\langle TCD_{50}^{25} \rangle = 61,7$ Гр (ДИ [59,7-63,7] Гр) при 25 фракциях (35 дней лечения). Данные значения были пресчитаны к разовой дозе 2 Гр, так как в оригинальной работе использовалось значение $РД = 2,5$ Гр [283].

Помимо значений TCD_{50} в работе [283] также приведены значения TCD_{90} , такие что $TSP(TCD_{90}) = 90\%$. Для ротовой полости, корня языка и ротоглотки при стадиях от $T_2N_{1-3}M_0$ до $T_3N_3M_0$ $\langle TCD_{90} \rangle = 73,9$ Гр (ДИ [72,0-75,9] Гр) при 35 фракциях (49 дней лечения) [283]. Зная значения $\langle TCD_{50} \rangle$ и $\langle TCD_{90} \rangle$ проведем аппроксимацию данных, используя уравнение (2.20) и предполагая наличие тривиальных дополнительных точек, т.е. таких значений дозы, при которых $TSP(D_1) = 0$ и $TSP(D_2) = 100\%$. В результате проведения аппроксимации получим $\gamma_{50} = 10,7$. Ошибки параметров аппроксимации незначительны ($< 10^{-3}$).

На рисунке 3.12 показана зависимость значения TSP от EQD_2 при общем времени лечения 49 дней. Верхняя и нижняя границы ДИ для значений TCD_{50} и TCD_{90} использованы для построения неопределенности TSP . Узкий диапазон эффективной дозы EQD_2 на рисунке 3.12 обусловлен малыми различиями в значениях TCD_{50} и TCD_{90} , а также высоким значением γ_{50} , определяющим крутой наклон кривой. Диапазон доз EQD_2 от 68,1 Гр до 72,5

Гр определяет значения $TCP = 50\%$. Такой диапазон доз составляет всего 3,6% от стандартного значения 70 Гр, что сильно меньше ограничений, предписываемых международными рекомендациями МКРЕ.

В работе [283] значения TCD_{50} приведены для общей продолжительности лечения, равной 5,6 и 7 недель. Показано, что каждый сэкономленный день лечения позволяет снизить дозу EQD_2 на 0,6 Гр. Это обусловлено существенной пролиферацией, характерной для опухолей ОГШ, со временем удвоения 3 дня. Пролиферация начинается после 14-30 дней лечения [310].

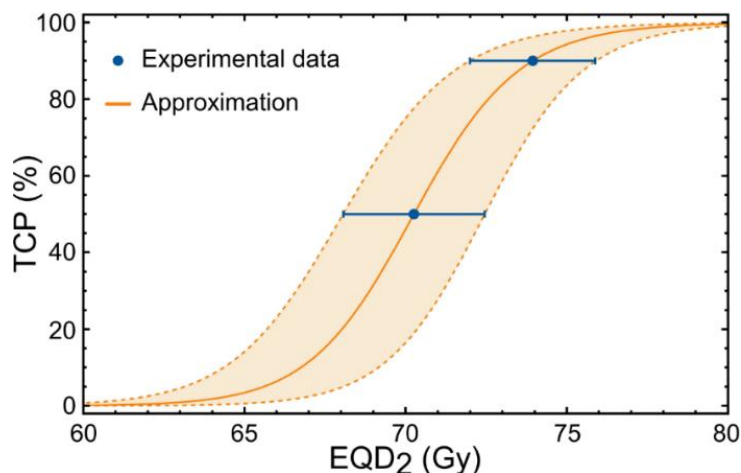


Рисунок 3.12 – Зависимость значения TCP от EQD_2 по модели Нимирко с радиобиологическими параметрами Масижевского. Точки – данные Масижевского [283], сплошная линия – аппроксимация, пунктирные линии – доверительный интервал

Данные о значениях радиобиологических параметров TCD_{50} и γ_{50} для опухолей ОГШ также представлены в работе Окунеф и соавторов [284]. В цитируемой работе Окунеф и соавторов проводился анализ большого числа клинических исследований и представлены данные о радиобиологических параметрах опухолей. Для локализации «supraglottic» значение радиобиологического параметра TCD_{50} варьируется от 50,4 Гр до 83,4 Гр. Отбрасывая крайние значения, применимые для первой стадии заболевания и стадий ШВ и IV, получили $TCD_{50} = 62,9 \pm 0,6$ Гр и $\gamma_{50} = 2,52 \pm 1,43$ [284].

Для сравнения данных моделей [283,284] с имеющимися данными клинических испытаний ЛТ местно-распространённого рака ОГШ с различными суммарными поглощенными дозами, фракционированием и общей продолжительностью облучения использовали результаты ряда исследований с охватом более 5000 клинических случаев. Проведено сравнение данных моделирования и клинических исследований, результаты представлены на рисунке 3.13. Из сравнения видно, что значения параметров,

предложенные в работе Окунеф и соавторов [284], плохо совпадают с результатами клинических испытаний.

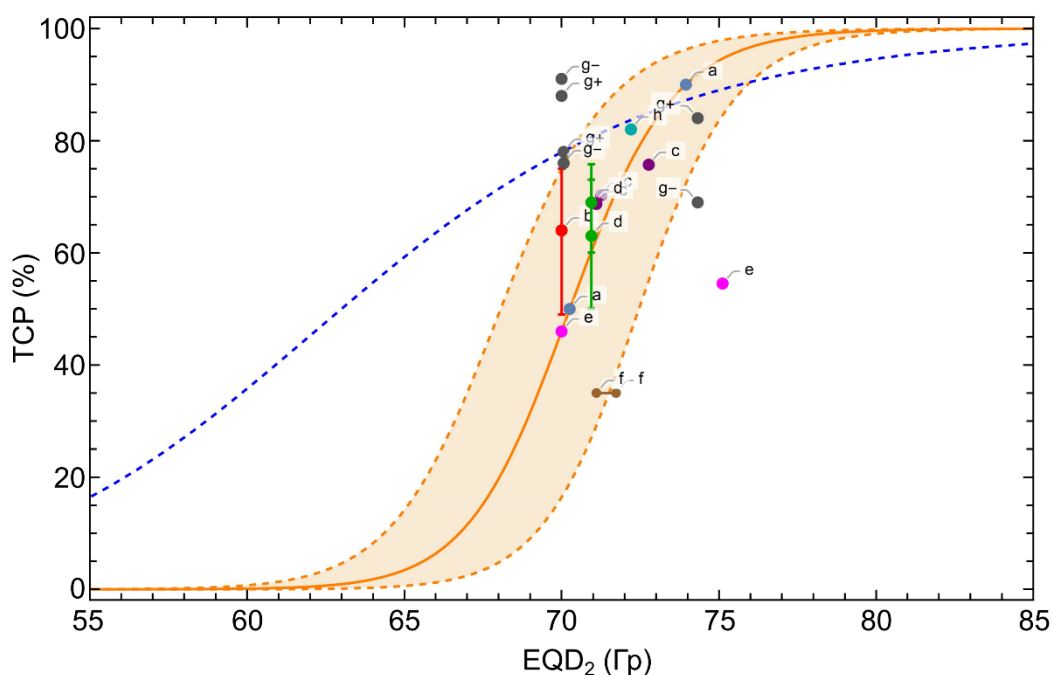


Рисунок 3.13 – Зависимость значения TSP от EQD_2 по модели Нимирко с радиобиологическими параметрами работы Масижевского [283] (желтая линия) и работы Окунеф [284] (синяя штрихованная линия). Точками обозначены результаты различных клинических данных. Данные ускоренных курсов лечения приведены к 49 дням в предположении 0,6 Гр за каждый день. Точки – результаты клинических исследований: a – [283], b – [305], c – [316], d – [126], e – [276], f – [317], h – [318], g – [255] (плюсом отмечены данные для ВПЧ положительных пациентов, минусом – ВПЧ отрицательных)

В рандомизированном исследовании RTOG-9003 (точка «e» на рисунке 3.13) использовали режим последовательной эскалации с суммарной поглощенной дозой 70 Гр и разовой дозой 2 Гр ежедневно в течение 5 дней в неделю [276]. Показатели 2-летнего контроля составили 45,7-46,0%, что хорошо совпадает с расчётами по модели TSP Нимирко с радиобиологическими параметрами Масижевского – 46,1% (ДИ [16,4-75] %).

В исследовании Драган и соавторов [305] проанализированы результаты лечения 76 пациентов при назначении последовательной эскалации дозы со значением поглощенной СД 70 Гр, РД 2 Гр. Для подведения дозы использовалась методика ЛТМИ (IMRT). Локорегионарный 3-летний контроль составил 64% (точка «b» на рисунке 3.13), что хорошо согласуется с прогнозами нашей модели.

Спиотто с соавторами представили результаты ретроспективного исследования эффективности лечения местно-распространённого рака ОГШ [316]. Авторы использовали

три различные методики подведения поглощенной дозы, сравнивая последовательную эскалацию дозы с одновременным интегрированным бустом (точки «с» на рисунке 3.13). Последовательная эскалация реализовывалась с помощью 3D-конформной лучевой терапии SEQ-3DCRT (125 случаев) и ЛТМИ SEQ-IMRT (120 случаев). Одновременный интегрированный буст (SIB-IMRT) применялся к 134 пациентам. Значения поглощенных СД для SEQ-3DCRT были равны 74 Гр за 37 фракций (РД = 2 Гр раз в сутки или РД = 1,2-1,5 Гр дважды в сутки) и СД = 71,25 Гр за 35 фракций (РД 2 Гр раз в сутки или РД = 1,2-1,5 Гр дважды в сутки) для SEQ-IMRT. Поглощенные дозы для SIB-IMRT равны либо СД = 66 Гр за 30 фракций (РД = 2,2 Гр раз в сутки), либо СД = 69,96 Гр за 33 фракции (РД = 2,12 Гр раз в сутки). Всем пациентам проводилась одновременная химиотерапия. Результаты 2-летнего локального контроля составили 75,7% для SEQ-3DCRT, 70,3% для SEQ-IMRT и 68,7% для SIB-IMRT [19]. Ожидаемые по модели значения TCP равны 68,4% (ДИ [35,3-87,5] %) при 74 Гр за 37 фракций, $TCP = 64,6%$ (ДИ [31,2-85,8] %) при $TCP = 71,25$ Гр за 35 фракций, $TCP = 62,5$ % (ДИ [29,1-84,7] %) при 66 Гр за 30 фракций, и $TCP = 70,4$ % ДИ ([37,7-88,5] %) при 69,96 Гр за 33 фракции. Результаты лечения, как по SEQ, так и по SIB хорошо совпадают с прогнозами модели.

Влаич и соавторы провели сравнение SEQ-IMRT и SIB-IMRT [126] (точки «d» на рисунке 3.13). SEQ-IMRT применяли для 68 пациентов, SIB-IMRT – для 141. Суммарная поглощенная доза была равна для обоих методов и составляла СД = 69,3 Гр за 33 фракции (поглощенная РД = 2,1 Гр раз в сутки). Облучение проводилось в течение пяти дней в неделю с одновременной химиотерапией. Выживаемость в течение четырех лет последующего наблюдения при SEQ-IMRT составила 63% (ДИ [50,4 – 73,3] %) и 69% (ДИ [60,4 – 76,1] %) при SIB-IMRT. Расчеты по разработанной модели для СД = 69,3 Гр и РД = 2,1 Гр предсказывают значения $TCP = 60,3%$ (ДИ [27-83,6] %). Это хорошо согласуется с клиническими результатами.

В работе [317] Ванасек с соавторами использовали ускоренную схему по методике ЛТМИ (IMRT) для лечения 96 пациентов с местно-распространённым раком ОГШ. Результаты показаны точками «f» на рисунке 3.13. Значения суммарных поглощенных доз в клиническом объеме опухоли были равны либо поглощенная СД = 66 Гр (РД = 2,2 Гр), либо поглощенная СД = 70 Гр (РД = 2,12 Гр) в течение 5 дней в неделю. Условия по дозиметрическому планированию: 95%V (доля планируемого объёма облучения) охватывалась поглощенной дозой в пределах (95%-107%)D относительно СД. Расчеты по разработанной модели для СД = 66 Гр (РД = 2,2 Гр) предсказывают $TCP = 62,5%$ (ДИ [29,1-84,7]%). Для СД = 70 Гр и РД = 2,12 Гр модель предсказывает значение $TCP = 70,9%$ (ДИ [38,4-88,7]%). Однако, клинические результаты показали, что лечение было успешным

лишь для 35% пациентов. Рецидивы располагались в пределах зоны облучения [317], что позволяет предположить наличие ошибок при подведении дозы.

Разработанные модели расчёта ожидаемой вероятности контроля опухоли основаны на ранних исследованиях и не учитывают влияние вируса папилломы человека (ВПЧ). Согласно современным исследованиям ВПЧ-положительные пациенты имеют более высокую вероятность положительного исхода лечения [255].

В работе Хуанга и соавторов [255] приведены данные об эффективности лечения пациентов с положительным и отрицательным статусом ВПЧ (точки «g+» и «g-» на рисунке 3.13), проходившим ускоренные курсы ЛТ в режиме 60 Гр за 25 фракций и 70 Гр за 35 фракций в режиме 6 дней в неделю. Полученные результаты, в целом, неплохо согласуются с моделью [283].

В работе Монтеджо и соавторов [318] приведены данные эффективности ускоренного лечения пациентов с положительным статусом ВПЧ. Суммарная поглощенная доза 67,5 Гр доставлялась за 30 дней. Полученный уровень локального контроля составил 82% (точка «h» на рисунке 3.13), что достаточно хорошо согласуется с предсказаниями модели [283].

Результаты приведенных выше исследований позволяют рассматривать возможность снижения величины суммарной поглощенной дозы. Однако, как справедливо замечают Фахри и соавторы в работе [319], необходимо оценить приемлемые пороговые значения, т.е. определить, позволяет ли снижение дозы достичь выживаемости без прогрессии на уровне выше 90%. Пока такой гарантируемой выживаемости достичь не получается, поэтому предлагается оставить стандартные схемы лечения. Следует подчеркнуть, что разработанная нами модель учитывает результаты ВПЧ-положительных пациентов в границах своей неопределенности.

Сравнивая результаты двух наборов радиобиологических параметров и результаты клинических испытаний, можно отметить, что модель [283] и модель [284] в пределах неопределенностей описывают результаты лечения с высокой эффективностью (более 70%). При этом модель [284] не объясняет результаты низкой эффективности ряда клинических испытаний, включая базовый результат RTOG-9003 [276].

Согласно данным клинических исследований $TCD_{50} = 70,3$ Гр, что хорошо объясняет тот факт, что использование поглощенной СД = 70 Гр, доставляемой за 35 фракций (49 дней) дает только 50% эффективность лучевого лечения для опухолей ОГШ. Для повышения эффективности лечения следует либо повышать величину поглощенной СД, либо сокращать продолжительность лечения, переходя к гипофракционированным схемам.

Важность перехода к гипофракционированным схемам облучения для быстро пролиферирующих опухолей можно продемонстрировать на примере данных о радиобиологических параметрах опухолей корня языка из работы Масижевского [283]. Полученные в работе [283] значения TCD_{50} и TCD_{90} приведены в таблице 3.6.

Из данных, представленных в таблице 3.6, методом аппроксимации, описанным выше, определили значения параметра γ_{50} .

Таблица 3.6 – Значения радиобиологических параметров TCD_{50} и TCD_{90} ¹⁷ для различных продолжительностей лечения рака корня языка в зависимости от стадии¹⁸ [283]

Стадия Время лечения (дни)	TCD_{50} , Гр			TCD_{90} , Гр	γ_{50} ¹⁹
	35	42	49 (S.E.)	49	
$T_{1-2}N_0M_0$	53,3	57,3	61,3 (1,4)	65,3	8,7
$T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$	59,0	63,0	67,0 (1,1)	71,0	9,5
$T_3N_3M_0$	59,8	63,8	67,8 (1,3)	71,8	9,6

Предполагая вслед за авторами работы [283], что TCP линейно зависит от общей продолжительности лечения, можно записать зависимость TCP от количества фракций:

$$TCP(n_f) = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}(n_f)}{EUD(n_f)}\right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (3.9)$$

Рассмотрим гипотетический случай облучения опухоли области головы и шеи. Предположим, что суммарная поглощенная доза $СД = 70$ Гр²⁰ доставлялась за различное количество фракций n_f . В этом случае можем записать эквивалентную равномерную дозу в следующем виде²¹:

$$EUD(n_f) = 70 \frac{\frac{\alpha}{\beta} + 70/n_f}{\frac{\alpha}{\beta} + 2,5} \quad (3.10)$$

¹⁷ Для $РД = 2,5$ Гр.

¹⁸ Стадии $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$ и $T_3N_{1-2}M_0$ в исходной таблице в работе [283] разделены. Мы их объединили так как в работе [283] значения поглощенной дозы для стадий $T_3N_{1-2}M_0$ на 0,4 Гр ниже, чем для $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$, что можно считать одинаковым с учётом заявленного в работе [283] стандартного отклонения $S. E. = \pm 1$ Гр для этих стадий.

¹⁹ Определены на основе аппроксимации параметров TCD_{50} и TCD_{90} .

²⁰ Как уже было неоднократно показано ранее при реальном планировании величина дозы EUD может существенно отличаться от величины $СД$.

²¹ Обратите внимание, что используется $EQD_{2,5}$.

На рисунке 3.14 приведены зависимости величины TCP (%) от количества фракций облучения равномерной эквивалентной дозой $EUD = 70$ Гр для различных стадий рака корня языка с радиобиологическими параметрами TCD_{50} и γ_{50} , взятыми из таблицы 3.6.

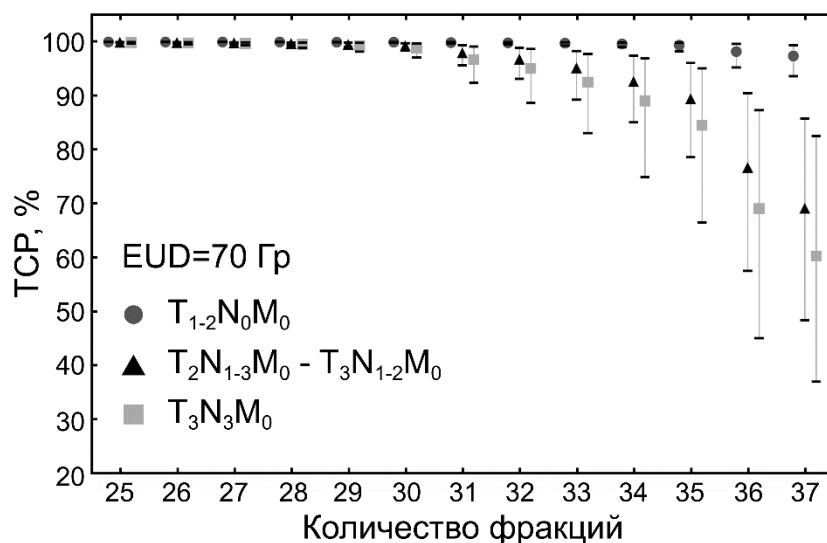


Рис. 3.14 – Зависимость значения TCP от количества фракций курса лечения при облучении опухоли равномерной эквивалентной дозой $EUD = 70$ Гр

Из рисунка 3.14 можно сделать следующие выводы. Повышение количества фракций существенно снижает вероятность контроля над ростом опухоли для стадий $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_3M_0$. Для стандартного фракционирования (70 Гр, 35 фракций) TCP для стадий $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$ составляет $TCP = 77\%$, а для стадии $T_3N_3M_0 - TCP = 68\%$.

Как видно на рисунке 3.14 величины TCP , получаемые при стандартном режиме фракционирования, для высоких стадий заболевания неудовлетворительны. Для достижения величины $TCP 95\%$ при сохранении стандартного фракционирования $РД = 2$ Гр необходимо использовать $EUD = 78$ Гр. Это позволит получить величины TCP для стадий $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$ на уровне $TCP = 96,8\%$, а для стадии $T_3N_3M_0 - TCP = 95,2\%$. Альтернативой может являться гипофракционирование [320], т.е. повышения величины поглощенной $РД$. Действительно, поглощенная $СД = 70$ Гр, доставляемая за 30 фракций позволяет получить величины TCP для стадий $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$ $TCP = 98,7\%$, а для стадии $T_3N_3M_0 - TCP = 98,0\%$.

Заключение к главе 3

Для возможности применения модели TCP Нимирко на практике необходимо определить значения радиобиологических параметров α/β , TCD_{50} и γ_{50} и их неопределённости.

В настоящей главе была разработана методика и создан компьютерный код, позволяющий проводить численное моделирование значений TSP и их неопределенностей от переменной величины эквивалентной дозы EQD_2 (или EUD), в зависимости от значений радиобиологических параметров, которые были взяты из ряда опубликованных клинических исследований. Построенные вероятностные распределения значений TSP , с учетом их неопределенностей, в зависимости от величины эквивалентной дозы EQD_2 (или EUD) сравнивались с результатами других различных клинических исследований, охвативших более 10 тыс. пациентов.

На основании сравнения полученных распределений значения TSP от величины эквивалентной дозы EQD_2 с результатами многочисленных клинических исследований были определены оптимальные значения радиобиологических параметров α/β , TCD_{50} и γ_{50} и их неопределённости:

1. Для РПЖ низкого и среднего риска значения параметров составили $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $TCD_{50} = 67,5 \pm 1,9$ Гр и $\gamma_{50} = 4 \pm 0,9$, для высокого риска – $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $TCD_{50} = 74,1 \pm 2,8$ Гр и $\gamma_{50} = 4,2 \pm 2$.
2. Для опухолей с высоким значением параметра α/β и высокой скорости пролиферации на примере ЗНО ОГШ значения параметров составили: $\alpha/\beta = 15$ Гр, $TCD_{50} = 70,3$ Гр (ДИ [68,1-72,5] Гр) при 49 днях лечения, $\gamma_{50} = 10,7$, доза для компенсации пролиферации 0,6 Гр/день.

Анализ различных клинических исследований показал, что для РПЖ низкого риска для эквивалентных доз $EQD_2 > 75$ Гр эффективность лечения составляет более 85% как для стандартного, так и для гипофракционированного лечения. Для эквивалентных доз $EQD_2 > 85$ Гр эффективность лечения составляет более 90%. Использование выбранных значений параметров модели TSP позволяет с высокой точностью описать результаты клинических исследований низкого риска.

Для РПЖ высокого риска выбранные параметры модели хорошо согласуются с результатами клинических исследований, использующих стандартное фракционирование, в диапазоне эквивалентных доз $EQD_2 = 70 \div 85$ Гр. Результаты клинических исследований, использующих крупнодозовое гипофракционированное облучение для лечения РПЖ высокого риска показывают эффективность ниже, чем предсказывается моделью, что может быть вызвано тем, что при крупнодозовом облучении область облучения является предстательная железа без семенных пузырьков и регионарных лимфатических узлов.

Анализ различных клинических исследований эффективности ЛТ опухолей органов ОГШ показал хорошее совпадение результатов с расчетами по модели TSP с использованием значений параметров из работы Масижевского [283]. Согласно данным модели $TCD_{50} = 70,3$ Гр, что хорошо объясняет тот факт, что использование суммарной поглощенной дозы 70 Гр, доставляемой за 35 фракций (49 дней) дает только 50% эффективность лучевого лечения для опухолей ОГШ, включая результат исследований RTOG-9003 [276]. Согласно предсказаниям модели для повышения вероятности положительного результата лечения до уровня $TSP > 95\%$, следует либо увеличивать поглощенную СД до 78 Гр за 39 фракций, либо снижать продолжительность лечения, доставляя СД = 70 Гр за 30 фракций.

По результатам данной работы были разработаны Веб-приложение и база данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии, которые получили свидетельства о регистрации программы для ЭВМ № 2023682233 и о государственной регистрации базы данных № 2023623254 [84,88].

Глава 4. Определение эффективного курса ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе радиобиологических критериев для облучения единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования

Эффективность лучевой терапии неразрывно связана с качеством подведения суммарной поглощенной дозы к объему опухоли и снижением лучевых нагрузок на критические органы, режимом облучения и общей продолжительностью курса лечения, которые в свою очередь зависят от радиобиологических свойств облучаемой среды. Для получения наилучших распределений поглощенной дозы в теле пациента, при использовании технологии ЛТМИ, необходимо оптимизировать все этапы планирования и контроля облучения. Показателем эффективности курса лучевого лечения может служить соотношение радиобиологических критериев $TCP/NTCP$. Таким образом, задача оптимизации планирования и контроля облучения состоит в получении таких распределений поглощенной дозы в теле пациента, которые позволяют обеспечить максимальное значение критерия TCP для опухоли и минимальное значение критерия $NTCP$ для критических органов с учетом их радиобиологических свойств. Эффективность ротационной ЛТ с модуляцией флюенса фотонов также зависит от индивидуальных анатомических особенностей пациента и точности определения границ объемов облучения и критических органов, физико-технических параметров и возможностей комплекса оборудования для проведения высокотехнологичной ЛТМИ.

Из-за крайней сложности и значительной ресурсозатратности проведения в клинической практике полного комплекса оптимизационных расчётов для каждого пациента, необходимо разработать базовые алгоритмы и шаблоны, которые позволят уже с первой итерации получать дозовые распределения, близкие к оптимальным для конкретного случая.

В настоящей главе рассмотрены физико-математические подходы и алгоритмы, позволяющие определить эффективные курсы ЛТ в режиме крупного гипофракционирования для облучения единичной мишени. Исследования проводились на базе анатомических данных пациентов с опухолями предстательной железы низкого и среднего рисков, для которых характерно низкое значение параметра $\frac{\alpha}{\beta}$, с использованием дозиметрических планов по технологии VMAT.

В рамках главы были поставлены и решены следующие задачи:

- Разработать физико-математическую методику определения значений радиобиологических критериев, как вероятности установления контроля над ростом опухоли (TSP) и вероятности развития пострadiационных осложнений в здоровых тканях ($NTSP$), с учётом найденных ранее значений радиобиологических параметров и их неопределенностей, а также на базе распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур в виде ГДО, рассчитанных в СДП и измеренных, с помощью трехмерного дозиметрического фантома;
- Исследовать зависимости, получаемые в результате работы СДП, дозовых распределений при ротационной технике подведения поглощенной дозы с модуляцией флюенса фотонов для облучения объема опухоли как системы единичной мишени в режиме курпного гипофракционирования (VMAT-SBRT) от типа и значений параметров функций оптимизации СДП «Монасо», а также от параметров работы ЛУЭ в процессе облучения;
- Исследовать зависимость ожидаемых значений радиобиологических критериев $TSP/NTSP$ с учетом неопределённостей их радиобиологических параметров от значений поглощённых СД и РД при облучении опухоли как системы единичной мишени в режиме гипофракционирования;
- Оценить приемлемость рассчитанного дозиметрического плана ЛТМИ на базе разработанной методики расчета радиобиологических критериев $TSP/NTSP$ по результатам дозиметрической проверки планов облучения с использованием трехмерного дозиметрического фантома.

4.1 Методика определения эффективного курса лучевой терапии на базе радиобиологических критериев $TSP/NTSP$ с учетом распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур и неопределенностей значений радиобиологических параметров

Для решения поставленных задач данной главы была разработана методика определения эффективного курса ЛТ на базе моделирования радиобиологических критериев TSP и $NTSP$ с учетом оценки рассчитанных и измеренных дозиметрических планов ЛТМИ. Алгоритм методики был реализован в виде компьютерного кода в программной среде «Wolfram Mathematica» [269].

Результатом работы СДП или трехмерной системы дозиметрической проверки являются кумулятивная и дифференциальная ГДО, типичный вид которых приведен на рисунке 4.1.

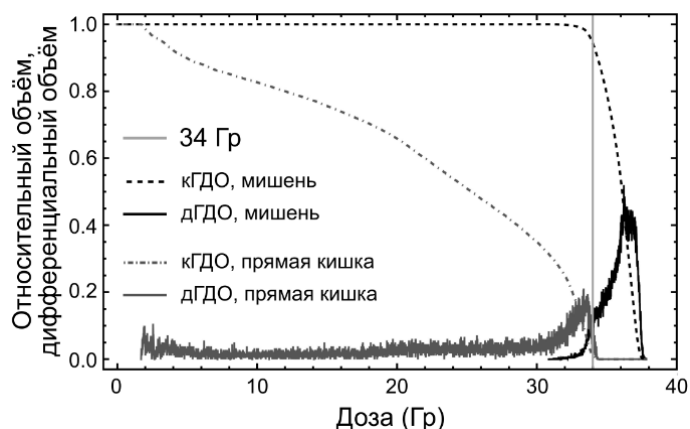


Рисунок 4.1 – Пример рассчитанных кумулятивной и дифференциальной гистограммы доза-объем (кГДО и дГДО, соответственно) для мишени (опухоли) и критического органа (прямой кишки)

Алгоритм включал следующие этапы:

1. Импортируются дифференциальные и кумулятивные ГДО, которые были рассчитаны в СДП «Мопасо» или системой дозиметрической проверки. Структура файла ГДО представляет собой массив из трех столбцов, в котором первый столбец – наименование анатомической структуры, заданное при выделении ее границ, второй столбец – значение поглощенной СД в Гр, третий столбец – доля объема в процентах. СДП «Мопасо» экспортирует ГДО с шагом по поглощенной дозе $\Delta D = 0,01$ Гр.
2. На основе импортированных файлов ГДО создается массив данных «значение поглощенной дозы – доля объема» для всех интересующих анатомических структур. Такие массивы могут создаваться отдельно для дифференциальных и кумулятивных ГДО.
3. В случае применения режима фракционирования отличного от стандартного, проводится пересчет дозо-объемных ограничений лучевых нагрузок на критические органы с использованием выражения (2.9). Данные об объеме каждой анатомической структуры в кубических сантиметрах вносятся вручную. Для оценки доз-объемных повреждений критических органов используются массивы кумулятивных ГДО. Полученные массивы интерполируются полиномом первого порядка, используя функцию «Interpolation».

Для полученной интерполированной функции $F(x)$ численно решается уравнение вида:

$$F(x) = A\%, \quad (4.1)$$

где A – заданное ограничение из рекомендаций RTOG или QUANTEC для соответствующей доли объема критического органа.

4. В случае отличного значения поглощенной СД от заданного, выполняется преобразование ГДО методом масштабирования. Например, результатом дозиметрического планирования на планируемый объем облучения при РПЖ (рак предстательной железы) низкого риска являются дифференциальные ГДО (дГДО) с заданной поглощенной СД = 36,25 Гр. Для пересчета поглощенной СД в диапазоне 33,5 – 40 Гр может применяться линейное масштабирование без перерасчета дозиметрического плана облучения:

$$D_i^k = D_i^{36.25} \frac{D_{tot}^k}{D_{tot}^{36.25}}, \quad (4.2)$$

где D_i^k – поглощенная СД в i -ой части объема (V_i) при поглощенной СД D_{tot}^k . $D_i^{36.25}$ – поглощенная СД в i -ой части объема (V_i) при поглощенной СД $D_{tot}^{36.25} \equiv 36,25$ Гр. На рисунке 4.2 показан пример рассчитанной дГДО и примеры ее масштабирования.

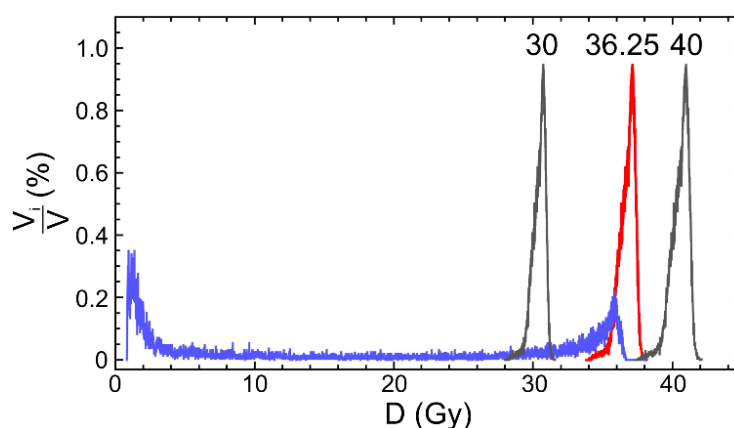


Рисунок 4.2 – Пример рассчитанных дГДО для планируемого объема облучения РПЖ низкого риска (красная кривая) и передней стенки прямой кишки (синяя кривая) при поглощенной СД, равной $D = 36,25$ Гр. Серые кривые показывают масштабированные дГДО для поглощенных СД, равных 30 Гр и 40 Гр

5. Расчет значений эквивалентной равномерной дозы EUD проводится на основе формулы (2.22) и массива данных дифференциальных дГДО.
6. Расчет значений TCP и $NTCP$ выполняется с использованием формул (2.20–2.22).
7. Для проведения численного моделирования неопределенности значения критерия TCP , вызванного неопределенностью радиобиологических параметров модели, включая $\frac{\alpha}{\beta}$, TCD_{50} и γ_{50} , используется приближение нормального распределения:

$$P(x, \bar{x}, \sigma_x) = \frac{1}{\sigma_x \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\bar{x})^2}{2\sigma_x^2}}, \quad (4.3)$$

где \bar{x} – среднее значение параметра, σ_x – среднеквадратичное отклонение (СКО). Для расчёта нормального распределения в программном пакете «Wolfram Mathematica» [269] применяется функция «NormalDistribution».

На основе массива дифференциальной дГДО для проведения моделирования в цикле разыгрывается 10^4 историй и рассчитывается значение критерия TCP . В каждой из разыгранных историй значения параметров $\frac{\alpha}{\beta}$, TCD_{50} и γ_{50} задаются случайным образом, для чего используется функция «RandomVariate» и распределение вероятности «NormalDistribution».

8. На основе массива полученных 10 тыс. значений критерия TCP определяются медианное значение и квантили распределений 5% и 95% для оценки неопределенности, используя функции «Median» и «Quantile». Так как максимальное значение функции TCP ограничено, использовать стандартное отклонение, как меру неопределенности, нецелесообразно из-за появления значений $TCP > 1$.
9. На основе рассчитанных медианных значений TCP и квантилей распределения строятся графики требуемых зависимостей.
10. Для анализа значений $NTCP$ используются массивы данных дифференциальных дГДО, для которых рассчитываются EUD на основе формулы (2.22) и $NTCP$ (2.20) без использования численного моделирования.
11. Для расчета вероятности контроля опухоли без осложнений (Uncomplicated Tumour Control Probability – $UTCP$) используется выражение (2.32) [36,321] с учетом неопределенности значения TCP .

4.2 Моделирование функций оптимизации СДП «Монасо» и параметров ЛУЭ «Elekta Synergy» с модуляцией флюенса фотонного излучения при ротационном облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования

Для проведения данного исследования были использованы анатомические данные одного пациента с диагнозом «РПЖ низкого риска». Для получения анатомических данных пациенту была проведена рентгеновская компьютерная томография на аппарате КТ «Toshiba Aquilion LB» (толщина среза 2 мм). Для иммобилизации использовались

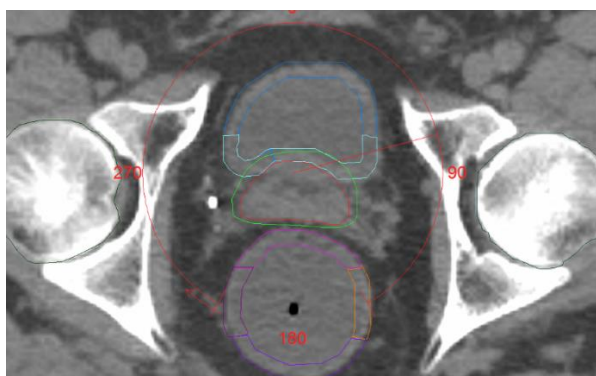
абдоминальный пресс, турник и вакуумные матрасы компании CIVCO Medical Solution, Нидерланды. Пациент располагался в положении «лежа на спине, ногами к головной части ЛУЭ». Для поддержания одинакового положения мочевого пузыря при каждом сеансе облучения выполнялось его наполнение путем выпивания определенного объема жидкости, также для прямой кишки и вытеснения задней ее стенки из области непосредственного облучения, применялся ректальный баллон (катетер Фолея), наполненный физиологическим раствором, объемом 60 см³ [121,206,322,323].

На рисунке 4.3 представлен пример рентгеновских томографических изображений анатомии малого таза с выделенными границами анатомических структур. К объемам структур мишеней для облучения относятся (см. Таблицу 4.1): клинический объем опухоли (CTV36,25) и объем планируемого облучения (PTV36,25), который был получен путем добавления отступов от CTV36,25 по 5 мм в направлениях справа, слева и в направлении мочевого пузыря, а в направлении к передней стенке прямой кишки отступ был выбран 3 мм.

В качестве критического органа был отмечен мочевой пузырь (Bladder) и отдельно выделена нижняя его стенка (Bladder Wall), так как она прилегает к предстательной железе. Критический орган, как прямая кишка (Rectum), был дополнительно разделен на переднюю стенку (Rectum FW), которая прилегает к предстательной железе, две боковые стенки (Rectum LW и Rectum RW) и заднюю стенку (Rectum PW). Дополнительно выделены критические анатомические структуры правой и левой головки бедренных костей (Femoral head R и Femoral head L, соответственно) и луковица полового члена (Penile bulb).

Таблица 4.1 – Наименования и величины объемов анатомических структур при облучении единичной мишени в режиме гипофракционирования при РПЖ низкого риска

Структура	Объем по КТ, см ³	Объем по расчетной сетке, см ³
CTV36,25	43,6	43,7
PTV36,25	64,6	64,6
Bladder Wall	16,7	16,8
Bladder	43,1	42,9
Rectum	67,6	68,2
Rectum FW	20,9	21,6
Rectum LW	12,2	12,2
Rectum RW	9,7	10,0
Rectum PW	20,6	20,4
Femoral head L	83,8	84,0
Femoral head R	80,0	80,6
Penile bulb	5,48	5,47
Patient	27718	27366



(а)



(б)

bladder
bladder wall
Carbon Fiber
CTV36,25
femoral head L
femoral head R
marker
Patient
penile bulb
PTV36,25
rectum
rectum FW
rectum LW
rectum PW
rectum RW

(в)

Рисунок 4.3 – Анатомические данные области малого таза при РПЖ низкого риска: рентгеновские томографические изображения анатомии пациента с выделенными границами анатомических структур в аксиальной (а) и сагиттальной проекциях (б), (в) – наименование анатомических структур с цветовой принадлежностью

Поглощенная СД за курс ЛТ составляла 36,25 Гр, доставляемая за 5 фракций. При дозиметрическом планировании в режиме гипофракционирования РПЖ низкого риска задавались ограничения лучевых нагрузок на критические органы [324], которые приведены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Ограничения лучевых нагрузок для критических органов малого таза в режиме гипофракционирования при РПЖ низкого риска в соответствии с международными рекомендациями RTOG 0415 [324]

Прямая кишка	Мочевой пузырь	Головка тазобедренной кости
$V_{28Гр} \leq 40 \%$; $V_{32Гр} \leq 33 \%$; $V_{25Гр} \leq 20 \text{ см}^3$; $D_{\text{макс. для передней стенки}} \leq 105 \%$; $V_{90\% \text{ боковой стенки}} \leq 3 \text{ см}^3$; $D_{\text{макс. для задней стенки}} \leq 45 \%$.	$D_{\text{макс. для передней стенки}} \leq 105 \%$; $V_{18.3Гр} \leq 15 \text{ см}^3$	$V_{30Гр} \leq 10 \text{ см}^3$

Для анализа результатов дозиметрического планирования рассматривались дифференциальные и кумулятивные ГДО. Анализ ГДО проходил по следующим

параметрам с использованием ранее описанных алгоритмов и кодов, разработанных в программной среде «Wolfram Mathematica»:

1. Анализ эквивалентной дозы EQD_2 для структуры $CTV_{36,25}$ при условиях: 98%V-98%D, среднее значение $\langle \frac{\alpha}{\beta} \rangle = 1,5$ Гр. При значениях поглощенных СД = 36,25 Гр и РД = 7,25 Гр эквивалентная доза составляла $EQD_2 = 90,625$ Гр.
2. Анализ эквивалентной дозы EQD_2 для структуры $PTV_{36,25}$ при условиях: 95%V-95%D среднее значение $\langle \frac{\alpha}{\beta} \rangle = 1,5$ Гр. При значениях поглощенных СД = 36,25 Гр и РД = 7,25 Гр эквивалентная доза составляла $EQD_2 = 90,625$ Гр.
3. Анализ лучевой нагрузки на стенку мочевого пузыря в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 3$ Гр, на переднюю стенку прямой кишки, для которой $\frac{\alpha}{\beta} = 3,9$ Гр, на головки бедренных костей в виде эквивалентной дозы EQD_2 на уровне 10% объема в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 3$ Гр, проводился в соответствии с международными рекомендациями RTOG 0415 [324].
4. Анализ средней поглощенной дозы в неоконтуренных здоровых тканях пациента.

При поиске оптимальных параметров ЛУЭ, функций оптимизации и значений их параметров все планы VMAT имели ряд общих характеристик: изоцентр плана находился в центре объема структуры $PTV_{36,25}$, расчет поглощенной дозы проводился в среде с помощью алгоритма Монте-Карло для фотонного пучка с максимальной энергией 10 МэВ, размер расчетной сетки был выбран 2 мм, минимальная ширина бимлета и сегмента устанавливались равными 2 и 8 мм соответственно, применялась средняя степень сглаживания флюенса, максимальное число контрольных точек на дугу – 150, мощность поглощённой дозы устанавливалась по умолчанию, неопределенность на весь расчет составляла 0,8%. При формировании поля облучения использовались отступы 3-4 мм для «Target Margin» и 3-4 мм для «Avoidance Margin».

4.2.1 Определение набора и значений параметров функций оптимизации СДП «Monaco»

Для подбора оптимального количества и типа функций оптимизации при облучении объема из системы единичной мишени ($CTV_{36,25}$ и/или $PTV_{36,25}$) в режиме гипофракционирования для РПЖ низкого риска для планов VMAT использовались одинаковые параметры ЛУЭ: две взаимобратные частичные дуги на 300° (1-ая дуга – от

210° до 150° по часовой стрелки, 2-ая дуга – от 150° до 210° против часовой стрелки), угол коллиматора первой дуги 315°, второй дуги – 45°, угол стола 0°, инкремент 25°.

В процессе оптимизации для ограничения лучевых нагрузок на критические органы значения параметров функций оптимизации устанавливались в соответствии с международными рекомендациями. При наличии технической возможности в процессе пошаговой оптимизации максимально занижались, сохраняя, однако, качество покрытия объема облучения поглощенной СД.

При определении оптимальных наборов и значений параметров функций оптимизации рассматривались следующие комбинации в 9 вариантах:

1. Для CTV36,25 и PTV36,25: «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Maximum Dose» и «Conformality».
2. Для CTV36,25 и PTV36,25: «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Quadratic Overdose» и «Conformality».
3. Для CTV36,25 и PTV36,25: «Target EUD» с $\alpha = 0,25-0,3 \text{ Гр}^{-1}$ и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Parallel» и «Serial».
4. Для CTV36,25 и PTV36,25: «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$ и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Parallel» и «Serial».
5. Для CTV36,25 и PTV36,25: «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$, «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Parallel» и «Serial».
6. Для CTV36,25 и PTV36,25: «Target EUD» с $\alpha = 0,7 \text{ Гр}^{-1}$ и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Parallel» и «Serial».
7. Для CTV36,25: «Target EUD» с $\alpha = 0,7 \text{ Гр}^{-1}$ и «Quadratic Overdose». Для PTV36,25: «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Parallel» и «Serial».
8. Для CTV36,25 и PTV36,25: «Target EUD» с $\alpha = 0,7 \text{ Гр}^{-1}$, «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Parallel» и «Serial».
9. Для CTV36,25 и PTV36,25: «Target EUD» с $\alpha = 0,7 \text{ Гр}^{-1}$ и «Serial». Для критических органов и здоровых тканей: «Parallel» и «Serial».

Детальное описание шаблонов комбинаций функций оптимизации и значений их параметров для каждого варианта представлены в таблицах 2-10 Приложения 2.

На рисунке 4.4 представлены распределения поглощенной дозы для некоторых вариантов комбинаций функции оптимизации при дозиметрическом планировании VMAT-SBRT для РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования 36,25 Гр за 5 фракций. На рисунке 4.4б можно увидеть наличие ярко выраженного «горячего пятна» в структуре CTV36,25, а на рисунке 4.4а имеются малые объемы «холодных пятен» внутри структуры CTV36,25.

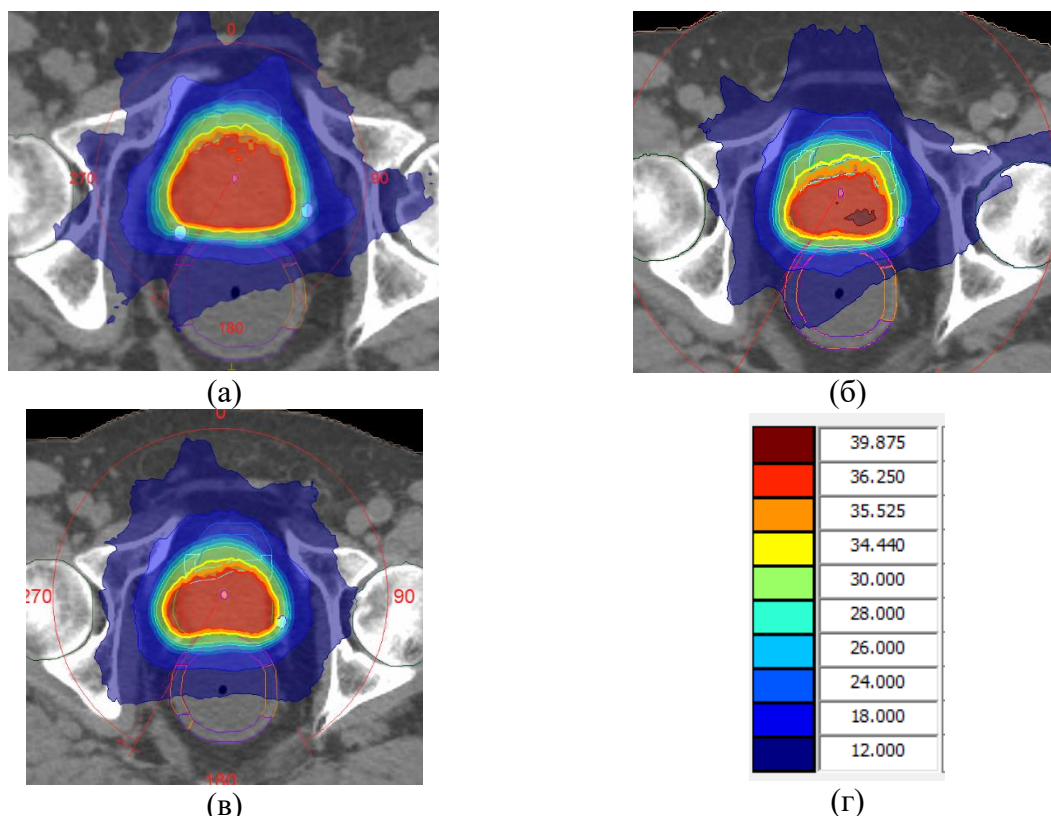


Рисунок 4.4 – Распределения поглощенной дозы в аксиальной проекции для вариантов №1 (а), №2 (б) и №3 (в) с различным набором функций оптимизации при дозиметрическом планировании VMAT - SBRT для РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования 36,25Гр за 5 фракций. (г) – цветовое обозначение значений поглощенных доз

В Таблице 4.3 представлены основные выходные данные дозиметрических планов VMAT-SBRT для РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования 36,25 Гр за 5 фракций для различных комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при одинаковых параметрах ЛУЭ.

Таблица 4.3 – Выходные параметры дозиметрических планов VMAT-SBRT для РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования 36,25 Гр за 5 фракций для различных комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при одинаковых параметрах ЛУЭ

Параметр	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Время расчета плана, мин	300	240	7	8	12	10	10	12	5
Степень модуляции	3,9	4,5	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
ME	2059	2046	1295	1362	1391	1385	1384,6	1952	1466
Время облучения ²² , с	359	358	236	252	268	253	255	303	277
Число контрольных точек	175	189	233	219	178	214	214	138	185
Макс. поглощённая доза, Гр	41,5	41,9	40,1	40,0	40,6	40,6	40,6	42,2	40,6
CI	0,962	0,957	0,999	0,996	0,999	0,998	0,998	0,995	0,999
HI	0,160	0,175	0,098	0,103	0,100	0,102	0,116	0,123	0,092

На рисунке 4.5 приведены результаты анализа ГДО для вариантов №1-№9 по различным комбинациям функций оптимизации и значений их параметров. Номера дозиметрических планов подписаны в соответствующих столбиках или над ними. Из рисунка 4.5 можно видеть, что все разработанные дозиметрические планы позволяют подводить заданную поглощенную СД к объему мишени. При этом передняя стенка прямой кишки облучается достаточно высокой по величине поглощенной дозой, из-за ее тесного контакта со структурой PTV.

²² Учитывается только время при включенном пучке, и не учитывается, когда облучение не происходит.

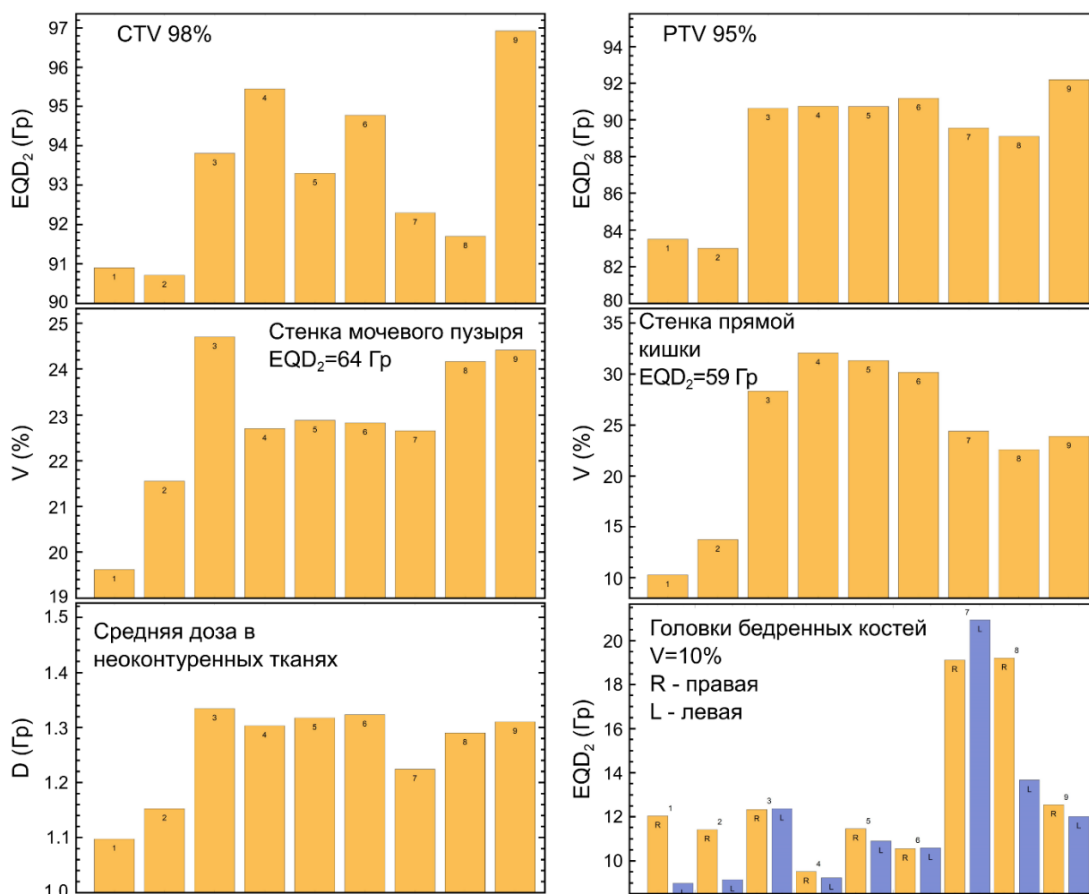


Рисунок 4.5 – Результаты анализа ГДО рассчитанных дозиметрических планов VMAT-SBRT для РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования 36,25 Гр за 5 фракций для различных комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при одинаковых параметрах ЛУЭ

Полученные результаты и распределения поглощенной дозы позволяют сделать следующие выводы о эффективности использования разного типа функций оптимизации и их параметров:

- При реализации вариантов №1 и №2, в которых использовались только «физические» (доз-объемные) функции оптимизации для мишеней и критических органов, для расчета дозиметрического плана потребовалось достаточно длительное время, порядка 5 часов. При этом результат получается с очень большим количеством МЕ (около 2000 МЕ).
- При использовании функции «Target EUD» (интегральная функция) с увеличением значения параметра α , существенно повышается уровень покрытия объема мишени при заданных величинах поглощенной СД и РД (если рассматривать варианты №3 и №4, для которых остальные значения параметров были одинаковые). При этом значительно снижается время расчета и количество МЕ на дозиметрический план. В объеме мишени, при этом, растет количество «горячих пятен», что может привести к повышению

лучевой нагрузки на критические органы, если они прилегают к объему облучения (варианты №3, №4, №6 и №9). Однако, результат будет зависеть также и от других используемых функций оптимизации и значений их параметров, которые ограничивают поглощенную дозу по максимальному её значению.

- Сочетание функций «Target EUD» и «Target Penalty» для структур мишеней, позволяет получить более равномерные распределения поглощенной дозы по их объему (варианты №5, №7 и №8).
- В варианте №9 ограничение максимально допустимой величины поглощенной дозы в структуре мишени задавалось с помощью функции «Serial». В результате время, потраченное на расчет плана в СДП, составило наименьшее значение из всех анализируемых вариантов, а также было получено максимальное значение эквивалентной дозы EQD_2 в структуре СТВ36,25.
- Сочетание функции оптимизации «Parallel» и «Serial» для одной структуры критического органа, позволяет лучше контролировать лучевые нагрузки.

Исходя из полученных результатов оптимизации распределения поглощенной дозы, наиболее оптимальным вариантом по комбинации функций и значений их параметров является вариант №7, поскольку позволяет выполнить условие: максимально высокий показатель по охвату объема мишени поглощенной СД при максимально сниженной лучевой нагрузке на критические органы и здоровые ткани с учётом меньшего времени, затраченного на расчет плана облучения и подведения поглощенной дозы, а также низким количеством МЕ.

Результаты расчёта коэффициентов корреляции Пирсона для наборов характеристик разработанных планов облучения приведены в Таблице 4.4. В рамках каждого из планов облучения был определен вектор результирующих значений (формула 4.4), который включал в себя параметры эквивалентной дозы EQD_2 для структуры СТВ36,25 на уровне покрытия 98% (обозначается как СТВ₉₈) в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр, эквивалентной дозы EQD_2 для структуры РТВ36,25 на уровне покрытия 95% (обозначается как РТВ₉₅) и т.д. Для определения коэффициента корреляции попарно рассматривались векторы, включающие разные параметры, например EQD_2 для структуры СТВ36,25 на уровне покрытия 98% в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр и EQD_2 для структуры РТВ36,25 на уровне покрытия 95%. Коэффициент корреляции Пирсона для двух векторов $\mathbf{X} = \{x_1, x_2 \dots x_n\}$ и $\mathbf{Y} = \{y_1, y_2 \dots y_n\}$ рассчитывался по следующей формуле:

$$r_{xy} \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\sum_i^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i^N (x_i - \bar{x})^2 \sum_i^N (y_i - \bar{y})^2}}. \quad (4.4)$$

Таблица 4.4 – Коэффициенты корреляции Пирсона (%) между различными структурами для рассчитанных дозиметрических планов VMAT-SBRT при облучении единичной мишени РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования 36,25 Гр за 5 фракций

	CTV ₉₈	PTV ₉₅	Стенка мочевого пузыря	Передняя стенка прямой кишки	Средняя эквивалентная доза EQD ₂ в неоконтуренных тканях	Правая головка бедренной кости	Левая головка бедренной кости
CTV ₉₈	100	83,3	47,3	89,7	79,6	-43,9	-10,0
PTV ₉₅	–	100	75,6	96,1	93,7	4,9	31,7
Стенка мочевого пузыря	–	–	100	70,2	86,6	28,5	34,4
Передняя стенка прямой кишки	–	–	–	100	93,8	-15,9	15,0
Средняя эквивалентная доза EQD ₂ в неоконтуренных тканях	–	–	–	–	100	-6,0	11,5
Правая головка бедренной кости	–	–	–	–	–	100	82,7
Левая головка бедренной кости	–	–	–	–	–	–	100

Из Таблицы 4.4 видно, что лучевые нагрузки на мочевой пузырь слабо коррелируют с эквивалентной дозой EQD₂ в структуре CTV_{36,25}, но достаточно сильно коррелируют с эквивалентной дозой EQD₂ в структуре PTV_{36,25}. Лучевые нагрузки на стенку прямой кишки и средняя эквивалентная доза EQD₂ в неоконтуренных здоровых тканях сильно коррелируют с эквивалентными дозами EQD₂ в мишени. Для головок бедренных костей значимый коэффициент положительной корреляции наблюдается только при сравнении правой и левой головки бедренной кости. Для остальных случаев коэффициенты корреляции не показывают сильной связи.

4.2.2 Определение параметров ЛУЭ «Elekta Synergy»

Для определения оптимальных значений параметров ЛУЭ для плана VMAT-SBRT при облучении единичной мишени в режиме гипофракционирования использовался

одинаковый набор функций оптимизации, используемый для варианта №7 (см. раздел 4.2.1).

Для удобства оценивания все планы были условно распределены по степени сложности реализации. Степень сложности зависела от количества технических и геометрических параметров, таких как количество дуг, длина дуги при вращении головной части ЛУЭ, повороты коллиматора и лечебного стола, а также максимальное значение инкремента, которое влияет на скорость движения лепестков МЛК. Таким образом, чем больше дуг, поворотов коллиматора и стола, тем план технически сложнее. Следует отметить, что чем меньше значение инкремента и общая длина вращения дуги, тем больше будет совершено движений лепестками МЛК. Далее представлен список дозиметрических планов в зависимости от степени сложности воспроизведения:

1. Одна полная дуга при нулевых углах коллиматора и лечебного стола с инкрементом 30° ;
2. Одна полная дуга при нулевых углах коллиматора и лечебного стола с инкрементом 25° ;
3. Одна полная дуга при нулевых углах коллиматора и лечебного стола с инкрементом 20° ;
4. Одна частичная дуга с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке) при нулевых углах коллиматора и лечебного стола с инкрементом 30° ;
5. Одна частичная дуга с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке) при нулевых углах коллиматора и лечебного стола с инкрементом 25° ;
6. Одна частичная дуга с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке) при нулевых углах коллиматора и лечебного стола с инкрементом 20° ;
7. Две полные дуги при нулевых углах коллиматора и лечебного стола с инкрементом 25° ;
8. Две частичные дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) при нулевых углах коллиматора и лечебного стола с инкрементом 25° ;
9. Две частичные дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) при нулевых углах лечебного стола с инкрементом 25° , угол коллиматора одной дуги повернут на 45° , а второй дуги коллиматор с 0° ;
10. Две частичные дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) при нулевых углах лечебного стола с инкрементом 25° , угол коллиматора одной дуги повернут на 45° , а второй дуги коллиматор на 315° ;
11. Две частичные дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с инкрементом 25° , угол коллиматора

одной дуги повернут на 45° , а второй дуги коллиматор на 315° , угол лечебного стола первой дуги 8° , а второй 0° ;

12. Две частичные дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с инкрементом 25° , угол коллиматора одной дуги повернут на 45° , а второй дуги коллиматор на 315° , угол лечебного стола первой дуги 8° , а второй 352° .

В Таблице 4.5 представлены выходные данные дозиметрических планов для единичной мишени при РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования в зависимости от значений параметров ЛУЭ. Степень модуляции дозиметрических планов составляла менее 2. Эффективность расчета ME для всех планов составляла 100%. Все планы проходили дозиметрическую проверку с использованием цилиндрического дозиметрического фантома «ArcCHECK». Критерии гамма-индекса для оценки сходимости измеренного и рассчитанного дозиметрического плана были следующие: $\gamma(3\%, 2 \text{ мм}, \text{ГН}, \text{ТН } 10\%)$.

Таблице 4.5 – Выходные данные дозиметрических планов VMAT-SBRT для единичной мишени при РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования в зависимости от значений параметров ЛУЭ

№ плана	ME	Время облучения, с	Количество контрольных точек	Макс поглощенная доза, Гр	Гамма индекс 2D	Гамма индекс 3D	CI	HI
1	1459	195,53	144	40,7	96,6	93,3	0,997	0,096
2	1392	186,68	135	41,2	97,1	94,7	0,999	0,107
3	1345	181,73	143	41,1	97,9	95	0,998	0,104
4	1592,4	231,33	134	41,1	97,8	95,2	0,997	0,090
5	1487	199,32	135	41,0	97,9	94,9	0,997	0,100
6	1359	188,24	123	41,2	97,2	93,6	0,997	0,104
7	1421	213,39	251	41,2	94,8	95,6	0,998	0,095
8	1447	253,65	245	41,1	97,1	95,7	0,998	0,102
9	1366	247,39	233	40,7	97,3	96,2	0,999	0,105
10	1295	236,13	233	40,1	95,7	96,1	0,999	0,098
11	1330	193,33	229	40,6	96,4	97,3	0,998	0,105
12	1322	195,85	228	40,1	95,2	96,4	0,999	0,111

Результаты анализа полученных ГДО для всех 12 наборов значений параметров ЛУЭ представлены на рисунке 4.6. Для данного рисунка использовались такие же характеристики, как и для анализа результатов дозиметрического планирования на предыдущем этапе при подборе функций оптимизации.

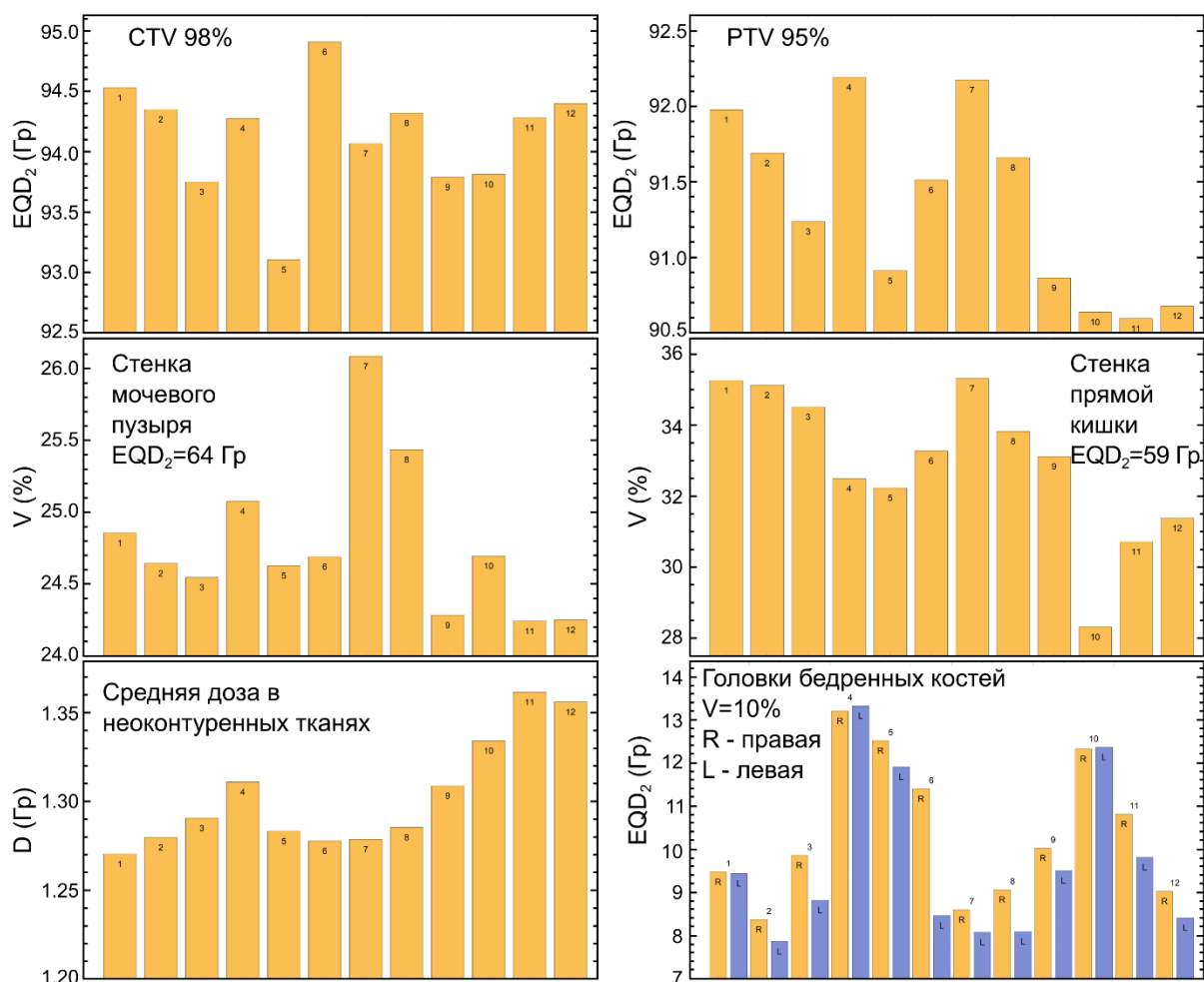


Рисунок 4.6 – Результаты анализа ГДО рассчитанных планов VMAT-SBRT для единичной мишени при РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования в зависимости от значений параметров ЛУЭ

Из рисунка 4.6 можно видеть, что все разработанные планы VMAT-SBRT позволяют подвести заданную поглощенную СД в рамках курса ЛТ. Планы VMAT-SBRT с двумя частичными дугами и разворотом коллиматора на 45° для каждой дуги (планы №10, №11, №12) позволяют существенно снизить лучевую нагрузку на критические органы, особенно на переднюю стенку прямой кишки. Поскольку план №10 имеет самую низкую лучевую нагрузку на стенку прямой кишки, которая является в данном случае наиболее чувствительной частью органа, то данный план будет являться наиболее предпочтительным при условии приемлемого уровня покрытия объема мишени, запланированной поглощенной СД. Для этого дозиметрического плана также следует учесть высокий процент совпадения точек по оценке 2D и 3D при проверке его реализации.

В Таблице 4.6 представлены значения коэффициентов корреляции Пирсона (%) между различными структурами для рассчитанных планов VMAT-SBRT. Из таблицы 4.9 видно, что лучевые нагрузки на мочевой пузырь и переднюю стенку прямой кишки слабо

коррелируют с эквивалентной дозой EQD_2 в структуре $CTV_{36,25}$ (обозначено как CTV_{98}), но достаточно сильно коррелируют с эквивалентной дозой EQD_2 в структуре $PTV_{36,25}$ (обозначено как PTV_{95}). Для головок бедренных костей значимый коэффициент положительной корреляции наблюдается только при сравнении правой и левой головки. Для остальных случаев коэффициенты корреляции не показывают сильной связи.

Таблица 4.6 – Коэффициенты корреляции Пирсона (%) между различными анатомическими структурам рассчитанных планов VMAT-SBRT при одинаковом наборе функций оптимизации и различных значениях параметров ЛУЭ

	CTV_{98}	PTV_{95}	Стенка мочевого пузыря	Передняя стенка прямой кишки	Средняя EQD_2 в неоконтурных тканях	Правая головка бедренной кости	Левая головка бедренной кости
CTV_{98}	100	38	8,6	22,4	-1,5	-30,1	-44,2
PTV_{95}		100	75,3	73,1	-69,8	-19,2	-13,6
Стенка мочевого пузыря			100	44,1	-52,2	-20,1	-12,8
Передняя стенка прямой кишки				100	-78,4	-60,8	-59,4
Средняя EQD_2 в неоконтурных тканях					100	20,3	25,8
Правая головка бедренной кости						100	90,2
Левая головка бедренной кости							100

4.3 Определение эффективного курса крупного гипофракционирования при облучении единичной мишени на основе радиобиологических критериев

В рамках определения эффективного курса гипофракционированного облучения единичной мишени на основе радиобиологических критериев были рассмотрены анатомические данные 24 пациентов с РПЖ низкого и среднего рисков стадии $T_2N_0M_0$, в возрасте 64–75 лет, уровнем ПСА 4,8–8,7 нг/мл и значением по шкале Глисона от 4 до 7 (низкий риск). Значение поглощенной СД варьировалась от 33,5 Гр до 40 Гр, доставляемой за 4 или 5 фракций. Дозиметрические планы VMAT-SBRT создавались на базе разработанного шаблона №10 раздела 4.2.2. Моделирование радиобиологических критериев $TCP/NTCP$ для поиска эффективного курса гипофракционированного облучения

единичной мишени выполнялось с помощью разработанной методики, описанной в разделе 4.1.

В Таблице 4.7 представлены основные ограничения по уровню допустимых лучевых нагрузок на критические органы малого таза.

Таблица 4.7 – Международные рекомендации RTOG 0415 по уровню допустимых лучевых нагрузок на прямую кишку и мочевой пузырь по эквивалентной дозе EQD_2 [324]

Критический орган	Мочевой пузырь	Прямая кишка
RTOG 0415	$V_{64} < 50\%$ $V_{69} < 35\%$ $V_{74} < 25\%$ $V_{79} < 15\%$	$V_{59} < 50\%$ $V_{64} < 35\%$ $V_{69} < 25\%$ $V_{74} < 15\%$

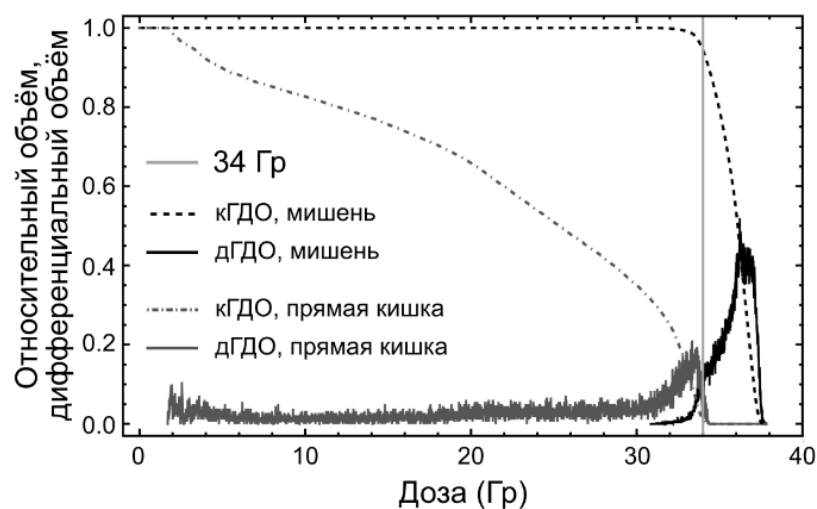
В Таблице 4.8 показано среднее покрытие поглощенной СД для объема РТВ (планируемый объем облучаемой мишени) в виде среднего значения и доверительного интервала (ДИ) при уровне достоверности $P = 95\%$. Облучение критических органов было в пределах, указанных в Таблицах 4.2 и 4.7 для всех пациентов.

Таблица 4.8 – Доля объема РТВ, в которой поглощенная СД равна указанной доле от заданной поглощенной СД. Доля объема РТВ усреднена для всех пациентов

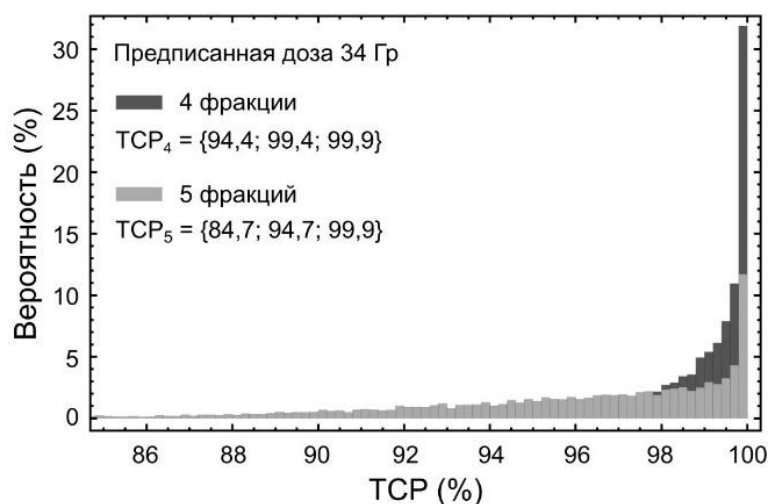
$D/D_{\text{пред}}$	$V_{\text{РТВ}}, \%$	$D/D_{\text{пред}}$	$V_{\text{РТВ}}, \%$
95 %	99,8 [99,5, 100,1]	102 %	48,4 [39,3, 57,5]
96 %	99,3 [98,7, 100]	103 %	22,7 [12,5, 32,9]
97 %	98,5 [97,3, 99,7]	105 %	2,9 [-0,5, 6,4]
98 %	96,9 [94,6, 99,1]	107 %	0,1 [0, 0,15]
99 %	93,1 [88,8, 97,4]	110 %	0
100 %	85,1 [78,6, 91,6]		

Результаты дозиметрического планирования облучения, представленные в Таблице 4.8, демонстрируют, что планы VMAT-SBRT полностью удовлетворяют требованиям международных рекомендаций по дозиметрическому планированию ЛТМИ в режиме гипофракционирования.

Примеры рассчитанных кумулятивных и дифференциальных ГДО для одного из пациентов, а также рассчитанных на их основе значений TSP для поглощенной СД = 34 Гр, показаны на рисунке 4.7.



(а)



(б)

Рисунок 4.7 – Примеры кГДО и дГДО для РТВ и передней стенки прямой кишки при значении поглощенной СД = 34 Гр (а) и рассчитанные методом Монте-Карло значения критерия TCR при поглощенной СД = 34 Гр (б)

На рисунке 4.8 показаны результаты расчета значений TCR для всех пациентов на основе дифференциальных ГДО, рассчитанных в СДП «Мопасо» для значения поглощенной СД = 36 Гр, подводимой за 5 фракций. Из рисунка 4.8 можно увидеть, что на основе расчётов ожидаемые значения критерия TCR для всех пациентов достаточно высоки.

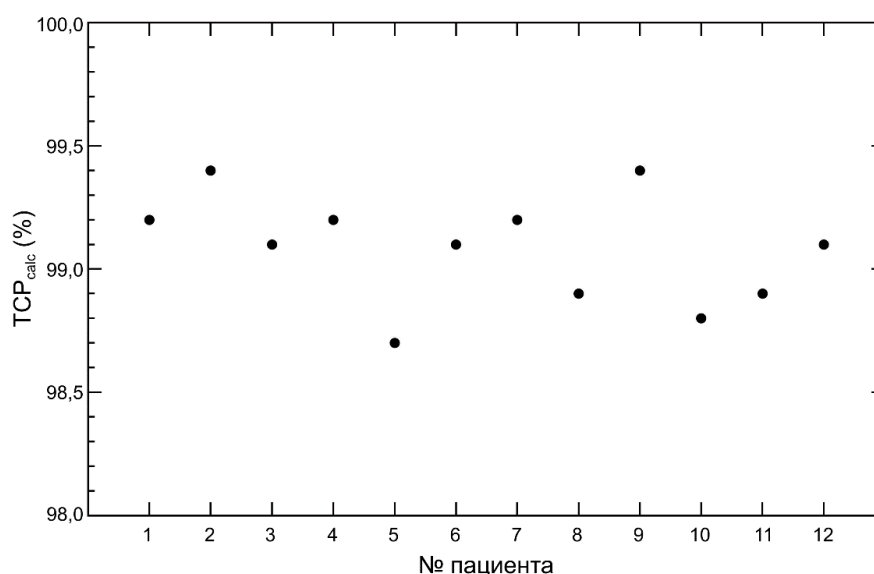


Рисунок 4.8 – Значения критерия TSP , рассчитанные на основе дГДО для каждого пациента при значении поглощенной СД = 36 Гр, подводимой за 5 фракций

На рисунке 4.9 показаны зависимости критериев TSP , $NTSP$ и $UTSP$ от величины поглощенной СД для одного из пациентов при четырех и пяти фракциях облучения. Показанные неопределенности представляют собой 5% и 95% квантили распределения критерия TSP . Эти неопределенности вызваны неопределенностью значений радиобиологических параметров, входящих в модель TSP . Значения критерия $NTSP$ приведены как для модели Нимирко, так и для модели Кэльмана. Значения $UTSP$ показаны для $NTSP$, рассчитанного по модели Нимирко.

При проведении стереотаксического облучения РПЖ в режиме гипофракционирования самые высокие значения поглощенной дозы со стороны критических органов получает передняя стенка прямой кишки, если не принимать во внимание уретру, которая естественным образом включена в объём РТВ. Для оценки $NTSP$ применялись модели Нимирко и Кэльмана (см. разделы 2.3 и 2.4, Глава 2). Для расчёта использовались следующие значения радиобиологических параметров: $\frac{\alpha}{\beta} = 3,9$ Гр, $TD_{50} = 80$ Гр и $\gamma_{50} = 4$, $a = 8,33$ (см. раздел 3.3, Глава 3) [43,325]. В модели Кэльмана для прямой кишки значение параметра «серийности» было принято равным $s = 1,5$.

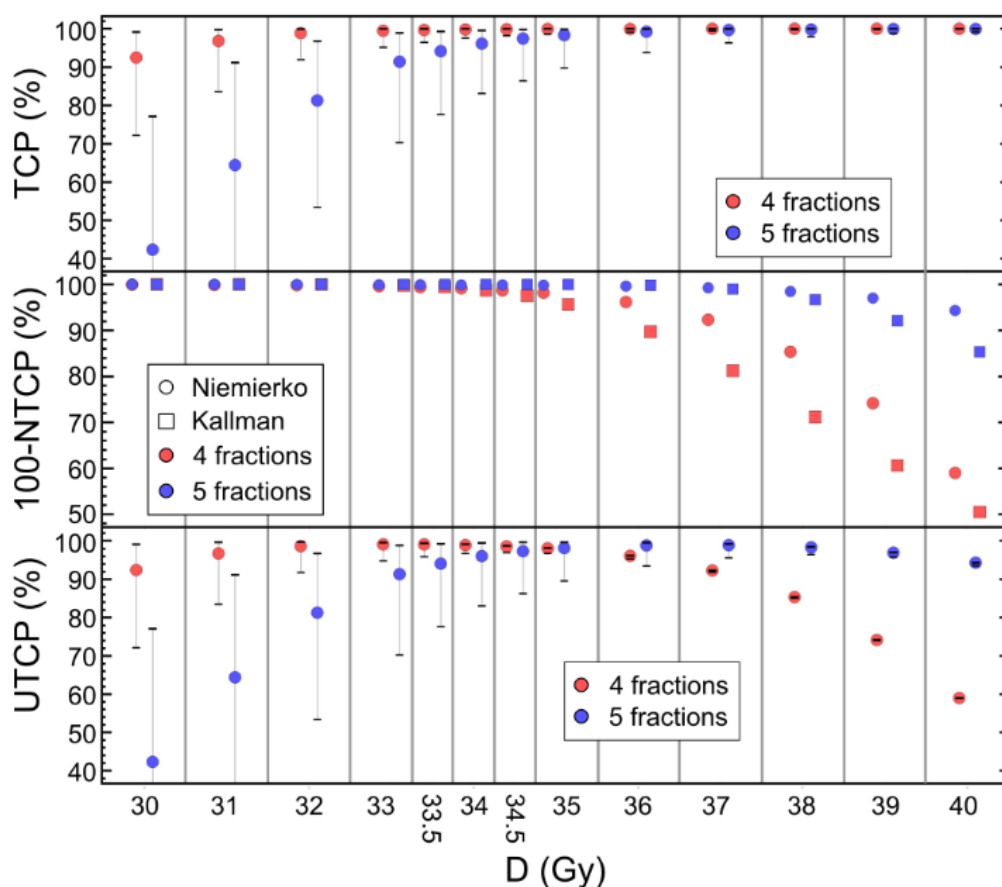


Рисунок 4.9 – Зависимости рассчитанных значений TCP (верхний график), $NTCP$ (центральный график) и $UTCP$ (нижний график) от величины поглощенной СД. Красные точки показывают облучение за 4 фракции, синие – за 5 фракций. Кружками показана модель Нимирко, а прямоугольниками – модель Кэльмана. Усы показывают неопределенности значений TCP , полученные из-за неопределенностей радиобиологических параметров

Из рисунка 4.9 можно видеть, что, как и ожидалось, значения TCP для четырех и пяти фракций облучения плавно возрастают до 100% с увеличением величины поглощенной СД. С увеличением величины поглощенной дозы влияние неопределенностей радиобиологических параметров становится незначительным. В случае четырехфракционной схемы облучения для поглощенных СД выше 33 Гр нижний предел неопределенности значения TCP превышает 95%. В случае 5-фракционной схемы облучения то же самое верно для значений поглощенной СД выше 37 Гр. Для этих режимов облучения можно было бы ожидать высокую эффективность ЛТ для большинства пациентов с РПЖ низкого и среднего рисков.

Значения $NTCP$, показанные на рисунке 4.9 в виде $(100 - NTCP (\%))$, уменьшаются с увеличением величины поглощенной СД, что свидетельствует о более высокой вероятности развития пострadiационных осложнений в передней стенке прямой кишки.

Ожидаемые лучевые реакции при применении четырехфракционного облучения сильнее из-за более высокого значения поглощенной РД за фракцию. Обе модели *NTCP* показывают одинаковую зависимость значений *NTCP* от величины поглощенной СД, но предсказывают разные абсолютные значения *NTCP*. В целом модель Кэльмана предсказывает более высокий ущерб, чем модель Нимирко. Корреляция значений *NTCP* показана на рисунке 4.10. Значения коэффициентов корреляции Пирсона, рассчитанных для пар значений *NTCP*, составили 0,94 и 0,93 для четырех и пяти фракций, соответственно. Столь высокие коэффициенты корреляции показывают, что обе модели одинаково предсказывают негативные эффекты, но отличаются абсолютными значениями, как и ожидалось из предварительного анализа (см. Главу 2).

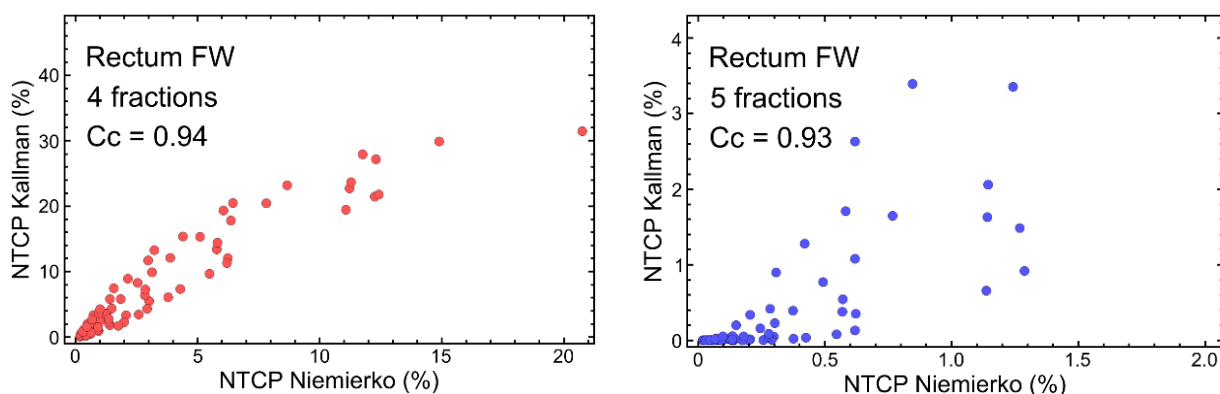


Рисунок 4.10 – Корреляция рассчитанных значений *NTCP* для моделей Нимирко и Кэльмана при четырех фракциях (слева) и пяти фракциях (слева)

Общая зависимость критерия *UTCP* от величины поглощенной СД включает увеличение значения *UTCP* до максимума, а затем его уменьшение, стремящееся к нулю. Такая зависимость, очевидным образом, связана с зависимостями значений *TCP* и *NTCP* от величины поглощенной СД. При низких значениях поглощенной СД даже небольшое её увеличение приводит к росту значения *TCP* с незначительным изменением значения *NTCP*. При высоких значениях поглощенной СД значение критерия *TCP* приближается к 100%, а значение $(100 - NTCP (\%))$ уменьшается из-за более сильного облучения критических органов. Режим фракционирования сдвигает общую зависимость *UTCP* по оси абсцисс в сторону более высоких или более низких значений поглощенной СД. На рисунке 4.10 наблюдаются эффективные режимы облучения в диапазоне значений поглощенных СД = 33 – 34 Гр, подводимых за 4 фракции, или в диапазоне значений поглощенных СД = 36 – 37 Гр, подводимых за 5 фракций.

На рисунке 4.11 представлена зависимость значения *UTCP* от величины поглощенной СД, усредненная по всем 15 пациентам. «Усы» погрешностей в этом случае показывают доверительный интервал на уровне достоверности 95%.

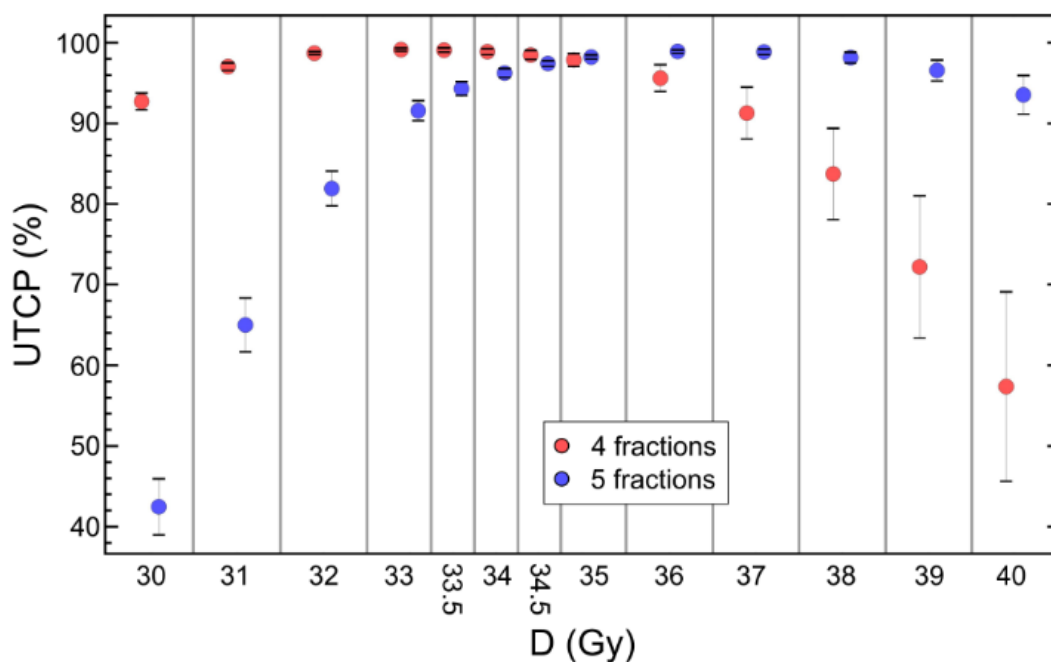


Рисунок 4.11 – Зависимость значения *UTSP* от величины поглощенной СД, усредненная по всем 15 пациентам. Красные точки обозначают 4 фракции, синие – 5 фракций. «Усы» показывают доверительный интервал при уровне достоверности 95%

Зависимость усредненного критерия *UTSP*, показанная на рисунке 4.11, имеет поведение, аналогичное рассмотренному ранее. Для каждого режима фракционирования существует наиболее эффективное значение поглощенной СД, при котором значение *UTSP* максимально. Для этой величины поглощенной СД доверительный интервал также оказывается минимальным. В случае 4 фракций оптимальное значение поглощенной СД составляет 33 Гр, а в случае 5 фракций оно находится в диапазоне 36 – 37 Гр. Изменение значения *UTSP* для поглощенных СД и РД, близких к оптимальным, незначительно. Согласно результатам моделирования, диапазоны поглощенной СД = 32 ÷ 34 Гр при 4 фракциях и поглощенной СД = 35 ÷ 38 Гр при 5 фракциях могут быть рассмотрены для лечения пациентов. Для более низких и более высоких значений поглощенной СД значение *UTSP* уменьшается, а доверительный интервал увеличивается из-за разных значений *TSP* и *NTSP* для разных пациентов. Значение поглощенной СД выше 35 Гр, подводимое за 4 фракции, не рекомендуется для практического использования из-за значительной вероятности развития пострadiационных осложнений передней стенки прямой кишки, как следует из результатов расчета *NTSP*. Значение поглощенной СД ниже 35 Гр, подводимое за 5 фракций, приводит к низкому значению *TSP* и также не должно рассматриваться для практического использования. Дополнительный риск использования низких значений поглощенной СД – это неопределенность значения *TSP*, которая может быть очень высокой в настоящее время. Например, в случае поглощенной СД = 33 Гр за 5 фракций, нижняя

граница неопределенности значения TSP на рисунке 4.9 равна 70%, а среднее значение TSP равно 90%. Это может привести к неожиданно низкой вероятности установления контроля над ростом опухоли для данного пациента.

Анализ результатов международных клинических исследований при гипофракционном облучении, рассмотренных ранее [124,295,296,300], показывает, что биохимическая выживаемость без прогрессирования заболевания значительно увеличивается с увеличением величины поглощенной СД для РПЖ низкого и среднего рисков. Этот факт полностью совпадает с полученной смоделированной дозовой зависимостью TSP от величины поглощенной СД. По нашим расчетам, изменение величины поглощенной СД с 33,4 Гр до 40 Гр позволяет увеличить значение TSP с 90% до 100%. Результаты клинических исследований, показывающие эффективность гипофракционного облучения в диапазоне 92,7 – 99% при величине поглощенной СД = 35 ÷ 37 Гр [124,125,295–299], подведенной за 5 фракций, хорошо совпадают с нашим моделированием с учетом неопределенностей TSP и встречающихся на практике ошибок подведения поглощенной дозы к объему мишени. Более детальный анализ причин расхождения затруднен, поскольку значение TSP сильно зависит от качества дозиметрического планирования и индивидуальных анатомических особенностей каждого пациента. Увеличение величины поглощенной СД до 40 Гр, подведенной за 5 фракций, приводит к 100%-ному значению TSP в наших расчетах, что совпадает с результатами Ханнан [252]. Следует отметить интересный момент – рассчитанное второе оптимальное значение поглощенной СД, равное 33 Гр, подведенное за 4 фракции пока не имеет большой клинической базы.

4.4 Применение радиобиологических критериев для оценки дозиметрической проверки рассчитанных планов облучения единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования

Для всех разработанных планов VMAT-SBRT для единичной мишени в режиме гипофракционирования была проведена дозиметрическая проверка с применением дозиметрического фантома «ArcCHECK». Фантом устанавливался на лечебный стол ЛУЭ «Elekta Synergy» и далее проводилось его облучение по рассчитанному дозиметрическому плану. В результате облучения программное обеспечение «3DVH» рассчитывало набор ГДО по всем заданным анатомическим структурам. Дополнительно рассчитывались и экспортировались значения гамма-индекса $\gamma(3\%, 2 \text{ мм}, \text{ГН})$ и $\gamma(2\%, 2 \text{ мм}, \text{ЛН})$. На основе экспортированных ГДО были рассчитаны значения радиобиологических критериев TSP и

NTCP с использованием ранее описанных алгоритмов. Из всего набора структур использовались только ГДО мишени (PTV36,25) и передней стенки прямой кишки, которая является наиболее повреждаемой частью критического органа из-за близкого расположения с объемом мишени.

На рисунке 4.12 представлен пример сравнения, измеренного с помощью дозиметрического фантома «ArcCHECK» и рассчитанного в СДП дозиметрического плана облучения в виде скриншота окна программы «3DVH» по критериям гамма-индекса $\gamma(2\%, 2\text{мм})$ с локальной нормализацией (ЛН) по поглощенной дозе.

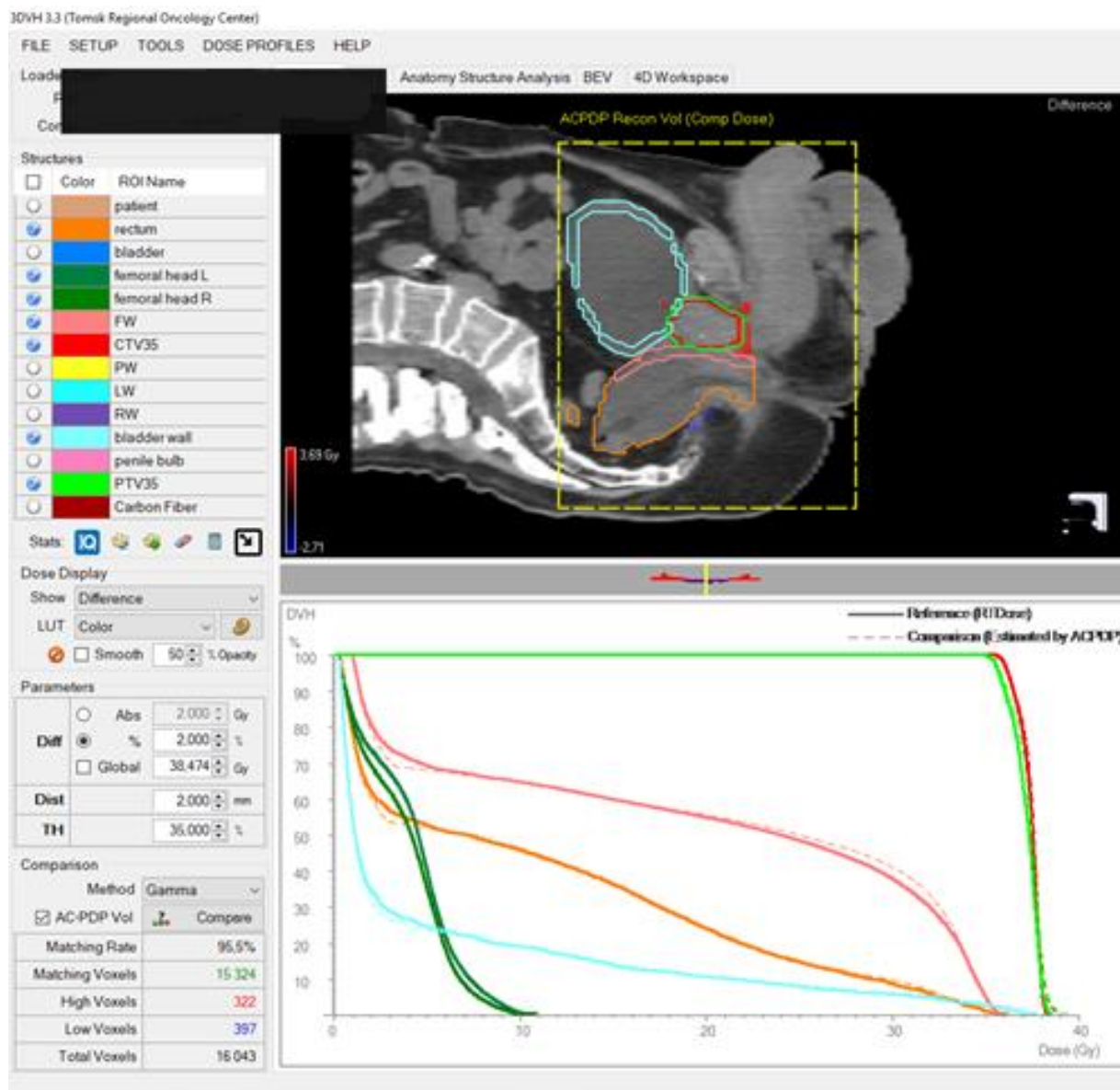


Рисунок 4.12 – Скриншот окна программы «3DVH»: в верхней левой части рисунка представлен список анатомических структур, в средней левой части указаны значения критериев гамма-индекса для оценки совпадения, в нижней левой части представлены результаты совпадения, в верхней правой части рисунка представлены анатомические данные пациента (красные точки – горячие пятна, синие - холодные), в нижней правой части рисунка представлены рассчитанные и измеренные ГДО

Из примера на рисунке 4.12 можно увидеть, что имеется некоторое количество красных точек – «горячих пятен», в области структуры PTV, обозначенной зеленым цветом на томографическом срезе. Также видны синие точки в окрестности задней стенки прямой кишки.

На рисунке 4.13 представлен пример кумулятивных ГДО, рассчитанной в СДП (сплошная кривая) и измеренной дозиметрическим фантомом «ArcCHECK» (пунктирная кривая) для структуры PTV (черные кривые) и передней стенки прямой кишки (серые кривые). Вставка на рисунке 4.13 показывает рассчитанную и измеренную дифференциальные ГДО для PTV.

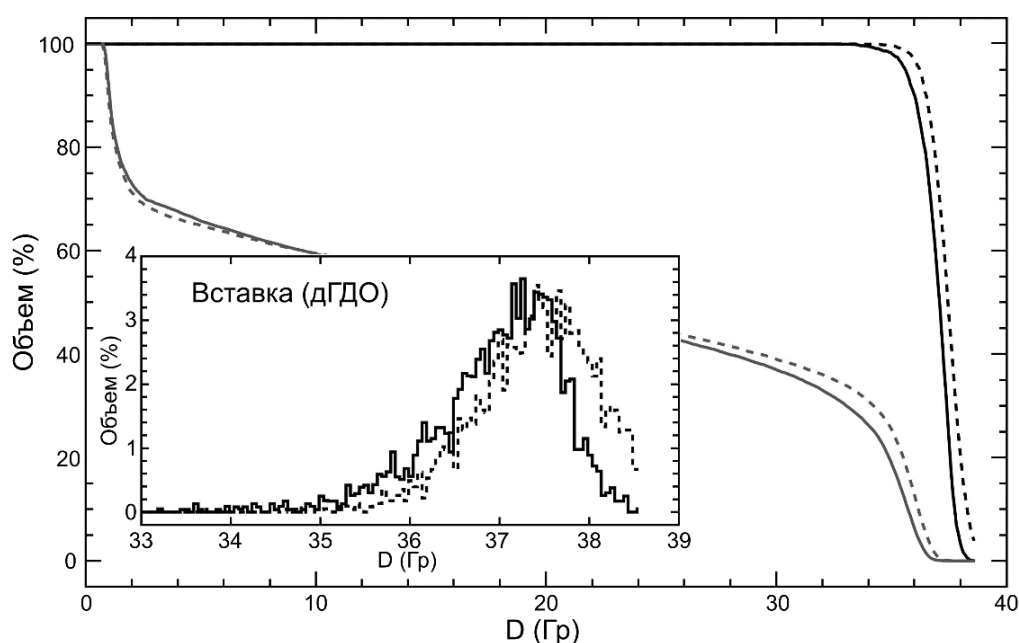


Рисунок 4.13 – Пример кумулятивных ГДО, рассчитанной в СДП (сплошная кривая) и измеренной дозиметрическим фантомом «ArcCHECK» (пунктирная кривая) для PTV (черные кривые) и передней стенки прямой кишки (серые кривые). Вставка показывает рассчитанную и измеренную дифференциальные ГДО для PTV

Результаты проверки дозиметрических планов на основе совпадения распределений поглощенной дозы приведены в таблице 4.9 для ряда случаев. В таблице 4.9 представлены значения гамма-индекса при критериях $\gamma(2\%, 2 \text{ мм, ЛН})$ и $\gamma(3\%, 2 \text{ мм, ГН})$ для всего пациента (индекс 'р'), объема PTV (индекс 't') и объема передней стенки прямой кишки (индекс 'r'). Значения TSP в таблице 4.9 показаны для рассчитанных и измеренных планов, а NTSP представлены в виде $(1 - NTSP)\%$. Все значения TSP и NTSP рассчитывались для поглощенной СД равной 36,25 Гр, которая подводилась за 5 фракций.

Таблица 4.9 – Результаты проверки планов VMAT-SBRT для единичной мишени РПЖ низкого риска в режиме гипофракционирования с поглощенной СД = 36,25 Гр за 5 фракций

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$\gamma(2,2, \text{ЛН})_p$	92,4	92,6	89,3	88,2	85,8	92,3	92,3	92,8	91,3	85,0	89,8	84,8
$\gamma(2,2, \text{ЛН})_t$	81,8	87,4	68,7	76,6	47,8	79,1	81,9	75,7	74,7	55,6	78,3	47,1
$\gamma(2,2, \text{ЛН})_r$	87,1	91,9	89,1	86,6	92,5	92,3	91,7	89,6	95,5	94,0	97,3	87,2
$\gamma(3,2, \text{ГН})_p$	98,5	99,0	98,1	98,1	97,6	95,0	98,6	98,5	98,6	95,9	98,6	97,2
$\gamma(3,2, \text{ГН})_t$	94,8	97,5	87,6	92,4	75,5	92,0	95,2	91,6	92,7	81,2	92,9	77,8
$\gamma(3,2, \text{ГН})_r$	92,2	95,5	95,3	93,2	97,6	96,2	95,5	95,4	97,4	96,4	100	94,7
$TCP_{calc}, \%$	99,2	99,4	99,1	99,2	98,7	99,1	99,2	98,9	99,4	98,8	98,9	99,1
$TCP_{meas}, \%$	99,5	99,6	99,5	99,5	99,3	99,4	99,5	99,3	99,6	99,4	99,3	99,6
$100 - NTCP_{calc}, \%$	96,9	96,0	98,4	98,7	99,5	96,4	97,4	98,9	98,9	99,5	97,9	98,9
$100 - NTCP_{meas}, \%$	95,2	94,0	96,8	97,3	98,8	94,1	96,0	96,8	98,1	99,2	96,7	97,5

Данные в таблице 4.9 показывают, что все дозиметрические планы можно считать приемлемыми с точки зрения соответствия подведения запланированной поглощенной СД с помощью ЛУЭ при критериях гамма-индекса $\gamma(3\%, 2 \text{ мм, ГН})$. Результаты дозиметрической проверки для отдельных анатомических структур показывают, что для некоторых пациентов значения гамма-индекса были менее 90%. Следует отметить, что все расхождения вызваны появлением в структурах PTV и передней стенки прямой кишки точек, на которые пришлось более высокие значения поглощенных СД, чем были запланированы. Из-за этого для всех пациентов значения TCP , рассчитанные на основе измеренных ГДО оказались выше, чем для рассчитанных ГДО из СДП. Значения $NTCP$, полученные на основе измеренных ГДО, также выше, чем полученные на основе ГДО, рассчитанных в СДП. При этом следует отметить, что значения $NTCP$ выше на 5% только у двух пациентов. Согласно рекомендациям, приведенным в работе [278], значения $NTCP$ ниже, чем 5%, могут рассматриваться как клинически приемлемые.

Рисунок 4.14 показывает зависимость гамма-индекса $\gamma(2\%, 2 \text{ мм, ЛН})$ для структуры PTV от разницы между TCP на основе измеренной и рассчитанной ГДО. Коэффициенты корреляции Пирсона между значениями гамма-индекса для структуры PTV и величиной разности между измеренной и рассчитанной TCP были равны минус 87% и минус 89% для $\gamma(2\%, 2 \text{ мм, ЛН})$ и $\gamma(3\%, 2 \text{ мм, ЛН})$, соответственно. Если рассмотреть разность значений

$NTCP$, то коэффициенты корреляции были равны 38,5% и 38,2%, соответственно. Такие высокие значения коэффициентов корреляции означают, что у всех пациентов расхождение между запланированным и измеренным распределениями поглощенной дозы в структуре PTV было вызвано тем, что ЛУЭ выдает чуть более высокое значение поглощённой дозы, чем запланировано, что увеличивает значения TCP и $NTCP$.

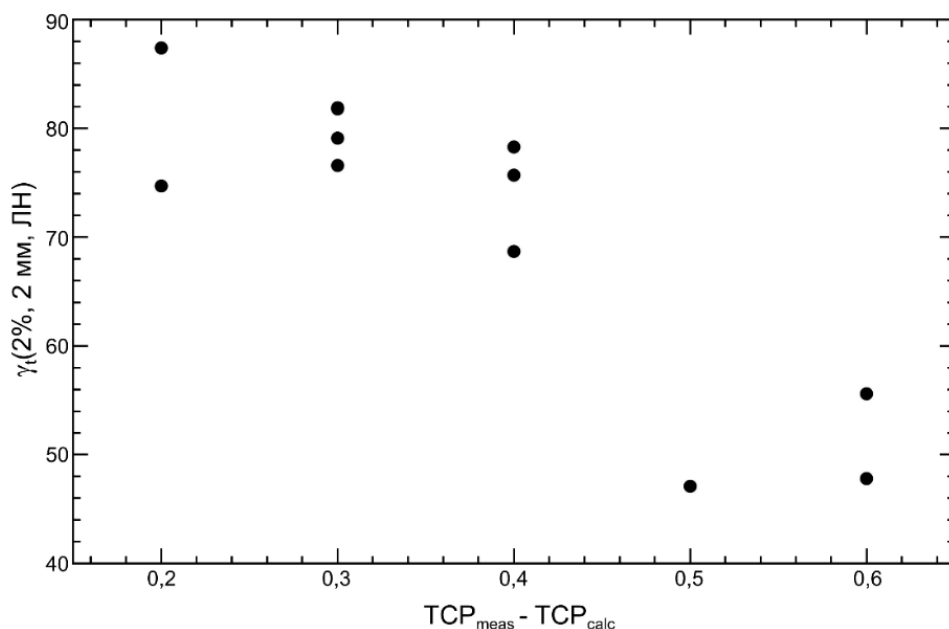


Рисунок 4.14 – Зависимость гамма-индекса от разности между значениями TCP на основе рассчитанных и измеренных дифференциальных ГДО

Развитие технологий подведения поглощенных доз и методов их контроля качества привели к появлению вопроса о соответствии или корреляции требуемых значений гамма-индексов с оценками на основе радиобиологических критериев. Сумида и соавторы в работе [278] представили «радиобиологический гамма-индекс», который является модификацией стандартного «физического» гамма-индекса (учитывающий только величину поглощенной дозы). Авторы включили величины TCP и $NTCP$ как масштабирующий коэффициент для значения «физического» гамма-индекса в тех вокселях, которые не прошли стандартную дозиметрическую проверку для количественной оценки важности таких точек.

Оценка важности радиобиологического анализа в дополнение к дозиметрическому анализу комплексных планов облучения была проведена Паудель и соавторами в работе [326]. Было показано, что значения $NTCP$, полученные на основе спланированных и измеренных распределений поглощенной дозы значительны, несмотря на то, что значение гамма-индекса при критериях (3%, 3 мм) оставалось выше, чем 94,9% [326].

Результаты гамма-анализа планов облучения, представленные в Таблице 4.9 показывают, что все планы VMAT воспроизводимы при критериях гамма индекса

$\gamma(3\%, 2 \text{ мм}, \text{ГН})$ с процентом совпадения более 95%, что говорит о формальной возможности применения этих планов для лечения. Уровень совпадения планов, рассмотренный для каждой из оконтуренных структур в отдельности, показывает худший результат. При этом значения как TSP , так и $NTSP$ для измеренных дозовых распределений лечения выше, чем полученные на основе рассчитанных планов, что согласуется с выводами Паудель и соавторов в работе [326]. Несоответствие между дозиметрическими планами облучения, рассчитанными с помощью СДП и проверенными 3D-дозиметром, может быть вызвано многими причинами, включая эксплуатационные отклонения параметров полей ионизирующего излучения от первоначальных, измеренных при вводе в эксплуатацию, и использованных для формирования численной модели пучка и головной части ЛУЭ в СДП. Также не исключены ошибки калибровки и сбои при движениях отдельных лепестков МЛК.

Главный вопрос, на который необходимо ответить: «Могут ли эти планы быть приняты для клинического использования?». С одной стороны, уровень совпадения для структуры PTV между рассчитанным и измеренным планами был на уровне (75,5D-95,2V)% при критериях гамма-индекса $\gamma(3\%, 2 \text{ мм}, \text{ГН})$. С другой стороны, структура PTV была облучена более высокой поглощенной дозой, чем было запланировано, что привело к увеличению значений TSP . Следует при этом отметить, что диапазон поглощенных доз, используемых для гипофракционированного SBRT РПЖ, довольно широк. В клинических испытаниях, описанных ранее, величины поглощенных СД находятся в диапазоне от 33,5 до 50 Гр, подводимых за пять фракций. Таким образом, небольшое превышение поглощенной СД над уровнем 36,25 Гр является вполне допустимым. При этом негативным фактором является увеличение значений $NTSP$, которые могут вызвать нежелательные реакции со стороны передней стенки прямой кишки.

Для поставленного выше вопроса есть два возможных варианта ответа, которые должны быть проанализированы, исходя из особенностей конкретного пациента. Первый вариант – принять план облучения для клинической реализации. Это решение основано на факте увеличения TSP из-за увеличения в величине подведенной поглощенной СД. Однако, этот вариант также увеличит облучение передней стенки прямой кишки, что может вызвать нежелательные побочные эффекты. Таким образом, это решение с позиции «приоритета опухоли».

Второй вариант – снизить расчётное значение планируемой поглощенной СД таким образом, чтобы значение TSP , полученное на основе измерений, было равно значению TSP , полученному ранее на основе расчёта. В этом случае облучение PTV и передней стенки прямой кишки останется на запланированном уровне. На рисунке 4.15 (данные для

пациента №2) представлен пример зависимости TCP , $NTCP$ и $UTCP$ от поглощенной СД на основе дифференциальных ГДО, рассчитанных СДП и измеренных. Данные на рисунке 4.15 приведены для одного пациента, поэтому следует отметить, что для него значения радиобиологических параметров будут иметь некоторое фиксированное значение (для примера взяты средние значения распределений). В связи с этим не имеет смысла приводить разброс значений TCP , вызванный неопределенностью радиобиологических параметров. Влияние на полученные зависимости могут оказать только точность расчета поглощенной дозы СДП и точность измерения поглощенной дозы системой верификации. Изучение влияния этих параметров выходит за рамки настоящей работы.

В Таблице 4.10 показано необходимое уменьшение поглощенной СД для каждого пациента, а также значения TCP и $NTCP$. Оптимальная поглощенная СД D_{opt} была рассчитана путем пересчета измеренных значений дифференциальных ГДО в диапазоне 34 – 37 Гр. При оптимальной поглощенной СД значение TCP должно быть как можно ближе к значению TCP_{calc} .

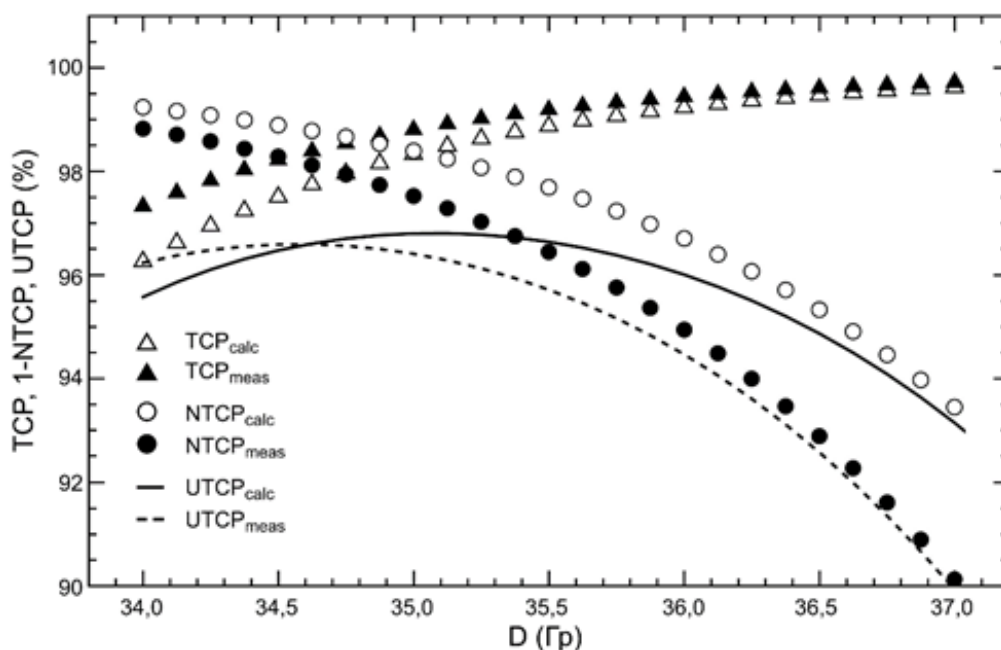


Рисунок 4.15 – Пример зависимости TCP , $NTCP$ и $UTCP$ от поглощенной СД на основе дифференциальных ГДО, рассчитанных СДП и измеренных 3D дозиметром для пациента № 2

Таблица 4.10 – Значения TCP , $NTCP$ и $UTCP$ для поглощенной СД = 36,25 Гр при расчете дозиметрического плана и для оптимальной величины поглощенной СД, полученной из измерений дозиметрического плана

№ пац.	D_{calc} , Гр			D_{opt} , Гр		
	TCP , %	$(100 - NTCP)$, %	$UTCP$, %	TCP , %	$(100 - NTCP)$, %	$UTCP$, %
1	36,25			35,75		
	99,2	96,9	96,2	99,2	96,6	95,8
2	36,25			35,75		
	99,4	96,0	95,5	99,4	95,8	95,2

3	36,25			35,5		
	99,1	98,4	97,5	99,1	98,1	97,2
4	36,25			35,62		
	99,2	98,7	97,9	99,2	98,3	97,5
5	36,25			36,25		
	98,7	99,5	98,2	99,4	98,8	98,2
6	36,25			35,62		
	99,1	96,4	95,5	99,0	96,2	95,2
7	36,25			35,75		
	99,2	97,4	96,6	99,2	97,2	96,5
8	36,25			35,75		
	98,9	98,2	97,1	99,0	97,8	96,8
9	36,25			35,75		
	99,4	98,9	98,3	99,4	98,6	98,0
10	36,25			36,25		
	98,8	99,5	98,4	99,4	99,2	98,6
11	36,25			35,75		
	98,9	98,0	96,9	99,0	97,7	96,7
12	36,25			35,25		
	99,1	99,0	98,1	99,1	98,8	97,9

Как следует из Таблицы 4.10, необходимое снижение запланированной поглощенной СД должно составлять менее 1 Гр. Новые значения поглощенной СД находятся в пределах 35 – 37 Гр, которые считаются оптимальными с клинической точки зрения [12,124,125,213,295–299,322].

Для ЛТ в режиме гипофракционирования является обязательным проведение трехмерной дозиметрической проверки при анализе совпадения рассчитанного дозиметрического плана с измеренным. При использовании современных трехмерных дозиметрических фантомов возможно измерить ожидаемое распределение поглощенной дозы для каждой анатомической структуры. На основании этих данных желательно оценивать не только факт совпадения значения и распределения поглощенной дозы, но и анализировать полученные при дозиметрической проверке ГДО для определения ожидаемого эффекта лечения с использованием радиобиологических критериев по аналогии с анализом дозиметрических планов, созданных СДП.

Выводы к главе 4

В результате проведенного численного эксперимента установлены оптимальные наборы функций оптимизации СДП «Мопасо» и значения их параметров, включающие комбинации «физических» и «биологических» функций, а также оптимальные параметры ЛУЭ для ротационной ЛТ с модуляцией флюенса фотонов в режиме гипофракционирования для единичной мишени. Использование комбинаций только «физических» функций оптимизации СДП приводит к увеличению времени расчета планов, снижению их качества (разрывы изодоз, неоптимальное покрытие поглощенной дозой

объема мишени), а также к неэффективной работе ЛУЭ, что выражается в увеличении суммарного заряда электронного пучка и времени облучения.

Использование оптимальных комбинаций функций дозиметрической оптимизации в СДП и параметров ЛУЭ позволило доказать на анатомических данных реальных пациентов наличие физико-технической возможности и радиобиологической целесообразности проведения ЛТ в режиме гипофракционирования для РПЖ низкого и среднего рисков. Результаты проведенного численного исследования позволили определить эффективные соотношения поглощенных СД и РД, приводящих к максимизации значения критерия TSP и минимизации критерия $NTSP$ с учетом неопределенностей значений основных параметров радиобиологических моделей.

Результаты проведенного исследования по дозиметрической проверке планов и их оптимизации с учетом значений радиобиологических критериев позволили сформулировать новый подход по принятию дозиметрических планов к клинической реализации, отличающийся от традиционного подхода на основе только гамма-индекса, основанного на совпадении значений поглощенной дозы в пространстве, и не учитывающий радиобиологические свойства облучаемой среды.

Таким образом, в рамках настоящей главы:

- Разработана методика и создан компьютерный код в программной среде «Wolfram Mathematica» для расчёта вероятности установления контроля над ростом опухоли (TSP) и вероятности развития пострadiационных осложнений в здоровых тканях ($NTSP$), используя ГДО, созданные в результате работы СДП и проверки рассчитанных планов облучения ЛТМИ, с учётом найденных ранее значений радиобиологических параметров и их неопределенностей. На основе кода разработано и получило регистрацию программное обеспечение «Калькулятор $TSP/NTSP$ » (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023664910) [72];
- Исследовано влияние набора типов функций оптимизации СДП «Мопасо» и значений их параметров, а также параметров ЛУЭ на дозовые распределения при ротационной технике подведения поглощенной дозы с модуляцией флюенса фотонов (VMAT) для облучения единичной мишени на примере РПЖ низкого и среднего рисков. Определены оптимальные базовые шаблоны комбинаций, которые были внедрены в клиническую практику в ОГАУЗ «ТООД».
- Исследована зависимость ожидаемых значений критериев $TSP/NTSP$ от значений поглощенной СД и режима фракционирования на примере РПЖ низкого и среднего риска с учетом неопределённости радиобиологических параметров на базе наборов анатомических данных реальных пациентов. Определены эффективные режимы: 33 Гр,

4 фракции и 36,25 Гр, 5 фракций. Режим 5-ти фракционного облучения был внедрен в клиническую практику в ОГАУЗ «ТООД». Эффективность лечения пациентов при использовании такого режима за последние 6 лет составила 96% без ранних и поздних лучевых осложнений со степенью ≥ 2 .

- При определении эффективного курса ЛТ на базе критериев *TCP/NTCP* по результатам трехмерной проверки дозиметрического плана ЛТМИ, было показано, что использование радиобиологических критериев выигрывает у традиционно используемых критериев гамма-индекса.

Глава 5. Определение эффективного курса ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе радиобиологических критериев для одновременного облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами

Использование ротационного облучения с модуляцией флюенса фотонов позволяет реализовать одновременное облучение двух и более мишеней различными по величине поглощенными СД и РД, т.е. выполнять методику одновременной интегрированной эскалации разных по величине поглощенных СД или «интегрированного буста» (SIB) [46–48,128,129]. С практической точки зрения такой подход позволяет сократить время лучевого лечения по сравнению со стандартной методикой, при последовательной эскалации разных по величине поглощенных СД (SEQ), что важно для быстро пролиферирующих опухолей с высоким значением параметра $\frac{\alpha}{\beta}$ (опухоли области головы-шеи (ОГШ) и гинекологические опухоли). Подобный подход также может быть применен для опухолей с низким значением параметра $\frac{\alpha}{\beta}$ в режиме умеренного гипофракционирования.

Режимы облучения с одновременной интегрированной эскалацией разных по величине поглощенных СД в настоящее время не являются стандартными для клинической практики, так как одновременное облучение множественных мишеней требует более сложного подхода к оптимизации дозового распределения, чем облучение единичной мишени. В традиционном режиме последовательной эскалации разных по величине поглощенных СД происходит, фактически, последовательное облучение единичных мишеней разного объема.

Таким образом, для изучения возможности внедрения SIB в клиническую практику стоит задача исследования подходов к оптимизации планирования одновременного облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными СД и РД. Для этих мишеней необходимо обеспечить максимальное значение критерия TCP и минимальное значение критерия $NTCP$ в критических органах и здоровых тканях. Учитывая, что эффективные режимы облучения зависят от индивидуальных анатомических особенностей пациента, а также физико-технических параметров и возможностей комплекса оборудования для проведения высокотехнологичной ЛТМИ.

В настоящей главе рассмотрены примеры двойных и множественных мишеней на базе опухолей ОГШ, гинекологических опухолей и опухолей РПЖ высокого риска. Исследование направлено на определение эффективных курсов ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов при одновременном облучении двух и более мишеней разными по величине поглощенными СД и РД на основе радиобиологических критериев, что позволит адекватно оценить и спрогнозировать ожидаемый терапевтический эффект. Из-за значительной сложности проведения полного комплекса оптимизационных расчётов для каждого пациента по методике SIB в клинической практике, необходимо разработать базовые алгоритмы и шаблоны, которые позволят уже с первой итерации получать дозовые распределения, близкие к оптимальным для конкретного случая.

В рамках главы были поставлены и решены следующие задачи:

- Исследовать зависимости дозовых распределений, получаемые в результате работы СДП, при ротационной технике подведения поглощенной дозы с модуляцией флюенса фотонов (VMAT) от видов и значений параметров функций оптимизации СДП «Мопасо», а также от параметров работы ЛУЭ для одновременного облучения разными по величине поглощенными СД и РД двойных мишеней на примере опухолей области головы и шеи.
- Исследовать зависимость ожидаемых значений радиобиологических критериев $TSP/NTSP$ от значений поглощенных СД, режима фракционирования и общего времени лечения при последовательном облучении в стандартном режиме фракционирования и одновременном облучении разными по величине поглощенными СД и РД за одинаковое количество фракций для двух и более мишеней на примере опухолей головы и шеи, а также малого таза (гинекологические опухоли и РПЖ высокого риска).

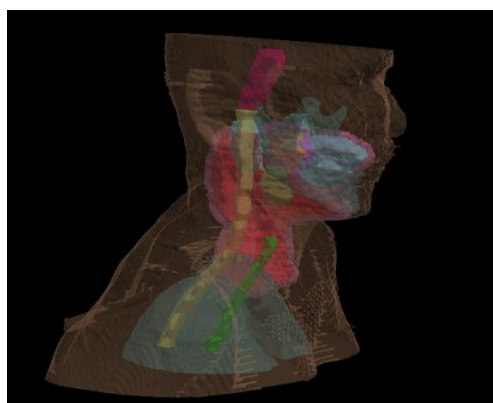
5.1 Моделирование функций оптимизации СДП «Мопасо» и параметров ЛУЭ «Elekta Synergy» при ротационной модуляции флюенса фотонного излучения для одновременного облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами

В рамках исследования по поиску оптимальных комбинаций и значений параметров функций оптимизации, а также параметров ЛУЭ при одновременном облучении двух и более мишеней разными по величине поглощенными СД (методика SIB) использовались томографические данные анатомии одного пациента с опухолью в ОГШ. Рентгеновская

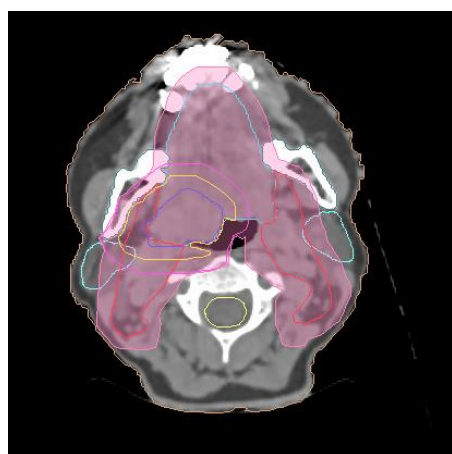
компьютерная томография проводилась на КТ «Toshiba Aquilion LB» с толщиной среза 3 мм. Имобилизация пациента выполнялась с помощью термопластических масок в положении «лежа на спине, головой к головной части ЛУЭ». Далее были выделены следующие структуры мишеней: GTV60, CTV60 (клинический объем опухоли, включающий GTV60 с отступом 5 мм), CTVp (клинический объем ткани, который необходимо было облучить с профилактической точки зрения), CTVn (клинический объем лимфатических узлов), PTV60 (планируемый объем облучения, включающий CTV60 с отступом 5 мм), PTV50 (планируемый объем облучения, включающий CTV60, CTVn, CTVp с отступом 5-7 мм). Для PTV50 применялась функция «Fill ED» со значением ОЭП = 0,65. В качестве основных структур критических органов были выделены: спиной мозг, ствол головного мозга, околоушные железы слева и справа, нижняя челюсть. Величины объемов анатомических структур представлены в таблице 5.1. На рисунке 5.1 представлены анатомические данные ОГШ с выделенными границами анатомических структур.

Таблица 5.1 – Наименования и величины объемов анатомических структур при одновременном облучении разными по величине поглощенными СД (SIB) двух мишеней на примере опухоли в ОГШ

Структура	Объем по КТ, см³	Объем по расчетной сетке, см³
GTV60	13,8	14,0
CTV60	37,5	37,5
CTVn	197,8	-
CTVp	92,2	-
PTV60	80,0	80,2
PTV50	575,0	575,5
Brainstem	19,8	20,0
Spinal cord	31,8	31,6
Mandible	51,4	51,2
Parotid L	15,8	15,8
Parotid R	18,9	19,0



(а)



(б)

Structure
brainstem
CTV60
CTVn
CTVp
esophagus
Gl.parotidea L
Gl.parotidea R
Gl.submandibularis L
Gl.submandibularis R
GTV60
HnNPlate
lung Sum
mandible
Patient
PTV50
PTV60
soft tissue
spinal cord
teeth

(в)

Рисунок 5.1 – Данные по анатомическим структурам ОГШ: (а) – 3D визуализация выделенных анатомических структур, (б) – рентгеновское томографическое изображение анатомии пациента с выделенными границами анатомических структур в аксиальной проекции, (в) – наименование анатомических структур с цветовой принадлежностью

Дозиметрические планы VMAT-SIB для двух мишеней включали следующие условия: поглощенная СД = 50 Гр (2 Гр за фракцию) для мишени PTV50, а для мишени PTV60 поглощенная СД = 60 Гр (2,4 Гр за фракцию) при общем количестве фракций $n_f = 25$. Цель дозиметрического планирования заключалась в том, чтобы подвести не менее 95% от поглощенной СД к не менее 95% доли объемов PTV (95%D - 95%V), а для структур CTV 98%D -> 98%V, при максимально допустимой поглощенной дозе от СД в объемах PTV 110%D - 2%V. В качестве приоритетных структур критических органов были определены: спинной мозг (Spinal cord) с максимально допустимой эквивалентной дозой $EQD_2 \leq 45$ Гр, ствол головного мозга (Brainstem) с максимально допустимой эквивалентной дозой $EQD_2 \leq 54$ Гр и околоушные железы (Parotid glands) с максимально допустимой эквивалентной

дозой $EQD_2 \leq 60$ Гр. Соотношение α/β для всех критических органов было принято равным $\frac{\alpha}{\beta} = 2$ Гр.

Все дозиметрические планы VMAT-SIB имели несколько общих-базовых характеристик: изоцентр плана находился в центре объема PTV50, размер расчетной сетки составлял 3 мм, минимальная ширина бимлета и сегмента составляла 3 мм и 9 мм соответственно, расчет поглощенной дозы проводился в среде с помощью алгоритма Монте-Карло для фотонных пучков с энергией 6 МэВ, при сегментации применялась средняя степень сглаживания флюенса, неопределенность на весь расчет устанавливалась равной 0,8%, максимальное число контрольных точек на дугу – 180, мощность поглощенной дозы была установлена по умолчанию. При формировании поля облучения с помощью МЛК использовались отступы 3–4 мм для «Target Margin» и 3–4 мм для «Avoidance Margin». Также применялись опции «Auto Flash» – 12 мм, «Surface Margin» – 6 мм, «Clear CT number» – минус 850.

5.1.1 Определение набора и значений параметров функций оптимизации СДП «Monaco»

Для определения оптимального набора и значений параметров функций оптимизации СДП «Monaco» использовались одинаковые параметры ЛУЭ: две взаимобратные дуги длиной 300° с двумя поворотами на каждую (1-ая дуга – от 210° до 150° по часовой стрелки, 2-ая дуга – от 150° до 210° против часовой стрелки), угол стола для первой дуги 10° и для второй 350° , угол коллиматора для первой дуги 45° и для второй 315° , инкремент 25° . Все расчеты дозиметрических планов VMAT-SIB выполнялись в СДП «Monaco» версии 5.11.

В силу наличия двух и более мишеней для облучения, и сложности их форм, для структур мишеней и критических органов рассматривались только комбинации из «физических» и «биологических» функций оптимизации. Всего было рассмотрено 5 вариантов:

1. Для GTV и CTV60: «Target EUD» с $\alpha = 0,5$ Гр⁻¹ и «Quadratic Overdose». Для PTV50 и PTV60: «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Serial», «Parallel» и «Quadratic Overdose».
2. Для GTV и CTV60: «Target EUD» с $\alpha = 0,5$ Гр⁻¹ и «Quadratic Overdose». Для PTV60: «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для PTV50: «Target Penalty», «Target EUD» с $\alpha = 0,5$ Гр⁻¹ и «Quadratic Overdose». Для критических органов и здоровых тканей: «Serial», «Parallel» и «Quadratic Overdose».

3. Для GTV и CTV60: «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$ и «Quadratic Overdose». Для PTV60: «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для PTV50: «Target Penalty» и «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$, «Quadratic Overdose-1» и «Quadratic Overdose-2». Для критических органов и здоровых тканей: «Serial», «Parallel» и «Quadratic Overdose».
4. Для GTV и CTV60: «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$ и «Quadratic Overdose». Для PTV60: «Target Penalty» и «Quadratic Overdose». Для PTV50: «Target Penalty» и «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$, «Quadratic Overdose-1» и «Quadratic Overdose-2». Для критических органов и здоровых тканей использовалось по несколько функций на каждую структуру: «Serial», «Parallel» и «Quadratic Overdose».
5. Для GTV и CTV60: «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$ и «Quadratic Overdose», «Target Penalty». Для PTV60: «Target Penalty» и «Quadratic Overdose», «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$. Для PTV50: «Target Penalty» и «Target EUD» с $\alpha = 0,5 \text{ Гр}^{-1}$, «Quadratic Overdose-1» и «Quadratic Overdose-2». Для критических органов и здоровых тканей использовалось по несколько функций на каждую структуру: «Serial», «Parallel» и «Quadratic Overdose».

Детальное описание шаблонов комбинаций функций оптимизации и значений их параметров для каждого варианта представлены в таблицах 11-15 Приложения 3.

На рисунке 5.2 представлены распределения поглощенной дозы в поперечном направлении для вариантов комбинаций функций оптимизации №1 (а) и №2 (б). Для варианта №1 для структуры PTV50 наблюдаются разрывы 100% изодозы для поглощенной СД = 50 Гр, которая также заходит на область околоушной железы, что не является благоприятным результатом. В варианте №2 благодаря дополнению функции оптимизации «Target EUD» к «Target Penalty» для структуры PTV50 разрывы 100% изодозы (СД = 50 Гр) сократились, что позволило улучшить гомогенность распределения поглощенной дозы, соответствующей величины. Это также позволило обеспечить снижение лучевой нагрузки на область околоушной железы слева, учитывая, что набор функций оптимизации для данного критического органа не менялся относительно варианта №1.

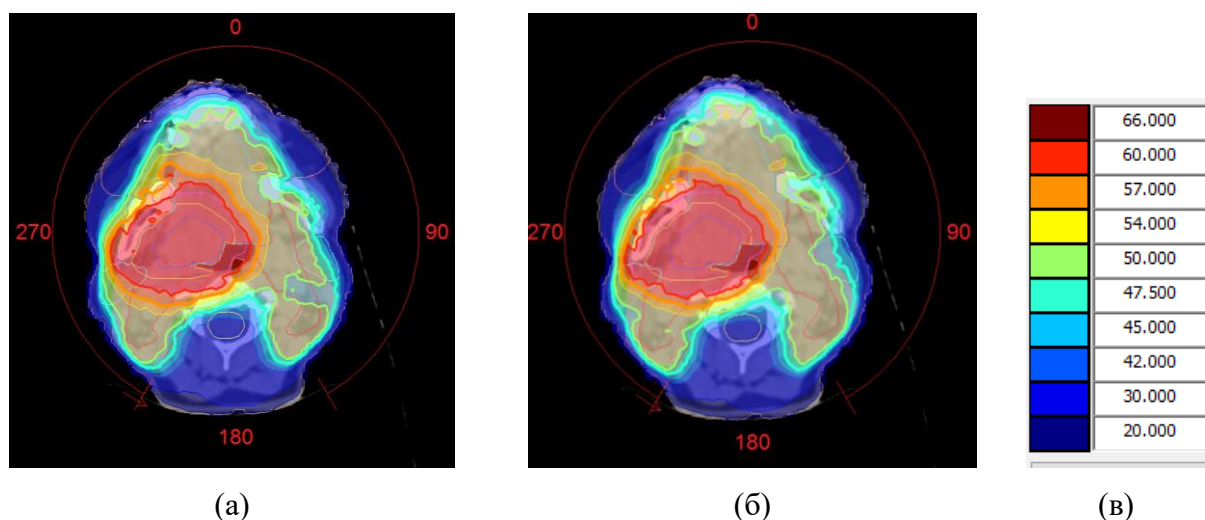


Рисунок 5.2 – Распределение поглощенной дозы в аксиальной проекции на центральном уровне структуры GTV для комбинаций функций оптимизации вариантов №1 (а) и №2 (б), цветовое обозначение абсолютного значения поглощенных доз (в)

Выходные данные расчёта планов облучения VMAT-SIB были получены из набора ГДО для пяти вариантов комбинаций функций оптимизации, которые представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Выходные параметры всех дозиметрических планов VMAT-SIB для двух мишеней в ОГШ, полученные по результатам расчета для различных комбинаций функций оптимизации при одинаковых параметрах ЛУЭ

Параметр	№1	№2	№3	№4	№5
Степень модуляции	2,2	2,5	< 2,5-3	< 2,5-3	< 2,5-3
ME	783,72	780,81	775,1	844	783,9
Время облучения, с	269,35	250	267,1	257,3	262,7
Число контрольных точек	311	271	293	302	290
Эффективность расчета ME, %	64	71	68	76	78
Макс. поглощенная доза, Гр	65,9	66,122	66,54	66,17	65,3
CI	1,0	1,0	1,0	1,0	0,98
HI	0,077	0,064	0,068	0,066	0,110

Из таблицы 5.2 видно, что дозиметрические выходные данные для всех 5 вариантов практически сопоставимы.

На рисунке 5.3 приведены результаты анализа ГДО при поиске оптимальных наборов и значений параметров функций оптимизации при одновременном облучении двух мишеней разными по величине поглощенными СД, которые были получены для вариантов комбинаций функций оптимизации №1-№5 (номера подписаны в соответствующих столбиках).

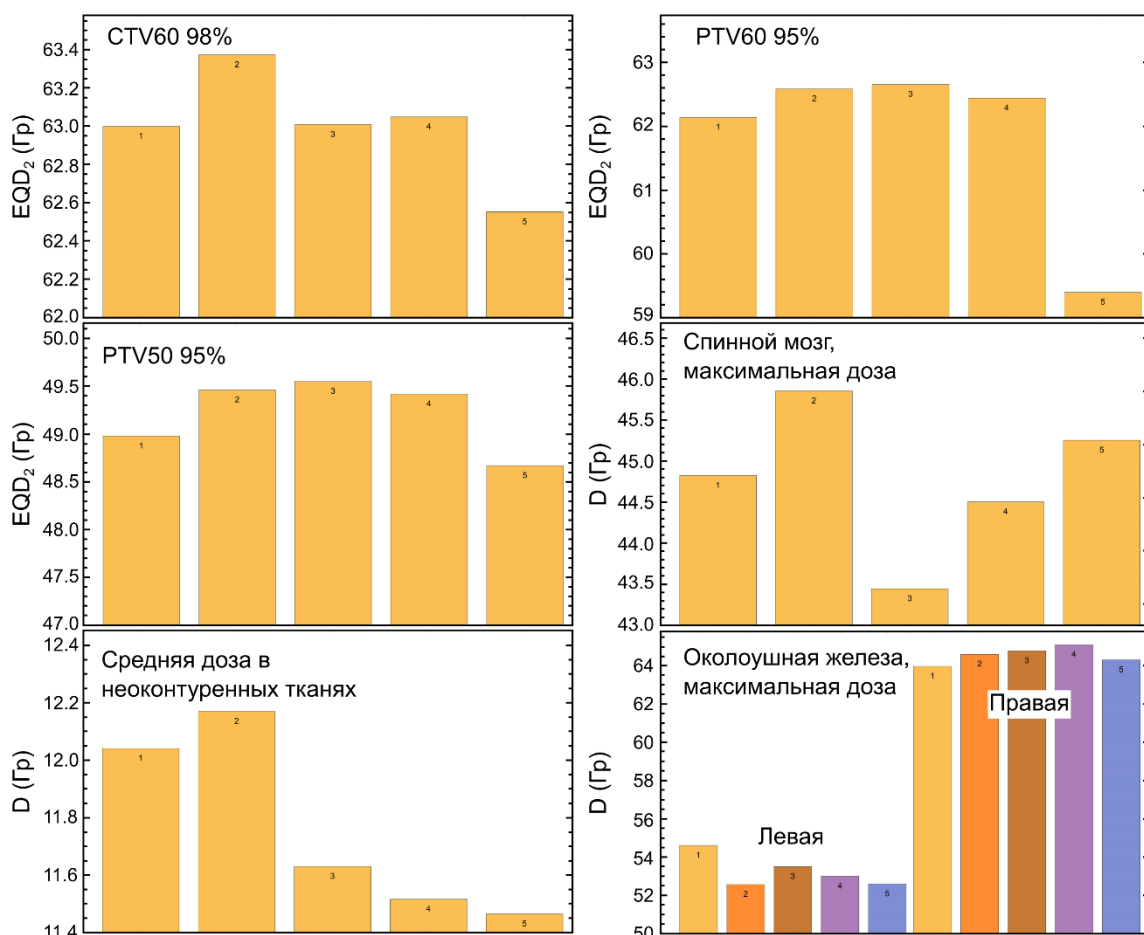


Рисунок 5.3 – Результаты анализа ГДО рассчитанных планов VMAT-SIB при поиске оптимальных наборов и значений параметров функций оптимизации при одновременном облучении двух мишеней разными по величине поглощенными СД на примере опухоли органов ОГШ

Из рисунка 5.3 можно видеть, что все разработанные дозиметрические планы VMAT-SIB удовлетворяют условиям назначения курса ЛТ. Однако, следует выделить ряд особенностей:

- В варианте №2, благодаря дополнению функции оптимизации «Target EUD» к «Target Penalty» для структуры PTV50, разрывы 100% изодозы (СД = 50 Гр) сократились, что позволило улучшить гомогенность распределения поглощенной дозы по объему соответствующей структуры.
- С помощью двойного использования функции «Quadratic Overdose» для структуры PTV50 в варианте №3 существенно снизились лучевые нагрузки на спинной мозг и неоконтурные здоровые ткани, при этом незначительно ухудшилось покрытие объема мишени PTV50 относительно варианта №2.

- Дополнение функции оптимизации «Serial» к «Parallel» для критических органов Parotid gland R/L в варианте №4 не дало значительного снижения лучевой нагрузки при сопоставимых уровнях покрытия объемов мишеней относительно варианта №3. При этом лучевая нагрузка на спинной мозг была увеличена, а на неоконтуренные здоровые ткани в целом снижена относительно варианта №3.
- Добавление функции оптимизации «Target Penalty» к «Target EUD для структур CTV60 и PTV60 в варианте №5 позволило снизить уровни «горячих пятен» и улучшить гомогенность. Также значительно снизилась лучевая нагрузка на неоконтуренные здоровые ткани, однако, лучевая нагрузка на спинной мозг увеличилась относительно вариантов №3,4.

Исходя из полученных результатов по подбору оптимального количества и комбинаций функций оптимизации, и значений их параметров для облучения двух и более мишеней, наиболее оптимальным вариантом шаблона оказался вариант №3, поскольку он позволяет сбалансировать максимально возможный высокий показатель по покрытию объемов мишеней терапевтической поглощенной СД с максимально возможным снижением лучевой нагрузки на критические органы и здоровые ткани. Таким образом, в дальнейшем исследовании использовался набор функций оптимизации по варианту №3.

5.1.2 Определение параметров ЛУЭ «Elekta Synergy»

Для исследования оптимальных параметров работы ЛУЭ при одновременном облучении двух мишеней разными по величине поглощенными дозами использовался набор функций оптимизации варианта №3 (раздел 5.1.1) [327]. Параметры работы ЛУЭ дозиметрического плана VMAT-SIB были следующие:

1. Одна полная дуга на 360° , угол коллиматора и стола 0° , инкремент 25° ;
2. Одна полная дуга на 360° с двумя поворотами на дугу, угол коллиматора и стола 0° , инкремент 25° ;
3. Одна дуга с длиной 300° (начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке) с двумя поворотами на дугу, угол коллиматора и стола 0° , инкремент 25° ;
4. Две полные дуги на 360° (взаимобратные), угол коллиматора и стола 0° , инкремент 25° ;
5. Одна дуга на 300° (начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке) с тремя поворотами на дугу, угол коллиматора и стола 0° , инкремент 25° ;
6. Две дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с двумя поворотами на каждую дугу, угол коллиматора и стола 0° , инкремент 25° ;

7. Две дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с двумя поворотами на каждую дугу, угол стола 0° , угол коллиматора для первой дуги 45° и для второй 0° , инкремент 25° ;
8. Две дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с двумя поворотами на каждую дугу, угол стола 0° , угол коллиматора для первой дуги 45° и для второй 315° , инкремент 25° ;
9. Две дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с двумя поворотами на каждую дугу, угол стола 0° , угол коллиматора для первой дуги 45° и для второй 315° , инкремент 20° ;
10. Две дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с двумя поворотами на каждую дугу, угол стола для первой дуги 10° и для второй 350° , угол коллиматора для первой дуги 45° и для второй 315° , инкремент 30° ;
11. Две дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с двумя поворотами на каждую дугу, угол стола для первой дуги 10° и для второй 350° , угол коллиматора для первой дуги 45° и для второй 315° , инкремент 25° ;
12. Две дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелке, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с двумя поворотами на каждую дугу, угол стола для первой дуги 10° и для второй 350° , угол коллиматора для первой дуги 45° и для второй 315° , инкремент 20° .

Результатами проведенных расчетов в СДП «Мопасо» был набор дифференциальных и кумулятивных ГДО. Анализ ГДО был проведен в программной среде «Wolfram Mathematica».

Все разработанные дозиметрические планы VMAT-SIB проходили дозиметрическую проверку с использованием цилиндрического дозиметрического фантома «ArcCHECK» при критериях гамма-индекса $\gamma(3\%, 2 \text{ мм}, \text{ГН}, \text{ТН } 10\%)$.

В таблице 5.3 представлены выходные данные дозиметрических планов VMAT-SIB для облучения двух мишеней в ОГШ в зависимости от различных параметров ЛУЭ.

Таблица 5.3 – Выходные данные дозиметрических планов VMAT-SIB для облучения двух мишеней в ОГШ в зависимости от различных параметров ЛУЭ

№ плана	ME	Время подведения поглощенной РД, сек	Количество контрольных точек	Макс. поглощенная доза, Гр	Гамма индекс 2D	Гамма индекс 3D	CI	HI
1	534,8	105,36	116	67,928	94,1	92,6	1,0	0,092
2	520,8	150,22	163	67,456	95,7	93,2	1,0	0,085
3	584,5	130,2	169	67,898	97,8	91,2	1,0	0,085

4	671,5	195,47	215	67,918	98,9	96,3	1,0	0,074
5	627,5	178,75	201	67,115	97,8	95,0	1,0	0,077
6	670,9	280,39	226	68,831	99,8	97,1	1,0	0,089
7	688,8	284,29	233	66,78	98,4	96,3	1,0	0,077
8	750,5	292,66	243	67,25	97	95,4	1,0	0,076
9	780,8	249,94	271	67	98	95,7	1,0	0,064
10	745,9	245,84	252	67,958	97,5	94,1	1,0	0,043
11	707,6	232,96	248	66,794	97,9	97,5	1,0	0,078
12	781,7	237,1	250	66,943	97,1	94,4	1,0	0,074

В результате проведенного численного расчёта дозиметрических планов VMAT-SIB в СДП «Мопасо» были получены наборы ГДО для двенадцати вариантов при различном сочетании значений параметров ЛУЭ, результаты представлены на рисунке 5.4. Для данного рисунка использовались такие же характеристики, как и для анализа результатов дозиметрического планирования VMAT-SIB на предыдущем этапе.

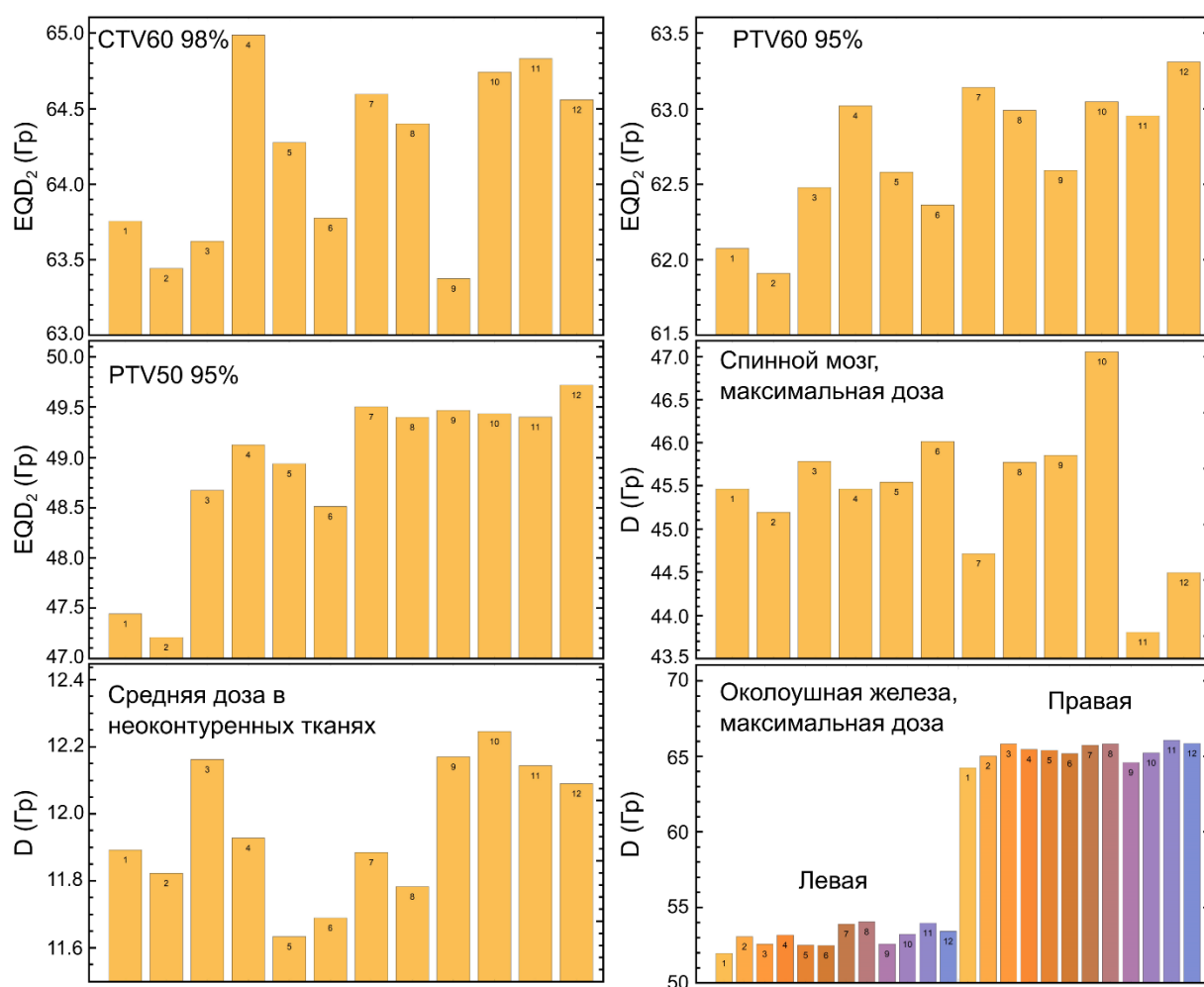


Рисунок 5.4 – Результаты анализа ГДО рассчитанных дозиметрических планов VMAT-SIB при одновременном облучении двух мишеней разными по величине поглощенными СД в зависимости от разного набора значений параметров ЛУЭ

Из рисунка 5.4 можно видеть, что все разработанные дозиметрические планы позволяют подвести поглощенную СД к объемам мишеней удовлетворяя цели ЛТ.

Анализ полученных данных показал, что:

- одна полная дуга с двумя поворотами имеет преимущество перед одной полной дугой с одним поворотом с точки зрения снижения лучевой нагрузки на критические органы, которые располагаются между объемами облучения (при сравнении вариантов №1 и №2), однако одновременно может ухудшиться покрытие объемов мишеней поглощенными СД;
- две полные дуги с одним поворотом дают улучшенные результаты по показателю покрытия объемов мишеней поглощенными СД относительно одной дуги, полной или частичной, при сопоставимых уровнях лучевых нагрузок на критические органы (при сравнении варианта №4 с вариантами №1 и №2);
- увеличение числа поворотов дуги позволяет существенно снизить лучевые нагрузки на здоровые ткани, как показал пример №5;
- увеличение величины инкремента до 30° и выше приводит к увеличению лучевой нагрузки на критические органы (вариант №10);
- использование двух частичных дуг с двумя поворотами на каждую, поворот коллиматора и стола (хотя бы для одной дуги) позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на критические органы, находящиеся между областями облучения, при этом уровень покрытия объемов мишеней поглощенными РД остается на приемлемом уровне, удовлетворяющим терапевтическим условиям курса ЛТ, как показано на наборах параметров ЛУЭ для вариантов №11-12;

Оптимальным набором параметров ЛУЭ в рамках данной главы, принят вариант №11, т.к. как дает самый низкий уровень лучевой нагрузки на критический орган, как спиной мозг, при максимально возможном покрытии объемов мишеней поглощенными СД.

5.2 Моделирование радиобиологических критериев при одновременном облучении двойных мишеней разными по величине поглощенными дозами

В клинической практике к двойным мишеням можно отнести случаи, требующие облучения как самой опухоли, так и прилегающих лимфатических узлов. В этом случае каждая из мишеней должна быть облучена определенной по величине поглощенной СД, которая принята за терапевтическую. Две мишени можно облучать по одной (SEQ), начиная с мишени большого объема, включающая опухоль и ткани для профилактического лечения, последовательно переходя к мишени меньшего объема (сама опухоль) и, соответственно, к

большей величине, назначенной поглощенной СД, при этом количество сеансов облучения для каждого объема облучения разный. Или обеспечить одновременное подведение разных по величине поглощенных СД к обеим мишеням (SIB) за равное количество фракций.

Последовательное облучение двух единичных мишеней по методике SEQ требует большей продолжительности лечения, что является критически важным для опухолей, имеющих высокую пролиферативную активность, таких как опухоли ОГШ и гинекологические опухоли.

В текущем разделе приведены результаты исследования зависимости значений *EUD* и радиобиологических критериев *TCP/NTCP* от поглощенной СД и РД, общей продолжительности лечения на примере опухолей ОГШ с использованием радиобиологических параметров, приведенных в Главе 3, и рака шейки матки (РШМ). Для проведения расчётов в СДП «Мопасо» использовались шаблоны для единичных мишеней, приведенные в Главе 4, а для двойных мишеней шаблоны, приведенные в настоящей главе, в разделе 5.1.

5.2.1 Одновременное облучение двух мишеней в органах области головы и шеи

На первом этапе на примере анатомических данных четырех пациентов с раком корня языка была показана принципиальная возможность одновременного облучения двух мишеней ОГШ разными по величине поглощенными СД в широком диапазоне соотношения значений поглощенных СД между этими мишенями. Поглощенная СД для первой мишени составляла 70 Гр, а для второй мишени менялась от 50 до 66 Гр в зависимости от стадии ЗНО. При этом ключевая задача заключалась в снижении продолжительности облучения для компенсации скорости пролиферации.

Томографические данные четырёх пациентов с диагнозом «рак корня языка» были получены на рентгеновском компьютерном томографе «Toshiba Aquilion LB» с толщиной среза 3 мм. Имобилизация пациента выполнялась с помощью термопластических масок и подголовников. Оконтуривание выполнялось с выделением первой мишени PTV_1 – первичная опухоль, и второй мишени PTV_2 – шейные лимфоузлы. Данные о стадиях развития опухоли и клинических объемах мишеней приведены в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Данные о стадиях развития опухоли и о клинических объемах мишеней ОГШ при раке корня языка

Пациент	Возраст	Стадия	$V_{PTV1}/CTV1$ (см ³)	$V_{PTV2}/CTV2$ (см ³)	Предписанная доза (Гр) PTV_1/PTV_2
1	72	T ₃ N ₂ M ₀	134,28/63,95	627,83/231,58	70/66
2	69	T ₂ N ₀ M ₀	82,76/50,12	302,174/96,89	70/50
3	71	T ₃ N ₀ M ₀	157,31/82,84	543,97/173,5	70/54
4	73	T ₂ N ₀ M ₀	171,42/118,04	527,69/210,23	70/50

Для всех пациентов были составлены требования к разрабатываемым дозиметрическим планам облучения, которые представлены в таблице 5.5. Толерантные уровни лучевых нагрузок для ствола головного и спинного мозга (как наиболее значимые критические органы) пересчитаны относительно ограничений при стандартном режиме фракционирования с величиной поглощенной РД = 2 Гр на основе ЛКМ в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 2$ Гр [26,310,328].

Таблица 5.5 – Допустимые лучевые нагрузки для критических органов ОГШ в зависимости от величины поглощенной СД/РД и режима фракционирования

Пациент	Доза (Гр) PTV_1/PTV_2	Количество фракций	Допустимая лучевая нагрузка на ствол головного мозга, (Гр)	Допустимая лучевая нагрузка на спинной мозг, (Гр)
1	70/66	33	$D_{\text{макс}} \leq 52,4$ Гр;	$D_{\text{макс}} \leq 43,7$ Гр;
2	70/50	30	$D_{\text{макс}} \leq 49,8$ Гр;	$D_{\text{макс}} \leq 41,5$ Гр;
3	70/54	27	$D_{\text{макс}} \leq 46,95$ Гр;	$D_{\text{макс}} \leq 39,13$ Гр;
4	70/50	25	$D_{\text{макс}} \leq 45$ Гр;	$D_{\text{макс}} \leq 37,5$ Гр;

Для каждого дозиметрического плана VMAT-SIB использовался шаблон комбинаций функций оптимизации варианта №3 (раздел 5.1.1) для анатомических структур и набор параметров ЛУЭ по шаблону варианта №11 (раздела 5.1.2).

На рисунке 5.5 приведен пример рассчитанного распределения поглощенной дозы.

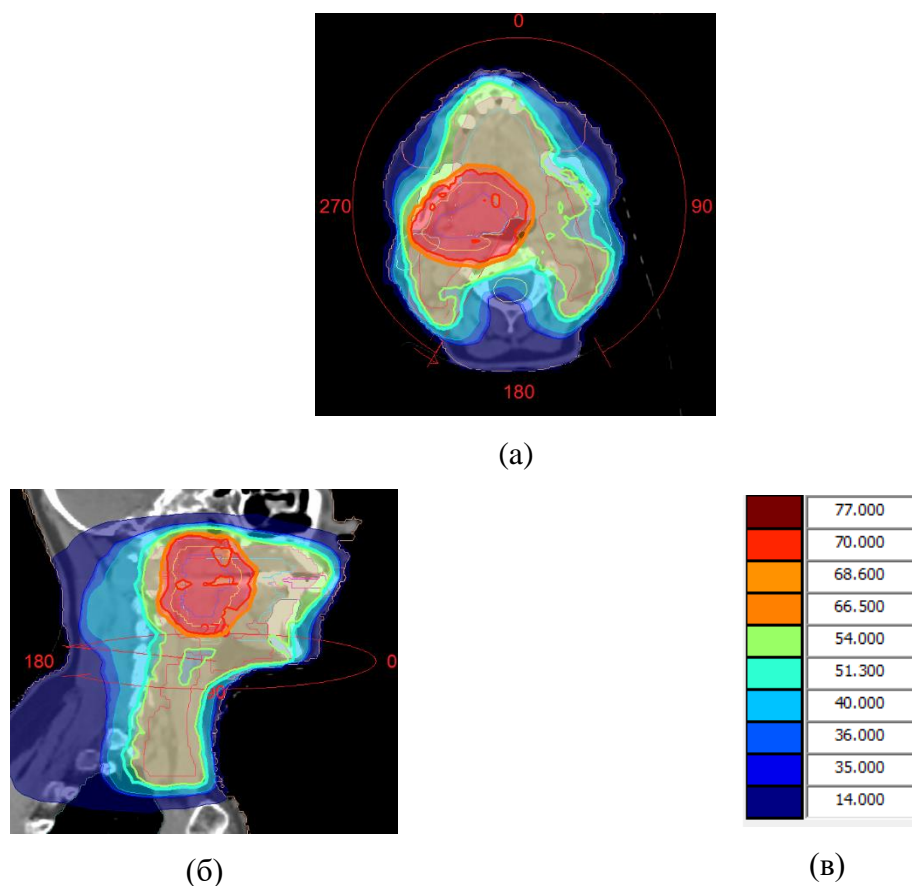


Рисунок 5.5 – Пример распределения поглощенных СД для рассчитанного плана облучения по методике VMAT-SIB при раке корня языка

Все дозиметрические планы VMAT-SIB проходили дозиметрическую проверку до начала лечения на ЛУЭ с помощью дозиметрического фантома «ArcCHECK» и программного обеспечения «3DVH». Проверка разработанных планов лечения проходила на основе гамма-индекса $\gamma(2\%, 2 \text{ мм, ЛН, } TH 20\%)$.

В таблице 5.6 представлены результаты анализа полученных распределений поглощенной дозы для каждого плана облучения, также результаты проверки.

Таблица 5.6 – Результаты статистического распределения полуцеленной дозы и проверки плана облучения

Пациент	Структура	% объема	% от предписанной дозы	$\gamma(2\%, 2 \text{ мм, ЛН})$
1	PTV1	95	98,2	96,8%
	PTV2	95	98,3	
	Спинальный мозг	–	$D_{\text{макс}} \leq 42,04 \text{ Гр}$	
	Ствол гол. мозга	–	$D_{\text{макс}} \leq 18,4 \text{ Гр}$	
2	PTV1	95	99	95,1%
	PTV2	95	100	
	Спинальный мозг	–	$D_{\text{макс}} \leq 41,24 \text{ Гр}$	
	Ствол гол. мозга	–	$D_{\text{макс}} \leq 35,7 \text{ Гр}$	

3	PTV1	95	98	96,5%
	PTV2	95	95,3	
	Спинальный мозг	–	$D_{\text{макс}} \leq 41,39 \text{ Гр}$	
	Ствол гол. мозга	–	$D_{\text{макс}} \leq 31,6 \text{ Гр}$	
4	PTV1	95	98,3	95,6%
	PTV2	95	98,7	
	Спинальный мозг	–	$D_{\text{макс}} \leq 39,74 \text{ Гр}$	
	Ствол гол. мозга	–	$D_{\text{макс}} \leq 26,66 \text{ Гр}$	

На рисунке 5.6 приведены полученные дифференциальные ГДО. Из рисунка 5.6 можно увидеть, что среднее значение поглощенной дозы в мишени PTV_1 превышает плановое значение поглощенной СД = 70 Гр до 120%, однако не является критичным для мишени.

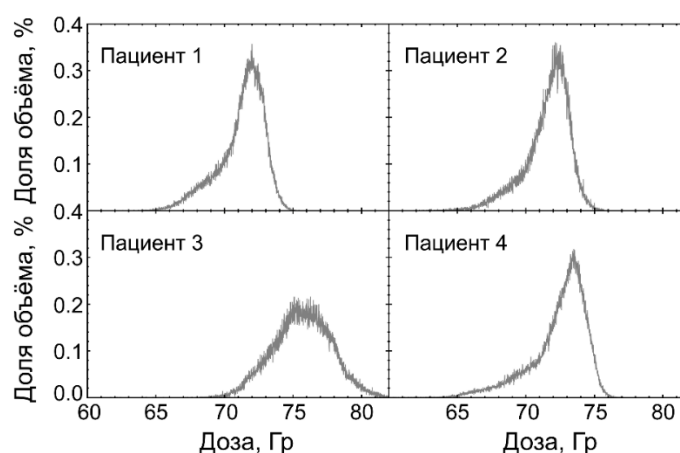


Рис. 5.6 – Дифференциальные ГДО для планов облучения рака корня языка

В таблице 5.7 приведены значения радиобиологического критерия TSP для четырех рассматриваемых случаев с поглощенной СД = 70 Гр при облучении за 35 фракций (стандартная клиническая практика последовательного облучения) и за уменьшенное число фракций при одновременном подведении разных по величине поглощенных СД. Для ускоренного облучения количество фракций снижалось до тех пор, пока не превышались толерантные уровни лучевых нагрузок для критических органов.

Таблица 5.7 – Значения TSP для четырех рассматриваемых пациентов в зависимости от количества фракций

Пациент	TSP (количество фракций), %	TSP (35 фракций), %
1	94,1 (33)	86,3 (35)
2	99,5 (30)	88,8 (35)
3	99,9 (27)	98,8 (35)
4	99,9 (25)	92,2 (35)

Из таблицы 5.7 следует, что рассчитанные значения радиобиологического критерия *TSP* для случая одновременного подведения разных по величине поглощенных СД и РД на разные объемы мишеней выше, чем при использовании стандартного подхода с последовательным подведением. Это достигается за счет сокращения общего времени облучения.

На втором этапе исследования было проведено детальное сравнение одновременного облучения двойных мишеней ОГШ разными по величине поглощенными СД и последовательного облучения единичных мишеней с использованием набора анатомических данных 11 пациентов с близкими параметрами мишеней. Томографические данные пациентов с местно-распространёнными опухолями ОГШ, были получены с помощью КТ «Toshiba Aquilion LB» при толщине среза 3 мм. Иммобилизация выполнялась с помощью термопластических масок. Для планирования лечения были выделены две мишени: PTV_{tum} включал CTV_{tum} и отступ 5 мм, PTV_{lym} – включал CTV_{tum} , CTV_{lym} и отступ 5-7 мм. Средние объемы структур составили $PTV_{tum} = 235 \pm 219 \text{ см}^3$ (медиана $PTV_{tum} = 178 \text{ см}^3$), а $PTV_{lym} = 475 \pm 153 \text{ см}^3$ (медиана $PTV_{lym} = 476 \text{ см}^3$).

Для каждого пациента были разработаны дозиметрические планы облучения по двум методикам. При последовательном облучении двух единичных мишеней (SEQ): на первом этапе на обе мишени PTV_{lym} и PTV_{tum} планировалось подведение поглощенной СД = 50 Гр за 25 фракций, а на втором этапе – дополнительная поглощенная СД = 20 Гр за 10 фракций на мишень PTV_{tum} . Поглощенная СД на мишень PTV_{tum} назначалась 70 Гр. Общее время лечения составляло – 49 дней (35 фракций). Второй вариант облучения предполагал одновременное облучение обеих мишеней разными по величине поглощенными СД (SIB). Поглощенная СД для мишени PTV_{lym} составила 50 Гр (2 Гр за фракцию), а для PTV_{tum} – 70 Гр (2,8 Гр за фракцию) при общем времени лечения 35 дней (25 фракций).

Цель дозиметрического планирования лечения заключалась в том, чтобы подвести не менее 95% от поглощенной СД к не менее 95% доли объема PTV и 98%D – 98%V для объема CTV , при этом предел максимально допустимой поглощенной дозы составлял не более 110% от поглощенной СД для не более чем 2% доли объема PTV . В качестве приоритетных критических органов были приняты спинной мозг с максимально допустимой эквивалентной дозой $EQD_2 \leq 45$ Гр, ствол головного мозга с максимально допустимой эквивалентной дозой $EQD_2 \leq 54$ Гр и нижняя челюсть с максимально допустимой эквивалентной дозой $EQD_2 \leq 70$ Гр. Соотношение α/β для всех критических органов принято равным $\alpha/\beta = 2$ Гр.

Планы SEQ и SIB создавались на базе шаблона варианта №11 по параметрам ЛУЭ, представленного в разделе 5.1.2. ГДО дозиметрических планов для SEQ-VMAT представлены на рисунке 5.7.

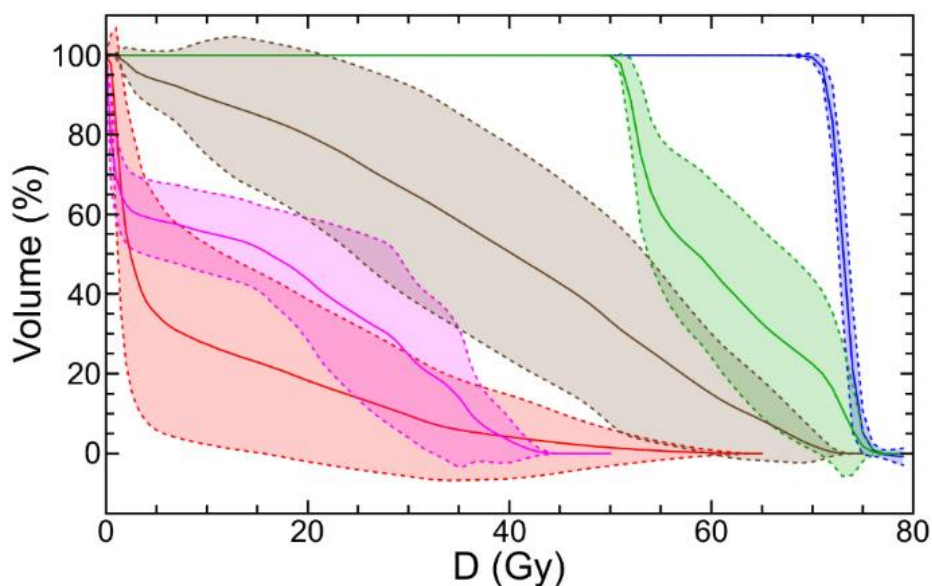


Рисунок 5.7 – Среднее значение ГДО для SEQ-VMAT. CTV_{tum} – синяя кривая, CTV_{lym} – зеленая кривая, ствол головного мозга – красная кривая, спинной мозг – пурпурная кривая, нижняя челюсть – коричневая кривая. Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. Из-за различия данных между собой стандартные отклонения могут выходить за границы 0 и 100%

Результаты дозиметрического планирования SEQ приведены на рисунке 5.4 в виде ГДО, усредненных по всем 11 пациентам для CTV_{tum} (синяя кривая), CTV_{lym} (зеленая кривая), ствола головного мозга (красная кривая), спинного мозга (пурпурная кривая) и нижней челюсти (коричневая кривая). Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. На рисунке 5.8 видно, что разработанные планы близки друг к другу. ГДО для CTV_{lym} и критических органов имеют большие стандартные отклонения в связи разностью анатомических данных пациентов. Тем не менее, облучение всех критических органов находится в установленных пределах.

Результаты дозиметрического планирования SIB показаны на рисунке 5.8.

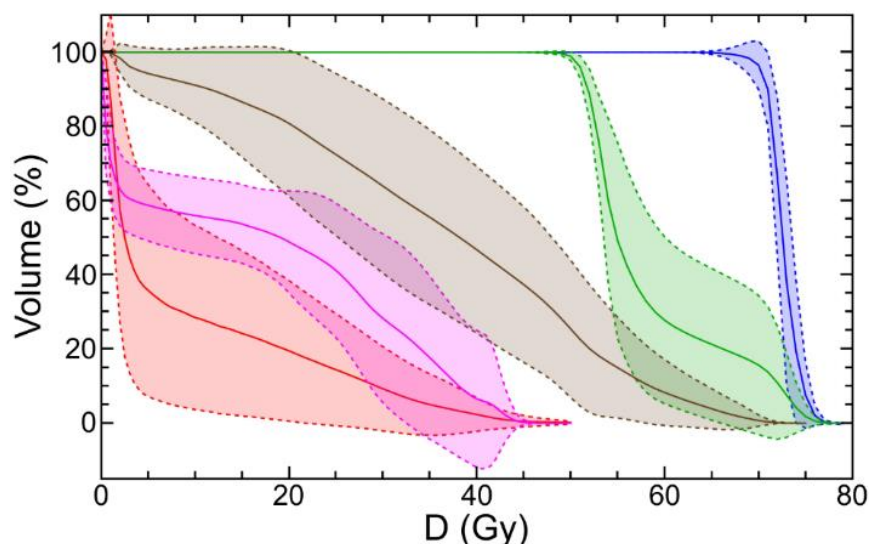


Рисунок 5.8 – Среднее значение ГДО для SIB-VMAT. CTV_{tum} – синяя кривая, CTV_{lym} – зеленая кривая, ствол мозга – красная кривая, спинной мозг – пурпурная кривая, нижняя челюсть – коричневая кривая. Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. Из-за различия данных между собой стандартные отклонения могут выходить за границы 0 и 100%

Из рисунка 5.8 видно, что разработанные планы достигают схожих показателей облучения объемов мишеней, но значение неопределенности больше, чем в случае SEQ. ГДО для CTV_{lym} и критических органов демонстрируют большее значение стандартного отклонения из-за различия анатомических данных пациентов. Облучение всех критических органов не превысило пределы допустимых лучевых нагрузок. Облучение ствола головного мозга в случае SIB меньше, чем в случае SEQ.

Результаты анализа дозовых распределений для одновременного и последовательного облучения для всех пациентов приведены в таблице 5.8. Значения TCP для режимов SIB и SEQ зависят как от качества покрытия поглощенной СД, так и от режима фракционирования и общего времени лечения. Изменение фракционирования в расчетах выражено через изменение параметра TCD_{50} . Разное качество покрытия поглощенной СД выражается через разные значения критерия EUD .

Таблица 5.8 – Значения EUD и TCP для режимов SEQ и SIB при облучении опухолей органов ОГШ²³

Пациент №	SIB				SEQ		
	EQD ₂₉₈	EUD	TCP _{35%}	TCP _{25%}	EQD ₂₉₈	EUD	TCP _{35%}
1	74,7	75,8	96,4	100	71,0	74,4	78,1
2	74,8	76,3	97,2	100	71,7	73,0	83,5

²³ Значения EQD_2 и EUD показаны в Гр, столбец TCP_{35} показывает значения TCP при $TCD_{50} = 70,26$ Гр (35 фракций), TCP_{25} показывает значения $TCD_{50} = 61,7$ Гр (25 фракций).

3	74,6	75,1	94,6	100	71,2	72,6	80,5
4	73,0	73,9	90,1	100	70,8	71,9	72,8
5	73,4	74,1	90,9	100	71,3	72,4	78,4
6	72,7	72,0	73,8	100	71,0	69,9	44,1
7	73,2	73,0	83,6	100	70,8	72,0	74,5
8	73,3	75,0	94,2	100	71,7	72,4	78,5
9	67,8	59,2	0	14,6	69,3	59,0	0
10	74,2	75,2	95,0	100	70,7	72,0	73,9
11	73,2	74,0	90,5	100	72,4	73,7	88,8

Из таблицы 5.8 видно, что значения TCP для всех пациентов, кроме одного, при облучении SIB близки к 100% благодаря короткой общей продолжительности лечения (25 фракций) и высоким значениям EUD . Значения TCP для SEQ варьируются от 44,1% до 88,8%.

В случае пациента №9 ожидаемое значение TCP равно нулю для SEQ и 14,6% для SIB. Другими словами, значения радиобиологического критерия TCP показывают, что имеется большая вероятность неудачи при использовании этих планов. Причиной таких неблагоприятных значений TCP для случая SIB является недостаточный уровень покрытия поглощённой СД объема мишени CTV_{tum} , который был на уровне чуть лучше 95%D – 95%V. В случае SEQ для CTV_{tum} было 98%D – 99%V, но этого оказалось недостаточно из-за значительной продолжительности общего времени лечения.

На рисунке 5.9 для сравнения показаны ГДО, рассчитанные для пациента №9, пациента №6 и пациента №10. В случае пациента № 10, ожидаемые значения радиобиологического критерия TCP достаточно велики. Для пациента №6 значения TCP ниже ожидаемых средних показателей в таблице 5.8.

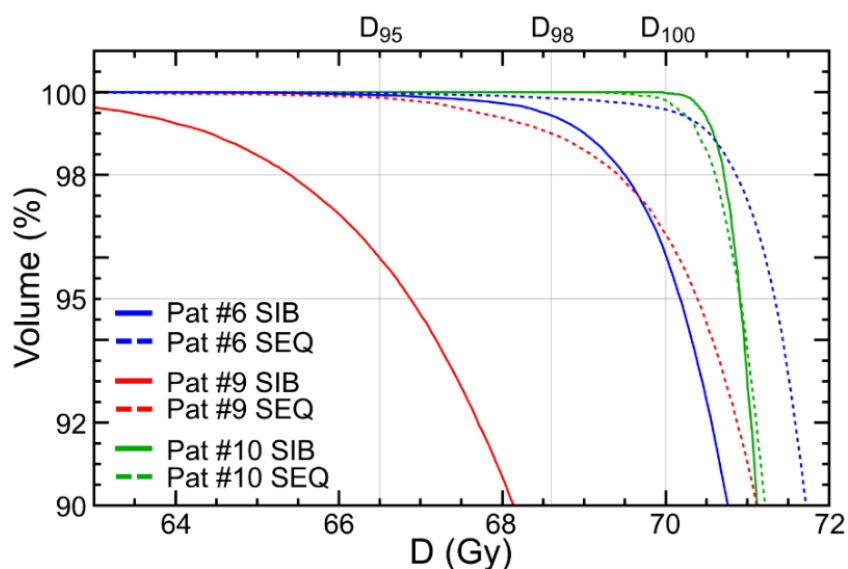


Рисунок 5.9 – Расчет ГДО для пациентов № 6 (синие кривые), № 9 (красные кривые), № 10 (зеленые кривые) для SIB-VMAT (сплошные кривые) и SEQ-VMAT (пунктирные кривые)

Из рисунка 5.9 можно сделать вывод, что даже небольшой объем мишени, облученный меньшими поглощенными СД, приводит к значительному снижению значения EUD из-за высокого значения TCD_{50} . С математической точки зрения такое существенное влияние областей недооблучения на величину EUD определяется значением параметра $a = -110$. Следует отметить, что детальных клинических исследований по оценке величины данного параметра не проводилось, поэтому нами использовано значение, которое можно считать «оценкой сверху».

Наличие относительно небольших вариаций уровня покрытия объема мишеней поглощенной СД, приводящих к существенному изменению ожидаемых значений радиобиологического критерия TSP , вызвано значениями радиобиологических параметров опухолей ОГШ. Наличие сильных зависимостей отклика от EUD требует проведения клинических экспериментов с анализом отклика каждого пациента в зависимости от индивидуального распределения поглощенных СД и РД, а не от среднего базового значения. Это, по всей видимости объясняет расхождения между результатами различных клинических исследований, представленных в Главе 3.

В целом применение подхода одновременного облучения двух мишеней разными по величине поглощенными СД и РД для локализаций ОГШ обеспечивает более высокие значения радиобиологического критерия TSP , чем последовательное облучение, за счёт существенного снижения общей продолжительности лечения и компенсации скорости пролиферации.

Результаты Масижевского и отдельные результаты клинических исследований показывают, что реакция местно-распространённого рака ОГШ сильно зависит от величины поглощенной СД и общей продолжительности лечения [283]. Отклонение поглощенной СД в пределах 3% (2 Гр при СД = 70 Гр) может вызвать существенное неожиданное снижение эффективности лечения. Такие небольшие изменения могут появиться во время дозиметрического планирования лечения и/или подведения поглощенной дозы. Представленные результаты дозиметрического планирования облучения продемонстрировали этот факт. В случае SEQ-VMAT предписанное значение поглощенной СД = 70 Гр привело к среднему показателю CTV $D_{98} = 71,0$ Гр. В случае SIB-VMAT уровень покрытия составил $D_{98} = 73,2$ Гр. О такой же ситуации сообщал Чао (средняя поглощенная доза $72,64 \pm 4,83$ Гр, в то время как поглощенная СД = 70 Гр) [277]. По нашему мнению, неопределенности в пределах нескольких процентов для пациентов в экспериментальных группах разных исследований могут быть причиной существенных различий в представленных результатах. Результаты нашего исследования для пациентов № 6 и 9 показали низкие ожидаемые значения *TSP*, несмотря на хорошие результаты охвата поглощенной дозой объемов мишеней, полученные в среднем для всех 11 пациентов. Для этих пациентов лечение может быть неэффективно.

Анализ причин рецидивов заболевания при ЗНО ОГШ после спиральной томотерапии проводил Фарраг с соавторами [329]. Авторы проанализировали лечение 63 пациентов и 13 случаев прогрессирования заболевания после терапии. В десяти случаях продолженный рост опухоли наблюдался в пределах объема облучения. На наш взгляд, этот факт показывает важность анализа плана лечения каждого пациента с использованием как рассчитанных, так и проверенных ГДО.

Для повышения качества лечения местно-распространённого ЗНО ОГШ необходимо небольшое увеличение поглощенной СД и сокращение общего времени лечения. Выбор оптимального способа подведения поглощенной дозы может включать SIB-VMAT, SEQ-VMAT или смешанную схему, когда при SIB-VMAT следует увеличение поглощенной РД. При планировании лечения для охвата объема CTV следует использовать предписание не ниже $V_{98} = 98\%$.

5.2.2 Одновременное облучение двух мишеней в органах малого таза

Актуальность отдельного рассмотрения двойных мишеней малого таза (гинекологических опухолей, РШМ) вызвана распространенностью этой проблемы в клинической практике. Стандартной стратегией лечения РШМ является проведение

последовательного облучения единичных мишеней (опухоли и лимфоузлов, и далее только опухоли) с использованием на первом этапе ДЛТ, а на втором этапе – контактной ЛТ (КЛТ), в частности внутрисполостной в сочетании с внутритканевой ЛТ (ВЛТ) [330–333]. Значения эквивалентных СД EQD_2 , доставляемые в опухоль за 7 недель, достигают 90 Гр [45,334–339]. РШМ относится к быстро пролиферирующим типам опухолей (плоскоклеточный рак). Увеличение общей продолжительности лечения на одну неделю требует увеличения поглощенной СД на величину 5 Гр [334]. Каждый сэкономленный день лечения позволяет снизить величину поглощенной СД на 0,5 Гр [340]. При невозможности проведения КЛТ (ВЛТ) на втором этапе, в виде исключения, возможна замена на ДЛТ [341].

Несмотря на то, что сочетанная ЛТ (СЛТ), включающая ДЛТ и КЛТ (ВЛТ), является «золотым стандартом», существует группа пациенток с местнораспространенным РШМ, которые не могут пройти курс КЛТ (ВЛТ) по медицинским, религиозным или этическим причинам [341]. Проведение курса ЛТ на базе только ДЛТ может быть единственным вариантом лечения для таких пациенток. Чо и Чун исследовали тенденции и спорные вопросы в современном лечении РШМ [341]. В части ЛТ они отметили, что «брахитерапия (КЛТ) является неотъемлемой частью лечения РШМ. Однако существуют альтернативные варианты, включая SBRT/SABR или SIB в исключительных случаях» при лечении опухолей области гинекологии [127,129,341–350].

Предположим, для примера, что для планируемого объема облучения непораженных лимфоузлов малого таза (PTV) подводится величина поглощенной РД = 1,8 Гр, и, одновременно, планируемая область облучения с учетом объема шейки матки (PTV₂) облучается более высокой поглощенной РД, например, 3,1 Гр за фракцию. Таким образом, за 25 фракций поглощенная СД для PTV и PTV₂ составляет 45 и 77,5 Гр, соответственно. При этом для PTV₂ эквивалентная доза EQD_2 будет равна $EQD_2 = 84,6$ Гр при $\alpha/\beta = 10$ Гр. Возможности реализации и эффективность такого подхода на первом этапе СЛТ рассматривались в работах [129,351,352]. Различные варианты режимов фракционирования для РШМ представлены в Таблице 16 (Приложение 4).

Для проведения сравнительного анализа одновременного облучения двух мишеней различными по величине поглощенными СД (SIB) с последовательным облучением (SEQ) использовались анатомические данные 6 пациенток, которым оказалось невозможно провести КЛТ (ВЛТ). Томографические данные были получены с помощью рентгеновского КТ «Toshiba Aquilion LB» с толщиной среза 3 мм. Для иммобилизации в лечебном положении использовалась рама «Combifix» [353]. Внутренние органы были зафиксированы в соответствии с рекомендациями работы [323].

Томографические данные пациенток получали дважды: перед первым этапом последовательного облучения двух мишеней и перед вторым этапом ДЛТ.

Во время первого этапа ДЛТ были выделены два объема СТВ: СТВ (СТВ_{tumor(1)}) и лимфатических узлов СТВ (СТВ_{lymph(1)}). СТВ включал шейку матки, матку, параметрии, яичники, весь мезоректум, при вовлечении маточно-крестцовой связки, и верхние две трети влагалища. Лимфатические узлы СТВ включали локорегиональные лимфатические узлы. Мишень СТВ на втором этапе (СТВ_{tum(2)}) включала шейку матки, своды влагалища и матку.

На первом этапе SEQ мишень РТВ_{SEQ(1)} включала СТВ_{tumor(1)}, СТВ_{lymph(1)} и дополнительный отступ 10 мм. Средние объемы были равны СТВ_{tumor(1)}=140±95см³ (медиана СТВ_{tumor(1)}=107,2 см³), СТВ_{lymph(1)}=313±49 см³ (медиана СТВ_{lymph(1)}=316 см³) и РТВ_{SEQ(1)}=1580±218 см³ (медиана РТВ_{SEQ(1)}=1562 см³). При втором этапе мишень РТВ_{SEQ(2)} включала СТВ_{tumor(2)} отступ плюс 5 мм. Средний размер был СТВ_{tumor(2)}=45,6±29,7 см³ (медиана СТВ_{tumor(2)}=39,5 см³). В качестве шаблона для дозиметрического плана облучения SEQ использовались результаты раздела 4.2 как для единичной мишени.

Для дозиметрического планирования SIB двойной мишени разными по величине поглощенными СД использовались томографические данные, полученные для первого этапа SEQ. Для SIB было выделено две мишени РТВ: РТВ₁ был таким же, как РТВ_{SEQ(1)}, РТВ₂ объединял СТВ_{tumor(1)} плюс отступ 5 мм, РТВ₂=257±148 см³ (медиана РТВ₂=210 см³). В качестве шаблона для дозиметрического плана облучения SIB использовались результаты раздела 5.1.2 с энергией фотонного пучка 10 МэВ.

Для всех пациенток применялись следующие плановые значения поглощенных СД. На первом этапе SEQ поглощенная СД = 50 Гр, которая подводилась за 25 фракций на мишень РТВ_{SEQ(1)}. На втором этапе SEQ поглощенная СД = 30 Гр, подводилась за 6 фракций на мишень РТВ_{SEQ(2)}. Суммарная эквивалентная доза составила $EQD_2 = 82,5$ Гр.

Для SIB поглощенная СД = 50 Гр, подводилась к мишени РТВ₁, а для мишени РТВ₂ поглощенная СД составила 75 Гр при 25 фракциях с $EQD_2 = 82,5$ Гр, при поглощенной СД = 76,1 Гр за 27 фракций $EQD_2 = 82,4$ Гр и при поглощенной СД = 78 Гр за 30 фракций $EQD_2 = 82,7$ Гр.

Требования по дозиметрическому планированию для SIB заключались в следующем: не менее 95% от поглощенной СД подвести к не менее 95% доли объема СТВ, а для объема РТВ₂ не менее 90%V - 90%D (такое же требование было и для второго этапа SEQ), ограничения по максимальной поглощенной дозе в объеме мишени: не более 110%D-2%V для РТВ и для СТВ_{lymph(1)} не более 115%D - 2%V.

Были выделены критические органы: мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка, тонкий кишечник и головки бедренной кости. В таблице 5.9 представлены основные

ограничения лучевых нагрузок при облучении критических органов малого таза на базе клинических рекомендаций [324,335].

В связи с тем, что значение параметра α/β для гинекологических опухолей равно $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр, не использовался пересчет от схемы фракционирования, указанной в таблице 14 (Приложение Г). Таким образом, используемые ограничения лучевых нагрузок получились чуть более строгими, чем критерии, указанные в [324].

Таблица 5.9 – Ограничения лучевых нагрузок на критические органы при дозиметрическом планировании методик облучения SIB и SEQ для РШМ

Доза EQD_2	Мочевой пузырь	Прямая кишка	Тонкий кишечник
$EQD_2 = 40$ Гр	–	–	V<30%
$EQD_2 = 59$ Гр	–	V<50%	–
$EQD_2 = 64$ Гр	V<50%	V<35%	–
$EQD_2 = 69$ Гр	V<35%	V<25%	–
$EQD_2 = 74$ Гр	V<25%	V<15%	–
$EQD_2 = 79$ Гр	V<15%	–	–
D_{2cc} , Гр	<90 Гр	<75 Гр	<55 Гр

Результаты дозиметрического планирования SEQ показаны на рисунке 5.10. Результаты представлены как среднее значение ГДО для всех шести пациенток для CTV (красная кривая), мочевого пузыря (зеленая кривая) и прямой кишки (синяя кривая). Пунктирными линиями показаны стандартные отклонения. ГДО SEQ-VMAT показаны для первого и второго этапов ДЛТ. Поглощённые СД составили 50 Гр на первом этапе и 30 Гр на втором этапе.

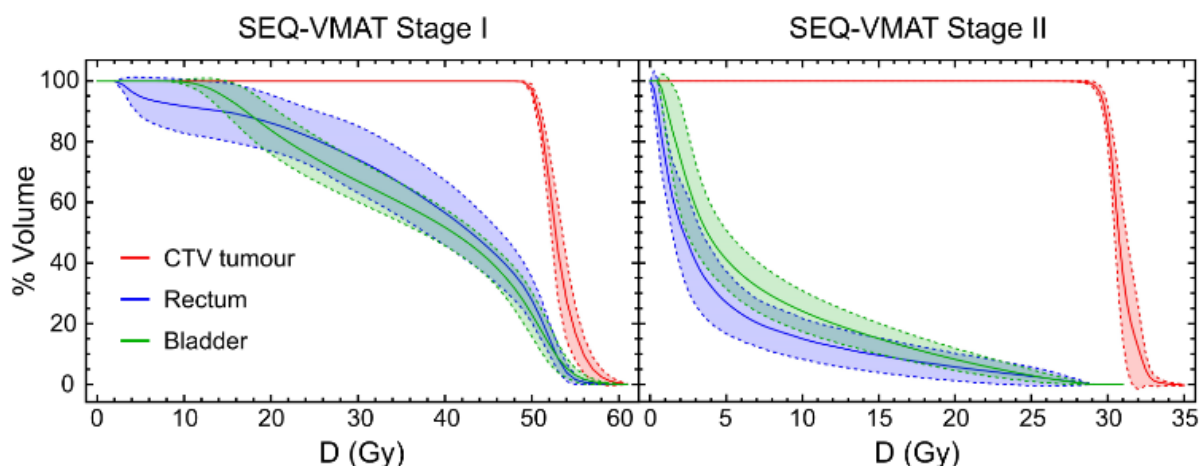


Рисунок 5.10 – ГДО для планов облучения SEQ. Сплошные линии показывают средние значения, пунктирные линии – стандартные отклонения. Красная кривая – CTV мишени, оранжевая кривая – CTV лимфоузлов, зеленая кривая – мочевого пузыря, синяя кривая – прямая кишка. Величина поглощенной СД = 50 Гр для первого этапа (левый рисунок) и 30 Гр для второго этапа (правый рисунок)

Результаты дозиметрического планирования SIB представлены на рисунке 5.11. Результаты представлены как среднее значение ГДО для всех шести пациенток для CTV (красная кривая), CTV лимфоузлов (оранжевая кривая), мочевого пузыря (зеленая кривая) и прямой кишки (синяя кривая). Пунктирными линиями показаны стандартные отклонения. На рисунке 5.11 видно, что разработанные планы близки друг к другу в отношении облучения опухоли и мочевого пузыря. ГДО для прямой кишки имеют большие стандартные отклонения из-за различия анатомических данных пациенток.

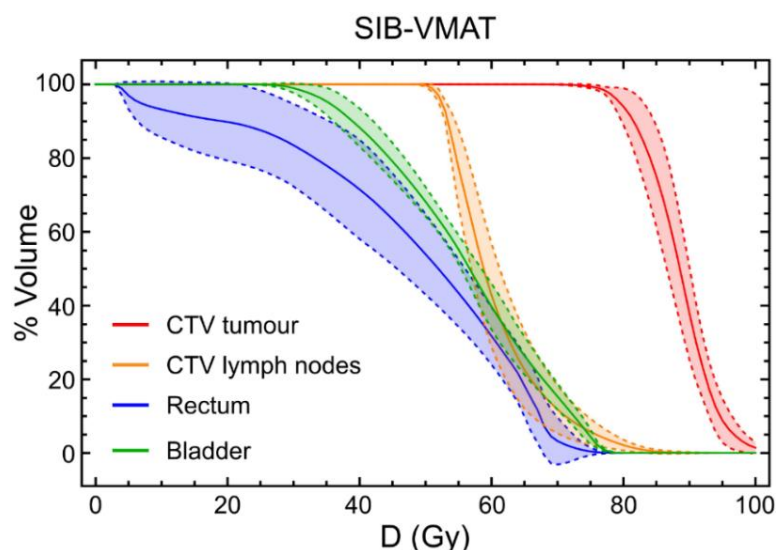


Рисунок 5.11 – ГДО для планов облучения SIB. Сплошные линии показывают средние значения, пунктирные линии – стандартные отклонения. Красная кривая – CTV мишени, оранжевая кривая – CTV лимфоузлов, зеленая кривая – мочевого пузыря, синяя кривая – прямая кишка. Величина поглощенной СД = 82,5 Гр

Охват объемов мишеней для дозиметрических планов SIB и SEQ составил не ниже заданного, а именно 95%D->95% для CTV. Результаты представлены в таблице 5.10. в виде среднего значения и стандартных отклонений. Результаты SIB представлены для 25 фракций (пять недель, 35 дней общей продолжительности лечения), 27 фракций (пять с половиной недель, 37 дней общей продолжительности лечения) и 30 фракций (шесть недель, 42 дня общей продолжительности лечения). Результаты для 27 и 30 фракций показаны для всех шести пациенток, а результаты для 25 фракций только для пяти пациенток. Шестая пациентка исключена из рассмотрения в схеме лечения при 25 фракциях из-за полученной высокой поглощенной дозы на прямую кишку даже в режиме 27-ми фракций. Результаты SEQ усреднены по всем шести пациенткам. SEQ был доставлен за 25 фракций для первого этапа и за шесть фракций для второго этапа (семь недель, 49 дней общей продолжительности лечения).

Таблица 5.10 – Результаты дозиметрического планирования SIB и SEQ при облучении двойных мишеней на базе РШМ

Параметр	SIB, 25 фр.	SIB, 27 фр.	SIB, 30 фр.	SEQ
$CTV_{tum} EQD2_{@10}^{95\%}$, Гр	89,4±3,1	87,1±3,2	85,1±3,0	87,3±0,6
$CTV_{tum} EQD2_{@10}^{90\%}$, Гр	92,0±3,0	89,4±3,3	87,3±3,2	88,3±0,6
Мочевой пузырь, $D2cc_{@3}$, Гр	93,2±1,6	90,0±1,7	85,6±1,6	97,3±5,7
Мочевой пузырь, NTCP, %	1,5±0,9	1,0±0,5	0,3±0,2	≤0,1
Прямая кишка, $D2cc_{@3,9}$, Гр	76,4±1,9	76,1±5,3	73,1±5,0	87,6±7,5
Прямая кишка, NTCP, %	2,4±1,2	2,8±3,2	1,5±1,7	18,3±13,5
Тонкий кишечник, $D2cc_{@3}$, Гр	56,6±7,9	52,0±7,5	47,8±6,8	51,0±7,2
Тонкий кишечник, NTCP, %	3,3±4,3	6,5±12	3,5±6,6	5,1±7,1
Тонкий кишечник, V_{40} , %	11,1±5,6	11,8±6,0	10,8±5,8	–

В таблице 5.10 запись $EQD2_{@x}^{y\%}$ означает значение эквивалентной суммарной дозы EQD_2 на уровне покрытия $y\%$ объёма при $\frac{\alpha}{\beta} = x$ Гр, $D2cc_{@x}$ означает поглощенную дозу в объёме 2 см³ при $\frac{\alpha}{\beta} = x$ Гр.

Значения TCP были рассчитаны с использованием подхода Нимирко на основе разработанной методики (раздел 4.1). Параметр a для РШМ использовался как $a = -10$, $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр. Проведенный анализ клинических данных из работ Хуанга [257] и Тандерап [334] показал, что значение TCD_{50} сильно зависит от общего времени лечения. Для курса лечения продолжительностью 49 дней (7 недель), значение TCD_{50} находится в диапазоне поглощенных СД от 60 до 70 Гр. В связи с этим мы не использовали какое-либо конкретное значение TCD_{50} , но представляли все наши результаты как функцию значения TCD_{50} . Значение γ_{50} принимали равным $\gamma_{50} = 3$.

Значения $NTCP$ были рассчитаны для прямой кишки, мочевого пузыря и тонкого кишечника, как наиболее чувствительных критических органов к ЛТ. При расчёте использовали следующие значения параметров:

1. Для прямой кишки: $\alpha/\beta_{rec} = 3,9$ Гр, $TCD_{50}^{rec} = 80$ Гр, $\gamma_{50}^{rec} = 4$, $a_{rec} = 8,33$ [43,325,354];
2. Для мочевого пузыря: $\alpha/\beta_{blad} = 3$ Гр, $TCD_{50}^{blad} = 80$ Гр, $\gamma_{50}^{blad} = 4$, $a_{blad} = 2$ [354];
3. Для тонкого кишечника: $\alpha/\beta_{bowel} = 3$ Гр, $TCD_{50}^{bowel} = 55$ Гр, $\gamma_{50}^{bowel} = 4$, $a_{bowel} = 6$ [354].

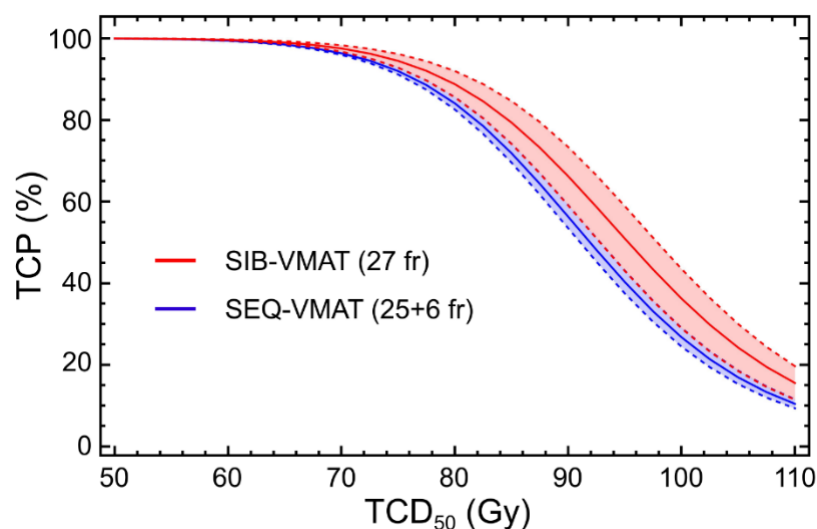
В таблице 5.11 показаны толерантные уровни лучевых нагрузок на критические органы при SIB пересчитанные в соответствии с ограничениями протокола RTOG 0415 [324]. Результаты для 27 и 30 фракций были усреднены по всем шести пациенткам, а результаты для 25 фракций были усреднены по пяти пациенткам.

Таблица 5.11 – Уровни лучевых нагрузок в Гр на критические органы при дозиметрическом планировании SIB-VMAT для 25, 27 и 30 фракций

Доза	V_{blad}^{25fr} , %	V_{rec}^{25fr} , %	V_{blad}^{27fr} , %	V_{rec}^{27fr} , %	V_{blad}^{30fr} , %	V_{rec}^{30fr} , %
$EQD_2 = 59$ Гр	–	37,1±5,2	–	37,4±8,3	–	33,6±7,9

$EQD_2 = 64$ Гр	40,4±6,4	29,3±5,0	37,2±6,3	28,7±7,7	31,9±5,8	24,4±7,8
$EQD_2 = 69$ Гр	31,2±5,8	21,2±5,9	28,5±5,4	19,4±8,1	23,5±4,8	13,2±9,2
$EQD_2 = 74$ Гр	23,6±4,7	10,6±7,5	21,1±4,4	7,1±7,8	16,3±3,7	3,2±6,3
$EQD_2 = 79$ Гр	17,2±3,8	–	14,4±3,4	–	9,4±2,8	–

Усредненные результаты TCP для SIB (27 фракций) и SEQ показаны на рисунке 5.12. Значения радиобиологических критериев TCP и их стандартные отклонения показаны как функции TCD_{50} . Согласно работам [257,334] значения TCD_{50} лежат в диапазоне от 60 до 70 Гр. В этом случае анализ TCP показывает, что дозиметрические планы для SIB и SEQ должны иметь почти эквивалентную эффективность. В целом, дозиметрические планы по методике SIB позволяют облучать мишени с более высокими величинами поглощенных СД и РД, чем по методике SEQ.



Рисунке 5.12 – Усредненные зависимости TCP от TCD_{50} для 27 фракций SIB-VMAT (красная линия) и SEQ-VMAT (синяя линия). Штриховые кривые показывают стандартные отклонения

Результаты дозиметрического планирования облучения, представленные в таблицах 5.10 и 5.11 и на рисунке 5.12, демонстрируют, что одновременное облучение двойной мишени разными по величине поглощенными СД позволяет, с одной стороны, достичь суммарной эквивалентной дозы в мишени $EQD_2 \sim 87 - 88$ Гр, что сопоставимо с последовательным облучением. С другой стороны, SIB позволяет существенно снизить лучевые нагрузки на критические органы.

Так как поглощенные СД, которые должны были быть подведены при SIB на оба объема мишени были зафиксированы (50 Гр и 82,5 Гр), то рассмотренное количество фракций равнялось 25, 27 и 30, что дает 2 Гр, 1,85 Гр и 1,67 Гр за фракцию для области малого таза и 3,3 Гр, 3,06 Гр и 2,75 Гр за фракцию на область опухолевого процесса. По

сравнению с SEQ это дает выигрыш от одной до двух недель общей продолжительности лечения.

В случае 30 фракций результаты для всех шести пациенток находятся в приемлемых условиях облучения при значении суммарной эквивалентной дозы EQD_2 более 85 Гр. Лучевые нагрузки для критических органов также находятся в допустимых пределах согласно рекомендациям RTOG 0415 [324] и EMBRACE [335]. В этом случае общее значение суммарной эквивалентной дозы EQD_2 , доставленное на объем второй мишени, равнялось $EQD_2 = 48,6$ Гр при поглощенной РД за фракцию, равной 1,67 Гр. Величина суммарной эквивалентной дозы EQD_2 находилась в клиническом диапазоне 44 – 50 Гр. Однако, на практике значения поглощенной РД варьируются от 1,8 до 2 Гр [349]. Таким образом, использование 30-фракционного режима облучения требует дополнительной проверки из-за низкого значения поглощенной РД для лимфатических узлов малого таза, которые могут облучаться с профилактической точки зрения.

В случае 25 фракций суммарная эквивалентная доза составляла $EQD_2 = 89,4$ Гр. Лучевые нагрузки на мочевой пузырь были выше, чем значения, указанные в рекомендациях RTOG 0415 [324] и EMBRACE [335]. Для прямой кишки были также выше, чем ограничения, рекомендованные EMBRACE [335], но в пределах рекомендаций RTOG 0415 [324]. Таким образом, 25-фракционный режим SIB двойной мишени дает высокий уровень ожидаемого лучевого повреждения критических органов.

Режим облучения за 27 фракций был компромиссом между значением поглощенной РД = 1,85 Гр, подведенной на объем второй мишени (лимфоузлы), суммарной эквивалентной дозой $EQD_2 > 87$ Гр для объема основной мишени, и ожидаемым значением лучевого повреждения критических органов согласно RTOG, EMBRACE и концепции NTCP для TD5/5. Согласно исследованию Сумиды значения NTCP ниже 5% являются клинически приемлемыми в соответствии с «концепцией TD5/5, которая определяется как *допустимое значение NTCP 5%* в течение пяти лет после лучевой терапии» [278].

Проведенный численный эксперимент показывает, что применение подхода с одновременным облучением двойной мишени разными по величине поглощенными СД и РД позволяет добиться более высокого ожидаемого терапевтического эффекта по сравнению с последовательным облучением.

В случаях, когда КЛТ (ВЛТ) невозможна, SIB-VMAT позволяет повысить величину поглощенной СД в опухоли по сравнению с SEQ-VMAT при более низких уровнях лучевых нагрузок на критические органы, а также при сокращении общей продолжительности лечения, что крайне важно в случае РШМ. В то же время можно рассматривать сочетание

применения SIB-VMAT и SEQ-VMAT в рамках одного курса СЛТ с целью получения оптимального распределения лучевой нагрузки.

Современные способы подведения поглощенной дозы при ЛТМИ позволяют облучать опухоли поглощенной РД в диапазоне от 2,5 до 3 Гр за фракцию одновременно с поглощенной РД 1,8–2,5 Гр за фракцию, доставляемые на всю область малого таза в разумных пределах по уровням лучевых нагрузок для критических органов. При значении поглощенной РД, равной 3 Гр на первом этапе ДЛТ и 25 фракциях потребовалась бы только одна дополнительная фракция КЛТ (ВЛТ) с поглощенной РД = 5 Гр для достижения уровня $EQD_2 = 87,5$ Гр. При этом общая продолжительность лечения составила бы 42 – 43 дня, что может позволить достичь 95 – 97% локального контроля над ростом опухоли по оценке Тандерап [334]. Подведение поглощенной РД = 2,5 Гр на область малого таза и 3 Гр на объем опухоли позволяет завершить первый этап ДЛТ за 19 фракций. В этом случае для КЛТ (ВЛТ) на втором этапе потребуется 4 фракции по 6 Гр. Суммарная эквивалентная доза составит в этом случае $EQD_2 = 90$ Гр при общей продолжительности лечения 5,5 недель. Такая схема лечения для РШМ будет соответствовать предложению Хуанга: «...Начало брахитерапии КЛТ (ВЛТ) не позднее четвертой недели лечения может также обеспечивать дополнительное усиление дозы для противодействия быстрому началу репопуляции» [257].

5.3 Моделирование радиобиологических критериев при одновременном облучении трех мишеней разными по величине поглощенными дозами

5.3.1 Одновременное облучение трех мишеней в органах малого таза при низком значении α/β для опухоли

Для существенного числа пациентов РПЖ обнаруживают на поздних стадиях и относят к высокому риску. В большинстве случаев применяют комбинированные виды лечения: хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, андрогенная и гормональная терапии. В мировом медицинском сообществе продолжают обсуждения о повышении эффективности ЛТ для РПЖ высокого риска [123,304,355–359]. Так, в работе [301] анализировали повышение поглощенных СД для ДЛТ при медианной продолжительности наблюдения 8,7 лет. Авторы работы показали, что повышение поглощенной СД с 70 до 78 Гр позволяет поднять эффективность лечения РПЖ с уровнем ПСА более 10 нг/мл с 39% до 78%. Ретроспективный анализ 2551 пациента с медианной продолжительностью наблюдения 8 лет показал, что повышение поглощенной СД до 81 Гр повышает эффективность лечения с 41% до 55% [302]. Также применение методики SBRT

позволило обеспечить биохимический контроль с отсутствием биохимического прогрессирования в течение 5 лет до 93,7% [359].

Несмотря на то, что для РПЖ коэффициент $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр, применение гипорфракционированного облучения единичной мишени (РПЖ высокого риска) не приводит, к увеличению эффективности, которая остается на уровне 80 – 85%, согласно данным клинических исследований, представленных в разделе 3.4.

Последние клинические исследования показывают, что рассмотрение РПЖ высокого риска как системы, состоящей из нескольких мишеней, к которым должна быть подведена разная по величине поглощенная СД, увеличивает эффективность лечения. Например, профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов для пациентов с РПЖ высокого риска позволяет повысить уровень безрецидивной выживаемости [123,355]. Таким образом, с точки зрения планирования ЛТ, представляет интерес изучение о возможности подведения высокой поглощенной СД к предстательной железе при одновременном облучении семенных пузырьков и профилактическом облучении лимфатических узлов с сохранением приемлемого уровня лучевых нагрузок на критические органы, к которым, в первую очередь, относятся прямая кишка и мочевого пузырь. При этом необходимо обеспечить в структуре PTV высокий уровень эквивалентной равномерной дозы EUD.

В настоящем разделе рассмотрена система, состоящая из трех мишеней: предстательная железа, семенные пузырьки и лимфатические узлы. Рассмотрено одновременное подведение разных по величине поглощенных СД к трем мишеням (SIB) и последовательное облучение (SEQ). Для проведения численного эксперимента предполагали подведение суммарной эквивалентной дозы $EQD_2 = 96$ Гр на предстательную железу ($\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр), $EQD_2 = 63$ Гр на семенные пузырьки ($\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр) и $EQD_2 = 50$ Гр на лимфатические узлы ($\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр). Анализ проводился на базе анатомических данных 10 пациентов (ПСА = 14,4 – 130 нг/мл, значение по шкале Глисона = 6 – 9 баллов, стадии T_{2c}N_xM₀ – T₄N_xM₀).

На рентгеновских томографических изображениях пациентов, которые были получены на КТ «Toshiba Aquilion LB» при шаге сканирования 3 мм, были выделены следующие анатомические структуры:

1. Клинический объем предстательной железы – CTV_{pr}
2. Планируемый объем облучения предстательной железы – PTV_{pr} , получаемый добавлением отступа 7 мм к структуре CTV_{pr}

3. Клинический объем семенных пузырьков – CTV_{sv}
4. Планируемый объем облучения семенных пузырьков – PTV_{sv} , получаемый добавлением отступа 7 мм к структуре CTV_{sv}
5. Клинический объем лимфатических узлов – CTV_{ln}
6. Планируемый объем облучения лимфатических узлов – PTV_{ln} , получаемый добавлением отступа 10 мм к структуре CTV_{ln}
7. Мочевой пузырь *Blad*
8. Прямая кишка *Rec*
9. Правая и левая головки бедренных костей.

В качестве шаблона дозиметрического плана облучения по методике SIB использовались результаты раздела 5.1.2 с энергией фотонного пучка 10 МэВ.

На рисунках 5.13 и 5.14 представлены примеры распределений поглощенной дозы для одного пациента для методик SIB и SEQ, соответственно.

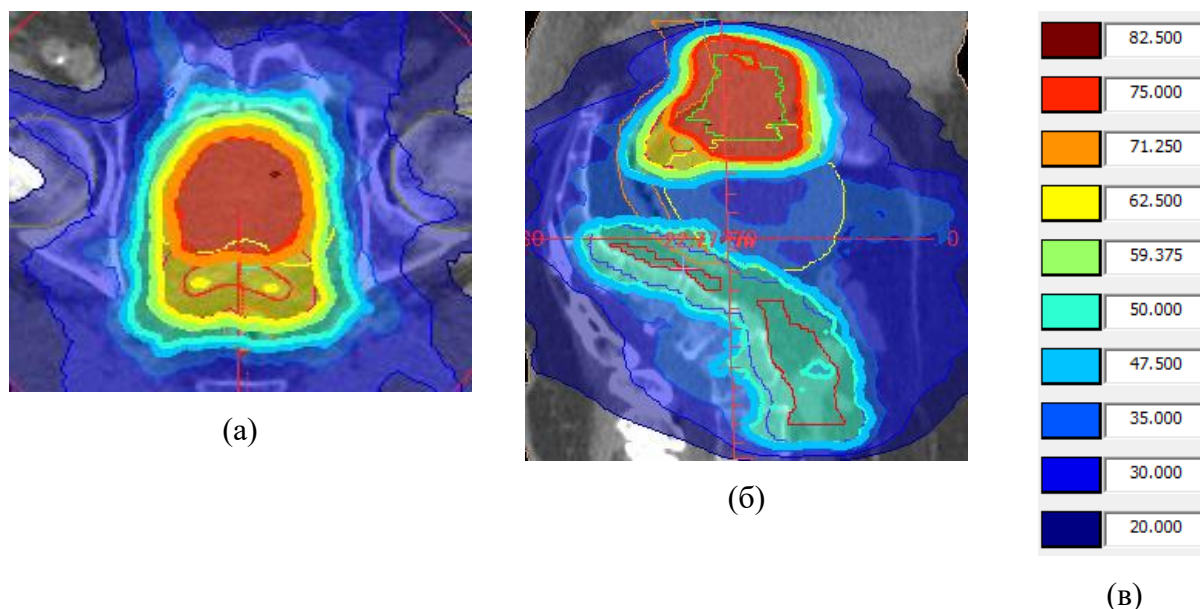


Рисунок 5.13 – Распределения поглощенной СД для SIB: (а) в аксиальной проекции на уровне предстательной железы; (б) в сагиттальной проекции; (в) цветное представление абсолютных значений поглощённой доз относительно поглощенной $СД_1 = 75$ Гр (красно-оранжевая линия) (82,5 Гр – 110% от 75 Гр (бордовая линия), 71,25 Гр – 95% от 75 Гр (оранжевая линия))

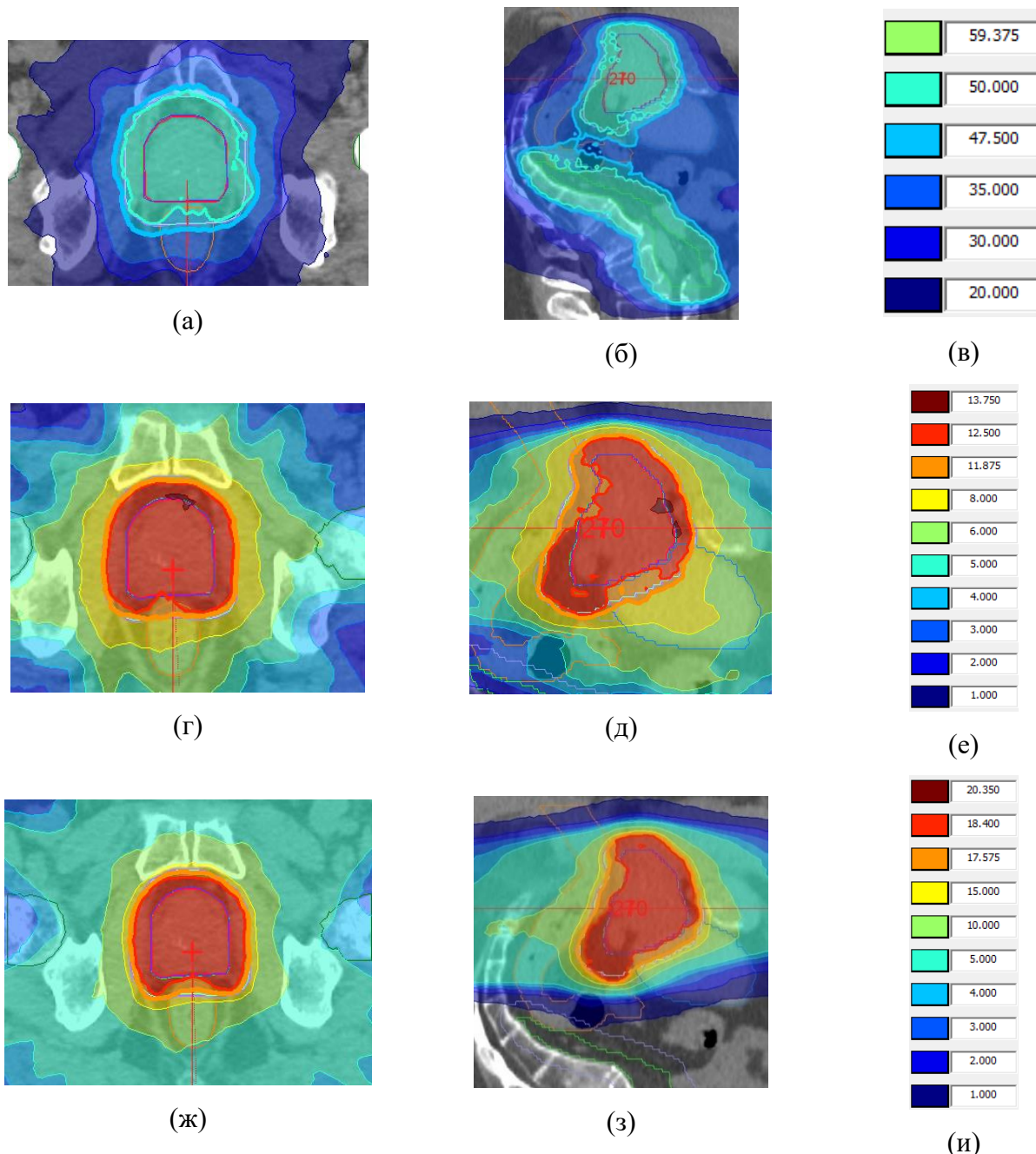


Рисунок 5.14 – Распределения поглощенной СД для SEQ: (а) в аксиальной проекции на уровне предстательной железы для первого этапа; (б) в сагиттальной проекции для первого этапа; (в) цветовое представление абсолютных значений поглощённых СД: поглощенная СД₁ = 50 Гр (бирюзовая линия), 47,5 Гр – 95% от 50 Гр (голубая линия)); (г) в аксиальной проекции на уровне предстательной железы для второго этапа; (д) в сагиттальной проекции для второго этапа; (е) цветовое представление абсолютных значений поглощённых доз относительно поглощенной СД₂ = 12,5 Гр (красная линия), 13,75 Гр – 110% от 12,5 Гр (бордовая линия), 11,875 Гр – 95% от 12,5 Гр (оранжевая линия)); (ж) в аксиальной проекции на уровне предстательной железы для третьего этапа; (з) в сагиттальной проекции для третьего этапа; (и) цветовое представление абсолютных значений поглощённых доз для относительно поглощенной СД₃ = 18,5 Гр (красно-оранжевый цвет), 20,35 Гр 110% от 18,5 Гр (бордовая линия), 17,575 Гр – 95% от 18,5 Гр (оранжевая линия))

В таблице 5.12 приведены величины объемов анатомических структур для всех 10 пациентов, а также средние значения, среднеквадратичное отклонение (СКО) и доверительный интервал (ДИ). Все объемы структур в таблице 5.12 приведены в кубических сантиметрах.

Таблица 5.12 – Величины объемов анатомических структур для всех 10 пациентов, а также средние значения, среднеквадратичное отклонение (СКО) и доверительный интервал (ДИ). Доверительный интервал рассчитан с надёжностью $\gamma = 95\%$

№	CTV_{pr} , $см^3$	PTV_{pr} , $см^3$	CTV_{sv} , $см^3$	PTV_{sv} , $см^3$	CTV_{ln} , $см^3$	PTV_{ln} , $см^3$	$Blad$, $см^3$	Rec , $см^3$
1	46,2	135	9,2	176	375	1169	148	63
2	94	287	10	532	777	1897	132	87
3	54	170	8	206	652	1606	183	71
4	44	148	5	174	711	1704	214	59
5	41	93	6,6	162	489	1454	109	74
6	26,5	105	7,5	149	376	1124	357	75
7	24	107	9	145	492	1308	370	64
8	49,3	175	8,3	212	440	1495	303	47
9	35	131	6,4	175	336	1192	263	94
10	30,7	117	10,8	173	389	1178	271	118
Среднее	44,5	146	8,1	210	504	1413	235	75
СКО	20,0	57	1,73	115	156	263	92	20,3
ДИ	30,1-59	106-187	6,9-9,3	128-293	392-615	1225- 1600	169- 301	61-90

В случае схемы SIB предусматривалось 25 фракций облучения с подведением поглощенной $СД_1 = 75$ Гр на мишень PTV_{pr} , $СД_2 = 62,5$ Гр на мишень PTV_{sv} , а также поглощенной $СД_3 = 50$ Гр на мишень PTV_{ln} . В случае схемы SEQ предусмотрено три последовательных этапа облучения: облучение до поглощенной $СД_1 = 50$ Гр за 25 фракций всех мишеней, затем облучение поглощенной $СД_2 = 12,5$ Гр за 5 фракций мишеней PTV_{pr} и PTV_{sv} , и финальное облучение поглощенной $СД_3 = 18,4$ Гр за 4 фракции мишени PTV_{pr} . Обе рассмотренные схемы фракционирования позволяют довести величину суммарной эквивалентной дозы в объем основной мишени до $EQD_2 = 96$ Гр.

На рисунке 5.15 представлены усредненные по всем пациентам кумулятивные ГДО для структур CTV_{pr} , PTV_{pr} , мочевого пузыря и прямой кишки. Также на рисунке показаны стандартные отклонения.

Из рисунка 5.15 можно увидеть, что для мишеней цели ЛТ достигнуты. Для критических органов имеются незначительные доли объёмов, получающие значительные лучевые нагрузки. Ниже результаты по лучевым нагрузкам для критических органов будут рассмотрены более подробно.

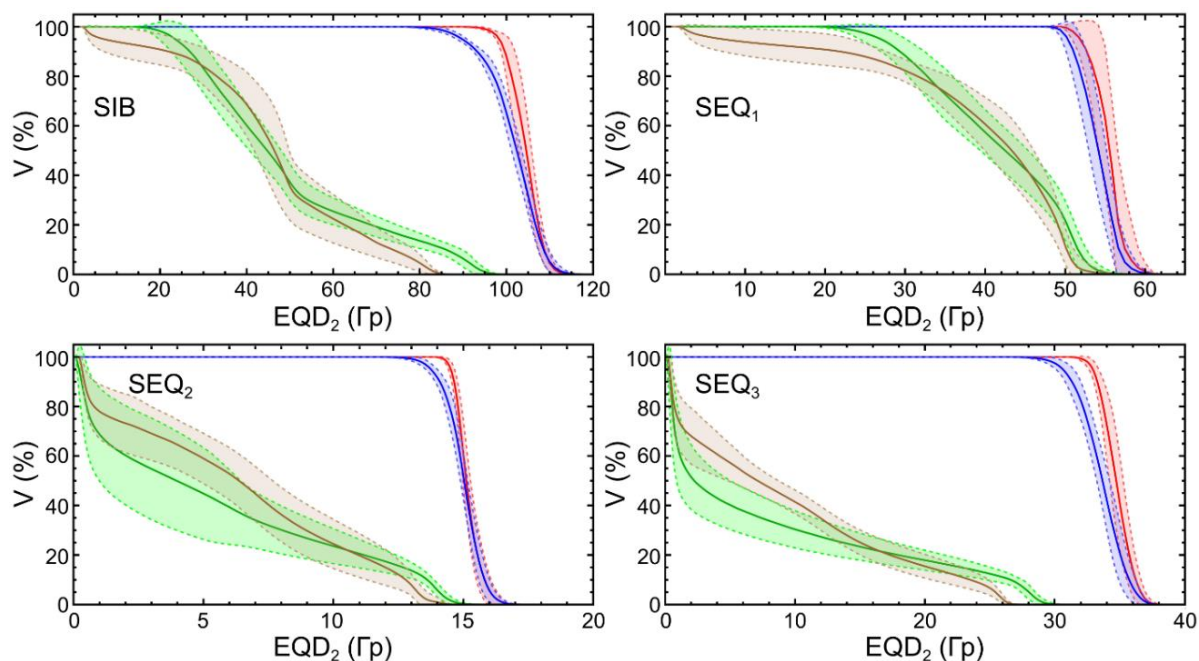


Рисунок 5.15 – Кумулятивные ГДО для SIB и SEQ. Сплошные линии показывают значения, усредненные по всем пациентам. Штриховые линии показывают стандартные отклонения. Красная кривая – структура CTV_{pr} , синяя кривая – структура PTV_{pr} , зеленая кривая – структура мочевого пузыря, коричневая кривая – структура прямой кишки

Особое внимание при планировании было уделено значениям минимальной эквивалентной дозы EQD_2 в объемах СТV и РТV, так как недооблучение может быть существенной проблемой при лечении РПЖ высокого риска. В таблице 5.13 приведены значения минимальных эквивалентных доз EQD_2 , приходящихся на 100% долю объема, в структурах различных мишеней при SIB и SEQ. Для SEQ значения минимальной эквивалентной дозы EQD_2 были получены сложением минимальных доз каждого из этапов облучения. Также в таблице 5.13 приведены максимальные эквивалентной дозы облучения EQD_2 в структуре CTV_{pr} , которые приходятся на 2% объема структуры, все значения эквивалентных доз EQD_2 приведены в Гр.

Таблица 5.13 – Значения эквивалентных доз EQD_2 (Гр) в объемах трех мишеней при SIB и SEQ для РПЖ высокого риска

Пациент	SIB/SEQ	CTV_{pr} , min (V100)	CTV_{pr} , max (V2)	PTV_{pr} , min (V100)	CTV_{sv} , min (V100)	PTV_{sv} , min (V100)	CTV_{ln} , min (V100)	PTV_{ln} , min (V100)
1.	SIB	92,4	111,3	80,8	65,4	62,3	48,7	44,6
	SEQ	99,5	114,8	86,0	72,5	60,0	50,2	45,5
2.	SIB	91,0	108,2	77,5	63,5	57,5	46,3	43,3
	SEQ	93,8	107,6	79,5	62,1	53,9	48,7	43,5
3.	SIB	87,0	110,2	72,6	65,0	62,3	47,0	44,0
	SEQ	95,0	110,9	87,2	77,9	65,0	48,1	46,7
4.	SIB	87,7	112,2	73,8	66,7	60,8	48,1	44,1
	SEQ	97,7	108,1	86,0	84,2	64,7	50,2	47,0
5.	SIB	93,5	110,9	78,2	64,3	55,3	46,4	45,1
	SEQ	98,6	110,4	91,0	79,3	56,7	50,0	45,0
6.	SIB	87,5	111,2	76,7	63,9	59,3	48,2	44,0
	SEQ	94,7	112,2	88,9	73,3	66,3	48,0	43,6
7.	SIB	91,0	109,1	80,0	65,2	61,0	48,1	45,3
	SEQ	96,0	109,6	89,0	71,6	60,2	49,7	46,6
8.	SIB	92,4	112,9	77,7	65,5	63,5	48,3	46,1
	SEQ	96,1	110,2	80,3	72,7	58,7	47,9	44,4
9.	SIB	91,3	109,6	77,9	65,0	60,6	48,3	44,8
	SEQ	94,0	110,6	84,0	78,9	64,8	48,6	43,5
10.	SIB	90,4	110,5	75,5	64,8	62,0	48,0	44,4
	SEQ	93,6	110,3	86,6	69,2	59,2	47,7	44,7
Среднее	SIB	90,4±2,3	110,6±1,4	77,1±2,5	64,9±0,9	60,5±2,5	47,8±0,9	44,7±0,8
ДИ	SIB	88,8-92,0	109,6-111,6	75,3-78,9	64,3-65,6	58,7-62,2	47,1-48,4	44,1-45,3
Среднее	SEQ	95,9±2,1	110,5±2,0	85,8±3,7	74,2±6,2	60,9±4,1	48,9±1,0	45,0±1,3
ДИ	SEQ	94,4-97,4	109,0-111,9	83,2-88,5	69,7-78,6	58,0-63,9	48,2-49,6	44,1-46,0

Из таблицы 5.13 можно видеть, что планы облучения SEQ позволяют обеспечить большие значения минимальной эквивалентной дозы EQD_2 в структуре CTV_{pr} , по сравнению с планами по методике SIB. Среднее значение минимальной эквивалентной дозы при SEQ составляет $EQD_2 = 95,9 \pm 2,1$ Гр ($CI = 94,4 - 97,4$ Гр), что равно поглощенной СД. В случае методики SIB средние значения минимальной эквивалентной дозы ниже и составляют $EQD_2 = 90,4 \pm 2,3$ Гр ($CI = 88,8 - 92,0$ Гр), что равно 93%. С точки зрения максимальных эквивалентных доз в структуре CTV_{pr} , доставляемых на 2% долю её объема, обе методики показывают одинаковый результат $EQD_2 \approx 110,5$ Гр, что составляет 115%. Следует подчеркнуть, что речь идет о минимальной и максимальной эквивалентных дозах EQD_2 . В случае рассмотрения поглощенных доз, доставляемых в 2% долю объема мишени, ни для одного пациента нет превышения 110% от величины поглощенной СД.

Рассматривая значения минимальной эквивалентной дозы в структуре PTV_{pr} , можно отметить, что SEQ обеспечивает большие значения эквивалентной дозы, достигая среднего

уровня $EQD_2 \approx 86$ Гр. Для методики SIB эти значения скромнее – $EQD_2 \approx 77$ Гр. Таким образом, можно резюмировать, что для мишени CTV_{pr} SEQ дает распределение поглощенных СД с более крутым градиентом.

При рассмотрении уровня покрытия структуры CTV_{sv} , представленном в таблице 5.13, видно, что использование SEQ приводит к существенно большим значения минимальной эквивалентной дозы, чем использование методики SIB. Это можно объяснить тем, что границы структуры CTV_{sv} частично перекрываются границами структуры PTV_{pr} .

Для облучения мишеней лимфатических узлов обе методики дают схожие уровни покрытия, обеспечивая значения средней минимальной дозы относительно поглощенной СД в структуре CTV_{in} на уровне более 95% от величины поглощенной СД.

Для того, чтобы оценить уровни лучевой нагрузки на критические органы использовали рекомендации RTOG 0415 [324] и значения эквивалентной дозы EQD_2 , приходящейся на 2 кубических сантиметра объема органа (D_{2cc}). Критерии RTOG можно применить только для SIB. Облучение 2х-кубических сантиметров объема органа оценивали для обеих методик. В таблице 5.14 приведены средние значения уровней лучевой нагрузки, среднеквадратичные отклонения и доверительные интервалы, полученные для всех пациентов.

Таблица 5.14 – Средние значения уровней лучевой нагрузки, СКО и ДИ, полученные для всех пациентов

Параметр	Ограничение		Мочевой пузырь		Прямая кишка	
	Bladder	Rectum	Bladder SIB	Bladder SEQ	Rectum SIB	Rectum SEQ
$EQD_2 = 59$ Гр	–	$V < 50\%$	–	–	$23,8 \pm 10,2\%$ [16,5-31,1]	–
$EQD_2 = 64$ Гр	$V < 50\%$	$V < 35\%$	$22,9 \pm 4,8 \%$ [19,5-26,4]	–	$19,4 \pm 8,8 \%$ [13,1-25,6]	–
$EQD_2 = 69$ Гр	$V < 35\%$	$V < 25\%$	$19,9 \pm 4,2 \%$ [16,8-22,9]	–	$14,9 \pm 6,9 \%$ [9,9-19,8]	–
$EQD_2 = 74$ Гр	$V < 25\%$	$V < 15\%$	$16,8 \pm 3,7 \%$ [14,1-19,5]	–	$10,7 \pm 5,4 \%$ [6,9-14,6]	–
$EQD_2 = 79$ Гр	$V < 15\%$	–	$14,1 \pm 3,2 \%$ [11,8-16,3]	–	–	–
D_{2cc} , Гр	< 90 Гр	< 75 Гр	$96,1 \pm 5,2$ Гр [92,4-99,8]	$97,4 \pm 2,0$ Гр [95,9-98,8]	$81,1 \pm 6,0$ Гр [76,8-85,4]	$103,4 \pm 9,2$ Гр [96,7-110]

Из таблицы 5.14 можно увидеть, что в среднем все критические органы удовлетворяют критериям RTOG 0415 для SIB. Для отдельных пациентов имеются незначительные превышения по критериям $EQD_2 = 74$ Гр для прямой кишки и $EQD_2 = 79$ Гр для мочевого пузыря. По критерию D_{2cc} для всех критических органов по обеим методикам имеются превышения заданных ограничений. При этом наибольшие превышения наблюдаются для прямой кишки при использовании SEQ. Следует отметить, что для этой же методики получают наибольшие значения минимальной дозы относительно

поглощенной СД в структуре PTV_{pr} , которая, очевидным образом, пересекается с границами прямой кишки.

Для дальнейшего анализа результатов планирования облучения были рассчитаны значения эквивалентной равномерной дозы EUD для мишени CTV_{pr} и значения $NTCP$ для критических органов, которые представлены в таблице 5.15.

Таблица 5.15 – Рассчитанные значения эквивалентной равномерной дозы EUD для мишени CTV_{pr} и значения $NTCP$ для критических органов.

Пациент	EUD CTV_{pr} , Гр		Мочевой пузырь, $NTCP$, %		Прямая кишка, $NTCP$, %	
	SIB	SEQ	SIB	SEQ	SIB	SEQ
1.	105	108	0,120	2,18	0,170	6,70
2.	101	102	0,210	3,83	1,96	23,5
3.	102	105	0,090	1,33	1,15	34,8
4.	105	105	0,360	1,23	1,40	33,6
5.	105	106	0,120	2,09	0,185	17,2
6.	103	105	0,067	0,63	2,60	33,5
7.	104	105	0,008	0,217	3,76	32,0
8.	105	105	0,43	1,77	6,50	40,2
9.	103	103	0,124	0,61	3,74	21,3
10.	104	104	0,241	2,59	1,97	31,3
Среднее	103,9±1,3	104,9±1,7	0,176±0,132	1,64±1,08	2,34±1,92	27,4±10,1
ДИ	103,0-104,8	103,7-106,1	0,081-0,271	0,87-2,42	0,97-3,72	20,2-34,6

Из таблицы 5.15 можно видеть, что с точки зрения равномерной эквивалентной дозы обе методики облучения дают практически одинаковый результат, несмотря на то, что для SIB значения минимальной эквивалентной дозы EQD_2 в структуре CTV_{pr} в среднем на 5 Гр ниже, чем для SEQ (см. таблицу 5.14). При сравнении лучевых нагрузок на мочевой пузырь видно, что SIB имеет небольшое преимущество. Однако для обеих методик облучения уровни $NTCP$ для мочевого пузыря меньше 5% [278]. При сравнении значений $NTCP$ для прямой кишки видно существенное преимущество SIB, которая приводит к меньшему на порядок (!) поражению прямой кишки.

Оценивая разработанные планы лечения в целом, можно отметить, что планы SEQ обеспечивают более высокие значения минимальной эквивалентной дозы EQD_2 в мишени, но БОЛЬШИЕ уровни поражения прямой кишки по сравнению с планами SIB. При этом значения эквивалентной равномерной дозы для обеих методик облучения сопоставимы между собой.

Для ответа на вопрос, возможно ли изменить фракционирование планов SEQ с тем, чтобы получить приемлемый уровень лучевых поражений прямой кишки при сохранении адекватного покрытия объема мишени, были проведены расчеты зависимости $NTCP$ прямой кишки от EUD CTV_{pr} при разном количестве фракций. Полученные зависимости для SIB и SEQ приведены на рисунке 5.14. Красным цветом показаны планы SIB, синим

цветом – SEQ. Точки – планы при текущем фракционировании, треугольники – увеличенное или уменьшенное число фракций. Штриховые линии показывают линейные регрессии.

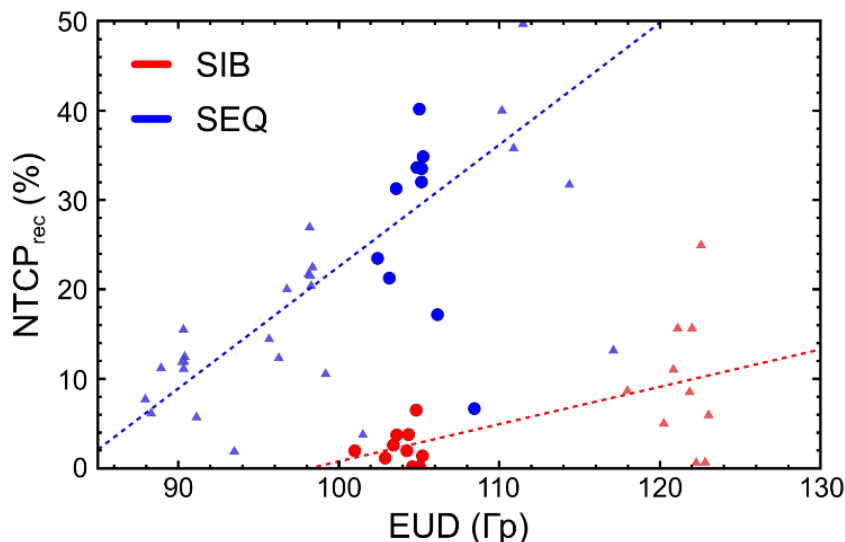


Рисунок 5.16 – Зависимости $NTCP$ прямой кишки от $EUD\ CTV_{pr}$ при разном количестве фракций. Красным цветом показаны планы SIB, синим цветом – SEQ. Точки – планы при текущем фракционировании, треугольники – увеличенное или уменьшенное число фракций. Штриховые линии показывают линейные регрессии

Из рисунка 5.16 видно, что увеличение числа фракций для планов SEQ приводит, как и ожидалось, к снижению уровня лучевого поражения прямой кишки. Одновременно с этим снижается значение эквивалентной равномерной дозы EUD . Это позволяет говорить о том, что для разработанных планов SIB ожидаемый терапевтический эффект намного выше.

Проведенный численный эксперимент показывает, что применение подхода с одновременным облучением трех мишеней разными по величине поглощенными СД позволяет добиться более высокого ожидаемого терапевтического эффекта по сравнению с последовательным облучением.

5.3.2 Одновременное облучение трех мишеней в органах малого таза при высоком значении α/β для опухоли

В рассмотренных выше случаях одновременного облучения двойных и тройных мишеней разными по величине поглощенными СД всегда существовала альтернатива по облучению последовательно как двух или трёх единичных мишеней, соответственно. Однако, существенный интерес представляет изучение возможности одновременного облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными СД в том случае, когда проведение последовательного облучения невозможно или крайне нежелательно из-

за радиобиологических и клинических соображений. Как правило, это редкие случаи первично-множественных опухолей разных локализаций, для лечения которых не разработаны стандартные рекомендации. Облучение системы для двух и множественных протяженных мишеней представляет определенную трудность для СДП и ЛУЭ, так как находится на грани их возможностей. Это требует рассмотрения различных вариантов и использования интегральных радиобиологических критериев для анализа лучшего из них, так как стандартные доз-объемные критерии нерелевантны из-за градиента поглощенной дозы по системе мишеней.

В настоящем разделе на примере первично-множественной гинекологической опухоли рассмотрена система множественных мишеней: влагалище (мишень 1: предполагалось, что $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр для аденосквамозной карциномы), эндометрия (мишень 2: предполагалось, что $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр для аденокарциномы умеренной степени дифференцировки с фокусами плоскоклеточной метаплазии) и лимфатические узлы (мишень 3), к которым необходимо было подвести эквивалентные СД не менее $EQD_2 \geq 74,8$ Гр на мишень 1 за 5 недель облучения, $EQD_2 \geq 85$ Гр на мишень 2 за 7 недель облучения и $EQD_2 = 46$ Гр на мишень 3 при стандартном фракционировании за 5 недель облучения. При постановке общего времени облучения учитывались оценки работ Тандерап, Хуанга и Гуерерро Урбано, согласно которым каждая сэкономленная неделя ЛТ позволяет снижать эквивалентную СД на 3,5-5 Гр [257,334,340]. Таким образом $EQD_2^{@10} = (74 \div 78)$ Гр за 5 недель эквивалентна $EQD_2^{@10} \simeq 85$ Гр за 7 недель.

В ходе моделирования рассмотрены следующие варианты облучения данной системы:

1. Двухэтапное облучение (7 недель). На первом этапе облучается разными по величине поглощенными СД двойная система: мишень 1 до поглощенной СД = 69 Гр, мишени 2 и 3 до поглощенной СД = 46 Гр за 23 фракции. На втором этапе облучается единичная мишень (мишень 2) до поглощенной СД = 28 Гр за 4 фракции. Далее обозначено как (О).
2. Двухэтапное облучение (7 недель). На первом этапе одновременно облучается различными по величине поглощенными СД тройная система: мишень 1 до поглощенной СД = 69 Гр, мишень 2 до поглощенной СД = 57,5 Гр и мишень 3 до поглощенной СД = 46 Гр за 23 фракции. На втором этапе облучается единичная мишень (мишень 2) до поглощенной СД = 21 Гр за 3 или за 6 фракций. Далее обозначено как (А1). Также для этого случая на втором этапе ЛТ рассматривается вариант подведения поглощённой СД=18 Гр за 9 фракций.

3. Двухэтапное облучение (7 недель). На первом этапе облучается единичная система из трех мишеней поглощенной СД = 46 Гр за 23 фракции. На втором этапе одновременно облучается двойная система. К мишеням 1 и 2 подводится поглощенная СД = 28 Гр за 4 фракции или за 6 фракций, а к мишени 3 поглощенная СД не подводится. Далее обозначено как (А2).
4. Двухэтапное облучение (7 недель). На первом этапе облучается двойная система. К мишеням 1 и 2 подводится поглощенная СД = 57,5 Гр, а к мишени 3 – поглощенная СД = 46 Гр за 23 фракции. На втором этапе облучается двойная система. К мишеням 1 и 2 подводится поглощенная СД = 18 Гр за 3, 6 или 9 фракций, а к мишени 3 поглощенная СД не подводится. Далее обозначено как (А3).
5. Одноэтапное облучение (5 недель). Облучение тройной системы. Подводятся к мишени 1 и к мишени 2 поглощенная СД = 69 Гр, к мишени 3 – поглощенная СД = 46 Гр за 23 и 25 фракции. Поглощенная СД в мишени 2 снижена, так как для этого варианта ожидаемая продолжительность лечения на две недели меньше. Далее обозначено как (А4).

Детальное описание процедур к дозиметрическому планированию облучения: шаблоны комбинаций функций оптимизации и значений их параметров (разработанных на базе данных раздела 5.1), распределения поглощенных СД, дифференциальные и интегральные ГДО, представлены в таблицах 17- 26 и рисунках 1 - 14 Приложения 5 для всех 5 вариантов облучение данной тройной системы (О, А1-А4).

В таблице 5.16 приведены результаты варианта «О» обоих этапов.

Таблица 5.16 – Характеристики разработанных планов варианта «О» для обоих этапов и их сумма

Параметр	1 этап	2 этап	Оба этапа
$CTV_{uteri} EQD2_{@10}^{95\%}$, Гр	45,9	37,8	83,7
$CTV_{uteri} EQD2_{@10}^{90\%}$, Гр	46,4	38,3	84,7
$CTV_{69} EQD2_{@10}^{95\%}$, Гр	75,6	0	75,6
$CTV_{69} EQD2_{@10}^{90\%}$, Гр	76,4	0	76,4
Мочевой пузырь, $D2cc_{@3}$, Гр	54,5	58,3	111,8
Мочевой пузырь, NTCP, %	–	–	9,3
Прямая кишка 1, $D2cc_{@3}$, Гр	74,6	0	74,6
Прямая кишка 1, NTCP, %	–	–	4,4
Прямая кишка 2, $D2cc_{@3,9}$, Гр	51,5	38,3	89,8
Прямая кишка 2, NTCP, %	–	–	24,6
Сигмовидная кишка, $D2cc_{@3,9}$, Гр	47,8	31,4	79,2

Сигмовидная кишка, NTCP, %	–	–	10,6
Тонкий кишечник, $D2cc_{@3}$, Гр	45,3	9,2	54,5
Тонкий кишечник, NTCP, %	–	–	2,0

В таблице 5.16 запись $EQD2_{@x}^{y\%}$ означает значение эквивалентной СД EQD_2 на уровне покрытия $y\%$ доли объёма при $\frac{\alpha}{\beta} = x$ Гр, $D2cc_{@x}$ означает эквивалентную СД в 2 см^3 при $\frac{\alpha}{\beta} = x$ Гр.

В таком режиме была пролечена пациентка 34 лет с данным диагнозом. Причина отказа от ВЛТ: сужение влагалища, выраженный болевой синдром при попытке введения аппликаторов. На январь 2024 данных за рецидив нет, но имеется осложнение-ректовагинальный свищ, проводилась колостомия.

Из таблицы 5.16 можно увидеть, что разработанный план лечения позволяет подвести поглощенную СД ко всем объемам мишеней. Однако, имеет место превышение толерантных уровней лучевых нагрузок для критических органов, особенно для прямой кишки. Это вызвано, в первую очередь тем, что на втором этапе используются высокие значения поглощенных РД.

В таблице 5.17 приведены статистические характеристики разработанного плана лечения А1. Для второго этапа приведены варианты подведения поглощенной СД = 21 Гр за 3 и за 6 фракций.

Таблица 5.17 – Характеристики разработанных планов варианта А1 для обоих этапов и их сумма

Параметр	1 этап	2 этап (3 фр.)	2 этап (6 фр.)	Оба этапа (3 фр.)	Оба этапа (6 фр.)
$CTV_{uteri} EQD2_{@10}^{95\%}$, Гр	59,3	28,3	22,6	87,6	81,9
$CTV_{uteri} EQD2_{@10}^{90\%}$, Гр	59,8	28,7	22,9	88,5	82,7
$CTV_{69} EQD2_{@10}^{95\%}$, Гр	75,6	0	0	75,6	75,6
$CTV_{69} EQD2_{@10}^{90\%}$, Гр	76,1	0	0	76,1	76,1
Мочевой пузырь, $D2cc_{@3}$, Гр	62,5	43,8	28,3	106,2	90,8
Мочевой пузырь, NTCP, %	–	–	–	3,2	0,8
Прямая кишка 1, $D2cc_{@3}$, Гр	77,4	0	0	77,4	77,4
Прямая кишка 1, NTCP, %	–	–	–	8,2	8,2
Прямая кишка 2, $D2cc_{@3,9}$, Гр	58,5	28,7	20,1	87,2	78,6
Прямая кишка 2, NTCP, %	–	–	–	13,6	2,6
Сигмовидная кишка, $D2cc_{@3,9}$, Гр	64,5	23,6	16,9	88,1	81,4
Сигмовидная кишка, NTCP, %	–	–	–	33,1	11,9
Тонкий кишечник, $D2cc_{@3}$, Гр	45,8	6,9	5,5	52,7	51,3
Тонкий кишечник, NTCP, %	–	–	–	1,1	0,5

Из таблицы 5.17 можно увидеть, что использование данного плана лечения позволяет снизить повреждение критических органов и добиться высокого уровня облучения опухолей.

Для дополнительного снижения лучевых нагрузок на критические органы величина поглощенной СД на втором этапе может быть снижена до 18 Гр, а количество фракций увеличено до 9. Таблица 5.18 показывает результаты для такого варианта, при котором величина поглощенной СД второго этапа равна 18 Гр.

Таблица 5.18 – Характеристики разработанных планов варианта А1 для обоих этапов и их сумма с изменением режима фракционирования при величине поглощенной СД=18 Гр на втором этапе

Параметр	1 этап	2 этап (3 фр.)	2 этап (6 фр.)	2 этап (9 фр.)	Оба этапа (3 фр.)	Оба этапа (6 фр.)	Оба этапа (9 фр.)
STV _{uteri} EQD2 _{@10} ^{95%} , Гр	59,3	22,9	18,7	17,3	82,2	78,0	76,6
STV _{uteri} EQD2 _{@10} ^{90%} , Гр	59,8	23,2	18,9	17,5	83,0	78,7	77,3
STV ₆₉ EQD2 _{@10} ^{95%} , Гр	75,6	0	0	0	75,6	75,6	75,6
STV ₆₉ EQD2 _{@10} ^{90%} , Гр	76,1	0	0	0	76,1	76,1	76,1
Мочевой пузырь, D2cc _{@3} , Гр	62,5	33,7	22,4	18,6	96,2	84,9	81,1
Мочевой пузырь, NTCP, %	–	–	–	–	1,2	0,4	0,3
Прямая кишка 1, D2cc _{@3} , Гр	77,4	0	0	0	77,4	77,4	77,4
Прямая кишка 1, NTCP, %	–	–	–	–	8,2	8,2	8,2
Прямая кишка 2, D2cc _{@3,9} , Гр	58,5	22,5	16,2	14,0	81,0	74,7	72,5
Прямая кишка 2, NTCP, %	–	–	–	–	4,4	1,1	0,7
Сигмовидная кишка, D2cc _{@3,9} , Гр	64,5	18,5	13,6	12,0	83,0	78,1	76,5
Сигмовидная кишка, NTCP, %	–	–	–	–	16,3	6,7	4,8
Тонкий кишечник, D2cc _{@3} , Гр	45,8	5,6	4,5	4,1	51,4	50,3	50,0
Тонкий кишечник, NTCP, %	–	–	–	–	0,6	0,3	0,25

В таблице 5.19 приведены статистические характеристики разработанного плана лечения для первого и второго этапов варианта А2. Для второго этапа приведены варианты подведения поглощенной СД за 4 и за 6 фракций.

Таблица 5.19 – Характеристики разработанных планов варианта А2 для обоих этапов и их сумма

Параметр	1 этап	2 этап (4 фр.)	2 этап (6 фр.)	Оба этапа (4 фр.)	Оба этапа (6 фр.)
STV _{uteri} EQD2 _{@10} ^{95%} , Гр	46,0	39,2	33,8	85,4	79,8
STV _{uteri} EQD2 _{@10} ^{90%} , Гр	46,5	39,9	34,4	86,4	80,9
STV ₆₉ EQD2 _{@10} ^{95%} , Гр	48,4	40,1	34,6	88,4	83,0
STV ₆₉ EQD2 _{@10} ^{90%} , Гр	48,8	40,7	35,1	89,5	83,9

Мочевой пузырь, D2cc@3, Гр	50,3	59	45,1	109,3	95,4
Мочевой пузырь, NTCP, %	–	–	–	8,8	2,8
Прямая кишка 1, D2cc@3, Гр	47,7	58,0	45,3	105,7	93,0
Прямая кишка 1, NTCP, %	–	–	–	57,2	20,5
Прямая кишка 2, D2cc@3,9, Гр	46,7	46	36,4	92,7	83,1
Прямая кишка 2, NTCP, %	–	–	–	27,7	6,9
Сигмовидная кишка, D2cc@3,9, Гр	47,9	33,4	27	81,3	74,9
Сигмовидная кишка, NTCP, %	–	–	–	16,9	5,1
Тонкий кишечник, D2cc@3, Гр	44,4	15,1	12,5	59,5	56,9
Тонкий кишечник, NTCP, %	–	–	–	8,6	3,2

Для варианта А2 имеет место значительное превышение толерантного уровня лучевой нагрузки для прямой кишки, прилегающей к мишени 1, что не позволяет признать этот план удовлетворительным.

В таблице 5.20 приведены статистические характеристики разработанного плана лечения для первого и второго этапов варианта А3. Для второго этапа приведены варианты подведения поглощенной СД за 3 и за 6 или 9 фракций.

Таблица 5.20 – Характеристики разработанных планов варианта А3 для обоих этапов и их сумма

Параметр	2 этап			Оба этапа		
	1 этап	(3 фр.)	(6 фр.)	(3 фр.)	(6 фр.)	(9 фр.)
STV _{uteri} EQD2 ^{95%} @10, Гр	61,0	23,7	19,3	84,8	80,4	78,8
STV _{uteri} EQD2 ^{90%} @10, Гр	61,6	24,1	19,6	85,7	81,2	79,7
STV69 EQD2 ^{95%} @10, Гр	65,0	24,2	19,7	89,6	84,7	83,1
STV69 EQD2 ^{90%} @10, Гр	65,2	24,6	20,0	89,6	85,1	83,6
Мочевой пузырь, D2cc@3, Гр	65,7	34,1	22,6	99,8	88,3	84,5
Мочевой пузырь, NTCP, %	–	–	–	6,0	2,2	1,6
Прямая кишка 1, D2cc@3, Гр	64,6	29,5	20,6	94,1	85,2	82,2
Прямая кишка 1, NTCP, %	–	–	–	46,6	18,0	11,9
Прямая кишка 2, D2cc@3,9, Гр	61,9	26,9	19,0	88,8	80,9	78,3
Прямая кишка 2, NTCP, %	–	–	–	10,4	2,7	1,6
Сигмовидная кишка, D2cc@3,9, Гр	64,1	19,7	14,4	83,8	78,5	76,7
Сигмовидная кишка, NTCP, %	–	–	–	19,9	7,8	5,6
Тонкий кишечник, D2cc@3, Гр	50,1	9,0	6,9	59,1	57,0	56,3
Тонкий кишечник, NTCP, %	–	–	–	8,4	3,7	2,8

Из таблицы 5.20 видно, что для данной стратегии лечения характерно умеренное превышение уровня лучевых нагрузок для критических органов, что вызвано снижением величины поглощенной СД, подводимой на втором этапе и снижением величины поглощенной РД до 2 Гр за фракцию при переходе на 9 фракций.

В таблице 5.21 приведены статистические характеристики разработанного дозиметрического плана А4.

Таблица 5.21 – Характеристики разработанных планов варианта А4

Параметр	23 фракции	25 фракций
СТV _{uteri} EQD _{2@10} ^{95%} , Гр	74,8	73,5
СТV _{uteri} EQD _{2@10} ^{90%} , Гр	75,4	74,0
СТV ₆₉ EQD _{2@10} ^{95%} , Гр	78,3	76,8
СТV ₆₉ EQD _{2@10} ^{90%} , Гр	78,9	77,4
Мочевой пузырь, D2cc _{@3} , Гр	82,9	79,6
Мочевой пузырь, NTCP, %	0,7	0,4
Прямая кишка 1, D2cc _{@3} , Гр	77,3	74,6
Прямая кишка 1, NTCP, %	8,1	4,8
Прямая кишка 2, D2cc _{@3,9} , Гр	77,0	74,3
Прямая кишка 2, NTCP, %	1,3	0,8
Сигмовидная кишка, D2cc _{@3,9} , Гр	81,2	78,4
Сигмовидная кишка, NTCP, %	7,3	4,3
Тонкий кишечник, D2cc _{@3} , Гр	46,9	45,4
Тонкий кишечник, NTCP, %	0,2	0,1

В таблице 5.22 приведены уровни лучевых нагрузок для мочевого пузыря, прямой кишки (сумма объемов структур «Прямая кишка 1» и «Прямая кишка 2») и сигмовидной кишки, рассчитанные при подведении поглощенной СД за 23 и 25 фракций для варианта дозиметрического плана А4.

Таблица 5.22 – Уровни лучевых нагрузок для мочевого пузыря, прямой кишки (сумма объемов структур «Прямая кишка 1» и «Прямая кишка 2») и сигмовидной кишки, рассчитанные при подведении поглощенной СД за 23 и 25 фракций для варианта А4

Доза	V ^{23fr} _{blad} , %	V ^{23fr} _{rec1+rec2} , %	V ^{23fr} _{sig} , %	V ^{25fr} _{blad} , %	V ^{25fr} _{rec1+rec2} , %	V ^{25fr} _{sig} , %
EQD ₂ = 59 Гр	–	32,0	46,7	–	29,5	43,9
EQD ₂ = 64 Гр	41,4	25,5	39,1	37,9	22,8	35,9
EQD ₂ = 69 Гр	33,9	19,2	31,1	29,3	16,2	27,1
EQD ₂ = 74 Гр	24,9	12,6	22,2	18,2	8,6	17,0
EQD ₂ = 79 Гр	13,0	–	–	4,5	–	–

Сводные результаты анализа параметров основного и альтернативных планов лечения приведены на рисунке 5.17, обозначены буквами: «О» – основной план, «А» – альтернативный план.

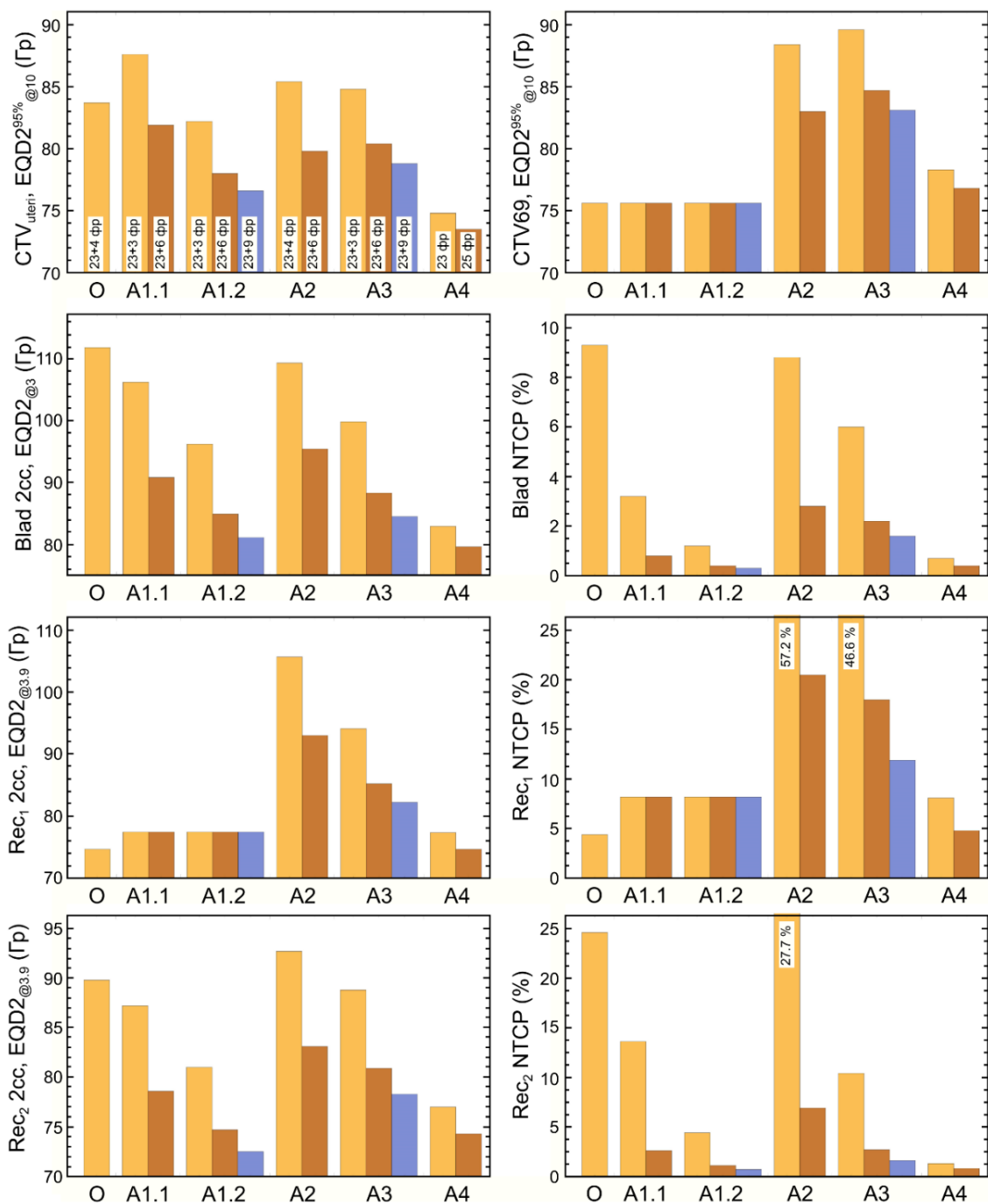


Рисунок 5.17 – Сравнение основных характеристик разработанных планов лечения: основного («О») и альтернативных («А»)

Анализ планов лечения показывает, что, проведение ЛТ в два последовательных этапа (SEQ) характеризуется более высокими уровнями эквивалентной СД EQD₂, подводимой в объёмы мишеней, и, соответственно, более высокими уровнями эквивалентных доз EQD₂ в объёмах критических органов, особенно в прямой кишке и в сигмовидной кишке. Это связано с тем, что структуры критических органов пересекаются со структурами мишеней, а также с тем, что критические органы более чувствительны к

повышению величины поглощенной РД, чем опухоли, так как $\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{OARS} < \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{tumors}$. При проведении облучения в два этапа, продолжительность курса лечения составляет 7 недель, поэтому необходимо использовать более высокие уровни эквивалентных СД EQD₂ для достижения локального контроля. В случае облучения в один этап при одновременном облучении тройной системы разными по величине поглощенными СД (SIB) продолжительность лечения составляет пять недель вместо семи, что позволяет снизить величину эквивалентной СД для мишени на 7-10 Гр [257,334,340].

Среди рассмотренных 13-ти режимов фракционирования из подходов А1, А3 и А4 были найдены достаточно щадящие для критических органов и эффективные с точки зрения контроля над ростом опухоли. При этом для стратегий А1 и А3 имеется возможность на втором этапе провести ВЛТ при наличии такой возможности. Таким образом, желательно всегда на первом этапе рассматривать вариант облучения по методике SIB, чтобы далее расширить диапазон возможностей корректирования полного курса ЛТ без превышения толерантных уровней лучевых нагрузок на критические органы, учитывая индивидуальные особенности пациента, возможности радиотерапевтического оборудования клиники и компетенции персонала.

Использование на первом этапе поглощенной СД на мишень 2 равной 57,5 Гр с подведением на втором этапе 18 Гр за 6-9 фракций позволяет достичь уровня EQD₂ (95%) ≈ 76-79 Гр за 7 недель, что позволяет надеяться на успешное лучевое лечение с учетом первой стадии заболевания [257,334,340].

При проведении одновременного облучения разными по величине поглощенными СД тройной системы за один этап, величина поглощенной РД, подводимая к объему мишени составляет до 3 Гр, что можно отнести к умеренному гипофракционированию. Уровни лучевых нагрузок для критических органов в этом случае намного ниже, чем при использовании двухэтапного облучения. При проведении облучения за 25 фракций значения *NTCP* находятся в пределах 5%. Однако, уровни лучевых нагрузок для критических органов немного превышают требования RTOG для прямой и сигмовидной кишки.

При условии того, что радиобиологические параметры α/β для аденокарциномы умеренной степени дифференцировки с фокусами плоскоклеточной метаплазии эндометрии и аденосквамозной карциномы влагалища будут уточнены в пользу меньшего их значения (чем предполагалось в данном расчете), подход SIB может стать еще более привлекательным с точки зрения показателей *TCP/NTCP*.

Выводы к главе 5

В результате проведенного численного эксперимента установлены оптимальные наборы функций оптимизации СДП «Монасо», включающие комбинации «физических» и «биологических» функций, а также оптимальные параметры ЛУЭ для ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов при одновременном облучении двух мишеней в ОГШ разными по величине поглощенными СД (режим SIB). Использование комбинаций только «физических» функций оптимизации СДП в данном случае не позволяет получить планы, соответствующие требованиям.

Использование оптимальных комбинаций функций оптимизации СДП и параметров ЛУЭ позволило доказать на анатомических данных реальных пациентов наличие физико-технической возможности и радиобиологической целесообразности проведения:

- Одновременного облучения двойных мишеней ОГШ (система опухоль – лимфатические узлы) при умеренном гипофракционировании. На основании значений интегральных радиобиологических критериев, параметров радиобиологических моделей и их неопределенностей показано, что оптимальной стратегией повышения эффективности лечения опухолей ОГШ является сокращение общей продолжительности лечения, которое достигается при переходе на одновременное облучение системы опухоль-лимфоузлы разными по величине поглощенными СД, компенсируя скорость пролиферации. Разработанная модель показала, что использование стандартного режима фракционирования 2 Гр требует эквивалентной однородной дозы до $EUD = 78$ Гр для получения значения TSP на уровне 95%, что может привести к существенным лучевым нагрузкам на здоровые ткани и критические органы. Разработанные шаблоны облучения опухолей головы и шеи внедрены в клиническую практику ОГАУЗ «ГООД».
- Одновременного облучения двойных мишеней области малого таза (система гинекологическая опухоль – лимфатические узлы) при умеренном гипофракционировании. На основании значений радиобиологических критериев и EUD показано преимущество одновременного облучения над последовательным облучением. Оптимальный режим облучения составил 27 фракций, что позволяет повысить вероятность контроля над опухолью за счет сокращения общей продолжительности облучения без превышений толерантных уровней лучевых нагрузок для критических органов. Внедрение шаблонов одновременно-интегрированной эскалации поглощенной дозы в клиническую практику позволит

снизить продолжительность лечения, количество фракций дополнительной КЛТ (ВЛТ) и повысить ожидаемую эффективность лечения.

- Одновременного облучения трех мишеней в области малого таза (система: опухоль предстательной железы – семенные пузырьки – лимфоузлы). Показано, что режим одновременного облучения позволяет существенно снизить лучевые нагрузки на критические органы по сравнению с режимом последовательного облучения (редукция до единичных систем). Результаты моделирования, использование значений параметров радиобиологических моделей и их неопределенностей показывают, что доставляемая в опухоль $EUD \approx 104$ Гр позволит достичь $TSP = 95\%$.
- Одновременного облучения множественных мишеней на примере множественного гинекологического рака. Любое разделение облучения на два или три последовательных этапа приводит к существенному ухудшению значений радиобиологического критерия $NTSP$ для ряда критических органов. Так как для множественного гинекологического рака отсутствуют клинически рекомендованные методы ЛТ, был создан шаблон и внедрен в клиническую практику ОГАУЗ «ТООД».

Результаты проведенных численных экспериментов и моделирования значений радиобиологических критериев с учетом неопределенностей основных радиобиологических параметров показали, что проведение одновременного облучения двойных и тройных мишеней разными по величине поглощенными дозами имеет физико-техническую реализуемость и ожидаемые радиобиологические преимущества над последовательным облучением. Эти результаты создают условия для проведения полноценных клинических испытаний и последующего внедрения новых алгоритмов, шаблонов, методик в клиническую практику, позволяющие реализовывать полный спектр возможностей современных ускорительных комплексов на базе ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов.

Заключение

Современные комплексы для проведения лучевой терапии включающие: линейный ускоритель электронов с многолепестковым коллиматором и встроенной системой визуализации анатомии пациента, программное обеспечение для дозиметрического планирования с инверсной оптимизацией распределения поглощенной дозы при модуляции флюенса фотонов (ЛТМИ) и оборудование для трехмерной дозиметрической проверки, способны обеспечивать высокое качество лучевого лечения. Использование высококонформной технологии подведения поглощенной дозы, такой как ротационная лучевая терапия с модуляцией флюенса фотонов (VMAT), позволяет расширить диапазон возможностей последовательного и одновременного подведения разных по величине поглощенных доз к одиночным и множественным объемам облучения.

Однако, для проведения эффективной лучевой терапии необходимо учитывать реакцию различного типа ткани на определенную величину поглощенной дозы, подведенную за определенное количество сеансов при общем времени лечения.

Методика, предложенная в данной работе, позволяет объединить данные по значениям радиобиологических параметров и их неопределенностей для различных типов тканей с помощью эмпирических математических моделей критериев, оценивающих вероятности установления контроля над ростом опухоли (*TCP*) и вероятности развития пострadiационных осложнений в здоровых тканях (*NTCP*), и пространственные распределения суммарной поглощенной дозы в объемах анатомических структур, которая подведена за определенное количество сеансов в течение назначенного периода лечения. **Данный подход с применением критериев радиобиологической оценки пространственного распределения поглощённой дозы при учете взаимного расположения опухоли и здоровой ткани позволит персонафицировать стратегии и повысить эффективность лечения для различных локализаций при использовании ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов, а также при других технологиях дистанционного конформного фотонного облучения.**

В связи с тем, что оборудование для проведения высокотехнологичной фотонной ЛТМИ доступно практически во всех регионах Российской Федерации, имеется физико-техническая (техническая и технологическая) возможность массового проведения лучевой терапии с умеренным и крупным гипофракционированием, а также режимов при одновременном облучении двух и более мишеней различными по величине поглощенными дозами. Это, потенциально, позволяет существенно снизить продолжительность лучевого лечения, прорабатывать и подбирать **различные вариации совмещения или замены**

различных способов подведения поглощенной дозы (дистанционной и контактной ЛТ), адаптировать изменение объемов облучения после ряда сеансов и индивидуальную радиочувствительность, повышая качество и количество помощи пациентам в радиотерапевтическом отделении, а также снизить количество хирургических вмешательств и связанные с этим экономические затраты, создавая новые клинические стандарты.

Дополнительно, методика, представленная в диссертации, может быть распространена и на другие виды лучевой терапии, такие как **протонная, ионная и нейтронная лучевая терапия и/или с включением различных радиосенсибилизаторов** с использованием своих, уже экспериментально определенных значений радиобиологических параметров для различных типов тканей, что открывает перспективу для новых клинических исследований и поиска эффективных стратегий лечения.

Главным вопросом на настоящий момент является проведение широкомасштабных клинических испытаний и создание на их основе всероссийских рекомендаций по отбору пациентов, оконтуриванию, величинам предписываемых-терапевтических поглощенных доз к опухолям, лучевым нагрузкам на здоровые ткани органов, требованиям к иммобилизации, подходам к дозиметрическому планированию лучевой терапии и требованиям к процедурам по гарантии качества. Отдельной, но не менее важной, задачей является формирование адекватных экономических моделей оплаты такого лечения, которые бы правильно учитывали затраты труда и расходных материалов, а также стимулировали региональные диспансеры к внедрению подобных современных подходов к лечению.

В то же время, информация о пространственном и временном распределении биологических параметров, специфичных для пациента, таких как радиочувствительность опухоли и здоровой ткани, состояние оксигенации, скорость пролиферации, а также быстрый прогресс в функциональной визуализации, молекулярных методах, прогностических анализах и методиках подведения поглощенной дозы рано или поздно позволит реализовать действительно персонифицированную лучевую терапию в клинике. В настоящее время такие параметры недоступны, что позволяет оперировать эмпирическими моделями *TCP/NTCP* совместно с традиционными дозиметрическими.

Выводы

- 1 Анализ математических моделей, описывающих радиобиологические процессы при лучевой терапии, показал:
 - ограниченность применимости стандартных оценок эквивалентности курсов лучевой терапии, а именно концепций «биологической эффективной дозы» BED и «эквивалентной дозы» EQD_2 , так как они не учитывают неопределенности радиобиологического параметра $\frac{\alpha}{\beta}$;
 - совпадение значений радиобиологического критерия TCP (Tumour control probability) с погрешностью менее двух процентов по двум эмпирическим математическим моделям Нимирко и Warkentin-Stavrev;
 - эквивалентный результат в наиболее важном диапазоне вероятностей лучевых осложнений от 0 до 50% радиобиологического критерия $NTCP$ (Normal tissue complication probability) для эмпирических моделей Lyman-Kutcher-Burman и Нимирко;
 - практическую применимость математической модели Нимирко, которая включает известные из результатов клинических исследований радиобиологические параметры, использует подход эквивалентной равномерной дозы EUD , учитывающий линейно-квадратичную модель гибели клеток и неравномерное распределение поглощенной дозы по объему анатомической структуры, а также позволяет использовать одинаковый формализм для расчета значений TCP и $NTCP$.
- 2 Определен необходимый набор радиобиологических параметров, входящих в модель Нимирко и характеризующие радиационный эффект:
 - доза TCD_{50} ($TCP(TCD_{50}) = 50\%$, т.е. доза излучения, обеспечивающая 50%-ую вероятность контроля над ростом опухоли);
 - наклон сигмовидной кривой γ_{50} (нормализованный градиент дозовой зависимости), которая описывает терапевтический эффект лучевой терапии при заданных условиях облучения (D, n_f, d);
 - TD_{50} – поглощенная доза, такая что $NTCP(TD_{50}) = 50\%$;
 - a – параметр «нелинейного» сложения субобъемов при неравномерном распределении поглощенной дозы: для опухолей величина параметра a выбирается отрицательной, чтобы минимизировать вероятность недооблучения заданной величиной поглощенной дозы (при увеличении абсолютного значения

параметра a значение EUD стремится к значению минимальной поглощенной дозы в объеме (опухоли), $\lim_{a \rightarrow -\infty} EUD = D_{min}$, если параметр a близок к нулю EUD стремится к значению средней поглощённой дозы в объеме облучения, $\lim_{a \rightarrow 0} EUD = \bar{D}$, для здоровой ткани органов значение параметра выбирается положительным $a > 0$, что приводит к росту значения $NTCP$ при наличии высоких значений поглощенной дозы в объеме $\lim_{a \rightarrow \infty} EUD = D_{max}$.

- 3 Разработана физико-математическая методика и компьютерный код, позволяющий проводить численное моделирование значений TCP (модель Нимирко) и их неопределенностей от переменной величины эквивалентной дозы EQD_2 (или EUD), в зависимости от значений радиобиологических параметров и их неопределенностей. Проведено численное моделирование и верификация полученных вероятностных распределений значений TCP с учетом их неопределенностей, на основе результатов международных клинических исследований для опухолей с низким значением параметра радиочувствительности (на примере опухолей предстательной железы, 5000 случаев) и для опухолей с высоким значением параметра радиочувствительности (на примере опухолей органов области головы и шеи, 5000 случаев). Определены значения радиобиологических параметров модели Нимирко и их неопределённости на основе всех используемых результатов клинических исследований:
- средние значения и среднеквадратичные отклонения радиобиологических параметров для опухолей с низким значением радиочувствительности для рака предстательной железы низкого и среднего рисков: $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $TCD_{50} = 67,5 \pm 1,9$ Гр и $\gamma_{50} = 4 \pm 0,9$, а высокого риска – $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $TCD_{50} = 74,1 \pm 2,8$ Гр и $\gamma_{50} = 4,2 \pm 2$;
 - средние значения и доверительный интервал радиобиологических параметров для опухолей с высоким значением радиочувствительности (опухоли органов в области головы-шеи при стадиях от $T_1N_1M_0$ до $T_4N_2M_0$) составили: $\alpha/\beta = 15$ Гр, $TCD_{50} = 70,3$ Гр (доверительный интервал [68,1-72,5] Гр) при 49 днях лечения, $\gamma_{50} = 10,7$, поглощенная доза для компенсации пролиферации составляет 0,6 Гр/день.
- 4 Разработана методика моделирования и статистического анализа значений вероятности установления контроля над ростом опухоли (TCP) и вероятности пострадиационных повреждений здоровых тканей ($NTCP$) на базе распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур (полученных при расчете и дозиметрической

проверке), значений суммарной и разовой поглощенных доз, количества сеансов, и неопределенностей основных радиобиологических параметров опухолевых и здоровых тканей.

- 5 Разработаны и внедрены шаблоны дозиметрических планов VMAT при облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования и одновременного облучения двух и более мишеней различными по величине суммарными и разовыми поглощёнными дозами для различных локализаций в зависимости от типов функций оптимизации распределения поглощенной дозы по анатомическим структурам и параметрам линейного ускорителя электронов. Данные шаблоны позволяют за достаточно короткое время расчёта получить оптимальное распределение поглощенной дозы, повысить качество покрытия объема мишени суммарной поглощенной дозы при существенном снижении лучевых нагрузок на окружающие здоровые ткани органов, а также улучшить воспроизводимость плана облучения согласно результатам дозиметрической верификации.

➤ Использование «биологических» функций, оптимизирующих распределение поглощённой дозы по объему анатомической структуры, при дозиметрическом планировании VMAT в системе дозиметрического планирования «Мопасо» позволяет в 1,5-2 раза снизить требуемый интегральный заряд пучка, сократить время облучения и время расчета, повысить качество воспроизведения дозиметрических планов.

- 6 Определены эффективные режимы гипофракционирования при облучении единичной мишени и одновременного облучения двух и более мишеней различными по величине поглощенными дозами при ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе разработанной методики моделирования и статистического анализа значений радиобиологических критериев *TCP* и *NTCP*.

➤ Оценена ожидаемая эффективность лучевой терапии для аденокарциномы предстательной железы низкого и среднего рисков в режиме крупного гипофракционирования, для которого значение вероятности контроля над ростом опухоли без осложнений *UTCP* составило 98-99 % при суммарных поглощенных дозах 33 Гр за 4 сеанса и 36-37 Гр за 5 сеансов. Режим облучения при суммарной 36,25 Гр за 5 сеансов выбран как эффективный и внедрен в клиническую практику ОГАУЗ «ТООД».

➤ Показано, что для опухолей органов в области «головы-шеи» (как правило это плоскоклеточный рак): 1) стратегией повышения эффективности лечения является сокращение общей продолжительности лечения, которое может быть достигнуто

за счет перехода на 6-ти дневное лечение или использование умеренного гипофракционирования (2,2-2,4 Гр за сеанс); 2) при сохранении стандартного режима фракционирования 2 Гр за сеанс, необходимо подвести $EUD = 78$ Гр за 39 сеансов, что позволит получить $TCP = 96,8\%$ для стадий $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$ и $TCP = 95,2\%$ для стадии $T_3N_3M_0$; 3) использование умеренного гипофракционирования при подведении суммарной поглощенной дозы 70 Гр за 30 сеансов позволяет получить $TCP = 98,7\%$ для стадий $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$, а для стадии $T_3N_3M_0 - TCP = 98,0\%$.

- Показано, что для аденокарциномы предстательной железы высокого риска целесообразно рассматривать систему из трех мишеней (опухоль предстательной железы, семенные пузырьки и регионарные лимфоузлы) и использовать технологию облучения VMAT с режимом одновременного подведения разных по величине суммарных и разовых поглощенных доз сокращая тем самым время лечения. Это позволяет получить величину $EUD \approx 104$ Гр и обеспечить эффективность лечения на уровне 95 % для опухоли без пострadiационных повреждений окружающей здоровой ткани, которые могли бы привести к функциональным нарушениям работы органов.
- Режим одновременного облучения лимфатических узлов малого таза с суммарной поглощенной дозой 50 Гр и опухоли органов в области гинекологии с суммарной дозой $EQD_2 = 82,4$ Гр за 27 сеансов позволяет повысить вероятность контроля над ростом опухоли за счет сокращения общей продолжительности лечения без превышения толерантных уровней лучевых нагрузок для здоровой ткани органов. Внедрение в клиническую практику шаблонов VMAT планов для одновременного подведения разных по величине суммарных и разовых поглощённых доз позволяет снизить продолжительность лечения и количество сеансов при контактной лучевой терапии, повышая ожидаемую эффективность лечения.

Список обозначений и сокращений

ВЛТ – внутрисполостная лучевая терапия
ВПЧ – вирус папилломы человека
ГДО (DVH) – (Dose-volume histogram) гистограмма доза-объем
Гр (Gy) – Грей
ГК (QA (Quality Assurance)) – гарантия качества (обеспечение качества)
ГН – глобальная нормализация
ДИ – доверительный интервал
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ЗНО – злокачественное новообразование
КЛТ – контактная лучевая терапия
КТ – компьютерный томограф/контрольная точка
ЛКМ – линейно-квадратичная модель гибели клеток
ЛН – локальная нормализация
ЛУЭ – линейный ускоритель электронов
ЛТ – лучевая терапия
ЛТМИ – лучевая терапия с модуляцией интенсивности (флюенса или мощности дозы) пучка
МЕ – мониторные единицы
МКРЕ (ICRU) – Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям
МЛК (MLC) – многолепестковый (многолистовой) коллиматор
МРТ – магниторезонансный томограф.
МэВ – мегаэлектронвольт
ОГАУЗ «ТООД» – Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер»
ОГШ – область головы и шеи
ОЭП – относительная электронная плотность
ПСА – лабораторный анализ крови, цель которого определить количество простата специфического антигена
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РШМ – рак шейки матки
РД – разовая доза (поглощенная)
РПЖ – рак предстательной железы
СД – суммарная доза (поглощенная)
СДП – система дозиметрического планирования
СКО – среднеквадратичное отклонение
СЛТ – сочетанная лучевая терапия
ASTRO – (American Society for Radiation Oncology) американское общество радиационных онкологов
AAPM TG – (American Association Physicists in medicine Task Group) – рабочая группа американской ассоциации медицинских физиков
BED – (Biologically Equivalent Dose) биологическая эквивалентная доза
СВСТ – (Cone Beam Computed Tomography) компьютерная томография с конусной геометрией пучка излучения
CI – (Conformity Index) индекс конформности
CTV – (Clinical Tumor Volume) клинический объем мишени (опухоли)
D – (Doze) доза (поглощенная)
DICOM – (Digital Imaging and Communications in Medicine) формат передачи данных (изображения)

DMLC – (Dynamic Multileaf collimator) динамический многолепестковый (многолистовой) коллиматор (лепестки МЛК находятся в динамике)

DTA – (Distance-to-Agreement) дозиметрическая проверка плана проводится при измерении гамма-индекса, который объединяет проверку разницы величины поглощенной дозы в точке и расстояния-до-совпадения

EMBRACE – (External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRACHytherapy in locally advanced CErvical cancer) дистанционная лучевая и химиотерапия (хемолучевая) и адаптивная брахитерапия на базе МР изображений при лечении цервикального канала

EPID – (Electronic Portal Imaging Device) электронное устройство портальной визуализации

EQD_2 – (Equivalent Dose in 2 Gr fractions) суммарная доза при однократной (фракционной) дозе 2 Гр эквивалентная по биологическому эффекту заданной суммарной дозе при заданной фракционной дозе в рамках линейно-квадратичной модели гибели клеток

ESTRO – (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) европейское общество радиационных онкологов

EUD – (Equivalent Uniform Dose) эквивалент равномерной дозы

FSPB – (Finite Size Pencil Beam) алгоритм тонкого (карандашного) пучка

GTV – (Gross Tumor Volume) видимый объем опухоли, т.е. объем опухоли с максимальной концентрацией раковых клеток (объем макроскопической опухоли)

HI – (Homogeneity Index) индекс гомогенности

IGRT – (Image-Guided Radiation Therapy) лучевая терапия с контролем по изображениям

IMRT – (Intensity Modulated RadioTherapy) лучевая терапия (статическая) с модуляцией интенсивности излучения (флюенса)

ITV – (Internal Tumor Volume) внутренний объем облучения

NTCP – (Normal Tissue Complication Probability) вероятность развития пострadiационных осложнений в здоровых тканях пациента при лучевой терапии

PTV – (Planning Target Volume) планируемый объем облучения или объем мишени для планирования

QUANTEC – (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) серия международных рекомендаций по допустимым лучевым нагрузкам на критические органы

RTOG – (Radiation Therapy Oncology Group) серия международных рекомендаций по допустимым лучевым нагрузкам на критические органы

SBRT (SABR) – (Stereotactic Body Radiotherapy (Stereotactic Ablative Body Radiotherapy)) стереотаксическая лучевая терапия тела пациента

SEQ – (Sequential) последовательная эскалация дозы, последовательный «буст»

SIB – (simultaneous integrated boost) одновременная (интегрированная) эскалация дозы, одновременно интегрированный «буст»

SRS - (Stereotactic Radiosurgery) стереотаксическая радиохирurgia

SSO – (Segment Shape Optimization) опция по оптимизации формы сегмента

TCP – (Tumor Control Probability) вероятность установления контроля над ростом опухоли при лучевой терапии

TH – (Threshold) используется в контексте «пороговое значение поглощенной дозы»

UTCP – (Uncomplicated Tumour Control Probability) вероятность контроля над ростом опухоли без осложнений

VMAT – (Volumetric Modulated Arc Therapy) ротационная лучевая терапия с «объемной» модуляцией интенсивности излучения (флюенса)

VSM – (Virtual Source Model) виртуальная модель источника, используемая в СДП при инверсном дозиметрическом планировании

XVI – (X-ray Volume Imaging) система для получения рентгеновских изображений

XVMC – (X-Ray Voxel Monte Carlo) алгоритм расчета дозы для фотонных пучков на основе метода Монте-Карло

3DCRT – (3 – Dimension Conformal Radiation Therapy) трёхмерная конформная ЛТ.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. // Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2023. – 239 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году // Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2022. – 250 с.
3. Черняев А.П., Лыкова Е.Н., Поподько А.И. Медицинское оборудование в современной лучевой терапии: Учебное пособие // Москва: ООП физического факультета МГУ. – 2019. – 101 с.
4. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. Лучевая Терапия Пучками Протонов, Ионов, Нейтронов И Пучками С Модулированной Интенсивностью, Стереотаксис, Брахитерапия, Радионуклидная Терапия, Оптимизация, гарантия качества // Москва: НИЯУ МИФИ. – 2011. – 604 с.
5. Черняев А.П., Лыкова Е.Н., Борщеговская П.Ю. Радиационная медицинская физика: учебник // Москва: Издательство Московского университета. – 2023. – 558 с.
6. Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students / ed. Podgorsak E.B. // Vienna: IAEA. – 2005. – 696 с.
7. Khan F.M., Gibbons J.P. Khan's the Physics of Radiation Therapy. Fifth ed. // Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. – 2014. – 584 с.
8. Сухих Е.С. Дозиметрическое планирование конформной лучевой терапии: учебно-методическое пособие/ Сухих Е.С. и др. // Томск: Томский политехнический университет. – 2020. – 66 с.
9. Bucci M.K., Bevan A., Roach M. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and Beyond // CA. Cancer J. Clin. – 2005. – Т. 55. – № 2. – с. 117–134.
10. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1 // Москва: НИЯУ МИФИ. – 2011. – 500 с.
11. Наркевич Б.Я. Глоссарий терминов, аббревиатур и понятий по медицинской радиологии и радиационной безопасности / Наркевич Б.Я. др. // Москва: Издание АМФР. – 2022. – 204 с.
12. Stereotactic body radiation therapy / ed. Lo S.S. et al. // Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. – 2012. – 427 с.
13. De Salles A.A.F. Shaped Beam Radiosurgery / ed. De Salles A.A.F. et al. // Berlin,

- Heidelberg: Springer-Verlag. – 2011. – 326 c.
14. Hunte S.O. Volumetric modulated arc therapy (VMAT): a review of clinical outcomes—what is the clinical evidence for the most effective implementation? / Hunte S.O. et al. // *Br. J. Radiol.* – 2022. – Т. 95. – № 1136.
 15. Chetty I.J. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning / Chetty I.J. et al. // *Med. Phys.* – 2007. – Т. 34. – № 12. – с. 4818–4853.
 16. Alber M., Nüsslin F. An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures // *Phys. Med. Biol.* – 1999. – Т. 44. – № 2. – с. 479–493.
 17. Wu Q. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose / Wu Q. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2002. – Т. 52. – № 1. – с. 224–235.
 18. Feng Z. An integrated strategy of biological and physical constraints in biological optimization for cervical carcinoma / Feng Z. et al. // *Radiat. Oncol.* 2017. – Т. 12. – № 1. – с. 64.
 19. Thieke C. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning / Thieke C. et al. // *Med. Phys.* 2003. – Т. 30. – № 9. – с. 2332–2339.
 20. Allen Li X. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM / Allen Li X. et al. // *Med. Phys.* – 2012. – Т. 39. – № 3. – с. 1386–1409.
 21. Alber M.L. A concept for the optimization of radiotherapy. Eberhard-Karls-Universitaet zu Tuebingen. – 2000. – 79 c.
 22. Bosse C. Dose calculation comparisons between three modern treatment planning systems / Bosse C. et al. // *J. Med. Phys.* – 2020. – Т. 45. – № 3. – с. 143–147.
 23. Reis C.Q.M, Effects of heterogeneities in dose distributions under nonreference conditions: Monte Carlo simulation vs dose calculation algorithms / Reis C.Q.M et al. // *Med. Dosim.* – 2019. – Т. 44. – № 1. – с. 74–82.
 24. Lin T., Wang L., Charlie Ma C.M. Monte Carlo dose calculation - A QA method for SRT and SBRT plans in treating multiple and small metastatic lesions // *J. Med. Phys.* – 2022. – Т. 47. – № 1. – с. 99–104.
 25. Gregoire V. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU Report No.83 / Gregoire V. et al. // *J. ICRU.* – 2010. – Т. 10. – № 1. – с. 1–92.
 26. Joiner M., van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. Fourth edit. // London: Hodder Education. – 2009. – 391 c.
 27. Арсеньев А.И. Радиобиология высокодозной лучевой терапии: учебное пособие для

- обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Арсеньев А.И. и др. // – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. – 156 с.
28. Sait A.A. Validation of three-dimensional electronic portal imaging device-based PerFRACTION™ software for patient-specific quality assurance / Sait A.A. et al. // *J. Med. Phys.* – 2019. – Т. 44. – № 1. – с. 16–20.
 29. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose // *Med. Phys.* – 1997. – Т. 24. – № 1. – с. 103–110.
 30. Niemierko A. A unified model of tissue response to radiation // *Med. Phys.* – 1999. – Т. 26. – с. 1100.
 31. Gay H.A., Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy // *Phys. Medica.* – 2007. – Т. 23. – № 3–4. – с. 115–125.
 32. Кеирим-Маркус И.Б. Эквидозиметрия // Москва: Атомиздат. – 1980. – 192 с.
 33. 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. – с. 24–27.
 34. Клеппер Л.Я. Оценка доз неоднородного облучения нормальных и опухолевых тканей в лучевой терапии злокачественных опухолей // *Медицинская физика.* – 2009. – № 2. – с. 18–24.
 35. Kazemzadeh A. A radiobiological comparison of hypo-fractionation versus conventional fractionation for breast cancer 3D-conformal radiation therapy / Kazemzadeh A. et al. // *Reports Pract. Oncol. Radiother. J. Gt. Cancer Cent. Pozn. Polish Soc. Radiat. Oncol. Poland* – 2021. – Т. 26. – № 1. – с. 86–92.
 36. Lu J.-Y., Lin C.-X., Huang B.-T. Calculating the individualized fraction regime in stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer based on uncomplicated tumor control probability function. // *Radiat. Oncol. England.* – 2019. – Т. 14. – № 1. – с. 111.
 37. Feng A.-H. Individualized fraction regimen of SBRT patients with non-small cell lung cancer based on uncomplicated and cancer-free control probability / Feng A.-H. et al. // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2021. – Т. 20. – URL: <https://doi.org/10.1177/15330338211011967>.
 38. Luxton G., Hancock S.L., Boyer A.L. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Т. 59. – № 1. – с. 267–284.
 39. Deb P., Fielding A. Radiobiological model comparison of 3D conformal radiotherapy and IMRT plans for the treatment of prostate cancer // *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* – 2009.

- Т. 32. – № 2. – с. 51–61.
40. Chow J.C.L., Jiang R. Prostate volumetric-modulated arc therapy: Dosimetry and radiobiological model variation between the single-arc and double-arc technique // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2013. – Т. 14. – № 3. – с. 3–12.
 41. Dashnamoorthy S. Dosimetric validation of physical and biological indexes from the dose-volume histogram for evaluation of 3D-CRT and IMRT techniques with VMAT treatment plan techniques in cervical tumors from in-house developed software / Dashnamoorthy S. et al. // *Iran. J. Med. Phys.* – 2024. Т. 21. – с. 16-29.
 42. Mesbahi A., Oladghaffari M. An overview on the clinical application of radiobiological modeling in radiation therapy of cancer // *Int. J. Radiol. Radiat. Ther.* – 2017. – Т. 2. – № 1.
 43. Rana S., Cheng C. Radiobiological impact of planning techniques for prostate cancer in terms of tumor control probability and normal tissue complication probability // *Ann. Med. Health Sci. Res.* – 2014. – Т. 4. – № 2. – с. 167.
 44. Лебеде́нко И.М. Дозиметрическое обеспечение лучевой терапии с модуляцией интенсивности // Москва: АМФР. – 2022. – 290 с.
 45. Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки // *Российский онкологический журнал.* – 2020. – Т. 25. – № 3. – с. 92–102.
 46. Li L. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced drug-resistant gastrointestinal stromal tumors: a feasibility study / Li L. et al. // *Front. Oncol.* – 2020. – Т. 10.
 47. Cui H. Escalation of radiotherapy dose in large locally advanced drug-resistant gastrointestinal stromal tumors by multi-shell simultaneous integrated boost intensity-modulated technique: a feasibility study / Cui H. et al. // *Radiat. Oncol. England.* – 2022. – Т. 17. – № 1. – с. 216.
 48. Figueredo Negron C.I. A Comparison of intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost with three-dimensional conformal radiotherapy with sequential boost for locally advanced cervical cancer: a dosimetric study / Figueredo Negron C.I. et al. // *Cureus. United States.* – 2022. – Т. 14. – № 12. – с. e32940.
 49. Савченко Р.Р. Влияние нокаута гена THBS1 на формирование радиационно-индуцированного клеточного ответа в модельной системе IN VITRO / Савченко Р.Р., ... Сухих Е.С. и др. // *Генетика (Russian J. Genet.)*. – 2020. – Т. 56 – № 5. – с. 592–601.
 50. Плотников, Е.В. Изучение радиосенсибилизирующих свойств аскорбата лития при нейтронном облучении на моделях опухолевого роста / Е.В. Плотников, ... Е.С.

- Сухих и др.// Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2024. – Т. 69, № 4. – С. 5-12.
51. Лушникова, П.А. Возможности современной лучевой терапии при местнораспространенном раке эндометрия / П.А. Лушникова, ... Е.С. Сухих и др.// Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2024. – Т. 69, № 5. С. 104–108.
 52. Isemberlinova, A. A. The pulsed X-ray treatment of wheat against pathogenic fungi / A.A. Isemberlinova, ... E.S. Sukhikh et al.// Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with materials and Atoms. – 2021. – Vol. 503. – P. 75-78.
 53. Sukhikh, E.S. Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost and sequential boost of locally advanced cervical cancer / E.S. Sukhikh et al.// Physica Medica. – 2020. – Vol. 73. – P. 83-88.
 54. Baulin, A. A. Simulation of dose enhancement in radiotherapy caused by cisplatin / A.A. Baulin, E.S. Sukhikh, L.G. Sukhikh // Journal of Instrumentation. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. C06061.
 55. Старцева, Ж.А. Дистанционная нейтронная терапия в Томске: 40 лет на службе онкологии / Ж.А. Старцева, ... Е.С. Сухих и др.// Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 98-108.
 56. Сухих, Е.С. Биологическая оптимизация распределения дозы для снижения лучевой нагрузки на пациента при облучении в гипофракционированном режиме / Е.С. Сухих, Л.Г. Сухих // Медицинская техника. – 2021. – Т. 329, № 5. – С. 44-47.
 57. Шейно, И.Н. Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы / И.Н. Шейно, ... Е.С. Сухих и др.// Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — Т. 16, № 3. – С. 192-209.
 58. Лушникова, П.А. Рак вульвы. Вклад лучевой терапии в лечение заболевания / П.А. Лушникова, Е.С. Сухих, Ж.А. Старцева // Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 150–158.
 59. Сухих, Е.С. Сравнительный анализ математических моделей, описывающих радиобиологические процессы при лучевой терапии / Е.С. Сухих и др.// Медицинская техника. – 2023. – Т. 342, № 6. – С. 40-43.
 60. Сухих, Е.С. Дозиметрическая оценка различных методик сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки / Е.С. Сухих и др.// Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 45-52.
 61. Сухих, Е.С. Оценка эффективности лучевой терапии рака органов головы-шеи на

- основе модели локального контроля над опухолью / Е.С. Сухих и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 95-100.
62. Sukhikh, E.S. Uncertainty of measurement absorbed dose by GAFCHROMIC EBT3 dosimeter for clinical electron and photon beams of medical accelerators / E.S. Sukhikh et al. // Medical Radiology and Radiation Safety. – 2019. – Vol. 64, № 4. – P. 56-63.
63. Савченко, Р.Р. Влияние дифференциальной экспрессии гена ADAMTS1 на радиационно-индуцированный ответ клеточной линии HELA / Р.Р.Савченко ... Е.С. Сухих и др. // Генетика. – 2021. – Т. 57, № 7. – С. 842-849.
64. Sukhikh, E.S. Influence of SBRT fractionation on TCP and NTCP estimations for prostate cancer / E.S. Sukhikh et al. // Physica Medica. – 2019. – Vol. 62. – P. 41-46.
65. Васильев, С.А. ADAMTS1 дифференциально экспрессируется в лимфоцитах индивидов с различным уровнем эндогенных фокусов γ H2AX и частотой радиационно-индуцированных микроядер / С.А. Васильев, ... Е.С. Сухих и др. // Генетика. – 2022. – Т. 58, № 10. – С. 1185-1196.
66. Сухих, Е.С. Анализ физической и радиобиологической эквивалентности рассчитанных и измеренных дозовых распределений для стереотаксической терапии предстательной железы / Е.С. Сухих и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 68-75.
67. Сухих, Е.С. Сравнительный анализ математических моделей для оценки повреждений критических органов при проведении лучевой терапии / Е.С. Сухих и др. // Медицинская техника. – 2023. – Т. 340, № 4. – С. 36-39.
68. Sukhikh, E.S. Feasibility of simultaneous integrated boost for high-dose treatment of high-risk prostate cancer / E.S. Sukhikh et al. // Siberian journal of oncology. – 2023. – Vol. 22, № 3. – P. 57-65.
69. Третьякова, М. С. Изучение радиосенсибилизирующего действия аскорбаталития при нейтронном и фотонном облучении опухолевых клеток / М. С. Третьякова, ... Е.С. Сухих и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 185–189.
70. Tretayakova, M. Radiosensitizing Effects of Lithium Ascorbate on Normal and Tumor Lymphoid Cells under X-ray Irradiation / M. Tretayakova, ... E. Sukhikh et al. // Current Bioactive Compounds. – 2023. – Vol. 19, № 8. – P. 75-81.
71. Лушникова, П.А. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки / П.А. Лушникова, Е.С. Сухих и др. // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 58 – 67.
72. Сухих, Е.С. Калькулятор TCP/NTCP (свидетельство о государственной регистрации

- программы для ЭВМ). Авторы: Сухих Е.С., Сутыгина Я.Н., Новоселов К.И., Бразовский К.С. Номер: 2023664910. Дата получения: 10.07.2023.
73. Сухих, Е.С. Дозиметрическое планирование гамма-нейтронной терапии злокачественных опухолей PDP (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ). Авторы: Лисин В.А., Сухих Е.С., Бразовский К.С., Конев А.В. Номер: 2023669287. Дата получения: 13.09.2023.
74. Sukhikh, E. S. Dosimetric and radiobiological evaluation of combined radiotherapy of cervical cancer based on the VMAT technique / E.S. Sukhikh, L.G. Sukhikh // *Gynecological Malignancies - Updates and Advances. (Book Chapter)* // Ed.: Gwo Yaw Ho and Sophia Frentzas. - IntechOpen, 2020. — P. 83-97.
75. Сухих, Е.С. Дозиметрическая оценка при сочетанном курсе лучевой терапии рака шейки матки в разных системах дозиметрического планирования / Е.С. Сухих и др. // *Медицинская физика*. – 2018. – Т. 79, № 3. – С. 18-23.
76. Sukhikh, E. S. Estimation of treatment efficiency of head-and-neck cancer based on tumour control probability model / E. S. Sukhikh et al. // *South Florida Journal of Development*. – 2023. – Vol. 4, № 1. P. 248-263. ISSN: 2675-5459.
77. Сухих, Е.С. Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка / Е.С. Сухих и др. // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2018. – Т. 2, № 6. – С. 13-18.
78. Sukhikh, E.S. Dose Planning in three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) / E.S. Sukhikh et al.; Tomsk Polytechnic University. – Tomsk: TPU Publishing House, 2023. – 82 p.
79. Сухих, Е.С. Использование системы трёхмерного дозиметрического планирования лучевой терапии PLUNC в подготовке медицинских физиков / Е.С. Сухих и др. // *Медицинская физика*. – 2018. – Т. 77, № 1. – С. 108-112.
80. Вертинский, А.В. Верификация терапевтических планов с объёмной модуляцией интенсивности излучения / А.В. Вертинский, Е.С. Сухих, Л.Г. Сухих // *Медицинская физика*. – 2018. – Т. 78, № 2. – С. 12-20.
81. Лушникова, П.А. Лучевое лечение синхронного гинекологического рака: случай из клинической практики / П.А. Лушникова, Е.С. Сухих // *Креативная хирургия и онкология*. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 221 – 227.
82. Сухих, Е.С. Обеспечение качественной работы дистанционной и контактной лучевой терапии: методические рекомендации / Е.С. Сухих, Я.Н. Сутыгина, О.М. Стахова; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2022. – 28 с.

83. Sukhikh, E.S. Treatment Planning of intensity modulated radiation therapy (IMRT/VMAT) / E.S. Sukhikh et al.; Tomsk Polytechnic University. – Tomsk: TPU Publishing House, 2024. – 80 p.
84. Сухих, Е.С. База данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии (свидетельство о государственной регистрации базы данных). Авторы: Сухих Е.С., Селихова Е.А., Сутыгина Я.Н., Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Конев А.В. Номер: 2023623254. Дата получения: 19.09.2023.
85. Баулин, А.А. Исследование возможности применения фотонов с энергией 1,25 МэВ для фотоннозахватной терапии с цисплатином / А.А. Баулин, Е.С. Сухих, Л.Г. Сухих // Медицинская физика. – 2020. – Т.88, № 4. – С. 54-61.
86. Сухих, Е.С. Методические рекомендации по обеспечению качественной работы линейных ускорителей электронов для дистанционной лучевой терапии (гарантия качества) / сост. Е.С. Сухих, А.В. Вергинский, О.М. Стахова; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2022. – 46 с.
87. Sukhikh E.S., Sukhikh L.G. TCP and NTCP Based Verification Analysis of the SBRT Treatment Plan for Prostate Cancer // Advances in Medicine and Biology: Volume 160 / ed. Leon V. Berhardt. New York: Nova Science Publishers, 2020. Vol. 160. P. 103–127.
88. Сухих Е.С. et al. Веб-приложение для работы с базой данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии: пат. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU № 2023682233, 24.10.2023. Заявка № 2023681759 от 24.10.2023. USA. 2023.
89. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Вергинский А.В. Влияние геометрических параметров на качество планов облучения при инверсном планировании объемно-модулированной лучевой терапии // Медицинская физика. 2021. Vol. 90, № 2. P. 55–65.
90. Сухих, Е.С. Радиобиологическая оценка дозиметрических планов для стереотаксической радиотерапии рака предстательной железы в зависимости от режима фракционирования / Е.С. Сухих и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 5. – С. 263-269.
91. Сагов, И.Р. Влияние технических параметров планов стереотаксической радиохирургии (SRS) на дозиметрическую и радиобиологическую оценку / И.Р. Сагов, Я.Н. Сутыгина, Е.С. Сухих // Медицинская физика. – 2022. – Т.94, № 2. – С. 33-41.
92. Сухих, Е.С. Влияние распределения дозы в мишени на значения интегральных

- радиобиологических критериев на базе “синтетических” доз-объемных гистограмм / Е.С. Сухих и др. // Медицинская физика. – 2023. – Т.99, № 3. – С. 5-10.
93. Сухих, Е.С. Моделирование интегральных радиобиологических критериев при одновременном облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными суммарными дозами по сравнению с последовательным облучением / Е.С. Сухих и др.// Медицинская физика. – 2024. – Т. 101, № 1. – С. 5-12.
94. Савченко, Р.Р. Влияние дифференциальной экспрессии генов ADAMTS1, RBFOX2, THBS1 и WHSC1 на формирование радиационно-индуцированного клеточного ответа / Р.Р. Савченко, ... Е.С. Сухих и др. // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 9. – С. 85-87.
95. Wilke L. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery / Wilke L. et al // Strahlentherapie und Onkol. – 2019. – Т. 195. – № 3. – с. 193–198.
96. Ezzell G.A. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119 / Ezzell G.A. et al. // Med. Phys. – 2009. – Т. 36. – № 11.
97. Miften M. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218 / Miften M. et al. // Med. Phys. – 2018. – Т. 45. – № 4.
98. U’wais F.A. Validation of a digital method for patient-specific verification of VMAT treatment using a 2D ionisation detector array / U’wais F.A. et al. // Radiat. Phys. Chem. – 2023. – Т. 202. – с. 110536.
99. Elekta Synergy. Elekta Synergy. 2018.
100. ArcCHECK. SunNuclear ArcCHECK. 2020.
101. Сухих Е.С. Дозиметрическое планирование с модуляцией интенсивности пучка излучения / .Сухих Е.С. и др.// В печати. – 2024. – 112 с.
102. Лебедеенко И.М. Использование фиксирующих устройств в лучевой терапии // Медицинская физика. – 2018. – Т. 79. – № 3. – с. 11–17.
103. ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU 50) // International Commission on Radiation Units and Measurements. – Bethesda MD. – 1999.
104. Jones D. ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy // Med. Phys. – 1994. – Т. 21. – № 6. – с. 833–834.
105. Marks L.B., Ten Haken R.K., Martel M.K. Guest Editor’s Introduction to QUANTEC: A

- Users Guide // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Т. 76. – № 3. – с. S1–S2.
106. RTOG Foundation [Electronic resource] URL: <https://www.rtog.org/> (дата обращения: 16.05.2024).
107. Bokrantz R., Wedenberg M., Sandwall P. Dynamic conformal arcs for lung stereotactic body radiation therapy: A comparison with volumetric-modulated arc therapy // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2020. – Т. 21. – № 1. – с. 103–109.
108. Morales-Paliza M.A., Coffey C.W., Ding G.X. Evaluation of the dynamic conformal arc therapy in comparison to intensity-modulated radiation therapy in prostate, brain, head-and-neck and spine tumors // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2011. – Т. 12. – № 2. – с. 5–19.
109. Ross C.C. A novel modified dynamic conformal arc technique for treatment of peripheral lung tumors using stereotactic body radiation therapy / Ross C.C. et al. // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2011. – Т. 1. – № 2. – с. 126–134.
110. Тарутин И.Г., Титович Е.В., Гацкевич Г.В. Радиационная защита в лучевой терапии. – Минск: Беларуская навука, – 2015. – 212 с.
111. Лыкова Е.Н. Исследование потоков вторичных частиц при работе медицинского ускорителя с энергией 18-20 МэВ. /Лыкова Екатерина Николаевна // «Физика пучков заряженных частиц и ускорительная техника»: диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. – 2019. – 115 с.
112. Логинова А.А. Конформное облучение протяженных мишеней на медицинских линейных ускорителях / Логинова Анна Анзоровна. // *Радиобиология*»: диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. – 2022. – 164 с.
113. Murtaza G., Cora S., Khan E.U. Validation of the relative insensitivity of volumetric-modulated arc therapy (VMAT) plan quality to gantry space resolution // *J. Radiat. Res.* – 2017. – Т. 58. – № 4. – с. 579–590.
114. Bourland J.D. Image-guided radiation therapy. – Taylor & Francis. – 2012. – 254 с.
115. Goyal S., Kataria T. Image Guidance in Radiation Therapy: Techniques and Applications // *Radiol. Res. Pract.* – 2014. – Т. 2014. – с. 1–10.
116. Oh S.A. Evaluations of the setup discrepancy between BrainLAB 6D ExacTrac and cone-beam computed tomography used with the imaging guidance system Novalis-Tx for intracranial stereotactic radiosurgery / Oh S.A. et al. // *PLoS One.* – 2017. – Т. 12. – № 5. – с. e0177798.
117. Oliver J.A. Orthogonal image pairs coupled with OSMS for noncoplanar beam angle, intracranial, single-isocenter, SRS treatments with multiple targets on the Varian Edge radiosurgery system / Oliver J.A. et al. // *Adv. Radiat. Oncol.* – 2017. – Т. 2. – № 3. – с.

- 494–502.
118. Liang J. Intrafraction 4D-cone beam CT acquired during volumetric arc radiotherapy delivery: kV parameter optimization and 4D motion accuracy for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) patients / Liang J. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2019. – Т. 20. – № 12. – с. 10–24.
 119. Mangesius J. Intrafractional 6D head movement increases with time of mask fixation during stereotactic intracranial RT-sessions / Mangesius J. et al. // *Radiat. Oncol. Radiation Oncology.* – 2019. – Т. 14. – № 1. – с. 231.
 120. Nakano H. Effect of setup error in the single-isocenter technique on stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases / Nakano H. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2020. – Т. 21. – № 12. – с. 155–165.
 121. National Radiotherapy Implementation Group. National Radiotherapy Implementation Group Report Stereotactic Body Radiotherapy Clinical Review of the Evidence for SBRT. NHS. National Cancer Action Team. Part of the National Cancer Programme. – [Электронный ресурс]. URL: http://www.academia.edu/978819/National_Radiotherapy_Implementation_Group_Report_Stereotactic_Body_Radiotherapy_Clinical_Review_of_the_Evidence_for_SBRT (дата обращения 16.05.2024).
 122. King C.R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials / King C.R. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Т. 109. – № 2. – с. 217–221.
 123. Juloori A. Evolving Paradigm of Radiotherapy for High-Risk Prostate Cancer: Current Consensus and Continuing Controversies / Juloori A. et al. // *Prostate Cancer.* – 2016. – Т. 2016. – с. 1-12.
 124. Katz A.J., Kang J. Quality of life and toxicity after SBRT for organ-confined prostate cancer, a 7-year study // *Front. Oncol.* – 2014. – Т. 4. – № OCT.
 125. Syed Y.A.. Stereotactic radiotherapy for prostate cancer: A review and future directions/ Syed Y.A. et al. // *World Journal of Clinical Oncology.* – 2017. – Т. 8. – № 5. – с. 389–397.
 126. Vlacich G. A comparative analysis between sequential boost and integrated boost intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally-advanced head and neck cancer / Vlacich G. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2017. – Т. 12. – № 1. – с. 13.
 127. Boyle J. Methods, safety, and early clinical outcomes of dose escalation using simultaneous integrated and sequential boosts in patients with locally advanced gynecologic malignancies / Boyle J. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Т. 135. – № 2. – с. 239–243.
 128. Arcadipane F. Image-guided IMRT with simultaneous integrated boost as per RTOG 0529

- for the treatment of anal cancer / Arcadipane F. et al. // *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* – 2018. – T. 14. – № 3. – c. 217-223.
129. Dang Y.-Z. Efficacy and toxicity of IMRT-based simultaneous integrated boost for the definitive management of positive lymph nodes in patients with cervical cancer / Dang Y.-Z. et al. // *J. Cancer.* – 2019. – T. 10. – № 5. – c. 1103–1109.
130. Chojnowski J.M. Assessing the dependency of the uncertainties in the Elekta Agility MLC calibration procedure on the focal spot position / Chojnowski J.M. et al. // *Phys. Eng. Sci. Med.* – 2020. – T. 43. – № 1. – c. 93-96.
131. Kabat C.N. Evaluation of the Elekta Agility MLC performance using high-resolution log files / Kabat C.N. et al. // *Med. Phys.* – 2019. – T. 46. – № 3. – c. 1397-1407.
132. Meyers S.M., Balderson M.J., Létourneau D. Evaluation of Elekta Agility multi-leaf collimator performance using statistical process control tools // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2019. – T. 20. – № 7. – c. 100-108.
133. Bedford J.L., Thomas M.D.R., Smyth G. Beam modeling and VMAT performance with the Agility 160-leaf multileaf collimator // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2013. – T. 14. – № 2. – c. 172–185.
134. Thompson C.M. A dosimetric characterization of a novel linear accelerator collimator / Thompson C.M. et al. // *Med. Phys.* – 2014. – T. 41. – № 3. – c. 031713.
135. Roche M. Agility MLC transmission optimization in the Monaco treatment planning system / Roche M. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2018. – T. 19. – № 5. – c. 473–482.
136. Herwiningsih S., Hanlon P., Fielding A. Sensitivity of an Elekta iView GT a-Si EPID model to delivery errors for pre-treatment verification of IMRT fields // *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* – 2014. – T. 37. – № 4. – c. 763-770.
137. Stanley D.N. An evaluation of the stability of image quality parameters of Elekta X-ray volume imager and iViewGT imaging systems / Stanley D.N. et al // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2018. – T. 19. – № 3. – c. 64-70.
138. Zhuang A.H., Olch A.J. Sensitivity study of an automated system for daily patient QA using EPID exit dose images // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2018. – T. 19. – № 3. – c. 114-124.
139. Muralidhar K., Murthy Pn., Kumar R. Commissioning and quality assurance of the X-ray volume Imaging system of an image-guided radiotherapy capable linear accelerator // *J. Med. Phys.* – 2008. – T. 33. – № 2. – c. 72.
140. Werle F. Evaluation of the acquisition protocols of the XVI Elekta imaging system / Werle F. et al. // *Phys. Medica.* – 2013. – T. 29. – c.e5-e6.
141. Riis H.L., Zimmermann S.J. Elekta Precise Table characteristics of IGRT remote table positioning // *Acta Oncol. (Madr).* – 2009. – T. 48. – № 2. – c. 267-270.

142. Malhotra H.K. Technical and dosimetric considerations in IMRT treatment planning for large target volumes / Malhotra H.K. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2005. – T. 6. – № 4. – c. 77–87.
143. Nicolini G., Fogliata A., Cozzi L. IMRT with the sliding window: Comparison of the static and dynamic methods. Dosimetric and spectral analysis // *Radiother. Oncol.* – 2005. – T. 75. – № 1. – c. 112-119.
144. Iqbal K. Treatment planning evaluation of sliding window and multiple static segments technique in intensity modulated radiotherapy / Iqbal K. et al. // *Reports Pract. Oncol. Radiother.* – 2013. – T. 18. – № 2. – c. 101-106.
145. Tang G. Comparing Radiation Treatments Using Intensity-Modulated Beams, Multiple Arcs, and Single Arcs / Tang G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2010. – T. 76. – № 5. – c. 1554-1562.
146. Ashamalla H. Comparison study of intensity modulated arc therapy using single or multiple arcs to intensity modulated radiation therapy for high-risk prostate cancer / Ashamalla H. et al. // *Radiat. Oncol. J.* – 2013. – T. 31. – № 2. – c. 104–110.
147. Harijith K.R. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy plans by varying number of arcs for head and neck cancer patients / Harijith K.R. et al. // *Int. J. Sci. Res.* – 2024. – T. 11. – № 1. – c. 60–63.
148. Lyu Q. VMAT optimization with dynamic collimator rotation / Lyu Q. et al. // *Med. Phys.* – 2018. – T. 45. – № 6. – c. 2399-2410.
149. Kim Y.H. Effect of the collimator angle on dosimetric verification of volumetric modulated arc therapy / Kim Y.H. et al. // *J. Korean Phys. Soc.* – 2015. – T. 67. – № 1. – c. 243-247.
150. Isa M. Dependence of Collimator Angle on Prostate VMAT: A Treatment Planning Study / Isa M. et al. // *IFMBE Proceedings*. 2015. Vol. 51. P. 384–387.
151. Kim J. Optimal collimator rotation based on the outline of multiple brain targets in VMAT / Kim J. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2018. – T. 13. – № 1. – c. 88.
152. Tas B., Bilge H., Ozturk S. An investigation of the dose distribution effect related with collimator angle in volumetric arc therapy of prostate cancer // *J. Med. Phys.* – 2016. – T. 41. – № 2. – c. 100.
153. Sandrini E.S., da Silva A.X., da Silva C.M. Evaluation of collimator rotation for volumetric modulated arc therapy lung stereotactic body radiation therapy using flattening filter free // *Appl. Radiat. Isot.* – 2018. – T. 141. – c. 257-260.
154. Hanna S.A. Frameless Image-Guided Radiosurgery for Multiple Brain Metastasis Using VMAT: A Review and an Institutional Experience / Hanna S.A. et al. // *Front. Oncol.* – 2019. – T. 9.

155. Aghila A. Commissioning and verification of 10 MV Elekta Synergy platform Linac photon beam / Aghila A. et al. // BANI WALEED UNIVIERSITY J. Sci. Humanit. – 2017. – № 4. – c. 240–247.
156. Al Mashud M.A. Photon beam commissioning of an Elekta Synergy linear accelerator / Al Mashud M.A. et al. // Polish J. Med. Phys. Eng. – 2017. – T. 23. – № 4. – c. 115-119.
157. Narayanasamy G. Commissioning an Elekta Versa HD linear accelerator / Narayanasamy G. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2016. – T. 17. – № 1. – c. 179-191.
158. Kerns J.R. Reference dosimetry data and modeling challenges for Elekta accelerators based on IROC-Houston site visit data / Kerns J.R. et al. // Med. Phys. – 2018. – T. 45. – № 5. – c. 2337-2344.
159. Das I.J. Accelerator beam data commissioning equipment and procedures: Report of the TG-106 of the Therapy Physics Committee of the AAPM / Das I.J. et al. // Med. Phys. – 2008. – T. 35. – № 9. – c. 4186–4215.
160. Elekta. Monaco Dose calculation Technical Referenz // IMPAC Med. Syst. – Doc. ID LRMMON0001. – 2014.
161. Nakao M. Tolerance levels of mass density for CT number calibration in photon radiation therapy / Nakao M. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2019. – T. 20. – № 6. – c. 45-52.
162. Das I. Computed tomography imaging parameters for inhomogeneity correction in radiation treatment planning / Das I. et al. // J. Med. Phys. – 2016. – T. 41. – № 1. – c. 3.
163. Nakao M. Tolerance levels of CT number to electron density table for photon beam in radiotherapy treatment planning system / Nakao M. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2018. – T. 19. – № 1. – c. 271-275.
164. Thomas S.J. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. // Br. J. Radiol. – 1999. – T. 72. – № 860. – c. 781-786.
165. Afifi M.B. The effects of CT x-ray tube voltage and current variations on the relative electron density (RED) and CT number conversion curves / Afifi M.B. et al. // J. Radiat. Res. Appl. Sci. – 2020. – T. 13. – № 1. – c. 1-11.
166. Jayamani J. Dosimetric Comparison between Monaco TPS and EGSnrc Monte Carlo simulation on Titanium Rod in 12bit and 16bit Image Format / Jayamani J. et al. // J. Radiat. Res. Appl. Sci. – 2020. – T. 13. – № 1. – c. 496-506.
167. Owrangi A.M., Greer P.B., Glide-Hurst C.K. MRI-only treatment planning: Benefits and challenges // Phys. Med. Biol. – 2018. – T. 63. – № 5. – c. 05TR01.
168. Olch A.J. Dosimetric effects caused by couch tops and immobilization devices: Report of AAPM Task Group 176 / Olch A.J. et al. // Med. Phys. 2014. – T. 41. – № 6Part1. – 061501.
169. Hayashi N. Megavoltage Photon Beam Attenuation by Carbon Fiber Couch Tops and its

- Prediction Using Correction Factors / Hayashi N. et al. // *J. Radiat. Res.* – 2010. – T. 51. – № 4. – c. 455-463.
170. Zhang R., Gao Y., Bai W. Quantification and comparison the dosimetric impact of two treatment couch model in VMAT // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2018. – T. 19. – № 1. – c. 10-16.
 171. Tuğrul T. Absorption ratio of treatment couch and effect on surface and build-up region doses // *Reports Pract. Oncol. Radiother.* – 2018. – T. 23. – № 1. – c. 1-5.
 172. van Prooijen M. et al. Assessment and management of radiotherapy beam intersections with the treatment couch / van Prooijen M. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2010. – T. 11. – № 2. – c. 128-139.
 173. Njeh C.F. A validation of carbon fiber imaging couch top modeling in two radiation therapy treatment planning systems: Philips Pinnacle3 and BrainLAB iPlan RT Dose / Njeh C.F. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2012. – T. 7. – № 1. – c. 190.
 174. Andreo P. Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry // *Radiat. Oncol.* – 2018. – T. 13. – № 1. – c. 121.
 175. Fippel M. Monte Carlo Treatment Planning // *Shaped Beam Radiosurgery*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. – 2011. – p. 47–59.
 176. Jabbari K. Review of Fast Monte Carlo Codes for Dose Calculation in Radiation Therapy Treatment Planning // *J. Med. Signals Sensors.* – 2011. – T. 1. – № 1. – c. 73.
 177. Ma C.M.C. Beam modeling and beam model commissioning for Monte Carlo dose calculation-based radiation therapy treatment planning: Report of AAPM Task Group 157 / Ma C.M.C. et al. // *Med. Phys.* – 2020. – T. 47. – № 1. – c. e1-e18.
 178. Verma T. et al. Performance evaluation of algorithms in lung IMRT: A comparison of monte carlo, pencil beam, superposition, fast superposition and convolution algorithms / Verma T. et al. // *J. Biomed. Phys. Eng.* – 2016. – T. 6. – № 3. – c. 127–138.
 179. Elcim Y., Dirican B., Yavas O. Dosimetric comparison of pencil beam and Monte Carlo algorithms in conformal lung radiotherapy // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2018. – T. 19. – № 5. – c. 616-624.
 180. Kawashima M. The Impact of the Grid Size on TomoTherapy for Prostate Cancer / Kawashima M. et al. // *J. Med. Phys.* – 2017. – T. 42. № 3. – c. 144–150.
 181. Srivastava S.P., Cheng C.-W., Das I.J. The dosimetric and radiobiological impact of calculation grid size on head and neck IMRT // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2017. – T. 7. – № 3. – c. 209–217.
 182. Kry S.F. AAPM Task Group 329: Reference dose specification for dose calculations: Dose-to-water or dose-to-muscle? / Kry S.F. et al. // *Med. Phys.* – 2020. – T. 47. – № 3. – c. e52-

e64.

183. Bharati A. et al. Evaluation of clinical implications in the use of dose to water versus dose to medium by using NTCP and TCP models for urinary bladder tumours / Bharati A. et al. // Polish J. Med. Phys. Eng. – 2021. – T. 27. – № 1. – c. 19-24.
184. Reynaert N. On the conversion of dose to bone to dose to water in radiotherapy treatment planning systems / Reynaert N. et al. // Phys. Imaging Radiat. Oncol. – 2018. – T. 5. – c. 26-30.
185. Chen L. Clinical evaluation for the difference of absorbed doses calculated to medium and calculated to water by Monte Carlo method / Chen L. et al. // Radiat. Oncol. – 2018. – T. 13. – № 1. – c. 137.
186. Hawkins M.A. Volumetric modulated arc therapy planning for distal oesophageal malignancies / Hawkins M.A. et al. // Br. J. Radiol. – 2012. – T. 85. – № 1009. – c. 44-52.
187. Yang K., Yan D., Tyagi N. Sensitivity analysis of physics and planning SmartArc parameters for single and partial arc VMAT planning // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2012. – T. 13. – № 6. – c. 34-45.
188. Yin L. Volumetric-modulated arc therapy vs. c-IMRT in esophageal cancer: a treatment planning comparison / Yin L. et al. // World J. Gastroenterol. – 2012. – T. 18. – № 37. – c. 5266–5275.
189. Nithya L. Influence of increment of gantry angle and number of arcs on esophageal volumetric modulated arc therapy planning in Monaco planning system: A planning study / Nithya L. et al. // J. Med. Phys. – 2014. – T. 39. – № 4. – c. 231-237.
190. Chen A. The influence of increment of gantry on VMAT plan quality for cervical cancer / Chen A. et al. // J. Radiat. Res. Appl. Sci. – 2019. – T. 12. – № 1. – c. 447-454.
191. Natraj M., Pawaskar P.N., Chairmadurai A. Dosimetric characteristics of VMAT plans with respect to a different increment of gantry angle size for Ca cervix // J. Radiother. Pract. – 2022. – T. 21. – № 1. – c. 92–96.
192. Wang Y. A study of minimum segment width parameter on VMAT plan quality, delivery accuracy, and efficiency for cervical cancer using Monaco TPS / Wang Y. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2018. – T. 19. – № 5. – c. 609-615.
193. Rijken J. Improving accuracy for stereotactic body radiotherapy treatments of spinal metastases / Rijken J. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2018. – T. 19. – № 5. – c. 453-462.
194. Fippel M. A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation / Fippel M. et al. // Med. Phys. – 2003. – T. 30. – № 3. – c.301-311.
195. Sikora M., Alber M. A virtual source model of electron contamination of a therapeutic

- photon beam // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – T. 54. – № 24. – c. 7329-7344.
196. Cashmore J. Validation of a virtual source model for Monte Carlo dose calculations of a flattening filter free linac / Cashmore J. et al. // *Med. Phys.* – 2012. – T. 39. – № 6Part1. – c. 3262–3269.
 197. Krim D. Development of a new Hybrid Virtual Source Model to simulate Elekta Synergy MLCi2 linac / Krim D. et al. // *Radiat. Meas.* – 2022. – T. 155. – c. 106780.
 198. IMPAC Medical Systems. Monaco Technical Reference: Post Modeling Adjustment of MLC Parameters. – 2012. – Doc. ID: LRMMON0003. – 50 c.
 199. IMPAC Medical Systems. Monaco Static MLC Sequencer Technical Reference. – 2012. – Doc. ID LRMMON0004.
 200. IMPAC Medical Systems. CMS. Monaco Biological Optimization Technical Reference. – 2013. – Doc. ID LRMMON0002. 2013.
 201. Nithya L. Comparative analysis of volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiotherapy for base of tongue cancer / Nithya L. et al. // *J. Med. Phys.* – 2014. – T. 39. – № 2. – c. 121.
 202. Sarkar B. Influence of monte carlo variance with fluence smoothing in VMAT treatment planning with Monaco TPS / Sarkar B. et al. // *Indian J. Cancer.* – 2016. – T. 53. – № 1. – c. 158.
 203. Pokhrel D. Monte Carlo evaluation of tissue heterogeneities corrections in the treatment of head and neck cancer patients using stereotactic radiotherapy / Pokhrel D. et al // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2016. – T. 17. – № 2. – c. 258–270.
 204. Snyder J.E. The commissioning and validation of Monaco treatment planning system on an Elekta VersaHD linear accelerator / Snyder J.E. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2019. – T. 20. – № 1. – c. 184-193.
 205. Srivastava A.K. Evaluation of dosimetric implications of Pareto and constrained mode of optimization for Monaco TPS generated VMAT plans in post operated carcinoma of the left breast / Srivastava A.K. et al. // *Polish J. Med. Phys. Eng.* – 2021. – T. 27. – № 1. – c. 11-18.
 206. Diot Q. Biological-based optimization and volumetric modulated arc therapy delivery for stereotactic body radiation therapy / Diot Q. et al. // *Med. Phys.* – 2011. – T. 39. – № 1. – c. 237-245.
 207. Pyshniak V. Efficiency of biological versus physical optimization for single-arc VMAT for prostate and head and neck cases / Pyshniak V. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2014. – T. 15. – № 4. – c. 39-53.
 208. Sukhikh E., Sheino I., Vertinsky A. Biological-based and physical-based optimization for

- biological evaluation of prostate patient's plans // AIP Conference Proceedings. – 2017. – T. 1882. – c. 020074.
209. Semenenko V.A. Evaluation of a commercial biologically based IMRT treatment planning system / Semenenko V.A. et al. // Med. Phys. – 2008. – T. 35. – № 12. – c. 5851–5860.
 210. Chidume C.E., Okereke L.C. Split common coincidence point problem: A formulation applicable to (bio)physically-based inverse planning optimization // Symmetry (Basel). – 2020. – T. 12. – № 12. – c. 2086.
 211. 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. – T. 46. – № 4. – c. 983–993.
 212. Klein E.E. Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. / Klein E.E. et al. // Med. Phys. – 2009. – T. 36. – № 9. – c. 4197–4212.
 213. Hodapp N. The ICRU Report No. 83: Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) // Strahlentherapie und Onkol. – 2012. – T. 188. – № 1. – c. 97–99.
 214. Hanley J. AAPM Task Group 198 Report: An implementation guide for TG 142 quality assurance of medical accelerators / Hanley J. et al. // Med. Phys. – 2021. – T. 48. – № 10. – c. e830–e885.
 215. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of X and gamma rays in radiation procedures // ICRU Rep. 24. – 1976.
 216. Zygmanski P. Determination of depth and field size dependence of multileaf collimator transmission in intensity-modulated radiation therapy beams / Zygmanski P. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2007. – T. 8. – № 4. – c. 76-95.
 217. Lorenz F. Spatial dependence of MLC transmission in IMRT delivery / Lorenz F. et al. // Phys. Med. Biol. – 2007. – T. 52. – № 19. – c. 5985–5999.
 218. Lorenz F. An independent dose calculation algorithm for MLC-based radiotherapy including the spatial dependence of MLC transmission / Lorenz F. et al. // Phys. Med. Biol. – 2008. – T. 53. – № 3. – c. 557-573.
 219. Серия технических докладов No. 398. Определение поглощенной дозы при дистанционной лучевой терапии Международные практические рекомендации по дозиметрии, основанные на эталонах единицы поглощенной дозы в воде. // Вена: МАГАТЭ. – 2004. – 269 с.
 220. Kinoshita N. Comparison of AAPM Addendum to TG -51, IAEA TRS -398, and JSMP 12: Calibration of photon beams in water / Kinoshita N. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. –

2017. – Т. 18. – № 5. – с. 271-278.
221. Almond P.R. AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams / Almond P.R. et al. // *Med. Phys.* – 1999. – Т. 26. – № 9. – с. 1847-1870.
222. Georg D. 218 speaker guidelines for the verification of IMRT // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Т. 99. – с. S84.
223. Smilowitz J.B. AAPM Medical Physics Practice Guideline 5.a.: Commissioning and QA of Treatment Planning Dose Calculations - Megavoltage Photon and Electron Beams / Smilowitz J.B. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2015. – Т. 16. – № 5. – с. 14-34.
224. Nelms B.E., Zhen H., Tomé W.A. Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors // *Med. Phys.* – 2011. – Т. 38. – № 2. – с. 1037-1044.
225. Butson M.J. Energy response of the new EBT2 Radiochromic film to X-ray radiation / Butson M.J. et al. // *Radiat. Meas.* – 2010. – Т. 45. – № 7. – с. 836–839.
226. Niroomand-Rad A. Report of AAPM Task Group 235 Radiochromic Film Dosimetry: An Update to TG-55 / Niroomand-Rad A. et al. // *Med. Phys.* – 2020. – Т. 47. – № 12. – с. 5986-6025.
227. Niroomand-Rad A. Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55 / Niroomand-Rad A. et al. // *Med. Phys.* – 1998. – Т. 25. – № 11. – с. 2093-2115.
228. Сухих Е.С. Калибровка полимерной плёнки Gafchromic EBT-3 на электронном и фотонном пучках / Сухих Е.С., Филатов П.В., Маликов Е.Л. // *Медицинская Физика.* – 2013. – Т. 58, № 2. – с. 50–60.
229. Пленки GAFCHROMIC EBT. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gafchromic.com/gafchromic-film/radiotherapy-films/EBT/index.asp> (дата доступа 16.05.2024 г.).
230. Madhusudhanaesty N.V.N. Evaluation and validation of IBA I'MatriXX array for patient-specific quality assurance of tomotherapy ® / Madhusudhanaesty N.V.N. et al. // *J. Med. Phys.* – 2019. – Т. 44. – № 3. – с. 222-227.
231. Jin H. Interplay effect of angular dependence and calibration field size of MapCHECK 2 on RapidArc quality assurance / Jin H. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2014. – Т. 15. – № 3. – с. 80-92.
232. Hussein M. A critical evaluation of the PTW 2D-ARRAY seven29 and OCTAVIUS II phantom for IMRT and VMAT verification / Hussein M. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2013. – Т. 14. – № 6. – с. 274-292.
233. Sukhikh E.S., Malikov E.L., Rychkov M.M. Dosimetry of electron beam extracted from

- betatron by polymer films gafchromic EBT 3 // RAD Conference Proceedings. – 2014. –Т. 2014-May. – с. 203–206.
234. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Маликов Е.Л. Калибровка радиохромных плёнок на пучках рентгеновского излучения // Медицинская физика. – 2015. – Т. 68. – № 4. – с. 16–23.
 235. Sukhikh E. EP-1495: Evaluation of measurement dose uncertainty of Gafchromic EBT3 because of local inhomogeneity / Sukhikh E.S. et al. // Radiother. Oncol. – 2016. – Т. 119. – с. S690–S691.
 236. Sukhikh E., Sukhikh L., Malikov E. Polimer gafchromic EBT3 film for electron dosimetry of betatron beam // Phys. Medica. – 2014. – Т. 30. – с. e73–e74.
 237. Chaswal V. Commissioning and comprehensive evaluation of the ArcCHECK cylindrical diode array for VMAT pretreatment delivery QA / Chaswal V. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2014. – Т. 15. – № 4. – с. 212-225.
 238. Li G. Evaluation of the sensitivity of two 3D diode array dosimetry systems to setup error for quality assurance (QA) of volumetric-modulated arc therapy (VMAT) / Li G. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2013. – Т. 14. – № 5. – 13-24.
 239. Bedford J.L. Evaluation of the Delta 4 phantom for IMRT and VMAT verification / Bedford J.L. et al // Phys. Med. Biol. – 2009. – Т. 54. – № 9. – с. N167–N176.
 240. Bruschi A. How the detector resolution affects the clinical significance of SBRT pretreatment quality assurance results / Bruschi A. et al. // Phys. Medica. – 2018. – Т. 49. – с. 129-134.
 241. Urso P. Practical application of Octavius® -4D: Characteristics and criticalities for IMRT and VMAT verification / Urso P. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2018. – Т. 19. – № 5. – с. 517-524.
 242. Sadagopan R. Characterization and clinical evaluation of a novel IMRT quality assurance system / Sadagopan R. et al. // J. Appl. Clin. Med. Phys. – 2009. – Т. 10. – № 2. – с. 104-119.
 243. Kozelka J. Optimizing the accuracy of a helical diode array dosimeter: A comprehensive calibration methodology coupled with a novel virtual inclinometer / Kozelka J. et al. // Med. Phys. – 2011. – Т. 38. – № 9. – с. 5021-5032.
 244. Stasi M. Pretreatment patient-specific IMRT quality assurance: A correlation study between gamma index and patient clinical dose volume histogram / Stasi M. et al. // Med. Phys. – 2012. – Т. 39. – № 12. – с. 7626-7634.
 245. Visser R. Evaluation of DVH-based treatment plan verification in addition to gamma passing rates for head and neck IMRT / Visser R. et al. // Radiother. Oncol. – 2014. – Т. 112. – № 3. – с. 389-395.

246. Clasié B.M. Numerical solutions of the γ -index in two and three dimensions / Clasié B.M. et al. // *Phys. Med. Biol.* – 2012. – Т. 57. – № 21. – с. 6981-6997.
247. Carver A. An analytical approach to acceptance criteria for quality assurance of intensity modulated radiotherapy / Carver A. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Т. 100. – № 3. – с. 453-455.
248. Wendling M. A fast algorithm for gamma evaluation in 3D / Wendling M. et al. // *Med. Phys.* – 2007. – Т. 34. – № 5. – с. 1647-1654.
249. Nelms B.E. Evaluating IMRT and VMAT dose accuracy: Practical examples of failure to detect systematic errors when applying a commonly used metric and action levels / Nelms B.E. et al // *Med. Phys.* – 2013. – Т. 40. – № 11. – с. 111722.
250. Bakai A., Alber M., Nüsslin F. A revision of the gamma-evaluation concept for the comparison of dose distributions // *Phys. Med. Biol.* – 2003. – Т. 48. – № 21. – с. 3543-3533.
251. Zhen H., Nelms B.E., Tomé W.A. Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA // *Med. Phys.* – 2011. – Т. 38. – № 10. – с. 5477-5489.
252. Hannan R. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer - Results from a multi-institutional clinical trial / Hannan R. et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – Т. 59. – с. 142–151.
253. Лисин В.А. Зависимость коэффициента кислородного усиления от дозы и соотношения радиобиологических параметров облучаемых клеток // *Медицинская физика.* – 2016. – Т. 69. – № 1. – с. 12–19.
254. Bigelow E.O., Seiwert T.Y., Fakhry C. Deintensification of treatment for human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Current state and future directions // *Oral Oncol.* – 2020. – Т. 105. – с. 104652.
255. Huang S.H. Hypofractionated radiotherapy alone with 2.4 Gy per fraction for head and neck cancer during the COVID-19 pandemic: The Princess Margaret experience and proposal / Huang S.H. et al. // *Cancer.* – 2020. – Т. 126 – № 15. – с. 3426–3437
256. O'Rourke S.F.C., McAneney H., Hillen T. Linear quadratic and tumour control probability modelling in external beam radiotherapy. // *J. Math. Biol.* – 2009. – Т. 58. – № 4–5. – с. 799–817.
257. Huang Z. Onset time of tumor repopulation for cervical cancer: First evidence from clinical data / Huang Z. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Т. 84. – № 2. – с. 478–484.
258. Webb S., Nahum A.E. 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. – Т. 38. – № 6. – с. 653–666.
259. Walsh S., van der Putten W. A TCP model for external beam treatment of intermediate-risk prostate cancer. // *Med. Phys.* – 2013. – Т. 40. – № 3. – с. 31709.
 260. Warkentin B. A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets. / Warkentin B. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2004. – Т. 5. – № 1. – с. 50–63.
 261. Stavreva N. Derivation of the expressions for gamma50 and D50 for different individual TCP and NTCP models. / Stavreva N. et al. // *Phys. Med. Biol.* – 2002. – Т. 47. – № 20. – с. 3591–3604.
 262. Stavrev P. Generalization of a model of tissue response to radiation based on the idea of functional subunits and binomial statistics. / Stavrev P. et al. // *Phys. Med. Biol.* – 2001. – Т. 46. – № 5. – с. 1501–1518.
 263. Клеппер Л.Я. МРВ модели для планирования ЛТ злокачественных опухолей. // Москва: ЦЭМИ РАН. – 2020. – 195 с.
 264. Burman C. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. / Burman C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Т. 21. – № 1. – с. 123–135.
 265. Kutcher G.J., Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1989. – Т. 16. – № 6. – с. 1623–1630.
 266. Lyman J.T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. // *Radiat. Res. Suppl.* – 1985. – Т. 8. – с. S13.
 267. Källman c., Ågren A., Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1992. – Т. 62. – № 2. – с. 249–262.
 268. Kehwar T.S. Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model. // *J. Cancer Res. Ther.* – 2005. – Т. 1. – № 3. - с. 168–179.
 269. Wolfram. Wolfrmam Mathematica. 2020.
 270. Vertinskiy A. V. First results and aspects of in vivo dosimetry system implementation of external radiation therapy in Tomsk regional oncology center / Vertinskiy A. V. et al // *RAP 2019 Conference Proceedings.* – 2020. – Т. 4. – с. 181–186.
 271. Bresciani S. PV-0484 In vivo dosimetry using CBCT and EPID device: analysis of sources of errors in VMAT treatments / Bresciani S. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2019. – Т. 133. – с. S249–S250.
 272. Olaciregui-Ruiz I. Site-specific alert criteria to detect patient-related errors with 3D EPID transit dosimetry. / Olaciregui-Ruiz I. et al. // *Med. Phys.* – 2019. – Т. 46. – № 1. – с. 45–

- 55.
273. EPID DOSIMETRY IN SunCHECK PATIENT [Электронный ресурс] // URL: https://www.sunnuclear.com/uploads/documents/whitepapers/EPID-Dosimetry_in-SC_Patient_021519.pdf (дата доступа 16.05.2024 г.).
274. Doolan P. Assessment of a commercial EPID dosimetry system to detect radiotherapy treatment errors / Doolan P. et al. // *Biomed. Phys. Eng.* – 2021. – Т. 7. – № 4. – с. 047001.
275. Nailon W.H. EPID-based in vivo dosimetry using Dosimetry CheckTM: Overview and clinical experience in a 5-yr study including breast, lung, prostate, and head and neck cancer patients / Nailon W.H. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2019. – Т. 20. – № 1. – с. 6–16.
276. Beitler J.J. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: A randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer / Beitler J.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Т. 89. – № 1. – с. 13–20.
277. Chao K.S.C. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer / Chao K.S.C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Т. 55. – № 2. – с. 312–321.
278. Sumida I. Novel radiobiological gamma index for evaluation of 3-dimensional predicted dose distribution / Sumida I. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Т. 92. – № 4. – с. 779–786.
279. Levegrün S. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer / Levegrün S. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Т. 63. – № 1. – с. 11–26.
280. Cheung R. Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy / Cheung R. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Т. 56. – № 5. – с. 1234–1240.
281. Cheung R. Dose-response characteristics of low- and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy / Cheung R. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Т. 61. – № 4. – с. 993–1002.
282. Dasu A., Dasu I. Prostate alpha/beta revisited an analysis of clinical results from 14 168 patients // *Acta Oncol.* – 2012. – Т. 51. – № 8. – с. 963–974.
283. Maciejewski B. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulation / Maciejewski B. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1989. – Т. 16. – № 3. – с. 831–843.
284. Okunieff P. Radiation dose-response of human tumors / Okunieff P. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Т. 32 – № 4. – с. 1227–1237.
285. Ройтберг Г.Е., Усычкин С.В., Бойко А.В. Крупнофракционная дистанционная

- лучевая терапия рака предстательной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – Т. 61. – № 1. – с. 47–59.
286. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Т. 43. – № 5. – с. 1095–1101.
287. Лисин В.А. Исследование закономерностей фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований на основе линейно-квадратичной модели // *Медицинская физика.* – 2018. – Т. 77. – № 1. – с. 60–67.
288. Pollack A. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial / Pollack A. et al // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2002. – Т. 53. – № 5. – с. 1097-1105.
289. Zietman A.L. Comparison of Conventional-Dose vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate / Zietman A.L. et al. // *JAMA.* – 2005. – Т. 294. – № 10. – с. 1233.
290. Bentzen S.M., Ritter M.A. The α/β ratio for prostate cancer: What is it, really? // *Radiother. Oncol.* – 2005. – Т. 76. – № 1. – с. 1-3.
291. Peeters S.T.H. Dose-Response in Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Results of the Dutch Multicenter Randomized Phase III Trial Comparing 68 Gy of Radiotherapy With 78 Gy / Peeters S.T.H. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Т. 24. – № 13. – с. 1990-1996.
292. Williams S.G. Use of Individual Fraction Size Data from 3756 Patients to Directly Determine the α/β Ratio of Prostate Cancer / Williams S.G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2007. – Т. 68. – № 1. – с. 24-33.
293. Miralbell R. Dose-Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer Deduced From Radiotherapy Outcomes of 5,969 Patients in Seven International Institutional Datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy / Miralbell R. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2012. – Т. 82. – № 1. – с. e17-e24.
294. Kupelian P.A. Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy Per Fraction) for Localized Prostate Cancer: Cleveland Clinic Experience / Kupelian P.A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2007. – Т. 68. – № 5. – с. 1424-1430.
295. Freeman D.E., King C.R. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: Five-year outcomes // *Radiat. Oncol.* – 2011. – Т. 6. – № 1. – с. 3.
296. Davis J. Stereotactic Body Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Disease-Free Outcomes from a Multi-Institutional Patient Registry / Davis J. et al. // *Cureus.* – 2015. – Т. 7. – № 12. – с. e395.
297. Brand D.H. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international,

- randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial / Brand D.H. et al. // *Lancet Oncol.* – 2019. – T. 20. – № 11. – c. 1531–1543.
298. Kishan A.U. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer / Kishan A.U. et al. // *JAMA* – 2019. – T. 2. – № 2. – c. 1–13.
299. Tree A.C. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial / Tree A.C. et al // *Lancet Oncol.* – 2022. – T. 23. – № 10. – c. 1308–1320.
300. Madsen B.L. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results / Madsen B.L. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – T. 67. – № 4. – c. 1099–1105.
301. Kuban D.A. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer / Kuban D.A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2008. – T. 70. – № 1. – c. 67–74.
302. Zelefsky M.J. Dose Escalation for Prostate Cancer Radiotherapy: Predictors of Long-Term Biochemical Tumor Control and Distant Metastases-Free Survival Outcomes / Zelefsky M.J. et al. // *Eur. Urol.* – 2011. – T. 60. – № 6. – c. 1133-1139.
303. Morris W.J. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer / Morris W.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2017. – T. 98. – № 2. – c. 275-285.
304. Kishan A.U. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer / Kishan A.U. et al. // *JAMA.* – 2018. – T. 319. – № 9. – c. 896.
305. Dragan T. Clinical outcome and toxicity after simultaneous integrated boost IMRT in head and neck squamous cell cancer patients / Dragan T. et al. // *Oral Oncol.* – 2019. – T. 98. – c. 132–140.
306. Li Y. Current radiotherapy for recurrent head and neck cancer in the modern era: a state-of-the-art review / Li Y. et al. // *J. Transl. Med.* – 2022. – T. 20. – № 1. – c. 566.
307. Zhang S. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era / Zhang S. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2023. – T. 18. – № 1. – c. 166.
308. Tarnawski R. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? / Tarnawski

- R. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – T. 54. – № 1. – c. 229–236.
309. Overgaard J. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial / Overgaard J. et al. // *Lancet.* – 2003. – T. 362. – № 9388. – c. 933–940.
310. Orlandi E. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review / Orlandi E. et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2010. – T. 73. – № 2. – c. 111–125.
311. Iatì G. Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy in Unresectable Stage IV (M0) Head and Neck Squamous Cell Cancer Patients: Daily Clinical Practice / Iatì G. et al. // *Reports Pract. Oncol. Radiother.* – 2020. – T. 25. – № 3. c. 399–404.
312. Mireștean C.C., Iancu R.I., Iancu D.P.T. Simultaneous Integrated Boost (SIB) vs. Sequential Boost in Head and Neck Cancer (HNC) Radiotherapy: A Radiomics-Based Decision Proof of Concept // *J. Clin. Med.* – 2023. – T. 12. – № 6. – c. 2413.
313. Grover A. A randomized prospective study comparing acute toxicity, compliance and objective response rate between simultaneous integrated boost and sequential intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head and neck cancer / Grover A. et al. // *Radiat. Oncol. J.* – 2021. – T. 39. – № 1. – c. 15–23.
314. Nilesh Mani S.K.A. A prospective randomized comparison of simultaneous integrated boost with sequential boost intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer / Nilesh Mani S.K.A. et al. // *J. Cancer Res. Ther.* – 2022. – T. 18. – № 2. – c. S455–S459.
315. Zelefsky M. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer / Zelefsky M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 1998. – T. 41. – № 3. – c. 491-500.
316. Spiotto M.T., Weichselbaum R.R. Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers // *PLoS One.* – 2014. – T. 9. – № 4.
317. Vanasek J. Experience with intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer / Vanasek J. et al // *J. BUON.* – 2013. – T. 18. – № 4. – c. 970–976.
318. Montejo M.E. IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / Montejo M.E. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – T. 81. – № 5. – c. 845–852.
319. Fakhry C. Validation of NRG oncology/RTOG-0129 risk groups for HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell cancer: Implications for risk-based therapeutic

- intensity trials / Fakhry C. et al. // *Cancer*. – 2019. – Т. 125. – № 12. – с. 2027-2038.
320. Fu K.K. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 / Fu K.K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2000. – Т. 48. – № 1. – с. 7–16.
321. Sanchez-Nieto B., Nahum A.E. Bioplan: Software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans // *Med. Dosim.* – 2000. – Т. 25. – № 2. – с. 71–76.
322. Benedict S.H. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101 / Benedict S.H. et al. // *Med. Phys.* – 2010. – Т. 37. – № 8. – с. 4078–4101.
323. Radiotherapy in Prostate Cancer Innovative Techniques and Current Controversies / ed. Geinitz H., Roach III M., van As N. // Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. – 2015. – 316 с.
324. RTOG. RTOG 0415 [Электронный ресурс]. 2020. URL: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx> (дата доступа 16.05.2024 г.).
325. Brenner D.J. Fractionation and late rectal toxicity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Т. 60. – № 4. – с. 1013–1015.
326. Paudel N.R. Dosimetric and radiobiological comparison for quality assurance of IMRT and VMAT plans / Paudel N.R. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2017. – Т. 18. – № 5. – с. 237–244.
327. Sukhikh E. Influence of geometric parameters on the quality of VMAT plans in inverse planning / Sukhikh E.S. et al. // *AIP Conf. Proc.* – 2023. – Т. 2820. – № 1. – с. 20009.
328. Brenner D.J. The Linear-Quadratic Model Is an Appropriate Methodology for Determining Isoeffective Doses at Large Doses Per Fraction // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2008. – Т. 18. – № 4. – с. 234-239.
329. Farrag A. Pattern of failure after helical tomotherapy in head and neck cancer / Farrag A. et al. // *Strahlentherapie und Onkol.* – 2010. – Т. 186. – № 9. – с. 511–516.
330. Li R. External beam radiation and brachytherapy boost at different facilities is associated with increased treatment delays in cervical cancer / Li R. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2020. – Т. 30. – № 10. – с. 1505-1512.
331. Tang X. Dose–effect response in image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-regression analysis / Tang X. et al. // *Brachytherapy.* – 2020. – Т. 19. – № 4. – с. 438-446.
332. Sagae S. Improvement in radiation techniques for locally advanced cervical cancer during the last two decades / Sagae S. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2023. – Т. 33. – № 8. – с. 1295–1303.
333. Gennigens C. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer / Gennigens C. et al. //

- Expert Rev. Anticancer Ther. – 2021. – Т. 21. – № 6. – с. 657–671.
334. Tanderup K. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer / Tanderup K. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2016. – Т. 120. – № 3. – с. 441–446.
335. Pötter R. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies / Pötter R. et al. // *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* – 2018. – Т. 9. – с. 48–60.
336. Hellebust T.P. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy / Hellebust T.P. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2010. – Т. 96. – № 2. – с. 153-160.
337. Кравец О.А. Методические аспекты контактной лучевой терапии рака шейки матки с использованием 3D-планирования / Кравец О.А. и др. // *Медицинская физика.* – 2017. – Т. 73. – № 1. – с. 16–24.
338. Романова Е.А., Кравец О.А., Нечушкин М.И. Современные методики лучевой терапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* – 2017. – Т. 28. – № 3–4. – с. 26–31.
339. Hong J.C. Data-Derived Treatment Duration Goal for Cervical Cancer: Should 8 Weeks Remain the Target in the Era of Concurrent Chemoradiation? / Hong J.C. et al. // *JCO Clin. Cancer Informatics.* – 2017. – № 1. – с. 1-15.
340. Guerrero Urbano T. A phase I study of dose-escalated chemoradiation with accelerated intensity modulated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer / Guerrero Urbano T. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Т. 85. – № 1. – с. 36–41.
341. Cho O., Chun M. Management for locally advanced cervical cancer: New trends and controversial issues // *Radiat. Oncol. J.* – 2018. – Т. 36. – № 4. – с. 254–264.
342. Cheung E.S.N. Simultaneous Integrated Boost for Dose Escalation in Node-Positive Cervical Cancer: 5-Year Experience in a Single Institution / Cheung E.S.N. et al. // *Cancers (Basel).* – 2023. – Т. 15. – № 18. – с. 4647.
343. Lócsei Z. IMAT-IGRT Treatment with Simultaneous Integrated Boost as Dose Escalation for Patients with Cervical Cancer: A Single Institution, Prospective Pilot Study / Lócsei Z. et al. // *Pathol. Oncol. Res.* – 2021. – Т. 27. – № March. – с. 1–9.
344. Khosla D. Dosimetric comparison of vaginal vault ovoid brachytherapy versus intensity-modulated radiation therapy plans in postoperative patients of cervical carcinoma following whole pelvic radiotherapy / Khosla D. et al. // *J. Cancer Res. Ther.* – 2014. – Т. 10. – № 1. – с. 153–158.

345. Assenholt M.S. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT boost in combination with 3D MRI based brachytherapy in locally advanced cervical cancer / Assenholt M.S. et al. // *Acta Oncol. (Madr)*. – 2008. – T. 47. – № 7. – c. 1337–1343.
346. Cihoric N. IMRT with 18FDG-PET\CT based simultaneous integrated boost for treatment of nodal positive cervical cancer / Cihoric N. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2014. – T. 9. – № 1. – c. 1–8.
347. Mazzola R. Weekly Cisplatin and Volumetric-Modulated Arc Therapy With Simultaneous Integrated Boost for Radical Treatment of Advanced Cervical Cancer in Elderly Patients: Feasibility and Clinical Preliminary Results / Mazzola R. et al. // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2017. – T. 16. – № 3. – c. 310–315.
348. Cilla S. Applicator-guided volumetric-modulated arc therapy for low-risk endometrial cancer / Cilla S. et al. // *Med. Dosim.* – 2013. – T. 38. – № 1. – c. 5–11.
349. Mahmoud O. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option - Theories and applications / Mahmoud O. et al. // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – T. 5. – № 10. – c. 207.
350. Facondo G. Stereotactic Body Radiation Therapy Boost in Patients With Cervical Cancer Ineligible for Brachytherapy / Facondo G. et al. // *Cancer Diagnosis Progn.* – 2021. – T. 1. – № 2. – c. 53–60.
351. Vandecasteele K. Intensity-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in the treatment of primary irresectable cervical cancer: Treatment planning, quality control, and clinical implementation / Vandecasteele K. et al. // *Strahlentherapie und Onkol.* – 2009. – T. 185. – № 12. – c. 799–807.
352. Feng C.H. Simultaneously integrated boost (SIB) spares OAR and reduces treatment time in locally advanced cervical cancer / Feng C.H. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2016. – T. 17. – № 5. – c. 76–89.
353. Combifix. CIVKO Combifix. 2020.
354. Oinam A.S. Dose volume histogram analysis and comparison of different radiobiological models using in-house developed software / Oinam A.S. et al. // *J. Med. Phys.* – 2011. – T. 36. – № 4. – c. 220–229.
355. Murthy V. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial / Murthy V. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – T. 39. – № 11. – c. 1234-1242.
356. Hasan S. Optimal timing of radiotherapy in high risk prostate cancer: Do missed days matter? / Hasan S. et al. // *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* – 2021. – T. 26. – c. 47-54.
357. Burgess L. A review on the current treatment paradigm in high-risk prostate cancer /

- Burgess L. et al. // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Т. 13. – № 17. – с. 1–15.
358. Sebastian N. Radiation Facility Volume and Survival for Men With Very High-Risk Prostate Cancer Treated with Radiation and Androgen Deprivation Therapy / Sebastian N. et al. // *JAMA Netw. open*. – 2023. – Т. 6. – № 8. – с. e2327637.
359. Jackson W.C. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies / Jackson W.C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2019. – Т. 104. – № 4. – с. 778–789.
360. Наркевич Б.Я., Ратнер Т.Г., Моисеев А.Н. Разработка краткого словаря терминов по медицинской физике и медицинской радиологии // *Медицинская физика*. 2018. – Т. 78. – № 2. – с. 78–89.

Приложение 1

Таблица 1 – Характеристики численной математической модели пучка ЛУЭ «Elekta Synergy» и МЛК «Agility» в СДП «Monaco» (ОГАУЗ «ТООД») при работе по технологии ЛТМИ (IMRT/VMAT)

Параметр	Описание	Значение
Ширина лепестка	Неизменный параметр, зависящий от модели ЛУЭ	5 мм
Статический зазор между лепестками	Минимальное расстояние между противоположными лепестками на уровне изоцентра. Допускается использовать значение, равное или немного большее, чем указано в спецификации производителя.	0,1 мм
Пропускание лепестков	Доля пропускания через лепестки МЛК	0,003
Пропускание поперечных шторок диафрагм	Величина пропускания поперечных шторок диафрагм, которые двигаются перпендикулярно направлению движения лепестков МЛК. Допускается использование только значений, указанных производителем.	0,005
Утечка между лепестками	Описывает увеличение пропускания (излучения) под лепестками, около границ области между соседними лепестками. Высокое значение соответствует повышенной утечке.	3
Утечка через конец шторки диафрагмы	Безразмерный параметр, который контролирует кривизну концевой части шторки диафрагмы. Значение 1,0 соответствует плоской (расходящемуся) концевой части.	1,03
Обратное рассеяние шторок диафрагмы	Измеряет излучение, отраженное поперечными шторками диафрагмы в направлении проходной ионизационной камеры, измеряющей МЕ. Значение 0 означает, что обратное излучение отсутствует.	0
Смещение лепестка	Разница между предписанной позицией и действительной позицией лепестка при расчете поглощенной дозы. Необходима периодическая регулировка смещения лепестка, чтобы соответствовать откалиброванному положению лепестков, т.е. регулировка производится пользователем в пределах, установленных производителем. Большее смещение лепестка приводит к увеличению ширины сегмента, используемого для расчета. Смещение лепестка определяется в плоскости МЛК, а не в изоцентре.	0,1 мм (для фотонов 6 МэВ); 0,12 мм (для фотонов 10 МэВ);

Минимальное и максимальное значение мощности поглощенной дозы	При оптимизации распределения поглощенной дозы VMAT плана, мощность поглощенной дозы может меняться в заданном диапазоне	Мин значение – 90 ME\мин (для энергий фотонов 6 и 10 МэВ) Мак. Значение – 500 ME\мин (6 МэВ), 400 ME\мин (10 МэВ)
Минимальное количество мониторных единиц (ME) на статический или динамический сегмент (контрольная точка)	Минимальное количество ME, которое может выдать аппарат для одного сегмента с минимальным размером, с учетом времени на разгон необходимой мощности поглощенной дозы	2 (ошибка меньше 1% по абсолютной поглощенной дозе)
Максимальная скорость движения лепестков МЛК		32 мм\с
Максимальная скорость вращения головной части ЛУЭ		6 градус\с
Максимальная скорость движения диафрагмы в поперечном направлении		32 мм\с

Приложение 2

Таблица 2 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №1 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гиподракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Target Penalty	Prescription (Гр) – 36,25 Minimum Volume (%) – 99	36,25	35,61
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38,3 RMS Dose Excess (Гр) – 0,52	0,52	0,493
PTV	Target Penalty	Prescription (Гр) – 35,5 Minimum Volume (%) – 98	35,5	32,12
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,16	0,16	0,09
Rectum FW	Max Dose	Max Dose (Гр) – 38 Shrink margin (cm) – 0,2	38	37,9
Bladder wall	Max Dose	Max Dose (Гр) – 38 Optimize over all in volume Цель – ограничить 105% от 36,25 Гр в каждом вокселе структуры	38	36,9
Rectum LW	Max Dose	Max Dose (Гр) – 25 Optimize over all in volume	25	18,0
Rectum RW	Max Dose	Max Dose (Гр) – 25 Optimize over all in volume	25	18,0
Rectum PW	Max Dose	Max Dose (Гр) – 15 Optimize over all in volume	15	12,3
Femoral head R	Max Dose	Max Dose (Гр) – 17 Shrink margin (cm) – 0.4	17	13,2
Femoral head L	Max Dose	Max Dose (Гр) – 17 Shrink margin (cm) – 0.4	17	15,0
Patient	Conformality	Optimize over all in volume	0,68	0,55

Таблица 3 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №2 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гиподракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Target Penalty	Prescription (Гр) – 36.25 Minimum Volume (%) – 99	36,25	35,61
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38.3 RMS Dose Excess (Гр) – 0,74	0,74	0,75
PTV	Target Penalty	Prescription (Гр) – 35.5 Minimum Volume (%) – 98	35,5	32,4
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,16	0,16	0,04
Rectum FW	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 37,5 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Optimize over all in volume	0,08	0,00

Bladder wall	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 36,1 RMS Dose Excess (Гр) – 0,12 Optimize over all in volume	0,12	0,06
Rectum LW	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 25 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Optimize over all in volume	0,08	0,00
Rectum RW	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 25 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Optimize over all in volume	0,08	0,00
Rectum PW	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 15 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Optimize over all in volume	0,08	0,00
Femoral head R	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 17 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Shrink margin (cm) Optimize over all in volume	0,08	0,00
Femoral head L	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 17 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Optimize over all in volume	0,08	0,00
Patient	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 36 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Optimize over all in volume	0,08	0,001
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 32 RMS Dose Excess (Гр) – 0,1 Shrink margin (cm) – 0,2	0,1	0,001
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 18 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2 Shrink margin (cm) – 1,2	0,2	0,053

Таблица 4 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №3 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гипофракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36,25 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,25	36,25	38,53
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,78
PTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,3	36	36,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2	0,2	0,2
Rectum FW	Serial	Max Dose (Гр) – 34 k – 20 Optimize over all in volume	34	33,95
Bladder wall	Serial	Max Dose (Гр) – 32,8 k – 20 Optimize over all in volume	32,8	32,84
Rectum LW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28	19,6

Rectum RW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28	17,9
Rectum PW	Serial	Max Dose (Гр) – 13 k- 20 Optimize over all in volume	13	10,8
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	3,8
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	8,1
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 25 K – 18	25	24,6

Таблица 5 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №4 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гипофракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36,25 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	36,25	38,484
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,731
PTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	36	36,679
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2	0,2	0,188
Rectum FW	Serial	Max Dose (Гр) – 34,5 k – 20 Optimize over all in volume	34	33,965
Bladder wall	Serial	Max Dose (Гр) – 32,8 k – 20 Optimize over all in volume	32,8	32,763
Rectum LW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28	18,53
Rectum RW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28	18,163
Rectum PW	Serial	Max Dose (Гр) – 13 k- 20 Optimize over all in volume	13	10,4
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	7,95
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	7,93
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 18 K – 18	18	17,893

		Shrink margin (cm) – 0,8		
--	--	--------------------------	--	--

Таблица 6 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №5 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гипофракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,63
	Target EUD	Prescription (Гр) – 37,0 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	37,0	38,2
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 36,25 Minimum Volume (%) – 99	36,25	36,29
PTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36,25 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	36,25	36,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2	0,2	0,16
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 36,0 Minimum Volume (%) – 98	36,0	34,7
Rectum FW	Serial	Max Dose (Гр) – 34 k – 20 Optimize over all in volume	34,0	34,0
Bladder wall	Serial	Max Dose (Гр) – 32,8 k – 20 Optimize over all in volume	32,8	32,8
Rectum LW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28,0	18,2
Rectum RW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28,0	17,9
Rectum PW	Serial	Max Dose (Гр) – 13 k- 20 Optimize over all in volume	13,0	10,6
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20,0	9,7
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20,0	9,2
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 18 K – 18 Shrink margin (cm) – 0,8	18,0	18

Таблица 7 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №6 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гипофракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36,25 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7	36,25	38,5

	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,795
PTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7	36	36,6
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2	0,2	0,190
Rectum FW	Serial	Max Dose (Гр) – 33,5 k – 20 Optimize over all in volume	33,5	33,45
Bladder wall	Serial	Max Dose (Гр) – 32,8 k – 20 Optimize over all in volume	32,8	32,79
Rectum LW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28	18,2
Rectum RW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28	17,5
Rectum PW	Serial	Max Dose (Гр) – 13 k- 20 Optimize over all in volume	13	10,0
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	9,4
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	8,7
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 18 K – 18 Shrink margin (cm) – 0,8	18	17,9

Таблица 8 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №7 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гипофракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36,25 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7	36,25	38,00
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,74
PTV	Target Penalty	Prescription (Гр) – 35,5 Minimum Volume (%) – 98	35,5	35,52
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2	0,2	0,2
Rectum FW	Serial	Max Dose (Гр) – 33 k – 20 Optimize over all in volume	33	33,0
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 41 K – 2 Optimize over all in volume	41	42,7

Bladder wall	Serial	Max Dose (Гр) – 33,5 k – 20 Optimize over all in volume	33,5	33,5
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 30,5 K – 2 Optimize over all in volume	30,5	30,4
Rectum LW	Serial	Max Dose (Гр) – 16 k – 18	16	14,7
Rectum RW	Serial	Max Dose (Гр) – 16 k – 18	16	14,0
Rectum PW	Serial	Max Dose (Гр) – 12 k- 20	12	11,5
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	15,1
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	12,6
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 23,6 K – 18	23,6	23,5

Таблица 9 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №8 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гипофракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 37,0 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7	37,0	37,8
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 36,25 Minimum Volume (%) – 99	36,25	36,1
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,7	0,7	0,69
PTV	Target Penalty	Prescription (Гр) – 35,6 Minimum Volume (%) – 98	35,6	34,2
	Target EUD	Prescription (Гр) – 36,25 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7	36,25	36,0
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 0,18	0,18	0,196
Rectum FW	Serial	Max Dose (Гр) – 33 k – 20 Optimize over all in volume	33	33,05
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 41 K – 2 Optimize over all in volume	41	40,1
Bladder wall	Serial	Max Dose (Гр) – 33,5 k – 20 Optimize over all in volume	33,5	33,5
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 30,5	30,5	31,6

		K – 2 Optimize over all in volume		
Rectum LW	Serial	Max Dose (Гр) – 16 k – 18	16	11,0
Rectum RW	Serial	Max Dose (Гр) – 16 k – 18	16	12,7
Rectum PW	Serial	Max Dose (Гр) – 12 k- 20	12	8,8
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	10,4
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	19,1
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 23,6 K – 18	23,6	23,6

Таблица 10 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №9 для проведения SBRT РПЖ в режиме крупного гипофракционирования

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36,25 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7	36,25	38,59
	Serial	Max Dose (Гр) – 38,8 k – 19	38,8	38,796
PTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 36 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7	36	36,758
	Serial	Max Dose (Гр) – 38,4 k – 20	38,4	37,349
Rectum FW	Serial	Max Dose (Гр) – 34 k – 20 Optimize over all in volume	34	33,965
Bladder wall	Serial	Max Dose (Гр) – 32,8 k – 20 Optimize over all in volume	32,8	32,763
Rectum LW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28	18,53
Rectum RW	Serial	Max Dose (Гр) – 28 k – 16 Optimize over all in volume	28	18,163
Rectum PW	Serial	Max Dose (Гр) – 13 k- 20 Optimize over all in volume	13	10,4
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	7,95
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 20 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	7,93
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 18 K – 18 Shrink margin (cm) – 0,8	18	17,893

Приложение 3

Таблица 11 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №1 для проведения SIB-VMAT на опухоль органа в области головы-шеи

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
GTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 60,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60,5	62,9
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 63 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5	0,8	0,765
CTV60	Target EUD	Prescription (Гр) – 60 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60	61,8
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5	0,5	0,51
PTV60	Target Penalty	Prescription (Гр) – 59 Minimum Volume (%) – 98	59	59,023
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 61 RMS Dose Excess (Гр) – 1,2	1,2	0,99
PTV50	Target Penalty	Prescription (Гр) – 49 Minimum Volume (%) – 97 Surface Margin	49	48,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 51 RMS Dose Excess (Гр) – 1,25	1,25	1,251
Spinal cord	Serial	Max Dose (Гр) – 39 K = 20 Optimize over all in volume	38	38,019
Brainstem	Serial	Max Dose (Гр) – 37 K = 20 Optimize over all in volume	37	17,1
Parotid gland R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60	63,33
Parotid gland L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60	63,00
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 37,5 K = 17 Shrink margin (cm) – 0,3	37,5	37,2
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 42 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Shrink margin (cm) – 0,9	0,08	0,063
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 35 RMS Dose Excess (Гр) – 0,18 Shrink margin (cm) – 1,2	0,18	0,185

Таблица 12 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №2 для проведения SIB-VMAT на опухоль органа в области головы-шеи

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
-----------	---------------------	-------------------------------------	----------------	-----------

GTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 60,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60,5	61,9
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 63 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5	0,6	0,29
CTV60	Target EUD	Prescription (Гр) – 60 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60	61,9
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5	0,51	0,53
PTV60	Target Penalty	Prescription (Гр) – 59 Minimum Volume (%) – 98	59	58,5
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 61 RMS Dose Excess (Гр) – 1,2	1,2	1,05
PTV50	Target EUD	Prescription (Гр) – 50 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7 Surface Margin	50	49,7
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 49 Minimum Volume (%) – 97 Surface Margin	49	48,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 51 RMS Dose Excess (Гр) – 1,25	1,55	1,6
Spinal cord	Serial	Max Dose (Гр) – 39 K = 20 Optimize over all in volume	39	35,8
Brainstem	Serial	Max Dose (Гр) – 37 K = 20 Optimize over all in volume	37	14
Parotid gland R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60	59,1
Parotid gland L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60	59,4
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 37,5 K = 17 Shrink margin (cm) – 0,3	34,7	34,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 42 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Shrink margin (cm) – 0,9	0,08	0,03
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 35 RMS Dose Excess (Гр) – 0,18 Shrink margin (cm) – 1,2	0,18	0,19

Таблица 13 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №3 для проведения SIB-VMAT на опухоль органа в области головы-шеи

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
GTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 60,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60,5	62,6
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 63 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5	0,6	0,59

CTV60	Target EUD	Prescription (Гр) – 60 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60	61,9
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5	0,51	0,58
PTV60	Target Penalty	Prescription (Гр) – 59 Minimum Volume (%) – 98	59	59,4
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 61 RMS Dose Excess (Гр) – 1,2	1,2	1,3
PTV50	Target EUD	Prescription (Гр) – 50 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7 Surface Margin	50	50,1
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 49 Minimum Volume (%) – 97 Surface Margin	49	49,2
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 55 RMS Dose Excess (Гр) – 0,18 Shrink margin – 0,3 см	0,18	0,16
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 50,8 RMS Dose Excess (Гр) – 1,34	1,34	1,37
Spinal cord	Serial	Max Dose (Гр) – 39 K = 20 Optimize over all in volume	39	36,9
Brainstem	Serial	Max Dose (Гр) – 37 K = 20 Optimize over all in volume	37	15,3
Parotid gland R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60	62,9
Parotid gland L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60	62,2
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 34,7 K = 17 Shrink margin (cm) – 0,3	34,7	34,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 40 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Shrink margin (cm) – 0,9	0,08	0,03
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 32 RMS Dose Excess (Гр) – 0,18 Shrink margin (cm) – 1,2	0,18	0,17

Таблица 14 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №4 для проведения SIB-VMAT на опухоль органа в области головы-шеи

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
GTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 60,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60,5	62,6
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 63 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5	0,6	0,53
CTV60	Target EUD	Prescription (Гр) – 60	60,0	61,9

		Cell sensitivity (Γp^{-1}) – 0,5		
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 62 RMS Dose Excess (Γp) – 0,5	0,51	0,53
PTV60	Target Penalty	Prescription (Γp) – 59 Minimum Volume (%) – 98	59,0	59,1
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 61 RMS Dose Excess (Γp) – 1,2	1,2	1,28
PTV50	Target EUD	Prescription (Γp) – 50 Cell sensitivity (Γp^{-1}) – 0,7 Surface Margin	50,0	50,1
	Target Penalty	Prescription (Γp) – 49 Minimum Volume (%) – 97 Surface Margin	49,0	49,0
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 55 RMS Dose Excess (Γp) – 0,18 Shrink margin – 0,3 cm	0,18	0,14
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 50,8 RMS Dose Excess (Γp) – 1,34	1,34	1,4
Spinal cord	Serial	Max Dose (Γp) – 39 K = 20 Optimize over all in volume	39,0	36,8
Brainstem	Serial	Max Dose (Γp) – 37 K = 20 Optimize over all in volume	37,0	15,5
Parotid gland R	Parallel	Ref Dose (Γp) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60,0	56,1
	Serial	Max Dose (Γp) – 27 K = 20 Shrink margin (cm) – 0,3	27	27,1
Parotid gland L	Parallel	Ref Dose (Γp) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60,0	61,7
	Serial	Max Dose (Γp) – 49,2 K = 20 Optimize over all in volume	49,2	47,6
Patient	Serial	Max Dose (Γp) – 37,5 K = 17 Shrink margin (cm) – 0,3	34,7	34,6
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 40 RMS Dose Excess (Γp) – 0,08 Shrink margin (cm) – 0,9	0,08	0,03
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 32 RMS Dose Excess (Γp) – 0,18 Shrink margin (cm) – 1,2	0,18	0,16

Таблица 15 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT технологии. Вариант №5 для проведения SIB-VMAT на опухоль органа в области головы-шеи

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
GTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 60,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60,5	61,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 63 RMS Dose Excess (Гр) – 1,0	1,0	0,18
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 60 Minimum Volume (%) – 99	60,0	60,2
CTV60	Target EUD	Prescription (Гр) – 60 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	60,0	61,9
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 59,8 Minimum Volume (%) – 99	59,8	59,9
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 0,9	0,9	0,85
PTV60	Target Penalty	Prescription (Гр) – 59 Minimum Volume (%) – 98	59,0	55,8
	Target EUD	Prescription (Гр) – 59,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	59,5	59,1
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 61 RMS Dose Excess (Гр) – 1,2	1,2	0,8
PTV50	Target EUD	Prescription (Гр) – 50 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7 Surface Margin	50,0	48,6
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 49 Minimum Volume (%) – 97 Surface Margin	49,0	47,6
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 50,5 RMS Dose Excess (Гр) – 0,18 Shrink margin – 0,5 см	0,15	0,19
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 52,0 RMS Dose Excess (Гр) – 0,3	0,08	0,04
Spinal cord	Serial	Max Dose (Гр) – 39 K = 20 Optimize over all in volume	39,0	37,0
Brainstem	Serial	Max Dose (Гр) – 37 K = 20 Optimize over all in volume	37,0	13,6
Parotid gland R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60,0	56,1
	Serial	Max Dose (Гр) – 27 K = 20 Shrink margin (cm) – 0,3	27	27,1
Parotid gland L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 25 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60,0	63,4
	Serial	Max Dose (Гр) – 49 K = 20	49,2	47,9

		Optimize over all in volume		
Patient	Serial	Max Dose (Γ_p) – 37,5 K = 17 Shrink margin (cm) – 0,3	34,7	34,3
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 40 RMS Dose Excess (Γ_p) – 0,08 Shrink margin (cm) – 0,9	0,08	0,03
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 32 RMS Dose Excess (Γ_p) – 0,18 Shrink margin (cm) – 1,2	0,18	0,184

Приложение 4

Таблица 16 – Тolerантные уровни лучевых нагрузок, а также ограничения по суммарной эквивалентной дозе EQD₂ на критические органы малого таза и брюшной полости, которые могут быть вовлечены в планируемый объем облучения при лечении РШМ при использовании различных методик подведения поглощенной дозы при ДЛТ, а также при брахитерапии.

№	Авторы, техника доставки дозы	Поглощенная СД за курс ЛТ (максимальное значение)/ РД/фракции/EQ D ₂	Мочевой пузырь	Прямая кишка	Головки тазобедренной кости	Органы малого таза и брюшной полости
1	Хосла (2014) [1], IMRT+IMRT boost	72Гр = 46 Гр/2 Гр/23фр+26Гр/2Гр /13фр (EQD ₂ = 72 Гр)	V20<20%; V16<50%;	V14<20%; V10<50%;	-	-
2	Ассенхольт (2008) [2], IMRT+IMRT boost	73Гр = 45 Гр/1,8 Гр/25фр+28Гр/7Гр /4фр (EQD ₂ = 84 Гр)	D2см ³ ≤90 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤75 Гр (EQD ₂)	-	D2см ³ ≤75 Гр (EQD ₂)
3	Чан (2006) [3], 3DCRT+IMRT boost	не более 80Гр = 45÷50 Гр/1,8÷2 Гр/25фр+20÷30Гр/1,8÷2Гр/10÷15фр (EQD ₂ ≤ 80 Гр)	V _{PRV} 66%<30 % ²⁴ ; V _{PRV} 33%<70 %;	V _{PRV} 66%<30 %; V _{PRV} 33%<70 %;	-	-
4	Цилла (2013) [4], VMATboost	30 Гр ²⁵ /6Гр/5фр (EQD ₂ ≤ 40 Гр)	V50%<50%; V10%<90%;	V50%<50%; V10%<90%;	V10%<50%	-
5	Алонги (2015) [5], SIB-VMAT	66 Гр/2,2Гр/30фр (EQD ₂ = 67,3 Гр)	V60<35%	D _{max} ≤ 70Гр V65Гр<20% V60Гр<30% V50Гр<45%	D1см ³ <50Гр	V20<40%; D _{max} <48Гр; D _{mean} <20Гр; (тонкий кишечник)
6	Маццола (2016) [6], SIB-VMAT	66 Гр/2,2 Гр/30фр (EQD ₂ = 67,3 Гр)	D1см ³ ≤66Гр; V46,5<50%; V64,5<20%;	D1см ³ ≤66Гр; V46,5<50%; V64,5<15%;	D _{max} ≤50Гр	D1см ³ ≤66Гр; V40<30% (тонкий кишечник)
7	Цихорик (2014) [7], SIB-IMRT+IMRTboost ²⁶	72 Гр = 50,4 Гр/1,8Гр/28фр+21,6/1,8/12фр (EQD ₂ = 70,8 Гр)	V50<50%	V50<60%	V50<10%	V35<35% (тонкий кишечник)
8	Бойл (2014) [8], SIB-IMRT+IMRTboost	71 Гр = 55 Гр/2,2Гр/25фр+16 Гр/2Гр/8фр (EQD ₂ = 71,9 Гр)	D2см ³ ≤110 %	D2см ³ ≤110 %	-	D2см ³ ≤55 Гр (тонкий кишечник) D2см ³ ≤58 Гр (сигмовидная кишка) V18<15-30%

²⁴ PRV – планируемый объем облучения для критических органов.

²⁵ Данные приведены только для второго этапа облучения.

²⁶ SIB-IMRT проводился только пораженных лимфатических узлов до 55,8 Гр за 28 фракций при 50,8 Гр на весь малый таз, или до 62 Гр за 31 фракцию.

						(почки)
9	RTOG0415 ²⁷ [9], ДЛТ- IMRT (3DCRT)	70 Гр/2,5Гр/ 28фр (EQD ₂ = 80 Гр)	V79<15%; V74<25%; V69<35%; V64<50%;	V74<15%; V69<25%; V64<35%; V59<50%;	V50<10 %;	–
10	QUANTEC [10], ДЛТ-3DCRT	–	V65<50% V70<35% V75<25% V80<15%	V50<50%; V60<35%; V65<25%; V70<20%; V75<15%;	–	–
11	RTOG0126 ²⁸ [11], ДЛТ-IMRT	70,2 (79,2) Гр/1,8Гр/39 (44) фр (EQD ₂ = 66,2 (74,7) Гр)	V65<50% V70<35% V75<25% V80<15%	V60<50% V65<35% V70<25% V75<15%	RTOG08 22 ²⁹ V40<40 %; V45<25 %	–
12	EMBRACE/ GYN GES ESTRO (2008) [12], ДЛТ+ВЛТ	до 96 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤90 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤75 Гр (EQD ₂)	–	D2см ³ ≤75 Гр (EQD ₂) (сигмовидная кишка)
13	IGR Paris [13], ДЛТ+ВЛТ	91 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤70 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤53 Гр (EQD ₂)	–	D2см ³ ≤60 Гр (EQD ₂) (сигмовидная кишка)
14	University Leuven [13], ДЛТ+ВЛТ	85 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤81 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤62 Гр (EQD ₂)	–	D2см ³ ≤67 Гр (EQD ₂) (сигмовидная кишка)
15	University Vienna [13], ДЛТ+ВЛТ	85 Гр до 90 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤85 Гр (EQD ₂)	D2см ³ ≤64 Гр (EQD ₂)	–	D2см ³ ≤63 Гр (EQD ₂) (сигмовидная кишка)

- [1]. Khosla D. Dosimetric comparison of vaginal vault ovoid brachytherapy versus intensity-modulated radiation therapy plans in postoperative patients of cervical carcinoma following whole pelvic radiotherapy / Khosla D. et al. // J. Cancer Res. Ther. – 2014. – Т. 10. – № 1. – с. 153–158.
- [2]. Assenholt M.S. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT boost in combination with 3D MRI based brachytherapy in locally advanced cervical cancer / Assenholt M.S. et al. // Acta Oncol. (Madr). – 2008. – Т. 47. – № 7. – с. 1337–1343.
- [3]. Chan P. Dosimetric comparison of intensity-modulated, conformal, and four-field pelvic radiotherapy boost plans for gynecologic cancer: A retrospective planning study / Chan P. et al. // Radiat. Oncol. – 2006. – Т. 1. – № 1. – с. 1–10.
- [4]. Cilla S. Applicator-guided volumetric-modulated arc therapy for low-risk endometrial cancer / Cilla S. et al. // Med. Dosim. – 2013. – Т. 38. – № 1. – с. 5–11.
- [5]. Alongi F. Volumetric-modulated arc therapy with vaginal cuff simultaneous integrated boost as an alternative to brachytherapy in adjuvant irradiation for endometrial cancer:

²⁷ Протокол для ЛТ предстательной железы.

²⁸ Протокол для ЛТ предстательной железы.

²⁹ Протокол для ЛТ предстательной железы.

- A prospective study / Alongi F. et al. // *Anticancer Res.* – 2015. – Т. 35. – № 4. – с. 2149–2155.
- [6]. Mazzola R. Weekly Cisplatin and Volumetric-Modulated Arc Therapy With Simultaneous Integrated Boost for Radical Treatment of Advanced Cervical Cancer in Elderly Patients: Feasibility and Clinical Preliminary Results / Mazzola R. et al. // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2017. – Т. 16 – № 3. – с. 310–315.
- [7]. Cihoric N. IMRT with 18FDG-PET\CT based simultaneous integrated boost for treatment of nodal positive cervical cancer / Cihoric N. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2014. – Т. 9. – № 1. – с. 1–8.
- [8]. Boyle J. Methods, safety, and early clinical outcomes of dose escalation using simultaneous integrated and sequential boosts in patients with locally advanced gynecologic malignancies / Boyle J. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Т. 135. – № 2. – с. 239–243.
- [9]. RTOG. RTOG 0415 [Электронный ресурс]. 2020. URL: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx> (дата доступа 16.05.2024 г.).
- [10]. Marks L.B., Ten Haken R.K., Martel M.K. Guest Editor’s Introduction to QUANTEC: A Users Guide // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Т. 76, № 3. – с. S1–S2.
- [11]. RTOG Foundation [Электронный ресурс] // <https://www.rtog.org/>. URL: <https://www.rtog.org/> (дата доступа 16.05.2024 г.).
- [12]. Pötter R. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies / Pötter R. et al. // *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* – 2018. – Т. 9. – с. 48–60.
- [13]. Viswanathan A.N. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy / Viswanathan A.N. et al. // *Brachytherapy.* – 2012. – Т. 11. – № 1. – с. 47–52.

Приложение 5

На рисунке 1 выделены следующие структуры: GTV – область высокого риска, CTV69 – область среднего риска (с отступом 6 мм и исключением из объема структуры прямой кишки), CTV_{uteri}, CTV_{lymph}, CTV_{param}, и критические органы (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка, головки бедренных костей, тонкий кишечник). Структура PTV69 состоит из CTV69 с дополнительным отступом 6 мм. Структура PTV46 включает CTV69 и CTV_{uteri} с отступом 14 мм, CTV_{lymph} с отступом 7мм, CTV_{param} с отступом 12 мм. Таким образом, контур PTV69 полностью входит в объем PTV46.

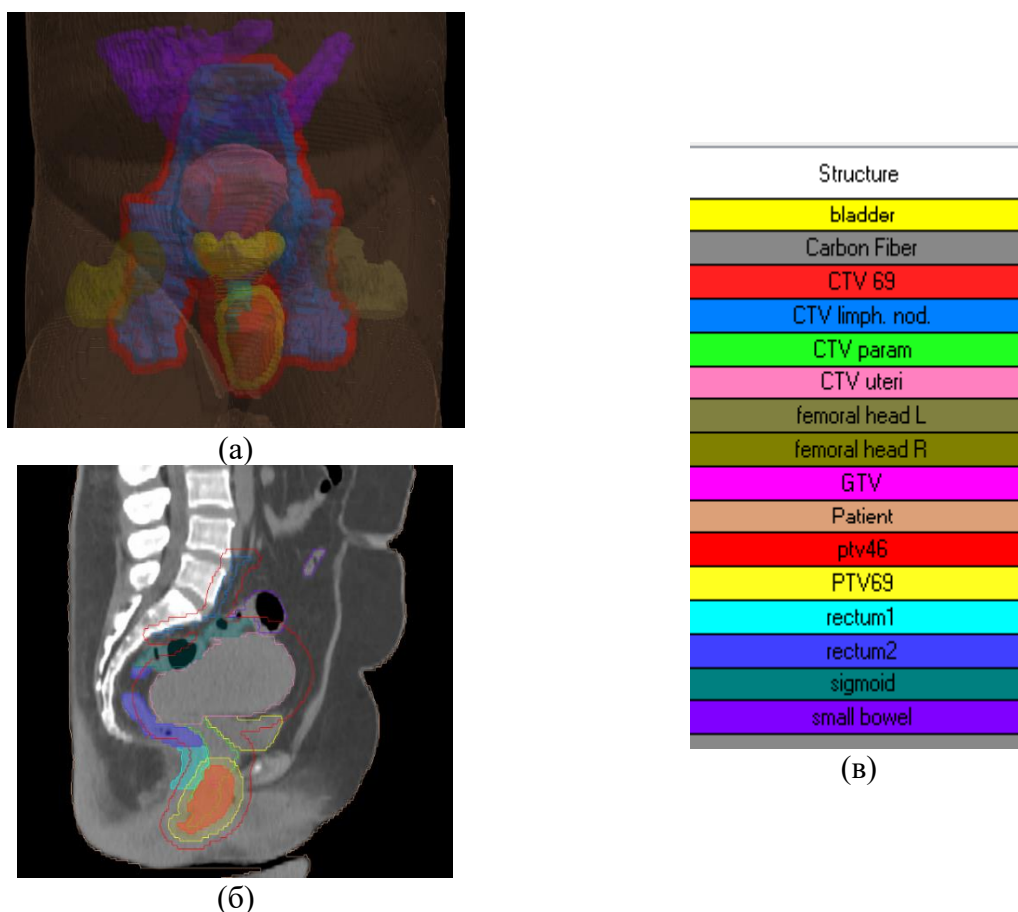


Рисунок 1– Данные по анатомическим структурам области малого таза при первично-множественном гинекологическом раке: (а) объемный вид анатомических структур, (б) анатомические структуры в сагиттальной проекции, (в) список структур с цветовой принадлежностью

Объемы анатомических структур первого этапа приведены в Таблице 17.

Таблица 17 – Объёмы анатомических структур для первого этапа лечения

Наименование анатомической структуры	Объём, см ³
GTV	9,66
CTV69	61,7
PTV69	181,1
CTV _{uteri}	313,7
CTV _{lymph}	539,9
CTV _{param}	70,3
PTV46	2537,5
Мочевой пузырь (Bladder)	60,5
Прямая кишка (Rectum ₁)	12,5

Прямая кишка (Rectum ₂)	44,5
Сигмовидная кишка (Sigmoid)	35,2
Тонкий кишечник (Small bowel)	36,7
Левая головка бедренной кости (femoral head L)	108,5
Правая головка бедренной кости (femoral head R)	114,3

В связи с тем, что часть прямой кишки попадает как в структуру PTV69, так и в структуру PTV46, она разделяется на два отдела: первый отдел прямой кишки входит в объем PTV69, а второй отдел соответственно в PTV46. Такое разделение позволило корректно определить уровни лучевых нагрузок на каждом из её участков в процессе дозиметрического планирования. Также следует отметить, что и другие объемы критических органов (мочевой пузырь, сигмовидная кишка, тонкий кишечник) в различном процентом соотношении входят в PTV46.

В таблице 18 представлен шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании первого этапа SIB-VMAT_{69/46/46} (вариант "O").

Таблица 18 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании первого этапа SIB-VMAT_{69/46/46} (вариант "O")

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций для 1го этапа оптимизации	Iso constraint	Isoeffect
CTV69	Target EUD	Prescription (Гр) – 69 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,25	69	71,163
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 72 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5	0,5	0,44
PTV69	Target Penalty	Prescription (Гр) – 67,5 Minimum Volume (%) – 98	67,5	64,86
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 69,7 RMS Dose Excess (Гр) – 0,5 Shrink margin (cm) – 0,3	0,55	0,58
CTV _{uteri}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	46	48,55
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 46 Minimum Volume (%) – 98	45,6	46,22
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 51,5 RMS Dose Excess (Гр) – 0,3	0,3	0,264
CTV _{param}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	46	49,347
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 51,5 RMS Dose Excess (Гр) – 3,8	3,82	3,79
CTV _{lymph}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7	46	47,4
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 51 RMS Dose Excess (Гр) – 0,12	0,12	0,126
PTV46	Target Penalty	Prescription (Гр) – 44 Minimum Volume (%) – 98	44	43,264
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 65,5 RMS Dose Excess (Гр) – 1 Optimize over all in volume	1	1
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 50,6 RMS Dose Excess (Гр) – 0,7 Shrink margin (cm) – 0,3	0,7	0,617

Rectum ₁	Serial	Max Dose (Гр) – 63,5 K – 20 Optimize over all in volume	63,5	62,9
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 50 Mean organ Damage (%) – 21 K – 2	21	19,9
Rectum ₂	Serial	Max Dose (Гр) – 46 K – 19 Optimize over all in volume	46	46,243
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 40 Mean organ Damage (%) – 30 K – 2	30	29,9
Sigmoid	Serial	Max Dose (Гр) – 46 K – 19 Optimize over all in volume	46	44,879
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 40 Mean organ Damage (%) – 30 K – 2	30	29,7
Bladder	Serial	Max Dose (Гр) – 46 K – 19 Optimize over all in volume	46	41,509
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 45 Mean organ Damage (%) – 45 K – 2	46	45,89
Small bowel	Serial	Max Dose (Гр) – 46 K – 20 Optimize over all in volume	46	43,7
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 30 Mean organ Damage (%) – 35 K – 2	35	32,86
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 30 Mean organ Damage (%) – 48 K – 2	48	43,43
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 30 Mean organ Damage (%) – 45 K – 2	45	39,4
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 37 K – 15	37,2	37,075
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 41 RMS Dose Excess (Гр) – 0,4 Shrink margin (cm) – 0,3	0,4	0,356

Выходные данные дозиметрического плана облучения: ME=1346,5, максимальная величина поглощенной дозы (глобальный максимум поглощенной дозы) составляет 74,5 Гр.

На рисунке 2 представлены распределения поглощенных СД после оптимизации 2 стадии расчета для SIB_VMAT_69/46/46 (вариант "O").

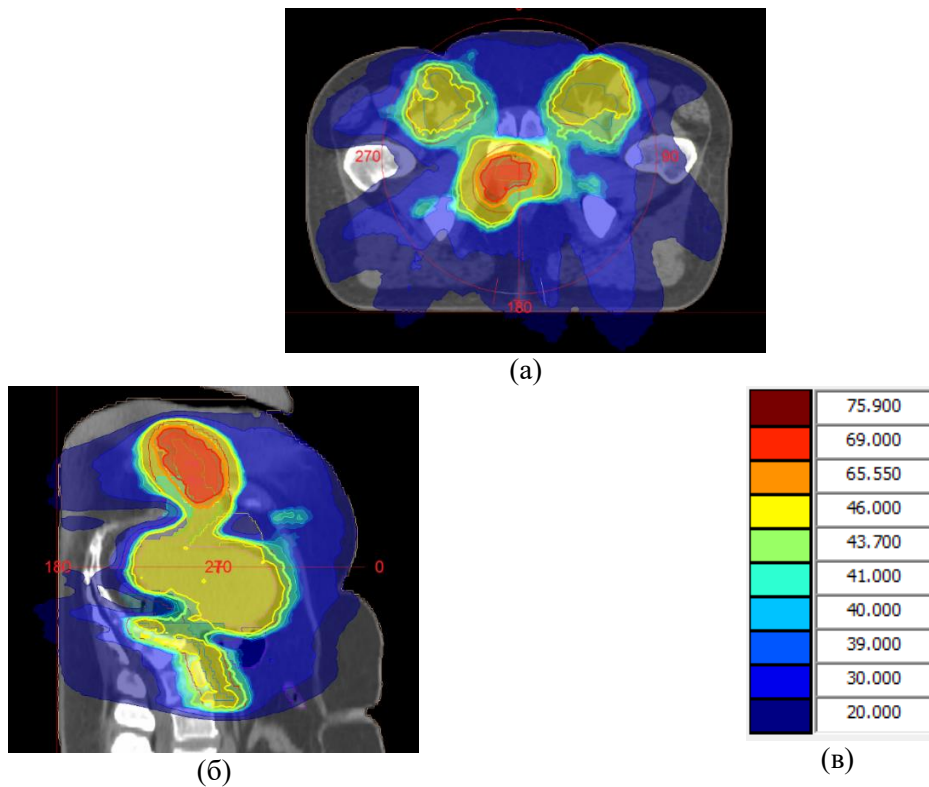


Рисунок 2 – Распределения поглощенных СД для SIB_VMAT_69/46/46: (а) в аксиальной проекции на центральном уровне влагалища, (б) в сагиттальной проекции, (в) цветом представлены уровни поглощенных СД 69 Гр и 46 Гр (75,9 Гр-110% от 69 Гр, 65,5 Гр – 95% от 69 Гр, 43,7 Гр – 95% от 46 Гр)

На рисунке 3 приведены дифференциальные и кумулятивные ГДО первого этапа (план SIB_VMAT_69/46/46, вариант "O").

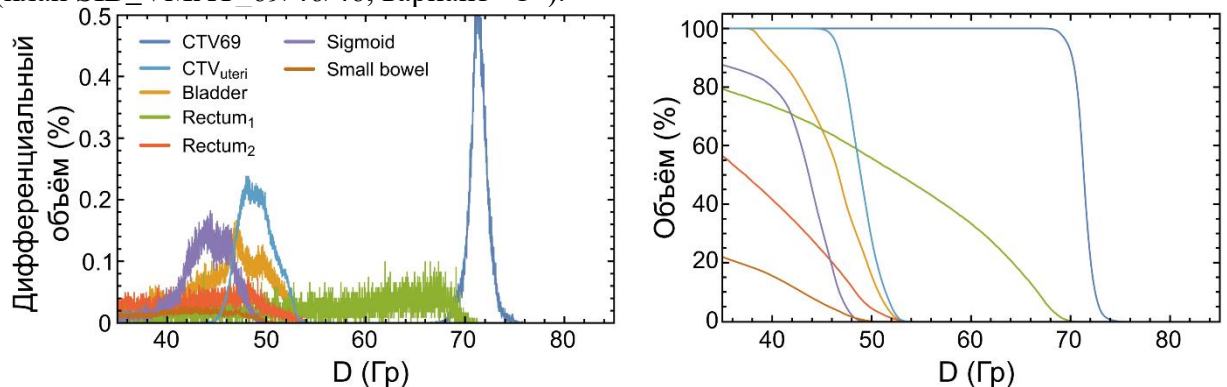


Рисунок 3 – Дифференциальные (слева) и интегральные (справа) ГДО для первого этапа лечения (план SIB_VMAT_69/46/46), вариант "O"

Перед вторым этапом ЛТ была проведена повторная КТ-топометрия на аппарате «Toshiba Aquilion LB» с величиной среза 3 мм и с использованием индивидуальных внешних фиксирующих устройств.

На станции оконтуривания были выделены объем облучения мишени 2 PTV28 (включал тело матки с отступом 5 мм) и те же самые критические органы, что и раньше, за исключением Rectum₁, которая находилась вне области облучения. Следует отметить, что объем CTV_{uteri} после первого этапа лечения уменьшился. Значения объемов анатомических структур второго этапа лечения приведены в Таблице 19.

Таблица 19 – Значения объёмов анатомических структур для второго этапа лечения

Наименование анатомической структуры	Объём, см ³
CTV _{uteri}	176,973
PTV28	302,48
Мочевой пузырь (Bladder)	156,81
Прямая кишка (Rectum ₂)	54,9
Сигмовидная кишка (Sigmoid)	33,8
Тонкий кишечник (Small bowel)	46,482
Левая головка бедренной кости (femoral head L)	114,8
Правая головка бедренной кости (femoral head R)	112,7

В таблице 20 представлен шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании второго этапа VMAT_{boost} (вариант "O").

Таблица 20 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании второго этапа VMAT_{boost} (вариант "O")

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV _{uteri}	Target EUD	Prescription (Гр) – 28 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	28	29,08
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 26,6 Minimum Volume (%) – 97	26,6	26,08
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 29,5 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,733
PTV28	Target Penalty	Prescription (Гр) – 26,6 Minimum Volume (%) – 95	26,6	21,9
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 29 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2	0,2	0,194
Rectum ₂	Serial	Max Dose (Гр) – 27 K – 20 Optimize over all in volume	27	22,76
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	45	45,8
Sigmoid	Serial	Max Dose (Гр) – 27 K – 20 Optimize over all in volume	27	21
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	45	44,4
Bladder	Serial	Max Dose (Гр) – 27 K – 20 Optimize over all in volume	27	24
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	45	40
Small bowel	Serial	Max Dose (Гр) – 24 K – 20 Optimize over all in volume	24	15
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	17

Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 2,8 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	45	40,3
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 2,8 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	45	42,3
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 15,5 K – 18 Shrink margin (cm) – 0,6	15,5	15,49
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 23 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Shrink margin (cm) – 0,3	0,08	0,07

Выходные параметры дозиметрического плана облучения VMAT_boost: ME=3276, максимальная величина поглощенной дозы 31,5 Гр.

На рисунке 4 представлено распределение поглощенной СД после оптимизации 2-ой стадии расчета для плана VMAT_boost (вариант "O").

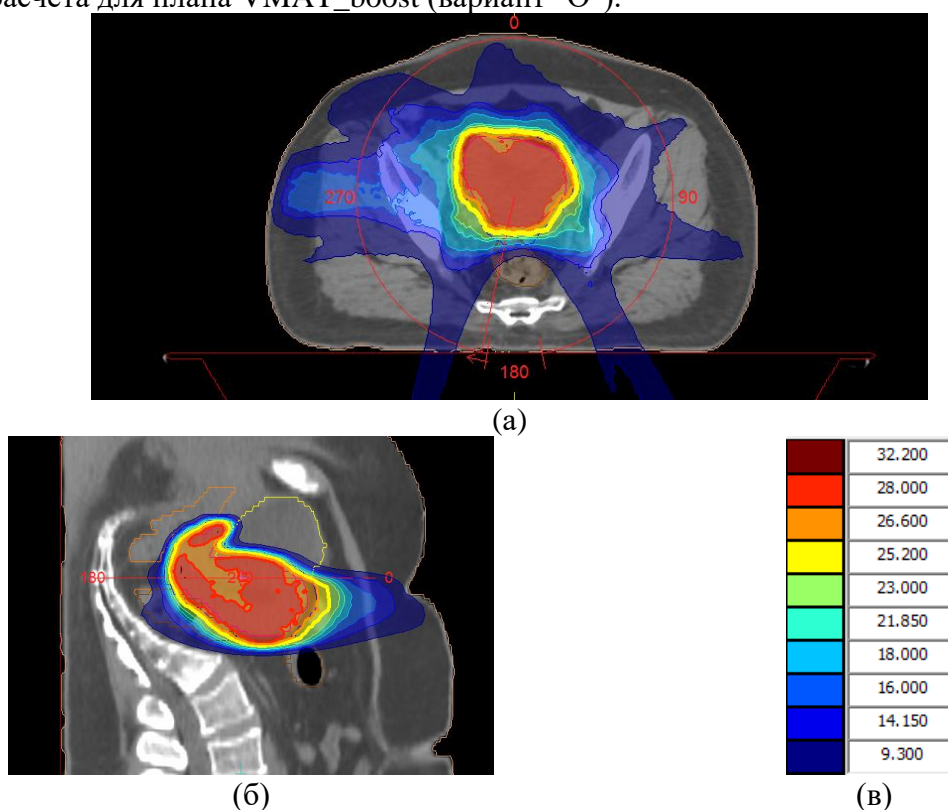


Рисунок 4 – Распределение поглощенной СД для плана VMAT_boost (вариант "O"): (а) в аксиальной проекции на центральном уровне матки, (б) в сагиттальной проекции, (в) цветное представление уровней поглощенных доз относительно поглощенной СД=28 Гр (32,2 Гр-115% от 28 Гр, 26,6 Гр – 95% от 28 Гр, 25,2 Гр – 90% от 28 Гр)

На рисунке 5 приведены дифференциальные и кумулятивные ГДО второго этапа VMAT_boost (вариант "O").

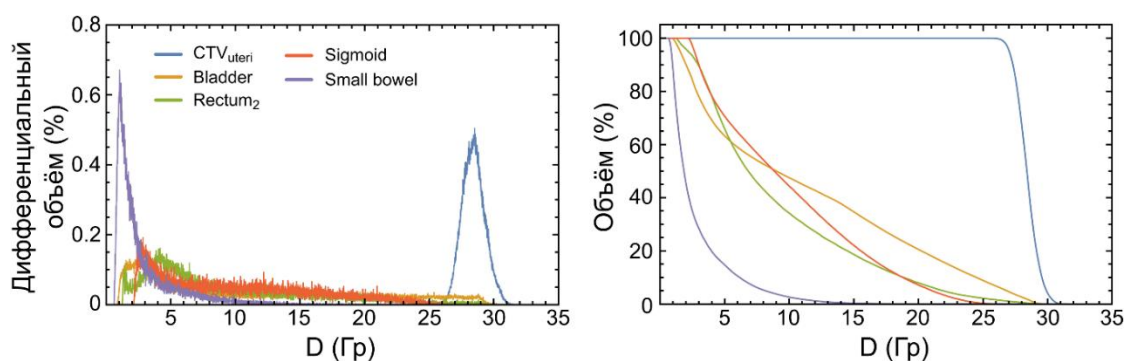


Рисунок 5 – Дифференциальные (слева) и интегральные (справа) ГДО для второго этапа лечения (план VMAT_boost), вариант "O"

Альтернативная стратегия №1

Для разработки дозиметрического плана облучения первой альтернативной стратегии "A1" первого этапа лечения создавался дополнительная структура PTV57_5 (CTV_{uteri}+5мм). Таким образом, предписание поглощенных СД было следующее: PTV69 – 69 Гр, PTV57_5 (CTV_{uteri}+5мм) – 57,5 Гр, PTV46 – 46 Гр.

Для второго этапа облучения CTV_{uteri} использовалась величина поглощенной СД = 21 Гр.

Таблица 21 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании SIB_VMAT_69/46/57_5 (вариант "A1").

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
GTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 69 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,25	69	71,1
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 73 RMS Dose Excess (Гр) – 0,3	0,3	0,282
CTV69	Target EUD	Prescription (Гр) – 69 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	69	70,8
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 72 RMS Dose Excess (Гр) – 0,6	0,6	0,45
PTV69	Target Penalty	Prescription (Гр) – 68,5 Minimum Volume (%) – 98	68,5	67,234
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) -71 RMS Dose Excess (Гр) – 0,25	0,25	0,204
CTV _{uteri}	Target EUD	Prescription (Гр) – 57,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	57,5	59,11
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 56,4 Minimum Volume (%) – 97	56,4	57,288
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 0,3	03	0,233
PTV57_5	Target Penalty	Prescription (Гр) – 55,8 Minimum Volume (%) – 97	55,8	54,4
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 60 RMS Dose Excess (Гр) – 0,1	0,1	0,096
CTV _{param}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	46	51,09
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 1,3	1,3	1,28

CTV _{lymph}	Target EUD	Prescription (Γ_p) – 46 Cell sensitivity (Γ_p^{-1}) – 0,7	46	50,134
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 55 RMS Dose Excess (Γ_p) – 0,35	0,3	0,305
PTV46	Target Penalty	Prescription (Γ_p) – 44 Minimum Volume (%) – 98	44	43,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 65 RMS Dose Excess (Γ_p) – 1,3 Optimize over all in volume	1,3	1,244
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 50,6 RMS Dose Excess (Γ_p) – 1,65 Shrink margin (cm) – 0,3	1,65	1,6
Rectum ₁	Serial	Max Dose (Γ_p) – 63,5 K – 19 Optimize over all in volume	63,5	63,825
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 30 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	50	46
Rectum ₂	Serial	Max Dose (Γ_p) – 52 K – 19 Optimize over all in volume	52	51,233
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 45 Mean organ Damage (%) – 31 K – 2	31	29,99
Sigmoid	Serial	Max Dose (Γ_p) – 53 K – 19 Optimize over all in volume	53	53,032
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 30 Mean organ Damage (%) – 55 K – 2	55	54,95
Bladder	Serial	Max Dose (Γ_p) – 52 K – 18 Optimize over all in volume	52	51,675
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 40 Mean organ Damage (%) – 36 K – 2	36	35,52
Small bowel	Serial	Max Dose (Γ_p) – 40 K – 18 Optimize over all in volume	40	39,89
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 35 Mean organ Damage (%) – 22 K – 2	22	21,65
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 30 Mean organ Damage (%) – 51 K – 2	51	51,44
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 30 Mean organ Damage (%) – 48 K – 2	48	45,53
Patient	Serial	Max Dose (Γ_p) – 35 K – 19 Shrink margin (cm) – 0,3	35	35,929

	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 1 Shrink margin (cm) – 0,6	1	0,7
--	--------------------	--	---	-----

Выходные данные дозиметрического плана облучения: ME=1426, максимальная величина поглощенной дозы 75,3 Гр.

На рисунке 6 представлены распределения поглощенных СД после 2-ой стадии оптимизации для плана SIB_VMAT_69/46/57_5 (вариант "A1").

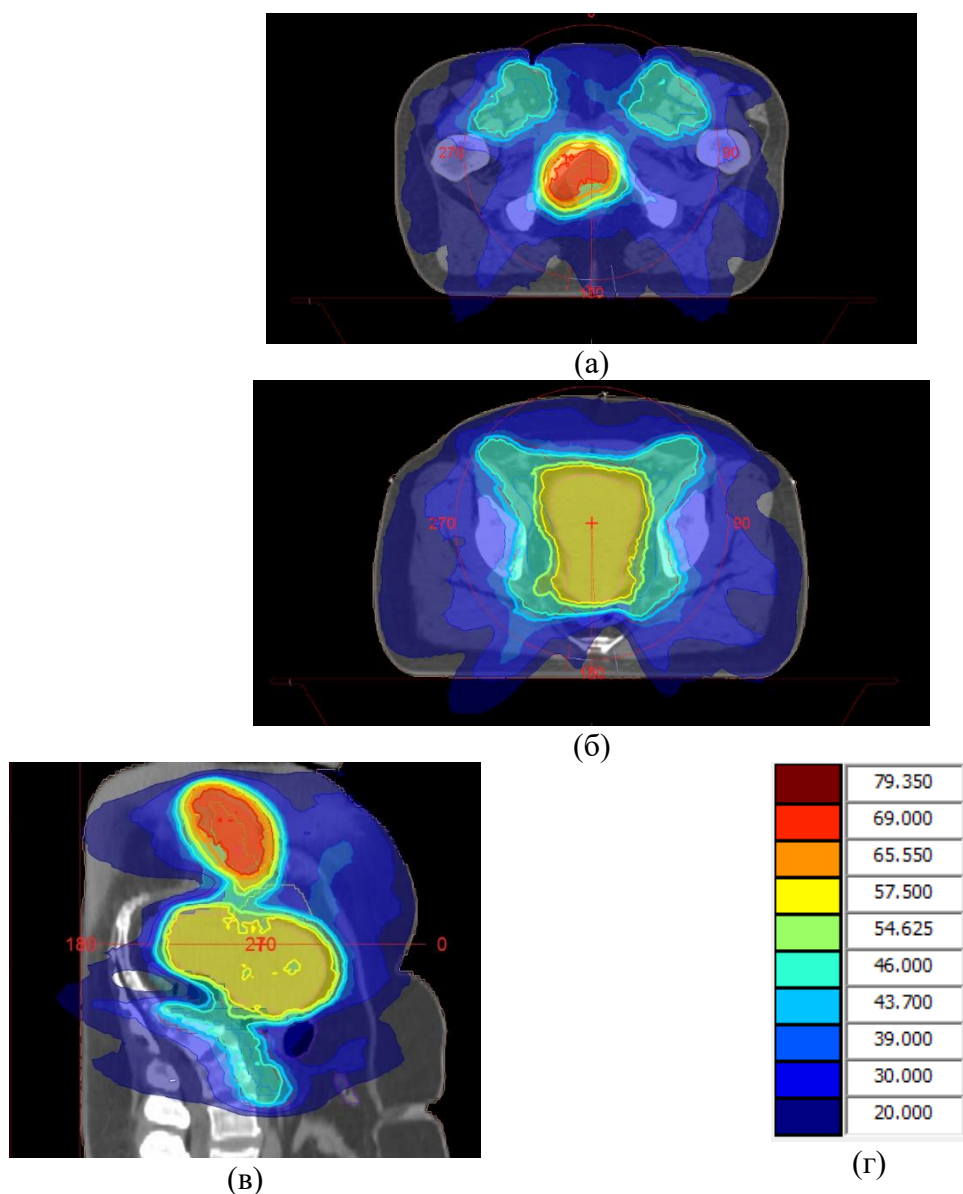


Рисунок 6 – Распределения поглощенных СД для плана SIB_VMAT_69/46/57_5: (а) и (б) в аксиальной проекции на среднем уровне влагалища и матки, соответственно, (в) в сагиттальной проекции, (г) цветное представление уровней поглощенных доз относительно поглощённых СД 69 Гр, 57,5 Гр и 46 Гр (75,9 Гр – 110% от 69 Гр, 65,5 Гр – 95% от 69 Гр, 54,625 Гр – 95% от 57,5 Гр, 43,7 Гр – 95% от 46 Гр), вариант "A1"

На рисунке 7 показаны дифференциальные и кумулятивные ГДО разработанных планов альтернативной стратегии плана лечения SIB_VMAT_69/46/57_5 (вариант "A1").

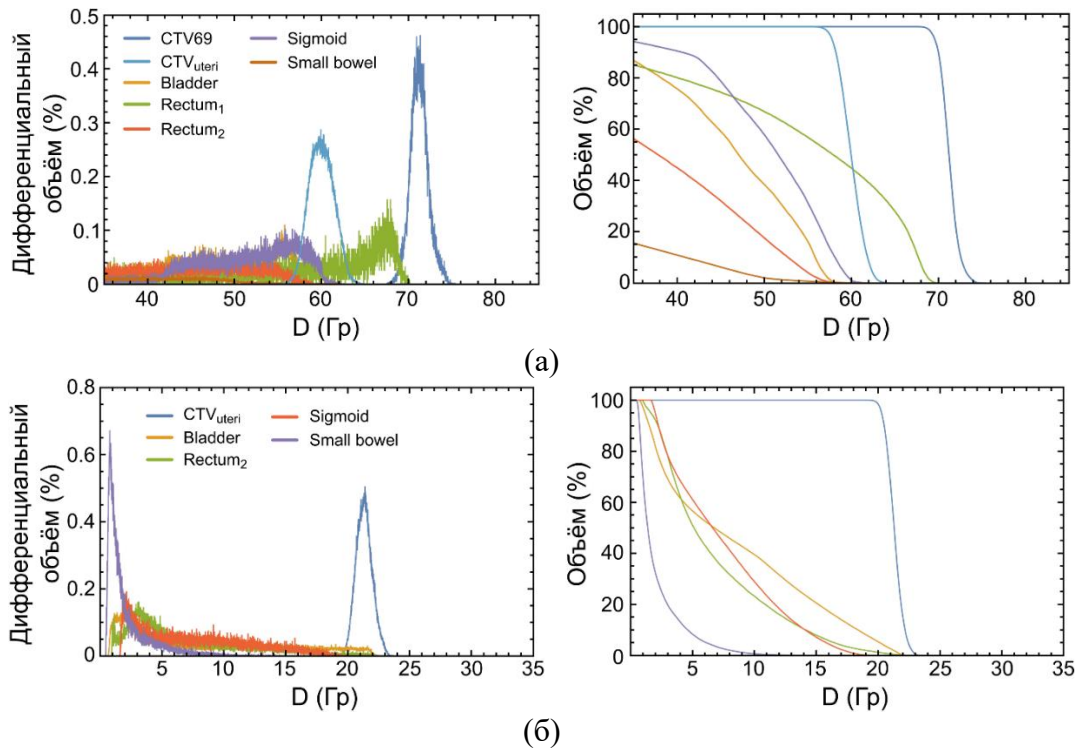


Рисунок 7 – (а) – Дифференциальные (слева) и интегральные (справа) ГДО для первого этапа лечения альтернативного плана SIB_VMAT_69/46/57_5. (б) – Дифференциальные (слева) и интегральные (справа) ГДО для второго этапа лечения альтернативного плана SIB_VMAT_69/57_5/46 +VMAT_boost (вариант "A1")

Альтернативная стратегия №2

Для второго альтернативного варианта лечения "A2", который также предусматривал два этапа, был разработан дозиметрический план облучения VMAT_46/46/46, в котором на всю область малого таза подводится величина поглощенной СД = 46 Гр за 23 фракции. Далее последовательно проводится второй этап облучения с поглощенной СД= 28 Гр за 4 фракции на CTV69 и CTV_{uteri}.

Таблица 22 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMAT_46/46/46 (вариант "A2") для первого этапа лечения с поглощенной СД = 46 Гр на весь объем облучения

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров весовых функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV69	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,25	46	49,74
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 49 RMS Dose Excess (Гр) – 0,7	0,7	0,72
CTV _{uteri}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,3	46	47
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 45 Minimum Volume (%) – 97	45	45,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 49 RMS Dose Excess (Гр) – 0,25	0,25	0,21
CTV _{param}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	46	49,347
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 48,7 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,81
CTV _{lymph}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46	46	47,877

		Cell sensitivity (Γp^{-1}) – 0,7		
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 48,6 RMS Dose Excess (Γp) – 0,4	0,4	0,425
PTV69	Target Penalty	Prescription (Γp) – 44,5 Minimum Volume (%) – 97	44,5	45,02
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 48,5 RMS Dose Excess (Γp) – 0,2	0,2	0,212
PTV46	Target Penalty	Prescription (Γp) – 44 Minimum Volume (%) – 98	44	43,264
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γp) – 48 RMS Dose Excess (Γp) – 1 Optimize over all in volume	1	0,727
Rectum ₁	Serial	Max Dose (Γp) – 46 K – 19 Optimize over all in volume	46	45,541
	Parallel	Ref Dose (Γp) – 30 Mean organ Damage (%) – 48 K – 2	48	49,11
Rectum ₂	Serial	Max Dose (Γp) – 46 K – 19 Optimize over all in volume	46	45,2
	Parallel	Ref Dose (Γp) – 30 Mean organ Damage (%) – 60 K – 2	60	58,77
Sigmoid	Serial	Max Dose (Γp) – 46 K – 19 Optimize over all in volume	46	45,043
	Parallel	Ref Dose (Γp) – 30 Mean organ Damage (%) – 51 K – 2	51	52
Bladder	Serial	Max Dose (Γp) – 46 K – 19 Optimize over all in volume	46	45,143
	Parallel	Ref Dose (Γp) – 40 Mean organ Damage (%) – 55 K – 2	55	54,21
Small bowel	Serial	Max Dose (Γp) – 35 K – 18 Shrink margin (cm) – 0,3	35	34,799
	Parallel	Ref Dose (Γp) – 30 Mean organ Damage (%) – 40 K – 2	40	37,55
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Γp) – 30 Mean organ Damage (%) – 45 K – 2	45	44,3
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Γp) – 30 Mean organ Damage (%) – 45 K – 2	45	46,1
Patient	Serial	Max Dose (Γp) – 34 K – 15	34	34,107

	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 40 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2 Shrink margin (cm) – 0,3	0,2	0,201
--	--------------------	--	-----	-------

Выходные данные плана облучения: ME=1067, максимальная величина поглощенной дозы 52,7 Гр.

Для второго этапа облучения была создана дополнительная структура PTV28_1, которая включала CTV69 с отступом 5 мм, исключая прямую кишку Rectum₁. Оконтурирование было основано на дополнительном наборе МРТ изображений, которые были получены для второго этапа лечения после проведения первого этапа. Следует отметить, что величина объема CTV69 после первого этапа лечения была снижена. Значения объемов анатомических структур второго этапа приведены в Таблице 21.

Таблица 23 – Значения объемов анатомических структур при планировании второго этапа лечения второго альтернативного варианта "A2"

Наименование анатомической структуры	Объем, см ³
GTV	8,66
CTV69	33,2
PTV28_1	66,7
CTV _{uteri}	177,0
PTV28	302,5
Мочевой пузырь (Bladder)	156,8
Прямая кишка (Rectum ₁)	8,2
Прямая кишка (Rectum ₂)	54,4
Сигмовидная кишка (Sigmoid)	33,0
Тонкий кишечник (Small bowel)	46,5
Левая головка бедренной кости (femoral head L)	112,2
Правая головка бедренной кости (femoral head R)	114,7

В таблице 24 представлен шаблон комбинаций функций оптимизации при дозиметрическом планировании VMATboost2 для второго этапа лечения с поглощённой СД = 28 Гр на два объема облучения.

Таблица 24 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании VMATboost2 для второго этапа лечения с поглощенной СД = 28 Гр на два объема облучения

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV69	Target EUD	Prescription (Гр) – 28 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	28	29,08
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 29,5 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,733
CTV _{uteri}	Target EUD	Prescription (Гр) – 28 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	28	29,08
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 26,6 Minimum Volume (%) – 97	26,6	26,08
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 29,5 RMS Dose Excess (Гр) – 0,8	0,8	0,733
PTV28	Target Penalty	Prescription (Гр) – 26,6 Minimum Volume (%) – 95	26,6	21,9
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 29 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2	0,2	0,194
PTV28_1	Target Penalty	Prescription (Гр) – 26,6 Minimum Volume (%) – 95	26,6	21,9

	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 29 RMS Dose Excess (Гр) – 0,2	0,2	0,194
Rectum ₁	Serial	Max Dose (Гр) – 27 K – 19 Optimize over all in volume	27	22,76
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	51	50,8
Rectum ₂	Serial	Max Dose (Гр) – 27 K – 19 Optimize over all in volume	27	22,76
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	48	47,8
Sigmoid	Serial	Max Dose (Гр) – 27 K – 19 Optimize over all in volume	27	21
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	47	45,4
Bladder	Serial	Max Dose (Гр) – 27 K – 19 Optimize over all in volume	27	24
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	46	45,2
Small bowel	Serial	Max Dose (Гр) – 24 K – 20 Optimize over all in volume	24	15
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 16 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	19	18,9
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 2,8 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	45	40,5
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 2,8 Mean organ Damage (%) – 50 K – 2	45	42,7
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 15,5 K – 18 Shrink margin (cm) – 0,6	15,5	15,49
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 23 RMS Dose Excess (Гр) – 0,08 Shrink margin (cm) – 0,3	0,08	0,07

Выходные данные плана облучения: ME=3162, максимальная величина поглощенной дозы 32,5 Гр.

На рисунке 8 представлено распределение поглощённой СД после 2-ой стадии оптимизации плана VMAT_46/46/46.

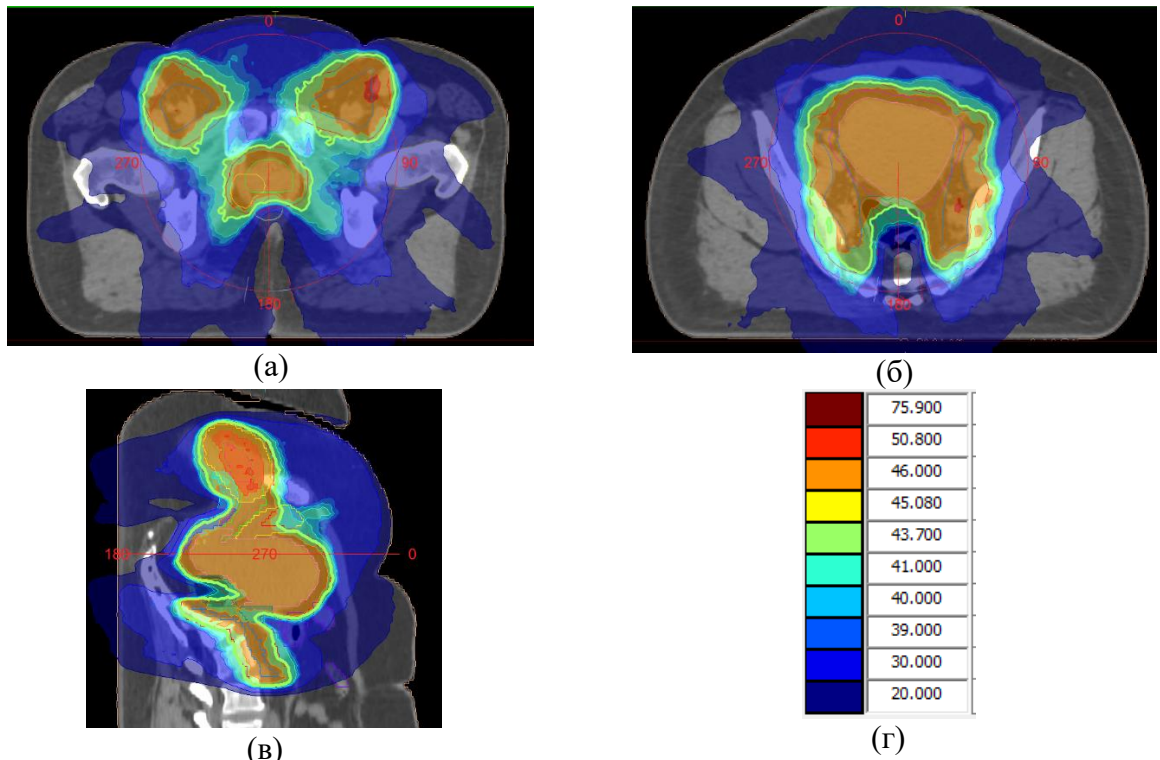


Рисунок 8 – Распределение поглощенной СД для плана VMAT_46/46/46: (а) и (б) в аксиальной проекции на среднем уровне влагалища и матки, соответственно, (в) в сагиттальной проекции, (г) цветовое представление уровней поглощенных доз относительно поглощенной СД=46 Гр (оранжевый цвет) (50,8 Гр – 110% от 46 Гр (красная линия), 43,7 Гр – 95% от 46 Гр (зеленая линия)). Вариант "A2"

На рисунке 9 представлено распределение поглощенной СД после 2-ой стадии оптимизации плана VMAT_boost2.

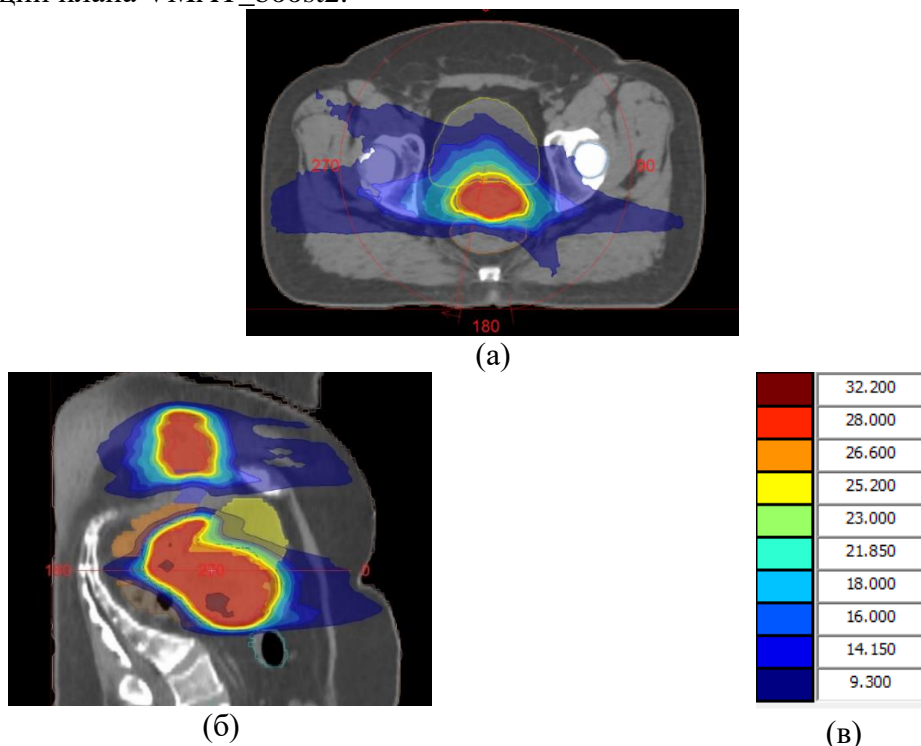


Рисунок 9 – Распределения поглощенной дозы для плана VMAT_boost2: (а) в аксиальной проекции на нижнем уровне матки, (б) в сагиттальной проекции, (в) цветовое представление уровней поглощенных доз относительно поглощённой СД 28 Гр (32,2 Гр – 115% от 28 Гр, 26,6 Гр – 95% от 28 Гр, 25,2 Гр – 90% от 28 Гр), вариант "A2"

На рисунке 10 показаны дифференциальные и кумулятивные ГДО разработанных планов облучения VMAT_46/46/46 (первый этап) и VMAT_boost2 (второй этап) для альтернативной стратегии "A2".

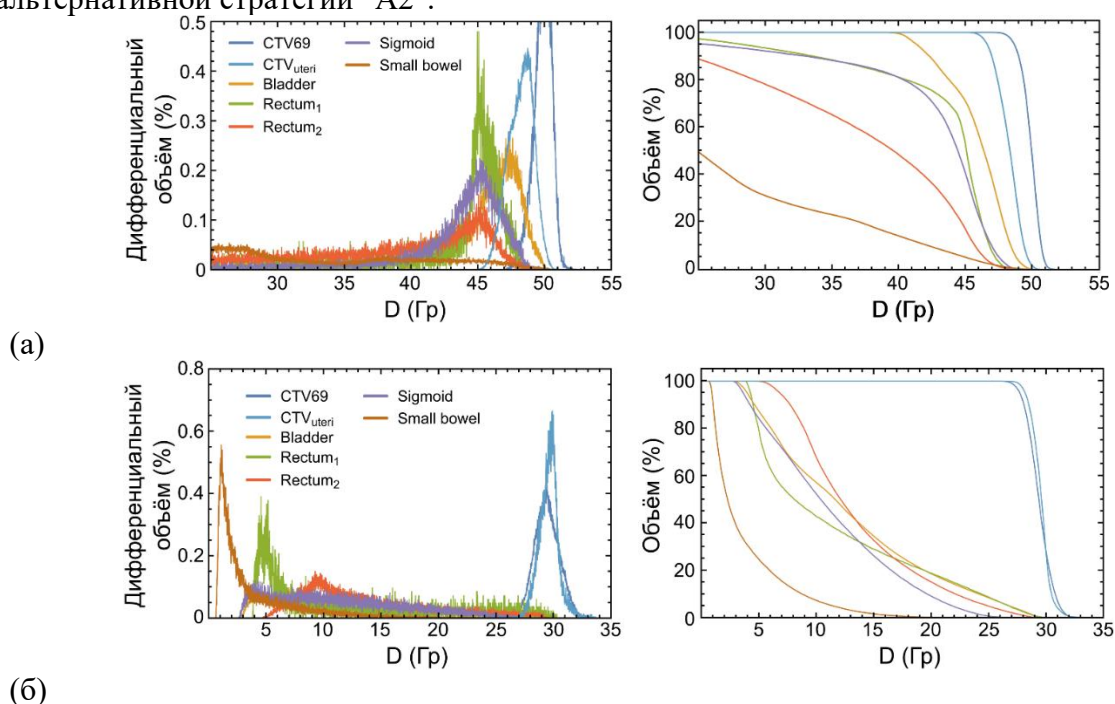


Рисунок 10 – Дифференциальные (слева) и интегральные (справа) ГДО планов VMAT_46/46/46 (а) для первого этапа лечения и плана VMAT_boost2 (б) альтернативной стратегии "A2"

Альтернативная стратегия №3

Реализация третьего альтернативного варианта ЛТ "А3" состояла из двух этапов: первый этап – подведение поглощенной СД=46 Гр к лимфатическим узлам и области шейки матки, и поглощенной СД=57,5 Гр за 23 фракции к объему влагалища, второй этап - к объему матки подведение поглощенной СД=18 Гр, подводимой за 3, 6 или 9 фракций с использованием масштабированного плана VMAT_boost.

Таблица 25 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании SIB_VMAT 57 7/46/57 5 варианта "A3"

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров функций	Iso constraint	Isoeffect
CTV69	Target EUD	Prescription (Гр) – 57,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	57,5	59,11
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 0,3	03	0,233
CTV _{uteri}	Target EUD	Prescription (Гр) – 57,5 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	57,5	59,11
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 56,4 Minimum Volume (%) – 97	56,4	57,288
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 0,3	03	0,233
PTV69	Target Penalty	Prescription (Гр) – 55,8 Minimum Volume (%) – 97	55,8	54,4
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 60 RMS Dose Excess (Гр) – 0,1	0,1	0,096

PTV57_5	Target Penalty	Prescription (Γ_p) – 55,8 Minimum Volume (%) – 97	55,8	54,4
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 60 RMS Dose Excess (Γ_p) – 0,1	0,1	0,096
CTV _{param}	Target EUD	Prescription (Γ_p) – 46 Cell sensitivity (Γ_p^{-1}) – 0,5	46	51,09
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 62 RMS Dose Excess (Γ_p) – 1,3	1,3	1,28
CTV _{lymph}	Target EUD	Prescription (Γ_p) – 46 Cell sensitivity (Γ_p^{-1}) – 0,7		50,134
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 55 RMS Dose Excess (Γ_p) – 0,3	0,3	0,305
PTV46	Target Penalty	Prescription (Γ_p) – 44 Minimum Volume (%) – 98	44	43,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 65 RMS Dose Excess (Γ_p) – 1,3 Optimize over all in volume	1,3	1,244
	Quadratic Overdose	Max Dose (Γ_p) – 50,6 RMS Dose Excess (Γ_p) – 1,65 Shrink margin (cm) – 0,3	1,65	1,6
Rectum ₁	Serial	Max Dose (Γ_p) – 52 K – 19 Optimize over all in volume	52	51,233
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 40 Mean organ Damage (%) – 20 K – 2	20	19,99
Rectum ₂	Serial	Max Dose (Γ_p) – 52 K – 19 Optimize over all in volume	52	51,233
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 45 Mean organ Damage (%) – 31 K – 2	31	29,99
Sigmoid	Serial	Max Dose (Γ_p) – 53 K – 19 Optimize over all in volume	53	53,032
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 40 Mean organ Damage (%) – 35 K – 2	35	35,52
Bladder	Serial	Max Dose (Γ_p) – 52 K – 18 Optimize over all in volume	52	51,675
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 40 Mean organ Damage (%) – 36 K – 2	36	35,52
Small bowel	Serial	Max Dose (Γ_p) – 40 K – 18 Optimize over all in volume	40	39,89
	Parallel	Ref Dose (Γ_p) – 35 Mean organ Damage (%) – 22 K – 2	22	21,65

Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 30 Mean organ Damage (%) – 51 K – 2	51	51,44
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 30 Mean organ Damage (%) – 48 K – 2	48	45,53
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 35 K – 19 Shrink margin (cm) – 0,3	35	35,929
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 1 Shrink margin (cm) – 0,6	1	0,7

Выходные данные плана облучения: ME=1162, максимальная величина поглощенной дозы 64,8 Гр.

На рисунке 11 представлены распределения поглощенных СД после оптимизации 2 стадии плана SIB_VMAT_57_7/46/57_5.

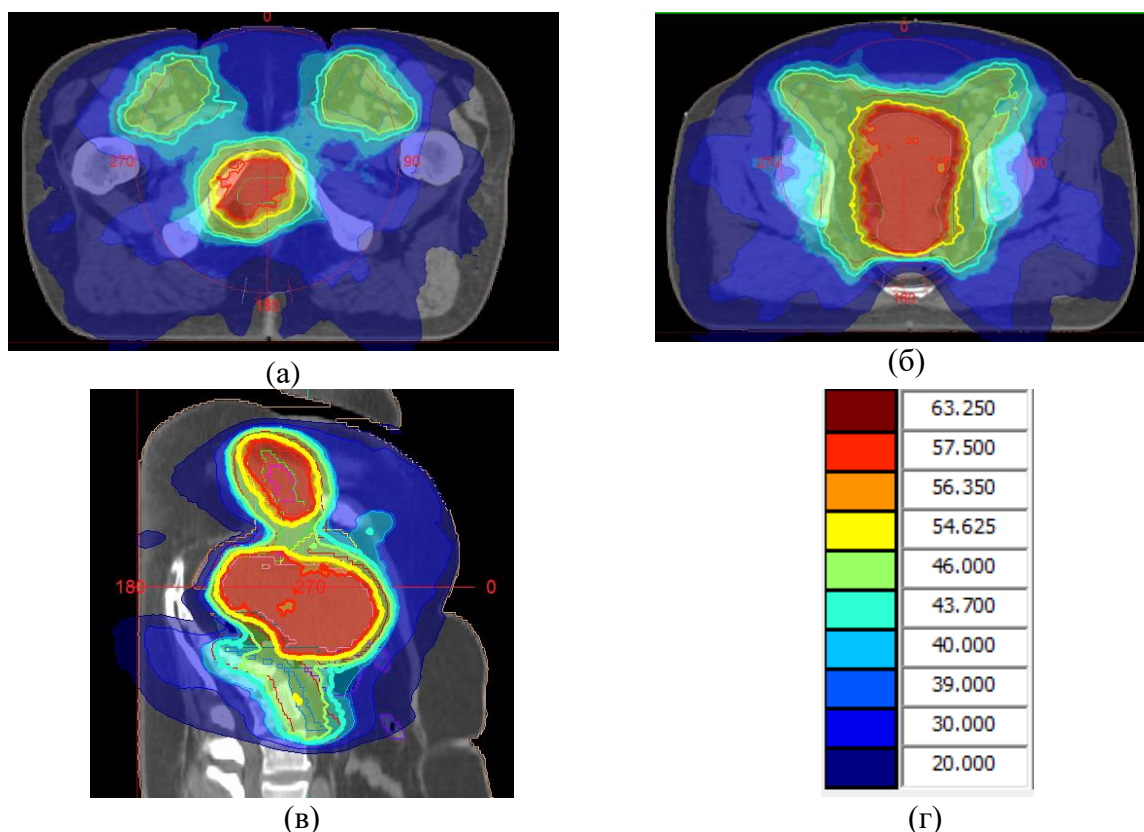


Рисунок 11 – Распределения поглощенной дозы для плана SIB_VMAT_57_7/46/57_5: (a) и (б) в аксиальной проекции на среднем уровне влагалища и матки, соответственно, (в) в сагиттальной проекции, (г) цветное представление уровней поглощенных доз относительно поглощенных СД 57,5 Гр и 46 Гр (63,25 Гр – 110% от 57,5 Гр, 56,35 Гр – 98% от 57,5 Гр, 54,625 Гр – 95% от 57,5 Гр, 43,7 Гр – 95% от 46 Гр)

На рисунке 12 показаны дифференциальные и кумулятивные ГДО разработанных планов альтернативной стратегии "А3".

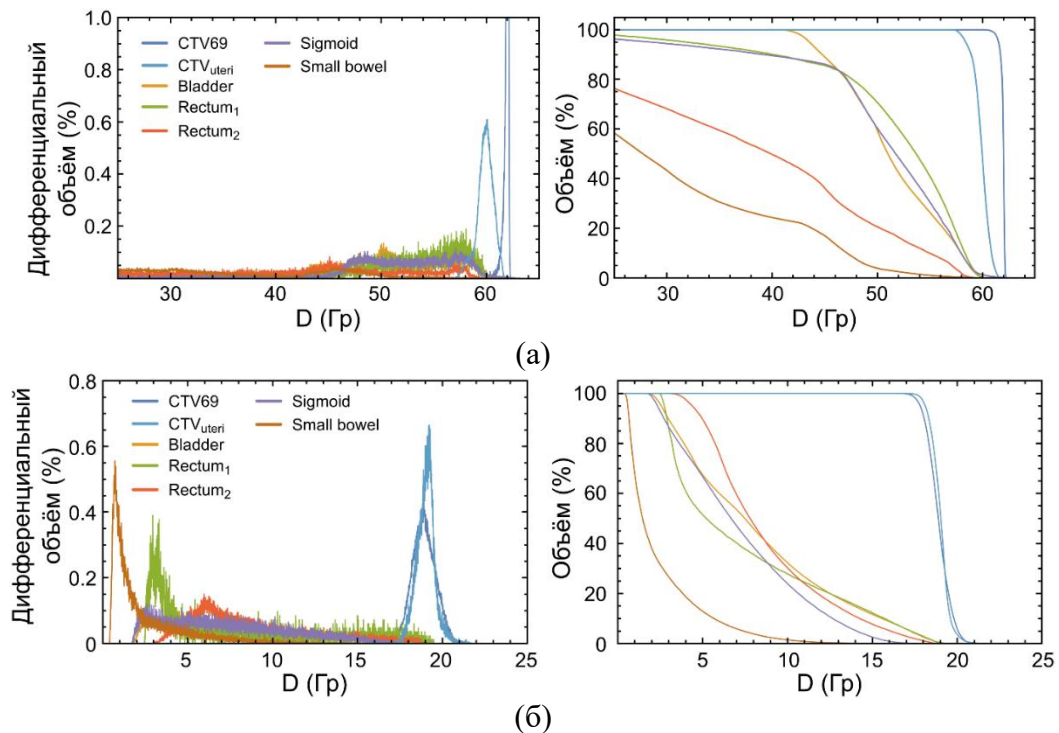


Рисунок 12 – Дифференциальные (слева) и интегральные (справа) ГДО для первого этапа SIB_VMAT_57_7/46/57_5 (а) лечения и второго этапа VMAT_boost (б) для альтернативного варианта лечения "А3"

Альтернативная стратегия №4

Проведение ЛТ для четвертого альтернативного варианта "А4" лечения состояло из одного этапа с подведением поглощенной СД=46 Гр к лимфатическим узлам и области шейки матки и поглощенной СД=69 Гр к объему влагалища и к объему матки за 23 фракции. Снижение поглощенной СД, подводимой к объему матки, в данном случае рассматривалось из-за сокращения суммарной продолжительности лечения до 5 недель.

Таблица 26 – Шаблон комбинаций функций оптимизации и значений их параметров при дозиметрическом планировании SIB_VMAT_69/46/69 варианта "А4"

Структура	Функция оптимизации	Значения параметров функций	Iso constraint	Isoeffect
GTV	Target EUD	Prescription (Гр) – 69 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,25	69	71,1
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 73 RMS Dose Excess (Гр) – 0,3	0,3	0,282
CTV69	Target EUD	Prescription (Гр) – 69 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	69	70,8
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 72 RMS Dose Excess (Гр) – 0,6	0,6	0,45
PTV69	Target Penalty	Prescription (Гр) – 67,62 Minimum Volume (%) – 98	67,62	67,234
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 71 RMS Dose Excess (Гр) – 0,25	0,25	0,204
CTV _{uteri}	Target EUD	Prescription (Гр) – 69 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	69	70,8
	Target Penalty	Prescription (Гр) – 68,5 Minimum Volume (%) – 98	68,5	67,234

	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 72 RMS Dose Excess (Гр) – 0,6	0,6	0,45
PTV57_5	Target Penalty	Prescription (Гр) – 67,62 Minimum Volume (%) – 98	67,62	67,234
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) -71 RMS Dose Excess (Гр) – 0,25	0,25	0,204
CTV _{param}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,5	46	51,09
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 62 RMS Dose Excess (Гр) – 1,3	1,3	1,28
CTV _{lymph}	Target EUD	Prescription (Гр) – 46 Cell sensitivity (Гр ⁻¹) – 0,7		50,134
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 55 RMS Dose Excess (Гр) – 0,3	0,3	0,305
PTV46	Target Penalty	Prescription (Гр) – 44 Minimum Volume (%) – 98	44	43,7
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 65 RMS Dose Excess (Гр) – 1,3 Optimize over all in volume	1,3	1,244
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 50,6 RMS Dose Excess (Гр) – 1,65 Shrink margin (cm) – 0,3	1,65	1,6
Rectum ₁	Serial	Max Dose (Гр) – 63,5 K – 19 Optimize over all in volume	63,5	63,825
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 40 Mean organ Damage (%) – 33 K – 2	33	29
Rectum ₂	Serial	Max Dose (Гр) – 63,5 K – 19 Optimize over all in volume	63,5	63,825
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 40 Mean organ Damage (%) – 33 K – 2	33	29
Sigmoid	Serial	Max Dose (Гр) – 63,5 K – 19 Optimize over all in volume	63,5	63,825
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 40 Mean organ Damage (%) – 33 K – 2	33	32
Bladder	Serial	Max Dose (Гр) – 63,5 K – 19 Optimize over all in volume	63,5	63,825
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 40 Mean organ Damage (%) – 33 K – 2	33	29
Small bowel	Serial	Max Dose (Гр) – 63,5 K – 20 Optimize over all in volume	63,5	62
	Parallel	Ref Dose (Гр) – 30 Mean organ Damage (%) – 30	30	29,99

		K – 2		
Femoral head R	Parallel	Ref Dose (Гр) – 30 Mean organ Damage (%) – 51 K – 2	51	51,44
Femoral head L	Parallel	Ref Dose (Гр) – 30 Mean organ Damage (%) – 48 K – 2	48	45,53
Patient	Serial	Max Dose (Гр) – 35 K – 19 Shrink margin (cm) – 0,3	35	35,929
	Quadratic Overdose	Max Dose (Гр) – 38 RMS Dose Excess (Гр) – 1 Shrink margin (cm) – 0,6	1	0,7

Выходные данные плана облучения: ME=1547, максимальная величина поглощенной дозы 76,2 Гр.

На рисунке 13 представлены распределения поглощенной СД после 2-ой стадии оптимизации плана SIB_VMAT_69/46/69.

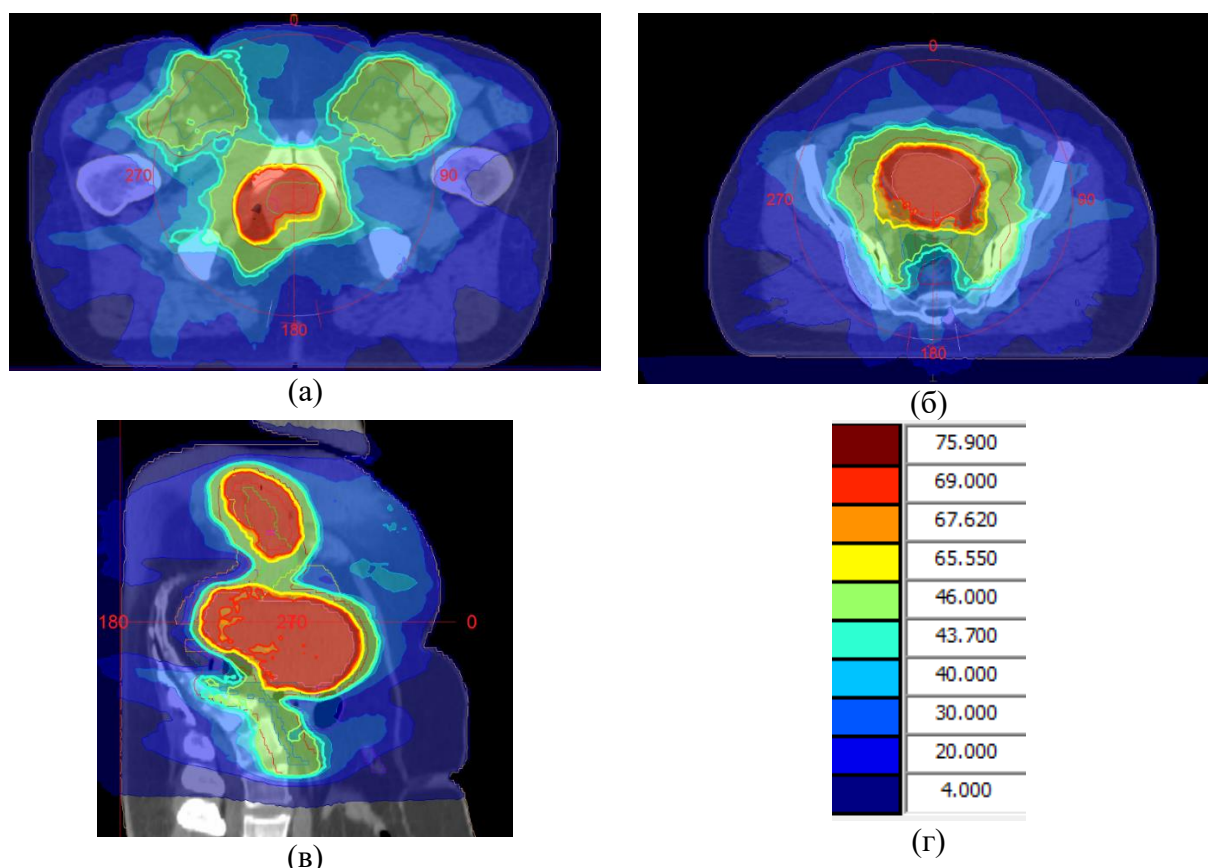


Рисунок 13 - Распределения поглощенной дозы для плана SIB_VMAT_69/46/69: (а) и (б) в аксиальной проекции на среднем уровне влагалища и матки, соответственно, (в) в сагиттальной проекции, (г) цветное представление уровней поглощенных доз относительно поглощенных СД 69 Гр и 46 Гр (75,9 Гр – 110% от 69 Гр, 67,62 Гр – 98% от 69 Гр, 65,5 Гр – 95% от 69 Гр, 43,7 Гр – 95% от 46 Гр)

На рисунке 14 показаны дифференциальные и кумулятивные ГДО разработанного плана облучения SIB_VMAT_69/46/69 для альтернативной стратегии "A4".

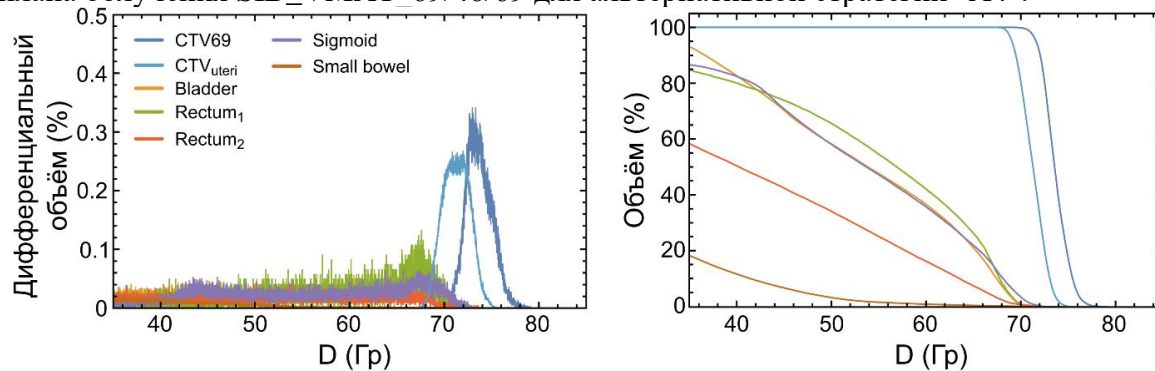


Рисунок 14 – Дифференциальные (слева) и интегральные (справа) ГДО дозиметрического плана облучения SIB_VMAT_69/46/69 для альтернативного варианта лечения "A4"

Благодарности

Автор считает своим приятным долгом выразить огромную благодарность своему научному консультанту Розанову Владимиру Викторовичу, Черняеву Александру Петровичу, Сухих Леониду Григорьевичу, Шейно Игорю Николаевичу, Ижевскому Павлу Владимировичу за бесценные советы, замечания и помощь в повышении качества научной работы. За помощь в подготовке рентген-томографических анатомических данных для исследования огромная благодарность сотрудникам радиотерапевтического отделения ОГАУЗ «ТООД» и НИИ онкологии Томского НИМЦ врачам-радиотерапевтам: Талецкому Александру Владимировичу, Лушниковой Полине Александровне, Подоплекину Дмитрию Михайловичу. И конечно безграничная признательность сотрудникам отдела медицинской физики ОГАУЗ «ТООД» за помощь по подготовке дозиметрических данных: Вертинскому Андрею Владимировичу, Татарченко Марии Алексеевне и Сутыгиной Яне Николаевне.