

Е.С. Сухих^{1,2}, Л.Г. Сухих², А.В. Вертинский^{1,2}, П.В. Ижевский³, И.Н. Шейно³, В.В. Верхотурова²

АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОЙ И РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ РАССЧИТАННЫХ И ИЗМЕРЕННЫХ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ДЛЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Томский областной онкологический диспансер, Томск.

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск.

³ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Контактное лицо: Андрей Владимирович Вертинский: a.v.vertinsky@tomonco.ru.

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ физической и радиобиологической эквивалентности дозовых распределений, полученных при планировании гипофракционированного стереотаксического облучения предстательной железы и верификации трехмерным цилиндрическим дозиметром.

Материалы и методы: На основе анатомических данных 12 пациентов с диагнозом карциномы предстательной железы, стадии T₂N₀M₀ с низким риском разработаны планы стереотаксической лучевой терапии с объемно-модулированным облучением (VMAT) в режиме облучения РОД 7,25 Гр за 5 фракций (СОД = 36,25 Гр) при номинальной энергии фотонного излучения 10 МВ. Разработанные планы верифицированы с использованием трехмерного цилиндрического фантома AgcCHECK. При этом измеряли трехмерное распределение дозы в фантоме, на основе которого с помощью программного обеспечения 3DVH рассчитывались значения трехмерного гамма-индекса и гистограммы доза–объем окоуруренных анатомических структур.

Следуя рекомендациям ААРМ TG-218, критерием физической сходимости рассчитанного и измеренного дозового распределения было выбрано значение гамма-индекса γ (3 %, 2 мм, глобальная нормализация – ГН) при пороге, равном 20 % от дозового максимума плана и при совпадении точек не менее 95 %. Для анализа радиобиологической эквивалентности рассчитанного и измеренного дозового распределения использовались критерии вероятности локального контроля (TCP) и вероятности осложнений для нормальных тканей (NTCP), полученные на основе рассчитанных и измеренных гистограмм доза–объем. Для анализа использовались контуры мишени (PTV) и передней стенки прямой кишки. Для расчёта значений критериев TCP, NTCP использовался подход А. Niemierko, основанный на концепции равномерной однородной дозы (equivalent uniform dose, EUD).

Результаты: Результаты физической сходимости планов для всех пациентов по контуру «все тело» оказались выше 95% при критерии γ (3%, 2 мм, ГН). Сходимость по контуру PTV лежит в диапазоне (75,5-95,2)%. Величины TCP и NTCP, полученные на основе измеренных гистограмм доза–объем, оказались для всех пациентов выше запланированных значений. Показано, что в действительности ускоритель доставляет несколько более высокую дозу на контур PTV и переднюю стенку прямой кишки, чем планируется первоначально.

Заключение: Возможности современного дозиметрического оборудования позволяют перейти к верификации планов лечения на основе анализа радиобиологической эквивалентности на основе критериев TCP / NTCP с учётом индивидуальных особенностей пациента и возможностей оборудования для лучевой терапии.

Ключевые слова: 3D гамма-анализ, гистограмма доза–объем, локальный контроль опухоли, вероятность лучевых повреждений нормальных тканей

Для цитирования: Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Вертинский А.В., Ижевский П.В., Шейно И.Н., Верхотурова В.В. Анализ физической и радиобиологической эквивалентности рассчитанных и измеренных дозовых распределений для стереотаксической терапии предстательной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №3. С. 68–75.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-68-75

Введение

В настоящее время облучение локализованного рака предстательной железы в режиме гипофракционирования является эффективным методом лечения [1]. Высокоградиентные дозиметрические планы стереотаксического облучения пациентов (SBRT), особенно в режиме гипофракционирования, должны проходить тщательную верификацию, проверку совпадения абсолютного и относительного дозного распределения, которое было получено при расчёте в системе дозиметрического планирования и при измерении специальными дозиметрическими фантомами [1–5]. До недавнего времени одним из основных подходов к верификации распределения дозы для высокоградиентных планов с модуляцией интенсивности (флюенса) пучка (IMRT и VMAT) являлось сравнение абсолютного и относительного двумерного распределения дозы в плоскости фантома на основе критериев гамма-индекса. Согласно рекомендациям ААРМ TG-119 приемлемым считается дозиметрический план, для которого при верификации совпадает не менее 95 % точек в анализируемой плос-

кости при значениях гамма-индекса (3 %, 3 мм, глобальная нормализация – ГН) [2]. В качестве двумерных дозиметров для верификации планов используются: радиохромные (полимерные) плёнки, например, Gafchromic EBT, плоские матричные детекторы, состоящие из матриц ионизационных камер MatriXX (IBA), OSAVIUS (PTW) или полупроводниковых детекторов MapCheck (SunNuclear).

Увеличение сложности планов привело к тому, что критерии гамма-индекса, установленные рекомендациями ААРМ TG-119, оказались недостаточными для оценки приемлемости плана. В рекомендациях ААРМ TG-244 [3] установлены более жесткие критерии: гамма-индекс (2 %, 2 мм, локальная нормализация – ЛН). Критерием прохождения плана является совпадение не менее 95 % точек. Такие жесткие рекомендации пока не очень широко используются в клинической практике при верификации планов IMRT и VMAT, но они обязательны при вводе в эксплуатацию комплекса оборудования для стереотаксического облучения модулированным пучком. В настоящее время в рутинной практике для оценки

планов IMRT и VMAT используются рекомендации AAPM TG-218 [4] с параметрами гамма-индекса (3 %, 2 мм, ГН) и уровнем совпадения не ниже 95 %.

Развитие трехмерных дозиметров привело к появлению и внедрению трехмерных методов верификации дозиметрических планов. Рекомендации AAPM TG-218 и других исследований [4–7] предлагают использовать методы трехмерной верификации для планов VMAT и оценивать их по трехмерному гамма-индексу. В качестве трехмерных дозиметров могут использоваться: OCTAVIUS 4D компании PTW, который представляет собой плоскую матрицу детекторов, установленную в фантоме, вращающемся одновременно с поворотом гантри; Delta4 компании Scandidos, состоящем из двух плоских матриц детекторов в твердотельном фантоме в ‘X’-геометрии; ArcCHECK компании SunNuclear Corp., который представляет собой цилиндрический массив детекторов в фантоме в ‘O’-геометрии.

Трехмерные фантомы дополнительно позволяют получить распределение дозы не только во всем объеме, но и в каждой из оконтуренных структур в отдельности на основе набора снимков, использованных при планировании [4–7]. Результаты измерения распределений поглощенной дозы в отдельных структурах представляются в виде гистограмм доза–объем (ГДО), что позволяет оценить ожидаемый биологический эффект и определить клинически значимое совпадение или несовпадение планов и верификации.

Для сравнения рассчитанных и измеренных ГДО необходимы метрики (критерии), на основе которых можно признать расхождение приемлемым или неприемлемым и, соответственно, принять или отвергнуть план лечения. Радиобиологические критерии, такие как вероятность локального контроля (Tumour Control Probability – TCP) и вероятность осложнений для критических органов (Normal Tissue Complication Probability – NTCP), зависят от распределения дозы в опухоли и критических органах и широко используются, например, для сравнения различных техник доставки дозы, таких как 3D-CRT и IMRT или сравнения планов VMAT с одной аркой или двумя арками [8–11]. При этом TCP и NTCP могут включать в себя линейно-квадратичную модель гибели клеток. Таким образом, критерии TCP и NTCP могут использоваться для оценки планов, которые одновременно зависят от распределения дозы, так же, как и от суммарной дозы за курс лечения и режима фракционирования. Таким образом, сравнение рассчитанных и измеренных планов может быть выполнено на основе величин TCP и NTCP на основе ГДО, как рассчитанных, так и измеренных для мишени и критических органов [8–11].

В случае проведения трехмерной верификации планов процедура оценки приемлемости плана становится более сложной, чем в случае двумерной верификации. На первом этапе на основе критериев гамма-индекса сравнивается физическое совпадение дозного распределения во

всем объеме и в отдельных оконтуренных структурах. На втором этапе на основе рассчитанных и измеренных ГДО проводится сравнение величин TCP и NTCP. В этом случае критерием для утверждения плана должен являться тот факт, что измеренное значение TCP должно быть больше или равно спланированному значению TCP ($TCP_{meas} \leq TCP_{plan}$), а измеренное значение NTCP должно быть меньше или равно спланированному значению NTCP ($NTCP_{meas} \geq NTCP_{plan}$).

Целью работы является исследование идентичности планов лечения, рассчитанных в системе дозиметрического планирования Monaco компании Elekta и верифицированных с помощью трехмерного дозиметра ArcCHECK компании SunNuclear Corp. на основе критерия $UTCP = TCP \times (1 - NTCP)$. Исследования выполнены на основе анатомических данных 12 пациентов с низким риском карциномы предстательной железы, которым была проведена SBRT в режиме гипофракционирования. Для расчета величин TCP для мишени и NTCP для передней стенки прямой кишки использовалась модель A. Niemierko [8].

Материал и методы

В исследовании использовались КТ снимки 12 пациентов с диагнозом карциномы предстательной железы, стадия T₂N₀M₀ с низким риском. Всем пациентам проведена стереотаксическая лучевая терапия с объемно-модулированным облучением (VMAT) в режиме облучения РОД 7,25 Гр за 5 фракций (СОД= 36,25 Гр) при номинальной энергии фотонного излучения 10 МВ. Геометрические характеристики каждого дозиметрического плана одинаковы для всех 12 планов облучения, которые состояли из двух взаимобратных арок с начальными углами гантри: поворот первой арки составлял с 220° до 160° по часовой стрелке (длина арки 300°) при инкременте не менее 15° и угле коллиматора 0°; поворот второй арки был со 140° до 200° (длина арки также 300°) при инкременте не менее 15° и угле коллиматора 90°. Максимальное число контрольных точек на каждую арку составляло 120 с шириной бимлета равной 0,3 см, ширина расветной сетки также составляла 0,3 см при статической неопределенности расчёта 0,5 %.

Для оценки приемлемых дозовых нагрузок на критические органы выбраны ограничения для прямой кишки и мочевого пузыря, которые указаны в табл. 1 [1, 11]. В табл. 1 D_{макс.} – максимально допустимая доза в органе, D_{пред.} – предписанная доза. Данные ограничения использовались для оптимизации распределения дозы путём задания параметров «Функций ограничения» (IMRT Constraints) с учетом особенностей работы системы планирования Monaco компании Elekta.

Для всех планов лечения проведена верификация с применением дозиметрического фантома ArcCHECK [6–7]. В рамках верификации измерялось трехмерное распределение дозы в фантоме, которое обрабатывалось при помощи программного обеспечения 3DVH компании

Таблица 1

Основные ограничения по толерантным уровням доз для критических органов, которые применялись при гипофракционированной SBRT предстательной железы
The main restrictions on the tolerant dose levels for critical organs, which have been used for hypofractionated SBRT of the prostate

Прямая кишка	Мочевой пузырь	Головка тазобедренной кости
$V_{28 \text{ Гр}} \leq 40 \%$; $V_{32 \text{ Гр}} \leq 33 \%$; $V_{25 \text{ Гр}} \leq 20 \text{ см}^3$; $V_{90 \% \text{ боковой стенки}} \leq 3 \text{ см}^3$; $D_{\text{макс. для передней стенки}} \leq 105 \% D_{\text{пред}}$; $D_{\text{макс. для задней стенки}} \leq 45 \% D_{\text{пред}}$.	$D_{\text{макс. для задней стенки}} \leq 105 \% D_{\text{пред}}$; $V_{18,3 \text{ Гр}} \leq 15 \text{ см}^3$.	$V_{30 \text{ Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$

SunNuclear Corp., позволяющего рассчитывать значение трехмерного гамма-индекса и ГДО в рамках каждой оконтуренной структуры. В рамках клинического применения критерием эквивалентности планов выбрано значение гамма-индекса согласно рекомендациями ААРМ TG-218, γ (3 %, мм, ГН) при пороге (threshold), равном 20 % от дозового максимума плана.

Дополнительно рассчитывались значения гамма-индекса γ (2 %, 2 мм, ЛН). Для анализа ТСР и NTСР использовались рассчитанные и измеренные ГДО в контурах мишени (РTV) и передней стенке прямой кишки, которая является наиболее облучаемым критическим органом, так как прилегает к целевому объему облучения.

Для расчёта значений критериев ТСР, NTСР, а также УТСР в среде Wolfram Mathematica был написан код, использующий в качестве входных данных спланированные и измеренные дифференциальные ГДО. УТСР может быть рассчитана по формуле:

$$УТСР = ТСР \times (1 - NTСР). \quad (1)$$

Для расчёта параметров ТСР и NTСР использовался подход А. Niemierko, основанный на концепции равномерной однородной дозы (equivalent uniform dose, EUD), которая для фракционированного облучения определяется как [8]:

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

где a – параметр модели, специфичный для опухоли или нормальной ткани, V_i – доля объёма, облучаемого дозой D_i ($\sum_i V_i = V$), α / β – параметры ЛКМ для опухоли или нормальной ткани, d_i – доза за фракцию. В рамках представленной концепции значения ТСР/NTСР могут быть рассчитаны следующим образом:

$$\{ТСР, NTСР\} = \frac{1}{1 + \left(\frac{\{TCD_{50}, TD_{50}\}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (3)$$

где TCD_{50} – доза 50 % вероятности контроля опухоли, TD_{50} – толерантная доза здоровой ткани для 50 % частоты осложнений на заданном временном промежутке, γ_{50} – параметр модели, специфичный для опухоли и здоровой ткани.

Мы предполагали, что значения параметров равны $\alpha / \beta = 1,5$ Гр, $TCD_{50} = 67,5$ Гр и $\gamma_{50} = 4$ [12]. Значения параметров TCD_{50} и γ_{50} , представленные в работе Levegrün et al [12], были ими разделены на «высокую» и «низкую» подгруппы по Т-стадии, шкале Глисона и значению ПСА. Для всех пациентов нашего исследования значения Т-стадий, баллов Глисона и значений ПСА относились к «низкой» подгруппе, согласно классификации Levegrün. По этой причине мы усреднили соответствующие значения TCD_{50} и γ_{50} из этих трех подгрупп, описанных в [12]. А. Dasu и I. Dasu в работе [13] также представили значения TCD_{50} и γ_{50} для пациентов «низкого риска» в соответствии с их аппроксимацией клинических данных. Согласно данным [13], $TCD_{50}^{Dasu} = 61,7$ Гр и $\gamma_{50}^{Dasu} = 1,9$. Cheung et al в работе [14] представили свою оценку значений: $TCD_{50}^{Che} = 67,4$ Гр и $\gamma_{50}^{Che} = 2,2$. На рис. 1 показана зависимость значений ТСР от общей дозы при значениях TCD_{50} и γ_{50} , приведенных Levegrün, Dasu и Cheung. Из рис. 2 ясно, что значения параметров, представленные Dasu и Cheung, могут привести к завышению значений ТСР для значений низких доз. Исходя из этого, нами использовались параметры, представленные Levegrün et al [12].

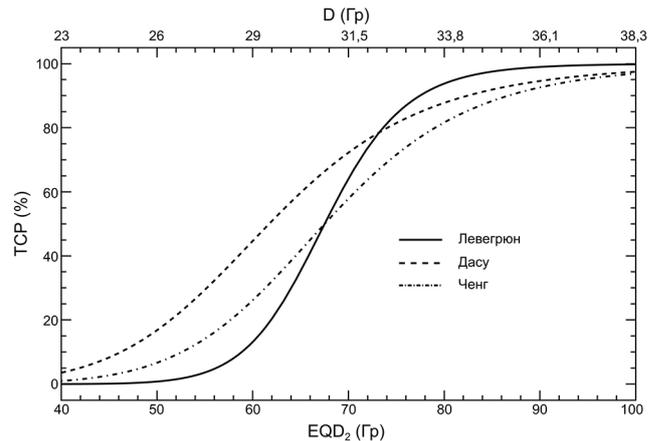


Рис. 1. Зависимость величины TCP от EQD₂ (нижняя ось) или от дозы, которая доставлялась за пять фракций при $\alpha / \beta = 1,5$ Гр для TCD_{50} и γ_{50} по данным [12] – сплошная кривая, [13] – пунктир и [14] – штрих-пунктир

Fig. 1. Dependence of the TCP value on EQD₂ (lower axis) or on the dose delivered in five fractions at $\alpha / \beta = 1.5$ Gy for TCD_{50} and γ_{50} according to [12] – solid curve, [13] – dotted line and [14] – dash-dotted line

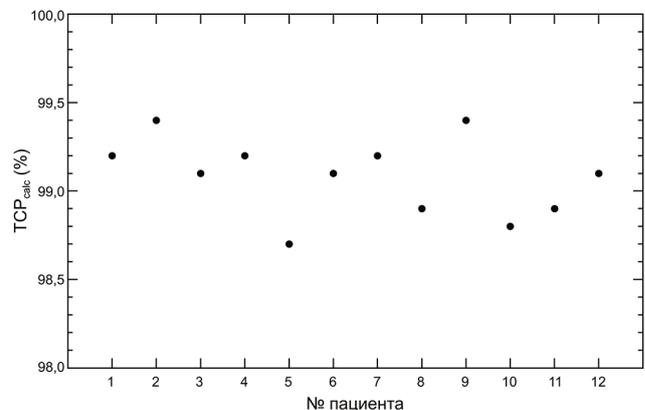


Рис. 2. Величина TCP, рассчитанная на основе дифференциальной гистограммы доза–объем для всех пациентов

Fig. 2. TCP value calculated from differential dose–volume histogram for all patients

Результаты

На рис. 2 показаны результаты расчета значений ТСР для всех пациентов на основе дифференциальных ГДО, рассчитанных в системе дозиметрического планирования Monaco. Результаты дозиметрического планирования на рис. 2 демонстрируют, что планы VMAT на основе двух арок достаточно эффективны в получении требуемого покрытия мишени и низкой лучевой нагрузки на критические органы. Для всех дозиметрических планов спланированный уровень доставки дозы составлял не менее чем 97 % от предписанной дозы, доставляемой в не менее чем 98 % объема РTV. В то же время, переоблучение РTV было незначительным и составляло не более чем 105 % от величины предписанной дозы для доли объема мишени не более 2 %. Уровни лучевых нагрузок на критические органы были в пределах ограничений, указанных в табл. 1. Величина NTСР для передней стенки прямой кишки была менее чем 3,1 % для всех пациентов, несмотря на то, что эта структура частично входила в контур РTV.

На рис. 3 представлен пример интегральной ГДО, рассчитанной в системе дозиметрического планирования (сплошная кривая) и измеренной дозиметрическим фантомом ArcCHECK (пунктир) для контура РTV (черная кривая) и передней стенки прямой кишки (серая кривая) для пациента №2. Вставка на рис. 3 показывает рассчитанную и измеренную дифференциальные ГДО для контура РTV.

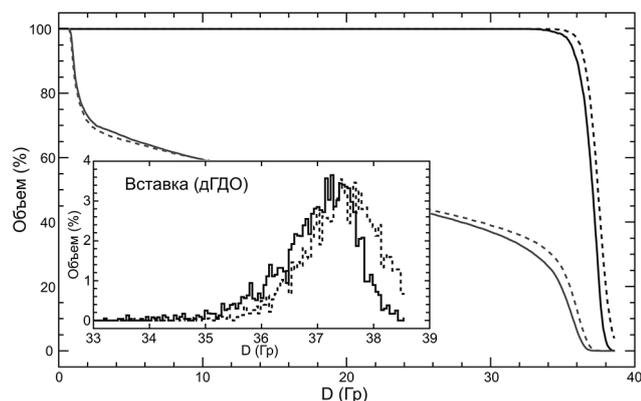


Рис. 3. Пример кумулятивной ГДО, рассчитанной в системе дозиметрического планирования (сплошная кривая) и измеренной дозиметрическим фантомом ArcCHECK (пунктир) для PTV (черная кривая) и передней стенки прямой кишки (серая кривая) для пациента №2. Вставка показывает рассчитанную и измеренную дифференциальную ГДО для контура PTV

Fig. 3. An example of cumulative dose-volume histogram (DVH) calculated in the dosimetry planning system (solid curve) and measured with the ArcCHECK dosimetry phantom (dotted line) for PTV (black curve) and anterior rectal wall (gray curve) for patient # 2. The inset shows the calculated and measured differential DVH for the PTV

Результаты верификации дозиметрических планов на основе физического совпадения приведены в табл. 2. В табл. 2 представлены значения гамма-индекса при критериях (2 %, 2 мм, ЛН) и (3 %, 2 мм, ГН) для контура всего пациента (индекс 'р'), контура PTV (индекс 't') и контура передней стенки прямой кишки (индекс 'r'). Значения TCP в табл. 2 показаны для рассчитанных и измеренных планов, а NTCP представлены в виде (1-NTCP) %. Все значения TCP и NTCP рассчитывались для суммарной дозы, равной 36,25 Гр, которая доставлялась за 5 фракций.

Данные в табл. 2 показывают, что все дозиметрические планы можно считать приемлемыми с точки зрения соответствия доставки дозы линейным ускорителем по критерию гамма-индекса γ (3 %, 2 мм, ГН). Результаты верификации для отдельных анатомических контуров показывают, что для некоторых пациентов значения гамма-

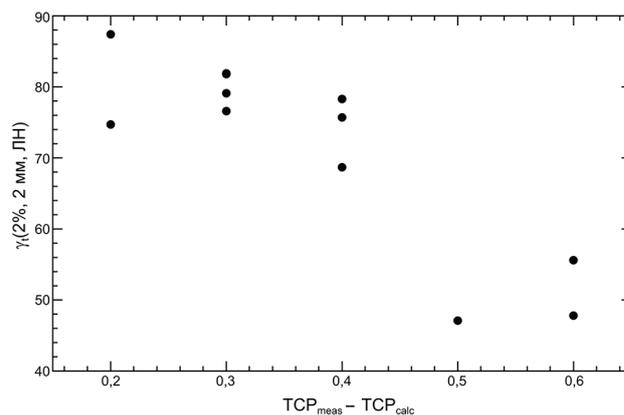


Рис. 4. Зависимость гамма-индекса от разности между значениями TCP на основе рассчитанных и измеренных дифференциальных ГДО
Fig. 4. Dependence of the gamma index on the difference between TCP values based on the calculated and measured differential dose-volume histogram

индекса были менее 90 %. Следует отметить, что все расхождения вызваны появлением в контуре PTV и в контуре передней стенки прямой кишки точек, на которые пришлось более высокие значения доз, чем запланированные. Из-за этого для всех пациентов значения TCP, рассчитанные на основе измеренных ГДО, оказались выше, чем рассчитанные на основе спланированных ГДО. Значения NTCP, полученные на основе измеренных ГДО, также выше, чем полученные на основе ГДО, рассчитанных в системе дозиметрического планирования. Следует отметить, что значения NTCP выше 5 % только у двух пациентов. Согласно рекомендациям, приведенным в работе [9], значения NTCP ниже, чем 5 %, могут рассматриваться как клинически приемлемые.

На рис. 4 показана зависимость гамма-индекса γ (2 %, 2 мм, ЛН) для контура PTV от разницы между TCP на основе измеренной и рассчитанной ГДО. Коэффициенты корреляции Пирсона между значениями гамма-индекса для контура PTV и величиной разности между измеренной и рассчитанной TCP равны минус 87 % и минус 89 % для γ (2 %, 2 мм, ЛН) и γ (3 %, 2 мм, ЛН), со-

Таблица 2

Результаты верификации планов лечения
Results of verification of treatment plans

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
γ (2,2, 1) _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
γ (2,2, 1) _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
γ (2,2, 1) _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
γ (3,2, g) _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
γ (3,2, g) _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
γ (3,2, g) _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

ответственно. Если рассмотреть разность значений NTCP, то коэффициенты корреляции равны 38,5 % и 38,2 % соответственно. Такие высокие значения коэффициентов корреляции означают, что у всех пациентов расхождение между запланированным и измеренным распределениями дозы в контурах PTV вызвано тем, что ускоритель выдает чуть более высокое значение дозы, чем запланировано, что увеличивает значения TCP и NTCP.

Обсуждение

Развитие техник, методов верификации и контроля качества привели к появлению вопросу о совпадении гамма-индексов с оценками на основе радиобиологических критериев. Sumida et al [10] представили «радиобиологический гамма-индекс» как модификацию стандартного физического гамма-индекса. Авторы включили величины TCP и NTCP как масштабированный коэффициент для значения физического гамма-индекса в тех вокселях, которые не прошли стандартную верификацию для количественной оценки важности таких точек.

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

Результаты гамма-анализа планов, представленные в табл. 2, показывают, что все планы удовлетворяют критерию γ (3 %, 2 мм, ГН) с совпадением более 95 % для пациента в целом, что говорит о формальной возможности их применения для лечения. Уровень совпадения планов, рассмотренный для каждой из оконтуренных структур в отдельности, показывает худший результат. При этом значения как TCP, так и NTCP для измеренных дозовых распределений лечения выше, чем полученное на основе рассчитанных планов, что согласуется с выводами Paudel et al в работе [9]. Несоответствие между планами лечения, рассчитанными с помощью системы дозиметрического планирования и верифицированными 3D-дозиметром, может быть вызвано многими причинами, включая какие-либо изменения от первоначальных при вводе в эксплуатацию элементов конструкции головной части линейного ускорителя, ошибки калибровки и т. д.

Необходимо ответить на главный вопрос: «Могут ли эти планы быть приняты для лечения?». С одной стороны, уровень совпадения для PTV между рассчитанным и измеренным планами был на уровне (75,5–95,2) % при критериях гамма-индекса γ (3 %, 2 мм, ГН). С другой стороны, PTV был облучен более высокой дозой, чем было запланировано, что привело к увеличению значений TCP. Следует при этом отметить, что диапазон доз, используемых для гипофракционированного стереотаксического лечения рака предстательной железы, довольно широк. В клинических испытаниях величины суммарных очаговых доз находятся в диапазоне от 33,5 до 50 Гр за пять фракций. Небольшое превышение дозы над уровнем 36,25 Гр является допустимым. При этом негативным фактором является увеличение значений NTCP, которые могут вызвать нежелательные реакции передней стенки прямой кишки.

Для поставленного выше вопроса есть два возможных варианта ответов, которые должны быть выбраны исходя из особенностей конкретного пациента. Первый вариант – принять план лечения. Это решение основано на факте увеличения TCP из-за увеличения величины доставленной дозы. Этот вариант также увеличит облуче-

ние передней стенки прямой кишки, что может вызвать нежелательные побочные эффекты. Таким образом, это решение с позиции «приоритета опухоли».

Второй вариант – снизить расчётное значение планируемой дозы таким образом, чтобы значение TCP, полученное на основе измерений, было равно значению TCP, полученному ранее на основе расчёта. В этом случае облучение PTV и передней стенки прямой кишки останется на запланированном уровне. На рис. 5 (данные для пациента №2) представлен пример зависимости TCP, NTCP и UTCP от суммарной дозы на основе дифференциальных ГДО, рассчитанных системой планирования и измеренных при верификации.

Пример на рис. 5 даёт возможность понять общую зависимость поведения величин TCP, NTCP и UTCP от суммарной дозы за курс лечения. Значения TCP увеличиваются вместе с увеличением суммарной дозы, стремясь к 100 %. Значения NTCP представленные на рис. 5 в форме (1 – NTCP) % уменьшаются с увеличением суммарной дозы из-за более высокого радиационного повреждения передней стенки прямой кишки. Общая зависимость UTCP от суммарной дозы отражает обе эти зависимости. Вначале, значение UTCP увеличивается до максимального уровня из-за роста TCP, а потом снижается до нуля из-за того, что значение 1 – NTCP уменьшается.

В табл. 3 показано необходимое уменьшение суммарной очаговой дозы для каждого пациента, а также значения TCP и NTCP. Оптимальная доза D_{opt} рассчитана путем пересчета измеренных значений дифференциальных ГДО в диапазоне 34–37 Гр. При оптимальной дозе значение TCP должно быть как можно ближе к значению TCP_{calc} .

Как следует из табл. 3, необходимое снижение запланированной суммарной очаговой дозы должно составлять менее 1 Гр. Новые значения дозы находятся в пределах 35–37 Гр, которые считаются оптимальными с клинической точки зрения [2–5]. Следует отметить, что для пациентов №5 и №10 не было необходимости изменять значение дозы, несмотря на тот факт, что значение TCP выше запланированного, поскольку значение UTCP остается почти таким же.

Разработанные планы лечения могут быть приняты исходя из того, что значения гамма-индекса по критерию γ (2 %, 2 мм, ЛН) ниже 95 %. Информация об измеренных ГДО наряду с использованием критериев TCP/NTCP позволяет проводить анализ для каждого конкретного пациента. Критерии TCP/NTCP позволяют преобразовывать дозиметрические критерии в радиобиологические

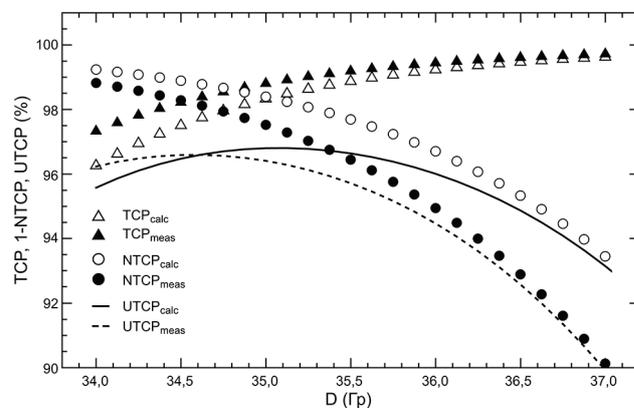


Рис. 5. Пример зависимостей TCP, NTCP и UTCP от суммарной дозы на основе дифференциальных ГДО, рассчитанных системой планирования и измеренных дозиметром для пациента № 2

Fig. 5. An example of TCP, NTCP and UTCP dependence on the total dose based on differential DVH calculated by the planning system and measured by the dosimeter for patient # 2

Таблица 3

Значения TCP, NTCP и UTCP для рассчитанной дозы, равной 36,25 Гр, и оптимальной дозы, полученной из измерений
 TCP, NTCP and UTCP values for a calculated dose of 36.25 Gy and an optimal dose derived from measurements

№ пациента	D _{calc} , Gy			D _{opt} , Gy		
	TCP, %	1-NTCP, %	UTCP, %	TCP, %	1-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

и объединять их, выполняя радиобиологический анализ. Критерии TCP/NTCP используются для сравнения различных распределений доз и для их оптимизации [8–11]. Однако критерии TCP/NTCP не используются ни для оптимизации СОД и РОД, ни для анализа применимости разработанных планов лучевой терапии. Мы предлагаем проводить верификацию планов лучевого лечения не только по физическому совпадению рассчитанной и измеренной дозой с использованием концепции гамма-индекса, но и сравнивать планируемый и измеренный ожидаемый терапевтический эффект. В новой схеме верификации для анализа возможности принятия плана должны использоваться измеренные трехмерные распределения дозы у пациента и полученные ГДО. Критерии для принятия плана должны быть основаны на оценках TCP / NTCP, так как их использование позволяет увеличить разнообразие схем лечения пациента с его анатомическими особенностями и с учётом имеющегося набора оборудования.

Использование такой схемы верификации плана лечения не противоречит общей идее максимального совпадения рассчитанных и измеренных распределений доз. Для этого всегда следует выполнять детальную проверку и настройку линейного ускорителя и/или системы дозиметрического планирования с использованием наилучших существующих методов. Даже без идеального совпадения новая схема дает возможность лечения со сложными планами IMRT или VMAT с использованием концепции TCP/NTCP.

С другой стороны, основным препятствием использования математических радиобиологических моделей в планировании лучевой терапии является значительная неопределенность оценок результатов лечения по таким моделям. Существующим моделям присуща широкая вариабельность результатов прогнозирования клинических исходов, если говорить об абсолютных значениях ожидаемого эффекта. Поэтому в задачах верификации планов лучевого лечения следует опираться на сравнение величин TCP/NTCP, используя одну и ту же модель. Для всех моделей характерно одинаковое поведение TCP/NTCP от дозы – с ростом дозы они возрастают. При верификации можно анализировать изменение значений TCP/NTCP относительно первоначального плана. Как отметили Deasy J.O. et al (2015): «... в последнее время становится очевидным, что оценка и оптимизация методов планирования лечения будут более эффективными, если бы они были основаны на биологических критериях, а не на основе дозообъемных ограничений» [16].

Заключение

Метод доставки дозы VMAT приводит к хорошему уровню облучения PTV и низкому облучению критических органов. Можно сделать вывод, что использованный подход с использованием двух арок позволяет получать планы с высокой степенью конформности распределения дозы и низким уровнем лучевых нагрузок на критические органы. Пятифракционный режим облучения для SBRT предстательной железы с низким уровнем риска при

суммарной дозе 36,25 Гр [11] стал стандартом в Томском областном онкологическом диспансере.

Верификация рассчитанных планов лечения для 12 пациентов была основана на 3D-дозиметре ArcCHECK и проведена в соответствии с рекомендациями TG-218 по критерию γ (3 %, 2 мм, ГН) $\geq 95\%$. Использование программного обеспечения 3DVH позволило более детально проанализировать различия между рассчитанным и измеренным распределениями доз. Выявлено, что ускоритель доставляет несколько более высокую дозу в контур PTV и переднюю стенку прямой кишки, чем первоначально ожидалось при использовании системы планирования. Тем не менее, с учетом представленной разницы, все же

есть возможность использовать рассчитанные планы, поскольку значения TCP/NTCP, основанные на измеренных DVH, показывают приемлемый результат покрытия мишени и лучевой нагрузки на критические органы.

На основе критериев TCP / NTCP как для рассчитанных, так и для измеренных дифференциальных ГДО, можно рассмотреть подход к верификации планов и перейти к принятию решений на основе ожидаемого радиобиологического эффекта, а не физического совпадения рассчитанных и измеренных доз. При этом не следует забывать, что существует инвариантность выводов по отношению к возможным неопределенностям математического радиобиологического моделирования.

Analysis of the Physical and Radiobiological Equivalence of the Calculated and Measured Dose Distributions for Prostate Stereotactic Radiotherapy

E.S. Sukhikh^{1,2}, L.G. Sukhikh², A.V. Vertinsky^{1,2}, P.V. Izhevsky³, I.N. Sheino³, V.V. Vertoukhova²

¹Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³AI Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Moscow, Russia

Contact person: Andrei Vladimirovich Vertinskii: a.v.vertinsky@tomonco.ru

ABSTRACT

Purpose: Carrying out the analysis of the physical and radiobiological equivalence of dose distributions obtained during the planning of hypofractionated stereotactic radiation therapy of the prostate cancer and verification using a three-dimensional cylindrical dosimeter.

Material and Methods: Based on the anatomical data of twelve patients diagnosed with prostate carcinoma, stage T₂N₀M₀ with low risk, plans were developed for stereotactic radiation therapy with volumetric modulated arc therapy (VMAT). The dose per fraction was 7,25 Gy for 5 fractions (total dose 36,25 Gy) with a normal photon energy of 10 MV. The developed plans were verified using a three-dimensional cylindrical ArcCHECK phantom. During the verification process, the three-dimensional dose distribution in the phantom was measured, based on which the values of the three-dimensional gamma index and the dose–volume histogram within each contoured anatomical structures were calculated with 3DVH software.

The gamma index value γ (3 %, 2 mm, GN) at a threshold equal to 20 % of the dose maximum of the plan and the percentage of coincidence of points at least 95 % was chosen as a criterion of physical convergence of the calculated and measured dose distribution according to the recommendations of AAPM TG-218. To analyze the radiobiological equivalence of the calculated and measured dose distribution, the local control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) criteria were used based on the calculated and measured dose–volume histograms. Contours of the target (PTV) and the anterior wall of the rectum were used for the analysis. The approach based on the concept of equivalent uniform dose (EUD) by A. Niemierko was used to calculate the values of TCP/NTCP criteria.

Results: The results of physical convergence of plans for all patients on the contour of the whole body were higher than 95 % for the criteria γ (3 %, 2 mm, GN). The convergence along the PTV contour is in the range (75.5–95.2)%. The TCP and NTCP values obtained from the measured dose-volume histograms were higher than the planned values for all patients. It was found that the accelerator delivered a slightly higher dose to the PTV and the anterior wall of the rectum than originally planned.

Conclusion: The capabilities of modern dosimetric equipment allow us move to the verification of treatment plans based on the analysis of TCP / NTCP radiobiological equivalence, taking into account the individual characteristics of the patient and the capabilities of radiation therapy equipment.

Key words: 3D gamma analysis, dose-volume histogram, tumor control probability, normal tissue complication probability

For citation: Sukhikh ES, Sukhikh LG, Vertinsky AV, Izhevsky PV, Sheino IN, Vertoukhova VV. Analysis of the Physical and Radiobiological Equivalence of the Calculated and Measured Dose Distributions for Prostate Stereotactic Radiotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(3):68-75.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-68-75

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Lo SS, Teh BS, Lu JJ, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2012. 434 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25605-9>.
- Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, et al. IMRT Commissioning: Multiple Institution Planning and Dosimetry Comparisons. A Report from AAPM Task Group 119. Med. Phys. 2019;36(XI):5359–5373.
- Smilowitz JB, Das IJ, Feygelman V, et al. AAPM Medical Physics Practice Guideline 5.a.: Commissioning and QA of Treatment Planning Dose Calculations— Megavoltage Photon and Electron Beams. J Appl Clin Med Phys. 2015;16(V):14-34. DOI: 10.1120/jacmp.v16i5.5768.
- Miftena M, Olch A, Mihailidis D. Tolerance Limits and Methodologies for IMRT Measurement-Based Verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No.218. Med. Phys. 2018;45(IV):e53-83.
- Nelms BE, Opp D, Robinson J, et al. VMAT QA: Measurement-Guided 4D Dose Reconstruction on a Patient. Med. Phys.

- 2012;39(8):4228-4238.
6. Olch AJ. Evaluation of the Accuracy of 3DVH Software Estimates of Dose to Virtual Ion Chamber and Film in Composite IMRT QA. *Med. Phys.* 2012;39(1):81-86.
 7. Вертинский А.В., Сухих Е.С., Сухих Л.Г. Верификация терапевтических планов с объёмной модуляцией интенсивности излучения // *Медицинская физика*. 2018. Т.78. №2. Т. 78. С. 12-20 [Vertinskiy AV, Sukhikh ES, Sukhikh LG. Verification of Therapeutic Plans with Volume Modulation of Radiation Intensity. *Medical Physics*. 2015;78(2):12-21 (In Russian)].
 8. Gay HA, Niemierko A. A Free Program for Calculating EUD-based NTCP and TCP in External Beam Radiotherapy. *Phys Med.* 2007;23(3-4):115-25. DOI: 10.1016/j.ejmp.2007.07.001.
 9. Paudel NR, Narayanasamy G, Han EY, et al. Dosimetric and Radiobiological Comparison for Quality Assurance of IMRT and VMAT Plans. *Radiation Oncology Physics*. 2017;18(5):237-244. <https://doi.org/10.1002/acm2.12145>.
 10. Sumida I, Yamaguchi H, Kizaki H. Novell Radiological Gamma Index for Evaluation of 3-Dimensional Predicted Dose Distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):779-86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.041.
 11. Sukhikh ES, Sukhikh LG, Taletsky AV, et al. Influence of SBRT Fractionation on TCP and NTCP Estimations for Prostate Cancer. *Physica Medica*. 2019;62:41-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.04.017>.
 12. Levegrün S, Jackson A, Zelefsky M, et al. Risk Group Dependence of Dose-Response for Biopsy Outcome after Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy of Prostate Cancer. *Radiother Oncol.* 2002;63(1):11-26. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00062-2](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00062-2).
 13. Dasu A, Dasu I. Prostate Alpha/Beta Revisited an Analysis of Clinical Results from 14168 Patients. *Acta Oncol.* 2012;51(8):963-74. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.719635>.
 14. Cheung R, Tucker SL, Lee AK, et al. Dose-Response Characteristics of Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):993-1002.
 15. Rana S, Cheng C, Zhao L, et al. Dosimetric and Radiobiological Impact of Intensity Modulated Proton Therapy and Rapidarc Planning for High-Risk Prostate Cancer with Seminal Vesicles. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):18-24. <https://doi.org/10.1002/jmrs.175>.
 16. Deasy J, Mayo C, Orton C. Treatment Planning Evaluation and Optimization should be Biologically and not Dose / Volume Based. *Med Phys.* 2015;42(6):2753-6. DOI: 10.1118/1.4916670.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 23.12.2020. **Принята к публикации:** 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 23.12.2020. **Accepted for publication:** 20.01.2021.