

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова  
Физический факультет



**БИБЛИОТЕКА МЕДИЦИНСКОГО ФИЗИКА**

Е.Н. Лыкова, К.А. Уразова

# **ВВЕДЕНИЕ В ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПУЧКАМИ ТОРМОЗНЫХ ФОТОНОВ**

*Учебное пособие*

*Рекомендовано методической комиссией  
отделения ядерной физики  
физического факультета МГУ*

Москва  
2019

**УДК 61:53(075.9)**

**ББК 53.6**

**Л 88**

**Л 88    Лыкова Е. Н., Уразова К. А.**

Введение в планирование лучевой терапии пучками тормозных фотонов: Учеб. пособие — М.: ООП физического факультета МГУ, 2019. — 108 с. с ил.— (Серия «Библиотека медицинского физика»)

ISBN 978-5-6042768-3-9

Серия основана в 2017 году.

Редакционная коллегия: д. ф.-м. н. А. П. Черняев (главный редактор); д. б. н. В. В. Розанов (зам. главного редактора); д. т. н. Б. Я. Наркевич; к. ф.-м. н. С. М. Варзарь; к. ф.-м. н. А. В. Белоусов; к. ф.-м. н. П. Ю. Борщegovская; к. ф.-м. н. У. А. Близнюк; к. т. н. М. В. Желтоножская; Е. Н. Лыкова

Пособие предназначено для слушателей дополнительной профессиональной образовательной программы профессиональной переподготовки в области медицинской физики, для студентов, обучающихся по специальностям «Ядерная физика», «Физика и техника ускорителей», «Медицинская физика», а также полезным студентам, аспирантам докторантам и специалистам, планирующим работать в области медицинской физики. В настоящем пособии рассматриваются основные понятия, необходимые для понимания процессов, происходящих в области лучевой диагностики и терапии, современные методы дозиметрического планирования, особенности алгоритмов расчета доз.

УДК 61:53(075.9)

ББК 53.6

ISBN 978-5-6042768-3-9

© Коллектив авторов, 2019

# Содержание

Введение .....	4
Глава 1. Основные величины, используемые в дозиметрическом планировании лучевой терапии.....	6
1.1. Основные величины, используемые для описания поля фотонов в радиационной физике.....	6
1.2. Фантомные материалы, используемые в лучевой терапии .....	11
1.3. Процентная глубинная доза и её свойства .....	13
1.4. Фактор рассеяния в коллиматоре и фактор рассеяния в фантоме .....	19
1.5. Отношения ткань–фантом и ткань–максимум .....	21
1.6. Внеосевое отношение и дозовый профиль пучка .....	22
Глава 2. Изодозовые распределения .....	28
2.1. Изодозовые карты .....	28
2.2. Модификация изодозовых кривых .....	30
2.3. Облучение несколькими полями .....	35
Глава 3. Предлучевая топометрическая подготовка .....	37
3.1. Интроскопия .....	38
3.2. Особенности проведения симуляции для планирования лучевой терапии .....	43
Глава 4. Дозовая спецификация для терапии внешними пучками .....	47
4.1. Общее описание проблемы геометрической вариации объёмов.....	47

---

4.2. Регистрация доз .....	51
4.3. Гистограммы «доза-объем» .....	52
4.4. Движение органов .....	54
Глава 5. Виды лучевой терапии.....	56
Глава 6. Методы, используемые в дозиметрическом планировании лучевой терапии .....	62
6.1. Статические пучки .....	62
6.2. Ротационное облучение.....	62
6.3. Поперечная модуляция интенсивности пучков (IMRT) .....	64
6.3 Дуговая терапия с модулированием интенсивности .....	68
6.4. Лучевая терапия с визуальным контролем (IGRT) ....	69
Глава 7. Способы получения изображений и дозы.....	71
Глава 8. Особенности дозиметрического планирования в объеме.....	78
8.1. Классификация алгоритмов расчета доз .....	79
8.2. Основные приближения модельных алгоритмов .....	82
Глава 9. Дозиметрические параметры оценки планов облучения .....	84
Глава 10. Радиобиологические модели .....	89
Литература.....	105

# Введение

Лучевая терапия по праву занимает одно из главных мест в лечении злокачественных опухолей самых разных органов и тканей. Этот метод позволяет значительно повысить выживаемость пациентов, а также облегчить их состояние в случае поздних стадий заболевания.

Открытие рентгеновских лучей стало настоящим прорывом в медицинской науке, ведь появилась возможность «увидеть» организм изнутри, узнать, как «выглядят» уже известные заболевания разных органов и систем. Воодушевившись возможностями применения рентгеновского излучения, ученые стали использовать его не только в целях диагностики, но и для лечения. Так стало известно о губительном влиянии рентгеновских лучей на опухоли, которые уменьшались в размерах, а больные чувствовали при этом значительное облегчение.

Однако обратной стороной медали стали многочисленные осложнения и лучевые реакции, неминуемо преследовавшие облученных пациентов. Информация об отрицательном влиянии ионизирующего излучения на здоровые ткани накапливалась, а критика метода нарастала. На какое-то время применение лучевой терапии было значительно сокращено, но возможность борьбы со злокачественными опухолями, число которых с каждым годом только возрастало, не позволила полностью отказаться от облучения. Борясь за повышение безопасности лучевой терапии в онкологии, ученые-физики, радиологи совместно с врачами разрабатывали новые устройства и способы облучения, которые

позволили бы снизить лучевую нагрузку, а, значит, и вероятность побочных эффектов, сделав лечение одновременно и эффективным, и безопасным.

Лучевая терапия (ЛТ) относится к области высоких медицинских технологий. Ее потенциал реализуется только через детальное планирование облучения и тщательное выполнение всех регламентов в процессе длительного лучевого лечения (как правило, около двух месяцев). Традиционно под планированием ЛТ долгое время понималось, в основном, определение характеристик пучков ионизирующего излучения (вид и энергия излучения, форма поля, расстановка и модификация пучков и др.), которые позволяют создать приемлемое дозовое распределение внутри тела пациента. С развитием компьютерных технологий и бурного развития методов диагностики и технологий для получения и расшифровки медицинских изображений планирование ЛТ развилось в сложный процесс, где для определения объема опухоли используются медицинские сканеры, для оконтуривания области мишени — симуляторы. Впечатляющие успехи клинической радиологии достигнуты в определении оптимальной стратегии лучевого лечения (схемы фракционирования, модификаторы сенсibilизаторы, протекторы), и где компьютеры с соответствующим программным обеспечением используются для выбора оптимальных параметров пучков и расчета дозовых распределений. Результаты расчета отображаются в виде изодозовых кривых и поверхностей, наложенных на трехмерное изображение поперечных сечений тела пациентов. Целью данного пособия является рассмотрение этих методологий и описание современных версий различных направлений процесса планирования в ЛТ.

## Глава 1.

# Основные величины, используемые в дозиметрическом планировании лучевой терапии

### 1.1. Основные величины, используемые для описания поля фотонов в радиационной физике

В радиационной дозиметрии существуют два основных класса характеристик поля фотонов. Один описывает поле через количество и энергию фотонов в определенной точке пространства, в том числе и непосредственно в пучке.

Второй класс описывает количество энергии фотонов, поглощаемой в конкретной среде. Чаще всего такими средами являются воздух и биологическая ткань. Краткие определения некоторых понятий рассматриваются ниже.

*Флюенс фотонов  $\Phi$*  — отношение количества фотонов  $dN$ , входящих в объем элементарной сферы, к площади поперечного сечения сферы  $dA$ :

$$\Phi = \frac{dN}{dA}, \text{ см}^{-2} \quad (1.1.1)$$

*Плотность потока фотонов  $\varphi$*  — флюенс фотонов за единицу времени:

$$\varphi = \frac{d\Phi}{dt}, \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1} \quad (1.1.2)$$

Флюенс энергии  $\psi$  — отношение количества энергии  $dE$ , входящей в объем элементарной сферы, к площади поперечного сечения сферы:

$$\Psi = \frac{dE}{dA}, \text{ МэВ} \cdot \text{см}^{-2} \quad (1.1.3)$$

Плотность потока энергии  $I$  — флюенс энергии за единицу времени:

$$I = \frac{d\Psi}{dt}, \text{ МэВ} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1} \quad (1.1.4)$$

Керма  $K$  — отношение суммы первоначальных кинетических энергий заряженных частиц  $dE_{tr}$ , образованных при взаимодействии фотонов с веществом в элементарном объеме, к массе этого объема  $dm$ :

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (1.1.5)$$

Единицей измерения кермы в СИ является Дж/кг, она имеет специальное название — грей (Гр). Часто используемой внесистемной единицей является рад ( $1 \text{ рад} = 0,01 \text{ Гр}$ ). Между кермой и флюенсом энергии существует соотношение:

$$K = \Psi \cdot \left( \overline{\frac{\mu_{tr}}{\rho}} \right) \quad (1.1.6)$$

где  $\left( \overline{\frac{\mu_{tr}}{\rho}} \right)$  — массовый коэффициент передачи энергии для данной среды, усреднённый по спектру энергетического флюенса.

Большая часть первоначальной энергии электронов в средах с низким атомным номером (воздух, вода, биологическая ткань) тратится на неупругие столкновения



(ионизация и возбуждение) с атомными электронами. Некоторая часть этой энергии в результате радиационных взаимодействий с ядрами атомов трансформируется в тормозное излучение. Таким образом, керму можно разделить на две части:

$$K = K_{\text{ион}} + K_{\text{рад}}, \quad (1.1.7)$$

где  $K_{\text{ион}}, K_{\text{рад}}$  — ионизационная и радиационная части кермы.

Эти части связаны с флюенсом энергии следующими соотношениями:

$$K_{\text{ион}} = \Psi \cdot \left( \frac{\overline{\mu_{\text{en}}}}{\rho} \right) \quad (1.1.8)$$

и

$$K_{\text{рад}} = \Psi \cdot \left( \frac{\overline{\mu_{\text{en}}}}{\rho} \right) \cdot \left( \frac{\bar{g}}{1 - \bar{g}} \right) \quad (1.1.9)$$

где  $\left( \frac{\overline{\mu_{\text{en}}}}{\rho} \right)$  — массовый коэффициент истинного поглощения энергии, усредненный по спектру флюенса энергии;  $\bar{g}$  — средняя доля энергии электрона, теряемая на тормозное излучение и усредненная по спектру флюенса энергии. Для материалов с низким  $Z$  и энергией фотонов  $E \leq 1$  МэВ величина  $g \approx 0$  и, соответственно,  $K \approx K_{\text{ион}}$ .

Экспозиционная доза (в лучевой терапии ее часто называют экспозицией) определяется как отношение полного количества ионов одного знака  $dQ$ , образующихся в элементарном объеме воздуха после завершения всех процессов ионизации, к массе  $dm$  этого объема:

$$X = \frac{dQ}{dm}. \quad (1.1.10)$$

Единицей измерения экспозиционной дозы в СИ является кулон на килограмм, Кл/кг. Внесистемной, часто используемой единицей является рентген ( $1 \text{ Р} = 2.58 \cdot 10^{-4} \text{ Кл/кг}$ ).

Экспозиционная доза представляет ионизационный эквивалент ионизационной части кермы в воздухе. Их связь выражается следующей формулой:

$$X = K_{\text{ион}}^{\text{воз}} \cdot \left( \frac{e}{\bar{w}} \right). \quad (1.1.11)$$

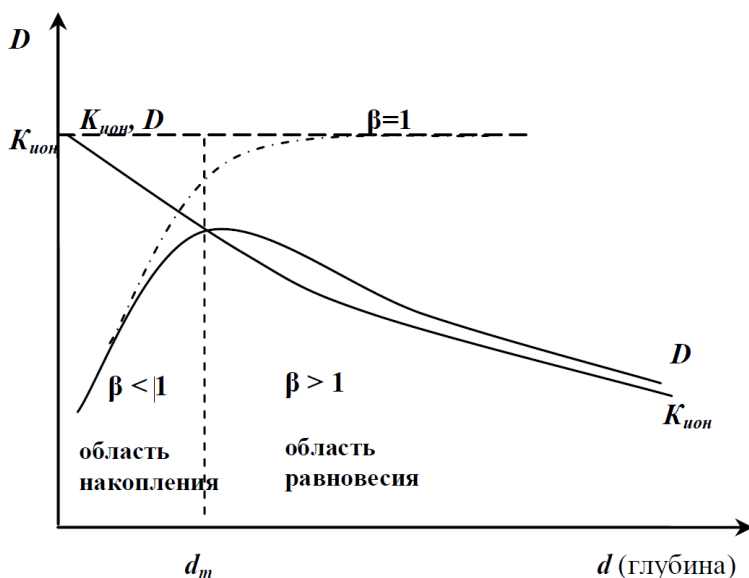
где  $\bar{w}$  — средняя энергия, требующаяся для образования пары ионов в воздухе.

Поглощенная доза представляет собой отношение энергии  $dE$ , поглощенной в элементарном объеме среды, к массе  $dm$  этого объема:

$$D = \frac{dE}{dm}. \quad (1.1.12)$$

Единицей измерения поглощенной дозы в СИ так же, как и кермы является грэй (Гр), который соответствует поглощению энергии 1 джоуль в 1 килограмме облученного вещества. В лучевой терапии в качестве среды выступает биологическая ткань или близкая к ней по физическим свойствам вода. В дальнейшем, если не будет уточнений, под термином поглощенная доза (или просто доза) будет пониматься поглощенная доза в воде. Между ионизационной частью кермы и поглощенной дозой существует достаточно сложное соотношение. Пусть на полубесконечный слой воды нормально к поверхности падает гамма-излучение от мононаправленного источника. Тогда кривая зависимости  $K_{\text{ион}}$  от расстояния до поверхности (глубины) будет иметь максимум на поверхности, (рис.1.1.1) и спадать с увеличением расстояния. Аналогичная зависимость для  $D$  имеет возрастающий участок до некоторой глубины  $dm$ , а затем также начинает спадать с той же скоростью, как и  $K_{\text{ион}}$ .

Причины такого поведения глубинных зависимостей  $K_{\text{ион}}$  и  $D$  следующие. Кион прямо пропорциональна флюенсу энергии. Последний же, вследствие взаимодействия



**Рис.1.1.1. Глубинная зависимость  $K_{\text{ион}}$  и  $D$  в полубесконечной среде для мононаправленного источника.**

**Пунктиром и точками показаны зависимости  $K_{\text{ион}}$  и  $D$  для случая, когда отсутствует поглощение фотонов**

фотонов со средой уменьшается с увеличением глубины. В то же время поглощенная доза связана, главным образом, с ионизацией, которую производят вторичные электроны, образующиеся при взаимодействии фотонов с веществом. В окрестность точки измерения эти электроны могут прийти с расстояний, не превышающих пробег электронов в данной среде. Следовательно, на малых глубинах будет иметь место недостаток вторичных электронов, приходящих в окрестность точки измерения со стороны облучаемой поверхности среды. Такое явление называют отсутствием электронного равновесия. В этой области (до пересечения кривых) отношение  $D$  и  $K_{\text{ион}}$  подчиняется неравенству:

$$\beta = \frac{D}{K_{\text{ион}}} < 1. \quad (1.1.13)$$

Для фотонов малых энергий пробег электронов мал. Поэтому  $dm \approx 0$  и кривые для  $K_{\text{ион}}$  и  $D$  практически совпадают. В мегавольтном диапазоне пробег вторичных электронов становится значительным, а направление их движения преимущественно «вперед». Комбинация этих эффектов с заметным ослаблением фотонов на расстояниях порядка пробега электронов приводят к изменению знака неравенства:

$$\beta = \frac{D}{K_{\text{ион}}} < 1. \quad (1.1.14)$$

Учитывая выше сказанное, соотношение между поглощенной дозой и флюенсом энергии имеет вид:

$$D = \beta \cdot \Psi \cdot \left( \frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right). \quad (1.1.15)$$

## 1.2. Фантомные материалы, используемые в лучевой терапии

Дозиметрическое планирование лучевой терапии должно проводиться с очень высокой точностью при этом современные системы дозиметрического планирования опираются на экспериментальные измерения распределения поглощенной дозы в различных фантомах. Не менее важным обстоятельством, способствующим широкому распространению фантомов, является необходимость определения дозовых распределений внутри тела пациента.

Сегодня существует большое количество разных видов фантомов. Они изготавливаются из разных материалов, имеют разные размеры и форму. Фантомы бывают гомогенные, гетерогенные и антропоморфные, последние моделируют

тело типового человека в целом. Но наибольшее распространение получили фантомы из воды и близких к воде материалов (по эффективному атомному номеру и плотности электронов). В табл. 1 представлены физические свойства материалов, наиболее часто используемых в фантомах, а также физические свойства различных видов ткани человека.

**Таблица 1**

**Физические свойства фантомных материалов**

Материал	Химический состав	Плотность, г/см <sup>3</sup>	Эл./см <sup>3</sup> ( $\times 10^{23}$ )	$Z_{\text{эф}}$ (фотоэффект)
Воздух		0.001293	3.01	7.64
Вода	H <sub>2</sub> O	1	3.34	7.42
Мышцы		1	3.36	7.42
Жир		0.916	3.48	5.92
Кость		1.85	3.00	13.8
Полистирен	(C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>n</sub>	1.03–1.05	3.24	5.69
Плексиглас (perspex, licite)	(C <sub>5</sub> O <sub>2</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>n</sub>	1.16–1.20	3.24	6.48
Полиэтилен	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	0.92	3.44	6.16
Парафин	C <sub>n</sub> H <sub>2n+2</sub>	0.87–0.91	3.44	5.42
Смесь D	параф.:60.8% полиэт.:30.4% MgO:6.4% TiO <sub>2</sub> :2.4%	0.99	3.41	7.05
Смесь M3	параф.:100ч. MgO:29.06ч. CaCO <sub>3</sub> :0.94ч.	1.06	3.34	7.05
Твердая вода	эпоксидно-резиновая смесь	1.00	3.34	7.35

### 1.3. Процентная глубинная доза и её свойства

**Процентная глубинная доза PDD (или P%)** является одной из основополагающих величин в ЛТ. Она измеряется высокой точностью в водных фантомах, и через нее определяются многие другие дозиметрические характеристики, используемые при дозиметрических расчетах в ЛТ. Процентная глубинная доза (или короче, процентная доза) определяется как отношение поглощенной дозы на геометрической оси пучка в произвольной точке на глубине  $d$  к максимальной дозе на оси (рис.1.3.1):

$$PDD(d, A_s, SSD) = 100 \cdot D(d, A_s, SSD) / D(d_{\max}, A_s, SSD), \quad (1.3.1)$$

$$\text{где } d_{\max} = \begin{cases} 0 & \text{для } E \leq 0,4 \text{ МэВ;} \\ d_m & \text{для } E > 0,4 \text{ МэВ.} \end{cases}$$

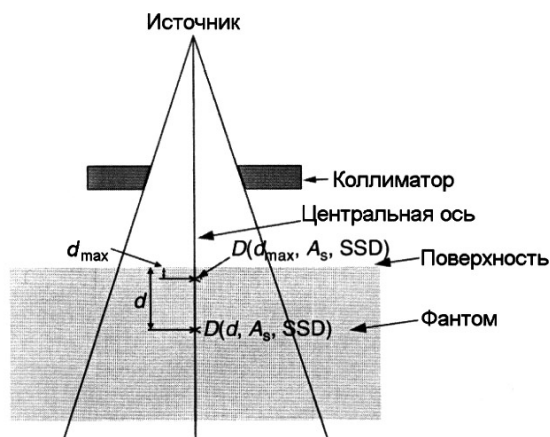
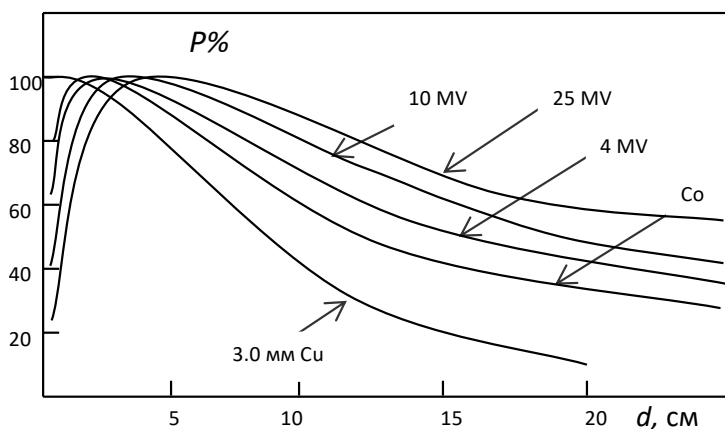


Рис.1.3.1. Определение процентной глубинной дозы

На рис.1.3.2 приводятся типичные зависимости процентной дозы от глубины в водном фантоме для разных энергий

источника или центрально-осевые дозовые распределения. Форма этих кривых зависит от энергии источника, размера поля, расстояния от источника до поверхности фантома РИП (SSD).



**Рис.1.3.2. Типичные глубинные дозовые распределения для разных энергий излучения источника**

Зависимость процентной глубинной дозы от размера и формы поля. Для полей с небольшими поперечными сечениями доза в водном фантоме на оси пучка почти целиком определяется первичным фотонным излучением. Под первичным здесь и далее понимаются фотоны, которые не испытали взаимодействия на пути от источника к точке расчета.

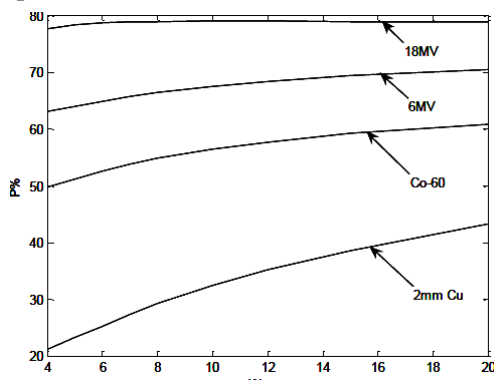
С увеличением размера поля растет вклад в дозу от рассеянных в среде фотонов. Так как эти фотоны имеют преимущественное направление вперед, особенно для высокоэнергетических фотонов, то относительный вклад в дозу от рассеянных фотонов растет с увеличением размера поля более быстро на больших глубинах.

В то же время на любой конкретной глубине (но равной или большей, чем  $dm$ ) доза от первичных фотонов не меня-

ется с изменением размера поля. Исключение представляют только поля с очень малыми поперечными размерами, так как в этом случае имеет место отсутствие уже поперечного (или бокового) электронного равновесия. Поэтому суммарная доза (от первичных и рассеянных фотонов) растет с увеличением размера поля быстрее, чем максимальная доза на оси пучка. Все это приводит к эффекту увеличения процентной дозы с увеличением размера поля (рис.1.3.3).

С увеличением энергии фотонов зависимость PDD от размера поля становится более слабой. Причиной такого эффекта является увеличение анизотропии рассеяния фотонов с ростом их энергии.

При постоянной площади поля процентная доза уменьшается с увеличением асимметрии поля независимо от энергии фотонов. Это происходит вследствие того, что с увеличением асимметрии увеличивается среднее расстояние между точками рассеяния фотонов и осью пучка. Как следствие — увеличивается вероятность поглощения рассеянных фотонов.



**Рис.1.3.3. Зависимость процентной дозы от стороны квадратного поля на глубине 10 см для тормозного излучения разного спектра и радионуклида  $^{60}\text{Co}$ . Слой половинного ослабления 2 мм Си соответствует напряжению на трубке 240 кВ**



**Зависимость процентной глубинной дозы от расстояния источник—поверхность.** При облучении РИП (в формулах, в основном, будет использоваться SSD) может меняться, поэтому необходимо уметь пересчитывать PDD, измеренную при конкретном значении РИП, к значениям PDD при произвольном РИП (рис.1.3.4). Будем считать, что в первом приближении вклад в дозу рассеянного излучения не меняется при изменении РИП. Тогда, учитывая экспоненциальное и геометрическое (по закону обратных квадратов) ослабление излучения, можно получить:

$$P(d, A_s, L_1) = 100 \frac{(L_1 + d_m)^2}{(L_1 + d)^2} e^{-\mu(d-d_m)} K_s \quad (1.3.2)$$

$$P(d, A_s, L_2) = 100 \frac{(L_2 + d_m)^2}{(L_2 + d)^2} e^{-\mu(d-d_m)} K_s \quad (1.3.3)$$

где  $K_s$  — функция рассеяния,  $\mu$  — линейный коэффициент ослабления фотонов.

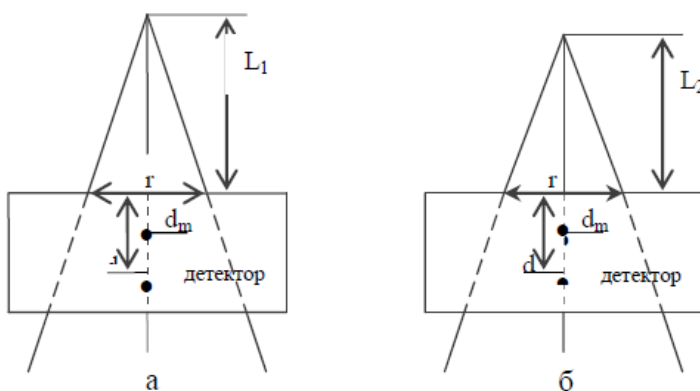


Рис.1.3.4. К пересчету PDD, измеренной при РИП= $L_1$ , к значениям для РИП= $L_2$

Отсюда:

$$F = \frac{P(d, A_s, L_1)}{P(d, A_s, L_2)} = \frac{(L_2 + d_m)^2 (L_1 + d)^2}{(L_1 + d_m)^2 (L_2 + d)^2} \quad (1.3.4)$$

Следовательно, PDD увеличивается с ростом РИП. Типовые значения РИП равны 80 см для кобальтовых установок (для РО-142 КУС РИП=75 см) и 100 см для электронных ускорителей. Формулу (1.3.4) часто называют поправкой Мэйнонда.

**Определение TAR.** Для расчета поглощенной дозы на оси пучка для источников с энергией  $E \leq 2\text{МэВ}$  широко используется понятие «отношение ткань–воздух» (ОТВ или TAR). Она определяется как отношение дозы  $D_d$  в водном фантоме на оси пучка на глубине  $d$  к дозе  $D_{\text{air}}$  в небольшой массе воды, находящейся в воздухе в той же точке.

В обоих случаях имеется в виду доза, поглощенная в воде. Поэтому при измерении такой дозы в воздухе на ионизационную камеру надевают водозэквивалентный колпачок, толщина стенок которого должна быть не меньше максимального пробега вторичных электронов. Вторая особенность измерения TAR состоит в том, что должно соблюдаться равенство поперечных размеров полей в точке детектирования для обеих геометрий. Таким образом, расчетная формула для TAR имеет вид

$$\text{TAR}(d, A_d) = D(d, A_d, \text{SSD}) / D(\text{air}, A_d, \text{SAD}), \quad (1.3.5)$$

где в этом случае  $\text{SSD} = \text{SAD} - d$ .

Так как  $D_d$  и  $D_{\text{air}}$  измеряются на одинаковом расстоянии от источника, очень важным свойством TAR является его практическая независимость от РИП. Эта особенность TAR делает его удобным для расчета дозы при многопольном и ротационном облучении. На практике величина TAR определяется из экспериментальных данных по PDD.

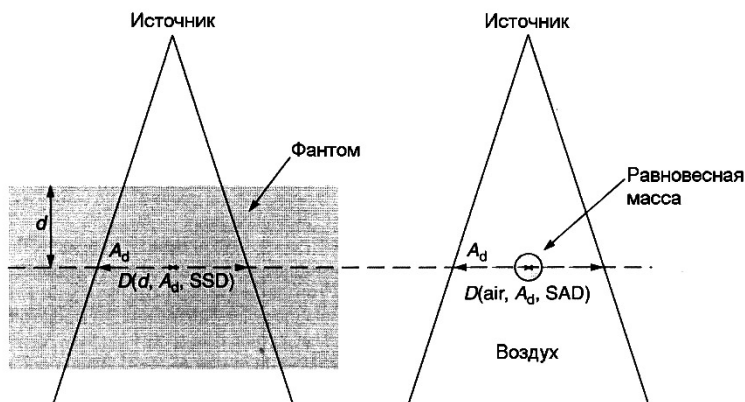
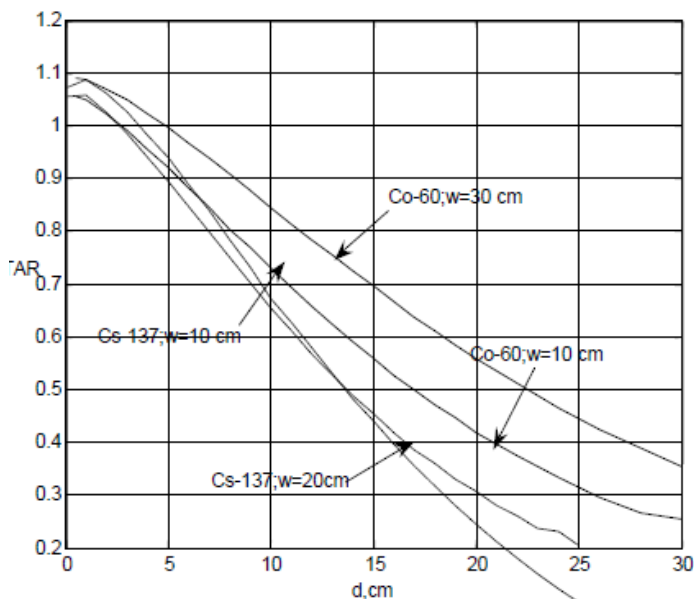


Рис.1.3.5. К определению величины TAR (ОТВ)

Зависимость  $TAR$  от глубины, энергии и размера пучка. Зависимость  $TAR$  от энергии и размера пучка подобна зависимости  $PDD$  от этих переменных. Зависимость же от глубины более слабая, чем для  $PDD$ . Это связано с тем, что  $D_d$  и  $D_{air}$  измеряются на одинаковом расстоянии от источника, поэтому геометрическая составляющая ослабления практически отсутствует. Остается составляющая, связанная с уменьшением  $D_d$  за счет взаимодействия фотонов с водой (тканью). Это ослабление, начиная с некоторого расстояния  $dm$ , приближенно можно описать эффективным экспоненциальным законом. На глубинах, меньших чем  $dm$  имеет место нарушение электронного равновесия, поэтому наблюдается рост значений  $TAR$  (рис.1.3.6). С ростом энергии величина  $dm$  также возрастает.

**Определение SAR.** Отношение «рассеяние–воздух» ( $OPB$ , или  $SAR$ ) — отношение рассеянной дозы в данной точке фантома к тканевой дозе в воздухе в той же точке. Эта величина удобна при расчете дозы от рассеянного излучения для нерегулярных полей. Поглощенную дозу в этом случае представляют следующим образом:



**Рис.1.3.6. Зависимость TAR от глубины в водном фантоме для квадратных пучков разных размеров и энергий**

$$D = D_p + D_s, \quad (1.3.6)$$

где  $D_p$  — доза от первичного излучения;  $D_s$  — доза от рассеянного излучения.

Значение  $SAR$  определяется из выражения

$$SAR(d, r_d) = TAR(d, r_d) - TAR(d, 0). \quad (1.3.7)$$

## 1.4. Фактор рассеяния в коллиматоре и фактор рассеяния в фантоме

Вклад рассеянного излучения можно разделить на рассеяние в коллиматоре и рассеяние в фантоме, так как они могут изменяться независимо при блокировании части

поля. С этой целью вводятся понятия «фактор рассеяния в коллиматоре» — ( $S_c$ ) и «фактор рассеяния в фантоме» — ( $S_p$ ).

**Фактор рассеяния в коллиматоре**  $S_c$  определяется как отношение дозы в воздухе для данного поля («эффективной первичной дозы») к дозе в воздухе для ссылочного (референсного или опорного) поля (рис.1.4.1 и 1.4.2). За ссылочное поле, как правило, берется поле  $10 \times 10$  см<sup>2</sup>.  $S_c$  обычно измеряют на расстоянии РИО (расстояние источник–ось вращения гантри, SAD). Расчетная формула имеет вид

$$S_c = D(\text{air}, A) / D(\text{air}, A_{\text{ref}}). \quad (1.4.1)$$

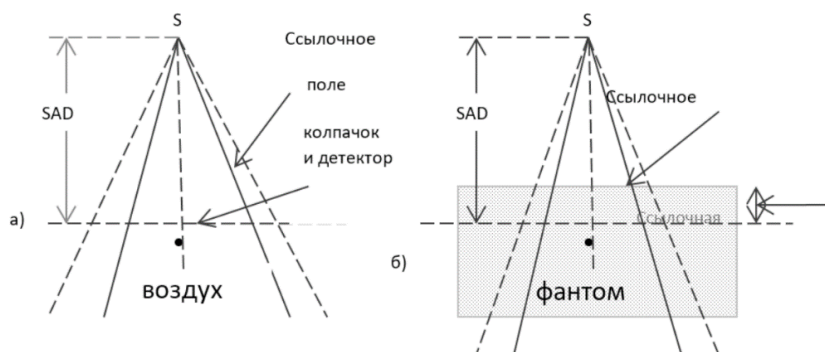


Рис.1.4.1. К определению  $S_c$  и  $S_p$

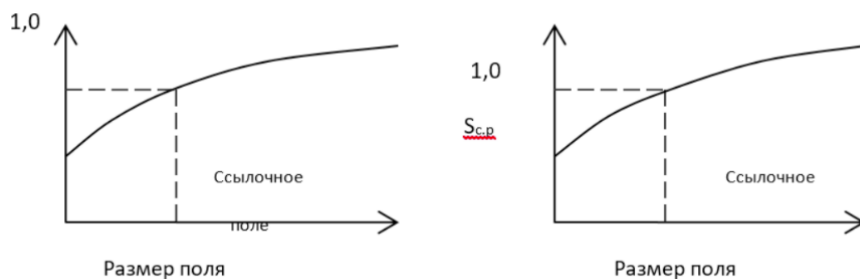


Рис.1.4.2. Зависимость  $S_c$  и  $S_p$ ,  $r$  от размера поля

*Фактор рассеяния в фантоме*  $S_p$  — отношение дозы для данного поля на ссылочной глубине (например,  $d_{\max}$ ) к дозе на той же глубине для ссылочного поля при том же раскрытии коллиматора.  $S_p$  связано с изменением объема облучения при том же раскрытии коллиматора.

$$S_p(r) = \frac{D_{\text{air}}(r) \cdot \text{PSF}(r)}{D_{\text{air}}(r_{\text{ref}}) \cdot S_c(r) \cdot \text{PSF}(r_{\text{ref}})} = (1.4.2)$$

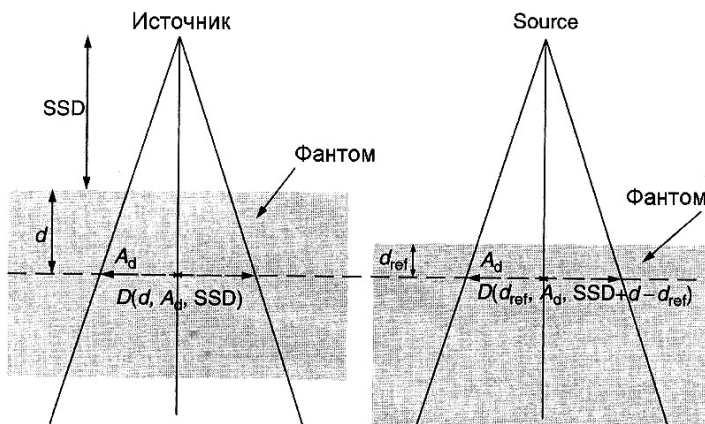
$$= \frac{D_{\max}(r)}{D_{\max}(r_{\text{ref}}) \cdot S_c(r)} = \frac{S_{c,p}(r)}{S_c(r)},$$

где  $\text{PSF}$  — пиковый фактор рассеяния,  $S_{c,p}$  — полный фактор рассеяния или «выходной фактор поля» (ВФП или  $\text{FOF}$ ), равный отношению дозы на референсной глубине для данного размера поля к дозе в той же точке и на той же глубине для референсного размера поля.

$\text{FOF}$  может быть измерен непосредственно в эксперименте, если поместить детектор в водном фантоме на глубину  $d_{\text{ref}}$  в стандартной геометрии и изменить размеры поля. Из-за возможного «загрязнения» пучка электронами для получения  $\text{FOF}$  на  $d_{\max}$  измерения рекомендуется проводить на глубине  $d_{\text{ref}} > d_{\max}$ . Затем для перехода к глубине  $d_{\max}$  проводится пересчет с использованием  $\text{PDD}$  или  $\text{TMR}$ . Для открытых квадратных и прямоугольных полей и стандартных расстояний  $\text{FOF}$  является единственной величиной, необходимой для определения количества мониторных единиц ( $\text{MU}$ ).

## 1.5. Отношения ткань–фантом и ткань–максимум

*Отношение ткань–фантом* ( $\text{TPR}$ ) — отношение дозы в данной точке фантома, к дозе в той же точке на фиксированной ссылочной глубине, обычно равной 5 см (рис. 1.5.1):

Рис.1.5.1. К определению *TPR* и *TMR*

$$\text{TPR}(d, A_d) = \frac{D(d, A_d, \text{SSD})}{D(d_{\text{ref}}, A_d, \text{SSD} + d - d_{\text{ref}})} \quad (1.5.1)$$

Если взять ссылочную глубину  $d_{\text{ref}} = d_{\text{max}}$  (соответствующую  $D_{\text{max}}$ ), то *TPR* переходит в *TMR*.

Отношение *ткань–максимум (TMR)* — отношение дозы в данной точке фантома к дозе в той же точке на глубине  $d_{\text{ref}} = d_{\text{max}}$ . Эти величины измеряются в водном фантоме, располагая детектор на постоянном расстоянии от источника и изменяя выше располагающийся слой воды.

## 1.6. Внеосевое отношение и дозовый профиль пучка

*Внеосевое отношение (BOO или OAR)* измеряется в плоскости, перпендикулярной к оси пучка, и определяется как отношение дозы в точке вне центральной оси к дозе в точке, находящейся на центральной оси на той же глубине:

$$\text{OAR}(x, d, A_d) = D(x, d, A_d, \text{SSD}, W) / D(0, d, A_d, \text{SSD}, W), \quad (1.6.1)$$

где  $W$  указывает на возможное наличие клинового фильтра.

*Дозовый профиль пучка* — график изменения ВОО (OAR) в зависимости от расстояния  $x$  от центральной оси. Профили измеряются детекторами небольших размеров в водных фантомах. Примеры профилей для открытых пучков на нескольких глубинах показаны на рис.1.6.1. На рис.1.6.1 а профили показаны в зависимости от действительного расстояния от оси и масштабированы в соответствии с  $PDD$ , как они получаются при измерении. На рис.1.6.1 б эти же профили нормализованы к 100% в соответствии с определением. Здесь более наглядно видно, что форма профиля меняется с изменением глубины.

Из-за дивергенции пучка профили становятся шире с глубиной. Фактически размеры поля часто прямо связывают с шириной 50% декрементной линии (расстояние между 50% значениями ВОО на каждой глубине). Геометрический край поля (определяемый центром источника и коллиматорами) и край светового поля располагаются так образом, чтобы совпадать в этих 50% точках.

50% ВОО близко соответствует геометрическому краю поля. На рис.1.6.1, в те же профили построены как функции нормированного расстояния от оси. На этом графике точки, имеющие одинаковые значения ординаты, лежат на одной веерной линии (дивергентная линия, выходящая из центра источника) для всех глубин. Все профили совмещаются вблизи 50% ВОО на геометрическом крае, где  $2x/A_d = 1$ .

Профили на малых глубинах имеют, так называемые, «рога», создаваемые выравнивающим фильтром. Эти рога постепенно уменьшаются с глубиной. Этот факт обусловлен частично дисбалансом между «рассеянием внутри» и «рассеянием наружу» на краю пучка и частично смягче-



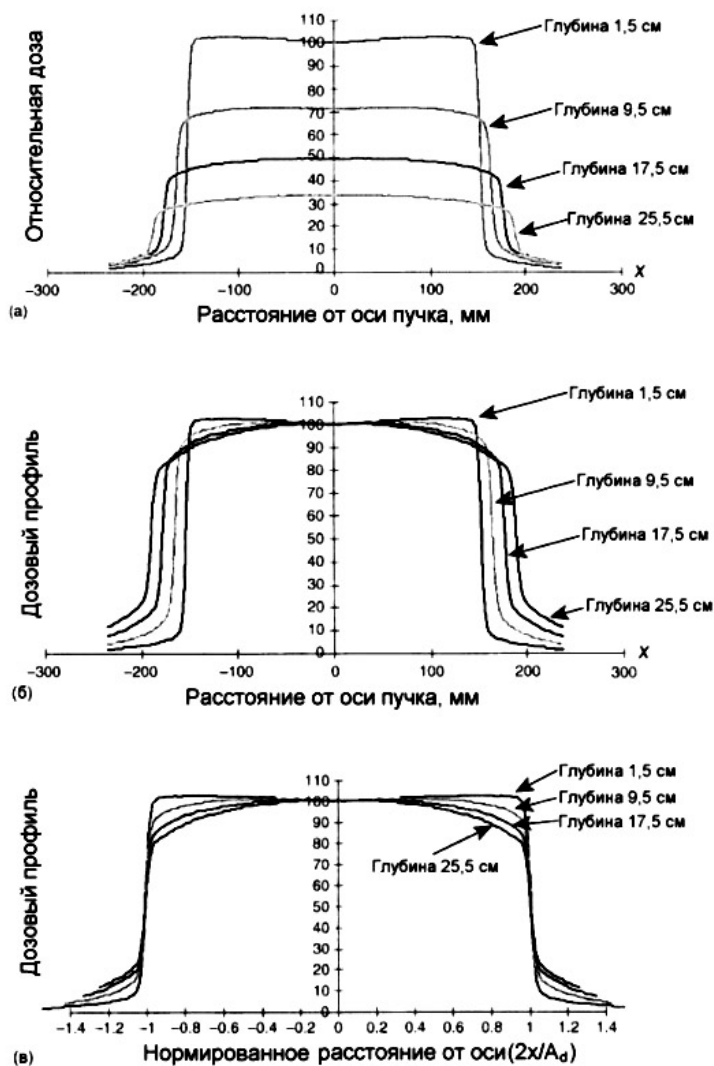


Рис.1.6.1. Дозовые профили для поля  $30 \times 30 \text{ cm}^2$  при  $\text{SSD} = 100 \text{ cm}$  для трех разных масштабов: а) без нормирования; б) нормирование на дозу на оси пучка на той же глубине; в) то же, что и (б), но в зависимости от нормированного расстояния до оси

нием спектра излучения с увеличением расстояния от оси (влияние выравнивающего фильтра). Последнее приводит к увеличению поглощения фотонов.

Для мегавольтных пучков в дозовых профилях пучка можно выделить три области (рис.1.6.2):

а) центральная часть;

б) тень, создаваемая коллимационным устройством, которую для краткости в отечественной литературе принято называть зоной полутени (penumbra);

в) зона полной тени (umbra).

Отметим характерные особенности этих областей:

1. Центральная область представляет центральную часть профиля, простирающуюся от центральной оси до расстояния  $1 \div 1.5$  см от геометрических краев пучка.

2. В области полутени (пенумбры) доза меняется быстро и форма профиля зависит от раскрытия коллиматоров, конечных размеров фокального пятна (размеров источника) и состояния поперечного электронного равновесия. Уменьшение дозы вблизи геометрического края пучка носит сигмоидальный характер и простирается под тень

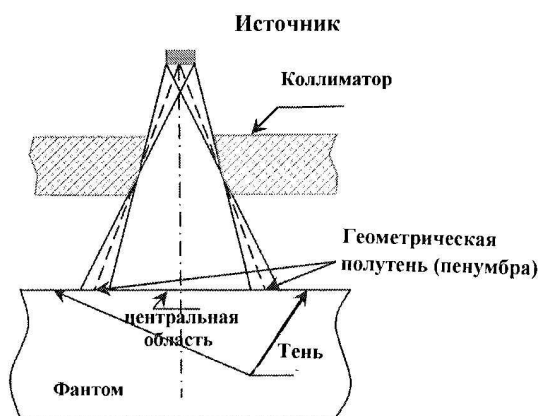


Рис.1.6.2. Деление поля облучения на отдельные области

коллимационных пластин в район «хвоста» зоны полутени (пенумбры). Наблюдаемая здесь величина дозы связана с прохождением фотонов через пластины коллиматора (пенумбра прохождения), с конечными размерами источника (геометрическая пенумбра) и с рассеянием излучения (пенумбра рассеяния). Полная пенумбра называется физической пенумброй и обусловлена, таким образом, прохождением и рассеянием излучения и геометрией. Физическая пенумбра зависит от спектра пучка, размера источника, расстояний источник-поверхность, источник-коллиматор и глубины в фантоме.

3. Полная тень (умбра) — это область снаружи радиационного поля, удаленная от краев поля. Доза в этой области, как правило, небольшая и обусловлена прохождением излучения через систему коллимации и защиту головки облучателя.

Однородность дозового поля измеряется сканером вдоль главных осей пучка на различных глубинах в водном фантоме. Для количественной характеристики однородности используются два параметра: гладкость или однородность поля (иногда используется термин — «флатность поля») и симметричность поля.

*Гладкость поля  $F$*  может определяться через значения максимальной и минимальной дозы на профиле внутри 80% ширины пучка по следующей формуле:

$$F = 100 \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\max} + D_{\min}}. \quad (1.6.2)$$

*Симметричность пучка  $B$*  определяется на глубине  $d_{\max}$  через площади по разные стороны от центральной оси (слева и права), значения дозы на которых составляют не меньше 50% от дозы на центральной оси. Расчетная формула имеет вид

$$B = 100 \frac{S_{\text{л}} - S_{\text{np}}}{S_{\text{л}} + S_{\text{np}}}, \quad (1.6.3)$$

где  $S_{\text{л}}, S_{\text{np}}$  — площади слева и справа от оси пучка.

## Глава 2.

# Изодозовые распределения

*Изодозовая кривая (ИК)* — кривая, определяющая геометрическое место точек, в которых значение поглощенной дозы составляет определенный процент от дозы на центральной оси пучка на глубине  $d_{\max}$  в тканеэквивалентной среде единичной плотности.

### 2.1. Изодозовые карты

Изодозовая карта состоит из семейства изодозовых кривых, проведенных через равное приращение процентной глубинной дозы, представляя изменение в дозе как функцию глубины и расстояния от центральной оси (рис.2.1.1). Значения доз нормируются на величину дозы либо в точке  $D_{\max}$  на центральной оси, либо в точке на фиксированном расстоянии вдоль центральной оси в облучаемой среде.

Общие свойства изодозовых карт для пучков фотонов:

- дозы максимальны на центральной оси и постепенно уменьшаются к краям (за исключением области «рогов» для линейных ускорителей);
- вблизи края пучка (зона полутени или пенумбры) доза резко уменьшается с увеличением поперечного расстояния;
- вблизи края пучка уменьшение дозы связано не только с геометрией пенумбры, но также и с уменьшением вклада бокового рассеяния;

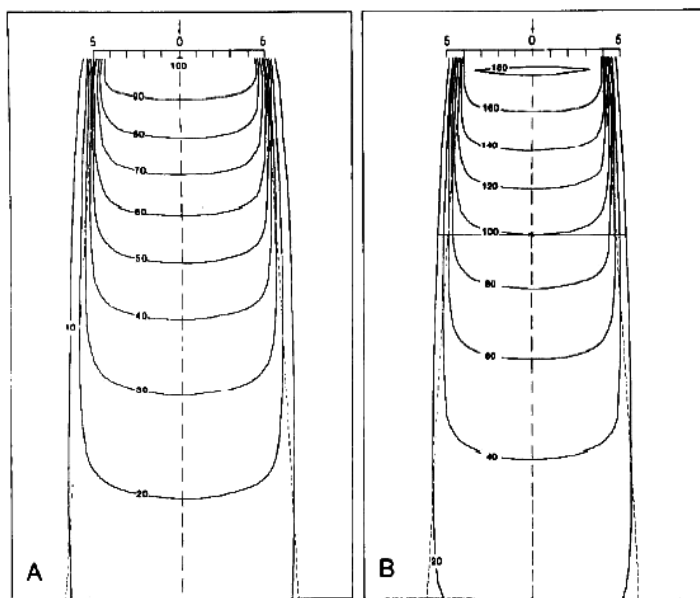


Рис.2.1.1. Пример изодозовых карт: А — метод постоянного РИП, пучок  $^{60}\text{Co}$ , размер поля  $10 \times 10 \text{ см}^2$ , РИП=80 см, нормировка на дозу на оси на глубине  $D_{\text{max}}$ ; В — изоцентрический метод, пучок  $^{60}\text{Co}$ , размер поля  $10 \times 10 \text{ см}^2$  в изоцентре на глубине 10 см, РИО=100 см

- в зоне тени дозовое распределение определяется поперечным рассеянием из среды и утечкой из головки аппарата.

Полезным для определения «покрытия» опухоли изодозовыми кривыми (например, 90%-ми) является чертеж изодозовых кривых в плоскости перпендикулярной центральной оси (рис.2.1.2).

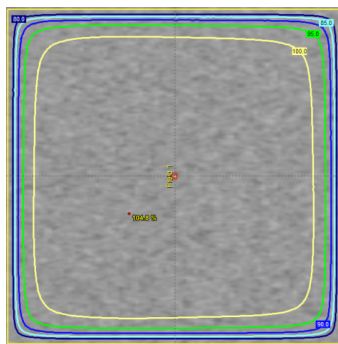


Рис.2.1.2. Изодозовое распределение в плоскости, перпендикулярной к оси пучка

## 2.2. Модификация изодозовых кривых

*Клиновидный фильтр* (КФ) — приспособление, используемое для модифицирования ИК. Клинья бывают трех типов: ручной (физический), встроенный (или аппаратный) и динамический.

Физические клинья изготавливаются из свинца и стали и прикрепляются вручную к системе коллимации аппарата. По форме они похожи на клин и помещаются в пучок, чтобы создать градиент интенсивности излучения. Встроенный клин отличается от физического тем, что он размещается внутри головки облучателя и управляется дистанционно. Динамический клин создается перемещением с переменной скоростью перпендикулярно к оси пучка специальной поглощающей излучение пластины внутри головки аппарата. Расчет требуемой скорости и управление движением осуществляется компьютером.

Клиновидные фильтры вызывают растущее ослабление интенсивности в направлении поперек пучка, что дает в результате наклон ИК относительно их нормальных позиций. Как показано на рис.2.2.1, ИК наклоняются вперед к тонкому концу КФ, наклон ИК зависит от угла клина. Угол клина определяется как угол между 50% изодозовой линией

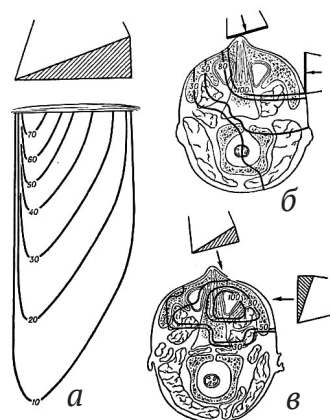


Рис.2.2.1: а) ИК для клиновидного фильтра с углом 45о фильтром; б) дозное поле при облучении опухоли верхнечелюстной пазухи с двух полей размерами 6×4 без фильтра; в) дозное поле при облучении той же опухоли с двух полей тех же размеров при использовании клиновидного фильтра

и перпендикуляром к оси пучка. Рассеяние излучения уменьшает угол наклона, что и имеет место с увеличением глубины.

**Расчет клиновидных фильтров.** Задача — определить отношение PDD в различных точках для полей с клином и без него. Далее из этих отношений определяется толщина фильтра в разных точках. Алгоритм состоит из следующих шагов:

- на ссылочной глубине проводится линия, перпендикулярная к центральной оси;
- проводятся веерные линии через фиксированные интервалы (напр., через 1 см);
- проводится серия параллельных линий под нужным углом (угол клина) к центральной оси;
- строится таблица из процентных доз в точках пересечения веерных линий и параллельных линий, а также веерных линий и перпендикуляра к центральной оси;
- из этих (PDD) рассчитываются отношения, которые нормируются далее на наибольшее значение.

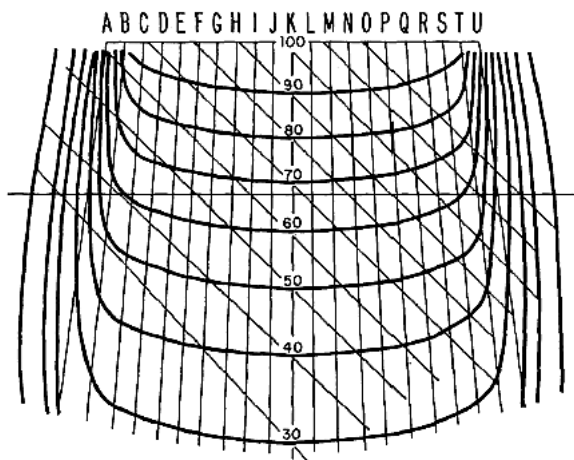


Рис.2.2.2. К расчету толщины клиновидного фильтра



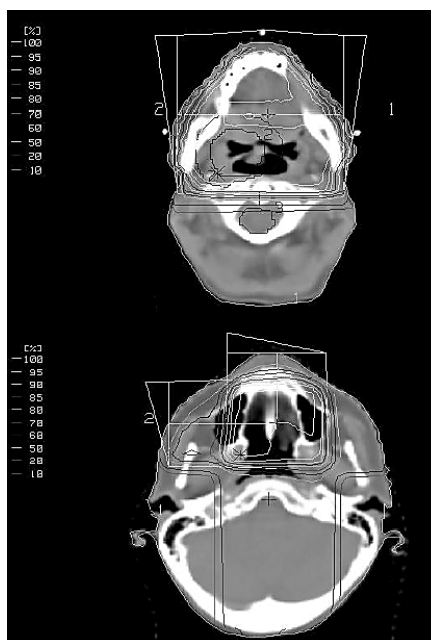
**Таблица 2**

**Факторы пропускания для конструирования клина**

Линия	В	С	Е	Г	І	К	М
Изодозы без клина	55	62	65	67	68	68	68
Изодозы с клином	39	41	47	53	60	68	76
Отношение кл./без кл.	0,71	0,66	0,72	0,79	0,88	1,00	1,12
Фактор пропуск.		0,39	0,43	0,46	0,52	0,59	0,66
Толщина Рв в мм		15,2	13,6	12,2	10,5	8,3	6,5

Использование клиновидных фильтров. Основное назначение КФ, как отмечалось выше, состоит в модификации ИК. Отметим две основные области применения КФ:

КФ используются для компенсации наклона поверхности тела пациента, например, при облучении опухоли в носоглотке (рис.2.2.3). Здесь КФ компенсируют уменьшение толщины в передней части облучаемого объема (рис.2.2.3, верх) при облучении двумя параллель-



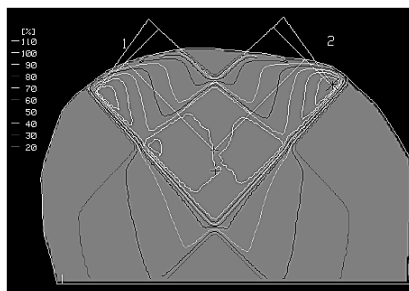
**Рис.2.2.3. Планы облучения для двух клиновидных фильтров:**  
 вверху — два 15-градусных клина используются для компенсации уменьшения толщины в переднем направлении; внизу — два клина, расположенных под углом 90° друг к другу, используются для компенсации горячей области, которая образовалась бы в случае использования двух открытых пучков

ными противоположными полями. На рис.2.2.3 (низ), где два клиновидных пучка расположены под углом 90о друг к другу, иллюстрируется, как применение КФ позволяет уменьшить высокую дозу (горячее пятно) вблизи поверхности.

Применение пары клиновидных пучков является полезным при облучении глубоко расположенных мишеней, так как позволяет сместить область с высокими значениями PDD в глубь тела пациента (рис.2.2.4).

Форма тела человека в области облучаемого объема часто достаточно сильно отличается от стандартной плоской геометрии, в которой производится измерение дозовых распределений. Это обстоятельство иногда затрудняет перенесение данных с фантома на пациента. С другой стороны, недостаток ткани вдоль определенных лучей может привести к излишне высокой дозе в чувствительном объеме. Одним из возможных способов решения проблемы является применение болюсов. Болюс изготавливается из тканеэквивалентного материала и располагается в непосредственном контакте с телом пациента. Внешняя сторона болюса имеет плоскую форму, а прилегающая к пациенту, повторяет контур тела. Для изготовления болюсов фирмы предлагают целый ряд автоматизированных устройств.

*Болюс* — тканеэквивалентный материал, помещаемый на тело пациента с целью формирования дозовых полей. Основное назначение болюсов состоит в компенсации по некоторым направлениям недостатка ткани. Кроме того,



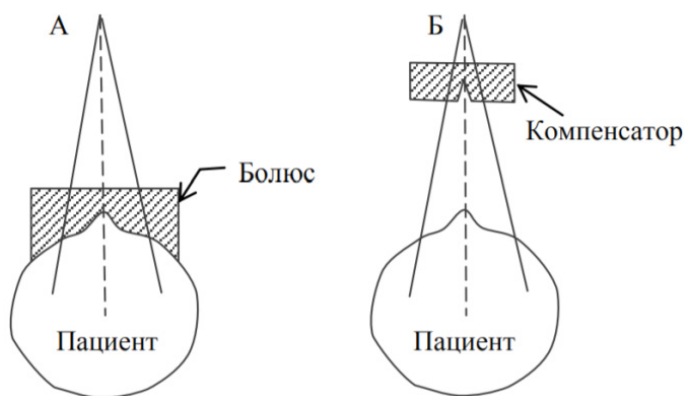
**Рис.2.2.4. Изодозовая карта для двух клиновидных ортогональных пучков тормозного 6 МВ излучения. Углы обоих клиньев 45°**

болюсы применяются также для увеличения поверхностной дозы (например, в случае заболеваний кожи). В этом случае болюс представляет собой пластинку толщиной 0,5–1,5 см.

Однако увеличение поверхностной дозы чаще всего является нежелательным эффектом. Тогда вместо болюсов целесообразно применить компенсирующий фильтр или компенсатор.

Компенсатор — приспособление, помещаемое на пути распространения пучка с целью формирования дозовых полей. Компенсаторы могут изготавливаться из любого материала, но наиболее компактными они получаются из свинца. На головке облучателя обычно имеется специальное устройство для крепления компенсатора, т.е. в отличие от болюсов компенсаторы удалены от кожи пациента (рис.2.2.5).

Чем ближе к источнику располагается компенсатор, тем меньше его поперечные размеры. Это является следствием дивергенции пучка. Расчет поперечных размеров проводится на основе простого масштабирования через отношение SSD к расстоянию от источника до компенсатора.



**Рис.2.2.5. Иллюстрация различия в размещении болюса (А) и компенсатора (Б)**

Определение толщины компенсатора выполняется вдоль веерных лучей от точки источника к расчетной точке, исходя из требуемого соотношения между дозами без компенсатора и с компенсатором. В первом приближении применяется экспоненциальный закон ослабления излучения в материале компенсатора. Более точный расчет требует учета различных поправочных коэффициентов.

### 2.3. Облучение несколькими полями

Однопольное облучение применяется на практике только в редких случаях для поверхностных опухолей или при облучении с паллиативной, или симптоматической целями. При этом необходимо выполнение следующих условий:

- дозовое распределение в опухоли достаточно однородно (в пределах  $\pm 5\%$ );
- доза не должна быть чрезмерна (например, не больше 110% предписываемой дозы);
- нормальные ткани в пучке получают дозу меньше толерантной.

В качестве однопольных используются ортовольтовые пучки. Ими обрабатываются кожные новообразования. Мегавольтные пучки применяются для однопольного облучения только в том случае, если невозможно многопольное облучение.

Возможно большое разнообразие комбинаций радиационных полей, однако в этом разделе рассматриваются основные принципы создания комбинированных полей.

Параллельные противоположные поля. Такая комбинация является простейшей. Ее преимущество — простота и воспроизводимость установки, гомогенизация дозы в опухоли, небольшая вероятность геометрического промаха. Недоста-

ток — излишняя доза на нормальные ткани и критические органы, лежащие выше и ниже опухоли.

При ручной процедуре построения ИК объединяются точки пересечения изодозовых кривых индивидуальных полей, сумма доз в которых одинакова. Затем проводится нормировка результирующих распределений на индивидуальные веса пучков. Обычно пучки имеют вес 100 процентов на глубине  $d_{max}$  при SSD методе (рис.2.3.1, а) или вес 100 процентов в изоцентре (рис.2.3.1, б).

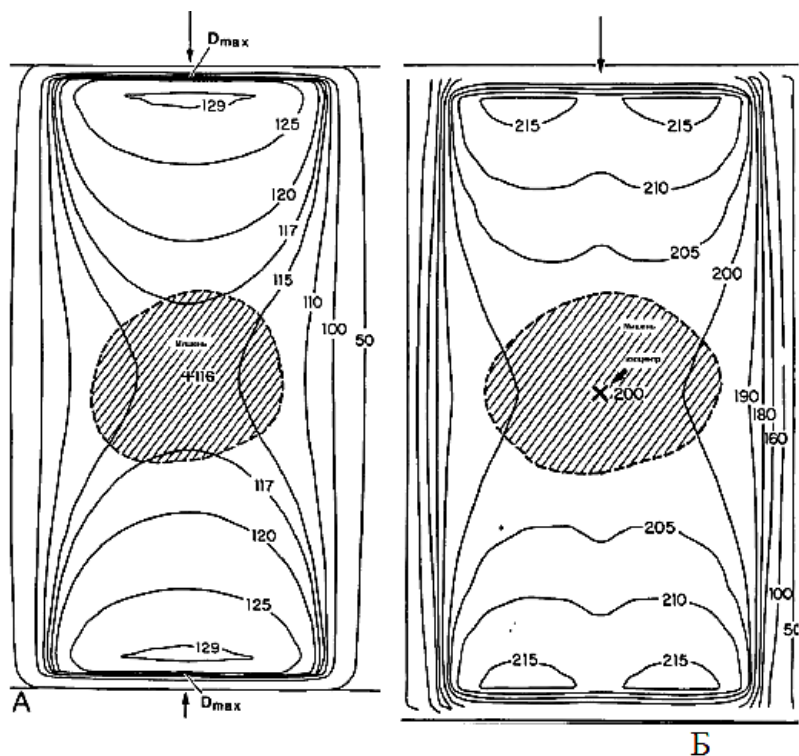


Рис.2.3.1. Изодозовые кривые для двух параллельных и противоположных полей: А — каждый пучок имеет вес 100 процентов на глубине  $D_{max}$ ; Б — изоцентрический план, при котором каждый пучок взвешивается на 100 процентов в изоцентре [1]

## Глава 3.

# Предлучевая топометрическая подготовка

Планирование лучевой терапии возможно только при наличии достаточных данных о пациенте.

При двухмерном планировании требуются следующие данные:

- контур пациента, полученный с помощью какого-либо устройства и нарисованный на планшете с указанием ссылочных точек;
- симуляционные рентгенограммы для сравнения с пленочными измерениями во время облучения;
- при расчете нерегулярных полей могут идентифицироваться на симуляционной рентгенограмме наиболее важные точки (точки интереса) и определяться при симуляции глубины интереса;
- идентификация органов риска и их глубин.

При трехмерном планировании:

- массив данных от компьютерного томографа (КТ) области облучения с подходящими расстояниями между срезами;
- на каждом КТ срезе должен быть очерчен внешний контур тела пациента;
- на КТ срезах оконтуриваются объемы опухоли и мишени;
- если проводится расчет гистограмм доза–объем, то полностью выделяются органы риска и другие структуры;

- при создании объединенного изображения (fusion) требуются МРТ (магниторезонансная томография) и другие исследования;
- для сравнения с пленочными измерениями во время облучения используются симуляционные рентгенограммы или цифровая радиография.

Для получения данных о внутренних структурах применяются следующие устройства и методы: рентгенодиагностическая аппаратура, поперечная томография, компьютерная рентгеновская томография, ядерно-магнитный резонанс (ЯМР), ультразвук и позитронная томография.

Изображения, получаемые в традиционной рентгеновской диагностике, не выявляют многих мелких деталей так как:

- проектирование трехмерной анатомической информации на двухмерный приемник затушевывает различия в прохождении X- лучей через трехмерные структуры тела;
- традиционные средства визуализации изображений в рентгенодиагностике (рентгеновские пленки, флуоресцентные экраны, усиливающие экраны) не способны разрешить разницу в интенсивности падающего на них излучения порядка нескольких процентов;
- широкие пучки X-лучей, применяемые при рентгенодиагностике, создают много рассеянного излучения, которое мешает выявлению мелких деталей.

### 3.1. Интроскопия

**Компьютерная томография (КТ)** является обязательным методом трехмерной визуализации тела пациента при проведении планирования лучевой терапии. Главным отличием КТ от традиционных методик получения теневых рентгеновских изображений является процедура рекон-

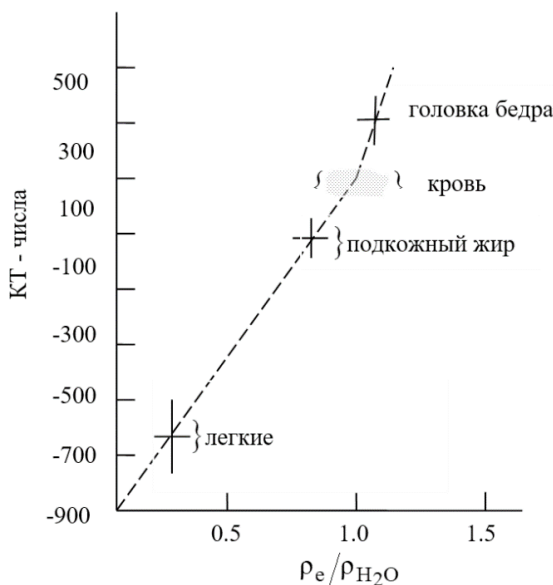
струкции (восстановления) трехмерного изображения по двумерным изображениям, сделанным в одной проекции с некоторым небольшим шагом.

Реконструкция изображения в томографии представляет сложный математический процесс. В процессе реконструкции при КТ генерируются СТ-числа, которые связаны с коэффициентами ослабления. Нормализованные КТ-числа (–1000 для воздуха и +1000 для кости) называют числами Хаунсфилда (Hounsfield):

$$H = \frac{\mu_{\text{tissue}} - \mu_{\text{water}}}{\mu_{\text{water}}} \cdot 1000, \quad (3.1.1)$$

где  $\mu$  — линейный коэффициент ослабления.

Связь КТ-чисел с электронной плотностью не является линейной во всем диапазоне плотностей. Нелинейность вызывается атомным номером тканей. На рис.3.1.1 видно,



**Рис.3.1.1 Типовая зависимость чисел Хаунсфилда от электронной плотности для разных видов тканей и органов**



что связь линейна между легкими и мягкой тканью и нелинейна между мягкой тканью и костью.

**Магниторезонансная томография (МРТ)** представляет собой важное дополнение к КТ. В основе МРТ лежит измерение радиочастоты излучения, возникающего при изменении состояния спина ядер водорода в присутствии сильного магнитного поля. В то время как КТ связана с различием в коэффициентах ослабления излучения в зависимости от атомного номера и плотности электронов в тканях, относительная интенсивность пикселей на МРТ изображениях является функцией плотности протонов и времени спиновой релаксации в разных тканях.

В силу принципов МРТ и восстановления изображения костные структуры не создают ответного сигнала, т.е. проявляются на изображении как черные участки, в то время как небольшие различия в составе тканей легко различаются. Для иллюстрации на рис.3.1.2 представлены КТ и МРТ изображения черепа. Основное преимущество МРТ перед КТ заключается в лучшей демонстрации особенностей опухолей и мягких тканей.

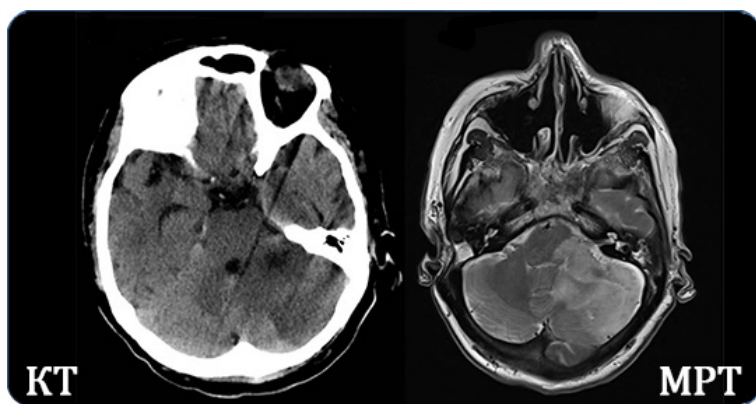


Рис.3.1.2. Сравнение КТ (слева) и МРТ (справа) изображений черепа

**Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)** использует эмиссию позитронов и биологически активные молекулы. ПЭТ визуализация отражает биологическую функцию тканей и органов и предоставляет дополнительную информацию к КТ и МРТ визуализации. Данные ПЭТ могут сыграть полезную роль в определении краевых участков плохо определяемых, но метаболически высокоактивных опухолей, как, например, глиома в мозге.

При планировании лучевой терапии выбирают:

- 1) вид и энергию пучка излучения;
- 2) РИП или РИО (расстояние источник-очаг);
- 3) размеры поля облучения;
- 4) положение пациента во время облучения;
- 5) координаты точки входа пучка, угол пучка;
- 6) положение защитных блоков или клиньев;
- 7) начальное и конечное положение головки аппарата при ротации;
- 8) вид нормировки для карты изодоз — по максимуму дозы, по дозе в очаге или др.;
- 9) доза в очаге;
- 10) дозы в «горячих точках»;
- 11) доза на выходе для каждого пучка;
- 12) площадь или объем очага и объем, который будет облучен.

Основной задачей клинической топометрии является определение объема облучения на основе информации о локализации, размерах патологического очага, а также об окружающих здоровых тканях, и представление всех полученных данных в виде анатомо-топографической карты (среза). Карту выполняют в плоскости сечения тела пациента на уровне облучаемого объема (рис.3.1.3).

На срезе отмечают направления пучков излучения при дистанционной лучевой терапии или расположение источ-

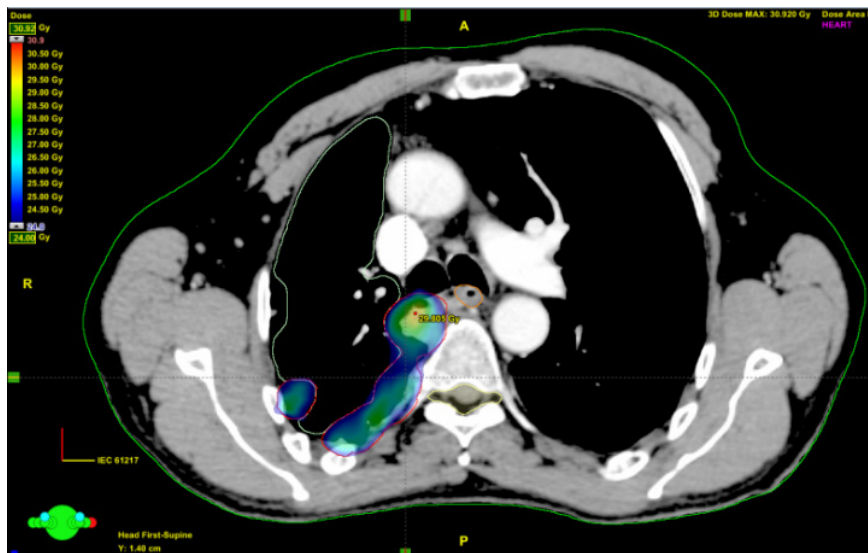


Рис.3.1.3. Изображение среза пациента в системе планирования

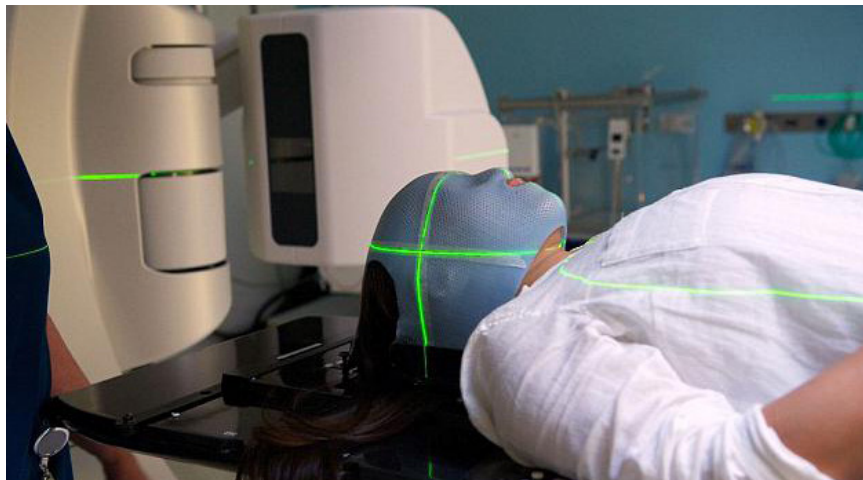


Рис.3.1.4. Укладка для проведения сеанса дистанционного облучения на линейном ускорителе

ников излучения при контактной терапии. На карте изображают контуры тела, а также всех органов и структур, которые полностью или частично попадают в пучок излучения. Всю информацию для составления анатомо-топографической карты получают в таком же положении больного, как при последующем облучении. На поверхности тела или фиксирующих устройствах больного отмечают границы полей и ориентиры для центрации пучка излучения. Позднее во время укладки пациента на столе радиотерапевтического аппарата лазерные центраторы или световые поля источников излучения совмещают с данными метками (рис.3.1.4).

### **3.2. Особенности проведения симуляции для планирования лучевой терапии**

В настоящее время для решения задач предлучевой подготовки используют специальную аппаратуру, позволяющую с большой точностью визуализировать зоны облучения и контуры поверхности тела больного в процессе имитации (симуляции) условий облучения. Выбирают взаиморасположение мишени и полей облучения, угол и направление центральных лучей.

**Рентгеновский симулятор** — диагностический рентгеновский аппарат, необходимый для выбора контуров (границ) радиационного поля путем геометрического моделирования пучка излучения терапевтического аппарата заданных размеров, позиции (угол наклона) и расстояния от излучателя до поверхности тела или до центра очага.

Симулятор по конструкции и параметрам своих штативных устройств имеет большое сходство с установками для лучевой терапии. В симуляторе рентгеновский излучатель и усилитель рентгеновского изображения закреплены на



**Рис. 3.2.1. Рентгеновский симулятор лучевой терапии**

противоположных концах П-образной дуги, которая может совершать круговое движение относительно горизонтальной оси. Больной лежит на столе аппарата в том положении,

в котором будет проводиться облучение. Благодаря повороту дуги, поступательным движениям деки стола и поворотам станины стола пучок излучения может быть направлен под произвольным углом в любую точку тела пациента, лежащего на столе. С помощью шторок диафрагмы устанавливают величину поля облучения тела пациента по размерам рентгеновского изображения очага заболевания. В конце процедуры включают световой маркер и обводят карандашом спроецированные на тело пациента линии координатной сетки (рис.3.2.1).

**КТ симулятор** — специальный компьютерный рентгеновский томограф-симулятор для виртуального моделирования облучения. Такой КТ симулятор состоит из: современного спирального компьютерного томографа с плоской декой

стола; рабочего места для виртуальной симуляции; системы движущихся лазерных указателей.

Возможности виртуального симулятора:

- 1) построение трехмерной модели опухоли, прилежащих органов и структур;
- 2) определение изоцентра опухоли и опорных точек;
- 3) определение геометрии облучения (геометрии пучка, положений линейного ускорителя, положения лепестков многолепесткового коллиматора);
- 4) цифровая реконструкция изображений, архивация;
- 5) маркировка проекции изоцентра мишени на поверхности тела пациента.

Для иммобилизации пациента на лечебном столе используют ряд приспособлений. Обычно на стол накладывают специальную планку из карбонового волокна, которая в сочетании с применением термопластических материалов дает возможность сохранять одно и то же положение пациента в течение всего времени проведения радиотерапии.

Таким образом, при методике 3D-планирования облучения проводят следующие процедуры.

1. На компьютерном томографе производят укладку пациента в положении как при сеансе облучения. На коже больного делают метки. Производят КТ без задержки дыхания. В зоне опухолевого поражения толщина среза составляет 5 мм, на остальном протяжении — 1 см. Объем сканирования составляет 5–7 см в каждую сторону. Все КТ-изображения по локальной сети передаются в систему 3D-планирования.

2. Под контролем рентгеноскопии (на симуляторе) оценивают подвижность опухоли за счет дыхания, что учитывают для определения планируемого объема облучения.

3. Медицинский физик вместе с врачом на каждом КТ-скане обрисовывают опухоль вместе с зонами субклинического

метастазирования. При этом добавляют 0.5 см, чтобы учесть микроскопическую инвазию (CTV).

4. К полученному CTV с помощью планирующей системы на каждом скане автоматически добавляется заданный врачом отступ, учитывающий подвижность опухоли при дыхании и различные погрешности, обычно 1–1.5 см (PTV).

5. Строят гистограммы, по которым проверяют все условия запланированного облучения.

6. Выбирают необходимое количество полей облучения.

7. Физик определяет положение центра облучаемого объема (центральная точка) по отношению к референтной точке, указывая расстояния между ними в трех плоскостях в сантиметрах. Эти расстояния автоматически вычисляются планирующей системой.

8. Радиолог проводит проверку запланированных полей облучения на симуляторе. Во время виртуальной симуляции центральный луч направляют на центральную точку, используя расстояния между ней и постоянно имеющейся на коже референтной точкой. В процессе укладки пациента для облучения будут использоваться: известное положение центральной точки в трех плоскостях относительно референтной точки на коже (для наведения пучка излучения в центр опухоли), татуировки на боковых поверхностях тела. При вращении источника излучения по дуге  $360^\circ$  центр пучка излучения будет всегда попадать в центр опухоли (изоцентрический метод планирования).

## Глава 4.

# Дозовая спецификация для терапии внешними пучками

**Перемещение пациента и органов.** Точность в ЛТ можно разделить на два отдельных, но тесно взаимосвязанных между собой класса: дозиметрическая точность и геометрическая точность. Геометрическая точность обусловлена корректным позиционированием пациента и учетом перемещения пациента и отдельных органов. Эти вопросы интенсивно изучаются последние десятилетия. И хотя многие сложные ситуации еще требуют дальнейших исследований, в настоящее время уже можно оценить величину отдельных неопределенностей в подведении дозы, обусловленные вариацией позиции пациента и перемещением органов.

### 4.1. Общее описание проблемы геометрической вариации объёмов

Ключевыми структурами, требующими оконтуривания, являются понятия «определяемого объема опухоли» — GTV и «органов риска» — OAR.

**Спецификация объемов мишени облучения.** Согласно рекомендациям МКРЕ, вводится пять основных объемов



в пациенте (рис.4.1.1), в которых проводится расчет и регистрацию доз. Этим объемам дается следующее описание:

- *Определяемый объем опухоли* (Gross Tumor Volume — GTV). GTV демонстрирует протяжение и локализацию злокачественного новообразования. Его протяжение может быть определено пальпацией, прямой визуализацией или косвенно через технику восстановления изображений.

- *Клинический объем опухоли* (Clinical Target Volume — CTV). GTV обычно окружен районом нормальной ткани, которая может быть поражена микроскопическими метастазами опухоли. Могут существовать также дополнительные объемы вследствие предположительных субклинических распространений. Такие объемы называются CTV. CTV — анатомическая концепция, представляющая известный или предполагаемый объем опухоли.

- *Планируемый объем облучения* (Planning Target Volume — PTV). PTV изменяется во времени как по размеру, так и по расположению в результате движения пациента и тканей, содержащих CTV. Поэтому вокруг CTV проводится воображаемая поверхность, включающая все эти изменения. Это крайняя воображаемая поверхность. Результирующий планируемый объем (PTV) является геометрическим понятием, учитывающим цепной эффект всех возможных геометрических вариаций.

- *Облучаемый объем* (Treated Volume — TV). Облучаемый объем в России часто называют терапевтическим объемом. Цель лучевой терапии — обеспечить высокую и однородную дозу в PTV и ограничить дозу в остальной области до минимума. Вследствие ограниченности (на практике) числа и формы полей облучения терапевтический объем обычно имеет регулярную форму, которая охватывает CTV. Терапевтический объем — это объем, охватываемый некоторой выбранной изодозовой поверхностью, выбранной

врачом-онкологом как наиболее адекватной для достижения цели лечения.

- **Облученный объем** (Irradiated Volume —  $IV$ ). В процессе облучения  $PTV$  естественно происходит облучение также и окружающих тканей. Облучаемый объем определяется как объем тканей, получающих значимую дозу, например, больше 20% от мишенной дозы. Сравнение между  $TV$  и  $IV$  для разных пучков и их комбинаций может использоваться в оптимизации.

Для оценки качества рассчитанного плана облучения дополнительно вводятся следующие специфические объемы:

- $PIV$  (Planning Irradiated Volume) — это объём тканей, получающих предписанную изодозу.

- $TV_{PIV}$  — это объём опухоли, охватываемый предписанной изодозой.

- $V_p\%$  — это объём тканей, получающий предписанную изодозу.

- $V_{(p/2)}\%$  — это объём, получающий половину предписанной изодозы.

**Органы риска.** МКРЕ определяет органы риска (ОР или OR) как нормальные ткани, чья высокая чувствительность к радиации может существенно влиять на планирование лечения и /или величину предписанной дозы. Другими словами — это такие органы, чья чувствительность к радиации такова, что получаемые ими при облучении дозы могут стать значимыми по отношению к их толерантности. Это, в свою очередь, может потребовать изменения в плане облучения. Особое внимание следует обращать на органы, которые, возможно, и не примыкают непосредственно к  $CTV$ , но имеют очень низкую толерантную дозу (например, зрительный нерв, костный мозг и др.). Следующим объемом интереса является «клинический

объем мишени» — *CTV*. Последний включает вероятное пространственное распространение злокачественного процесса в соседние ткани.

Для того чтобы гарантировать адекватное покрытие мишени, учитывая влияние геометрической неопределенности, *CTV* расширяют. Внутреннее движение органа включается во внутреннюю границу, окружающую *CTV* и ограничивающую снаружи объем мишени (англ. *ITV*). Погрешности укладки пациента влияют на границу укладки вокруг *ITV*, ограничивающую «планируемый объем мишени» — *PTV*.

Органы риска — ткани, чья высокая радиочувствительность может существенно влиять на планирование лечения и /или величину предписанной дозы. Особое внимание следует обращать на органы, которые, возможно, и не примыкают непосредственно к *CTV*, но имеют очень низкую толерантную дозу (например, зрительный нерв, костный мозг и др.).

При исследовании пациента с целью «обрисовки» *CTV* и критических структур производится выбор позиции (укладка пациента). Этот выбор делается один раз конкретно для выполнения компьютерного сканирования (*КТ*). Пациент при этом фиксируется и позиционируется с помощью типовых референсных меток, размещаемых на коже или на иммобилизационном устройстве относительно главных осей *КТ*-сканера для верификации позиции и ориентации. Данный выбор служит опорной моделью при планировании и проведении сеансов облучения пациента.

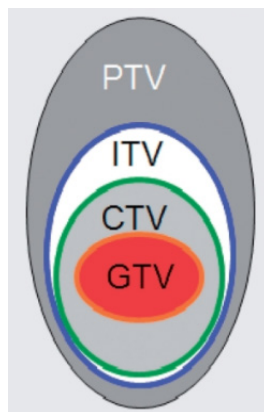


Рис.4.2.1. Объемы облучения

## 4.2. Регистрация доз

Согласно рекомендациям МКРЕ дозы должны всегда регистрироваться вблизи центра *PTV*. По возможности нужно регистрировать также среднюю дозу, ее стандартное отклонение и гистограмму доза — объем.

Центральная точка, в которой регистрируется величина дозы, называется согласно МКРЕ контрольной или ссылочной точкой.

Выбор этой точки должен удовлетворять следующим критериям:

- Доза в этой точке клинически значима и представляет дозу в *PTV*.
- Контрольная точка легко определяется.
- Точка находится в области, где доза рассчитывается достаточно точно.
- Точка выбирается в районе, где нет большого градиента в дозовом распределении.

Контрольную точку целесообразно выбирать в центре *PTV* или на пересечении центральных осей пучков.

МКРЕ вводит следующие понятия для значений дозы в объеме.

**Максимальная доза.** Рекомендуются определять  $D_{\max}$  и внутри, и снаружи *PTV*. Чтобы  $D_{\max}$  была клинически значима, она должна иметь место в некотором объеме, размеры которого не меньше 15 мм. Меньшие объемы в большинстве случаев не характеризуют толерантность нормальных тканей больших органов. Однако если органами риска являются глаза или оптический нерв, допускаются размеры  $< 15$  мм.

**Минимальная доза.**  $D_{\min}$  — минимальная доза в определенном объеме. Никакого ограничения на величину объема не вводится.

**Средняя доза.** Средняя доза или средняя доза в мишени рассчитывается усреднением по большому количеству дискретных точек, равномерно распределенных внутри *PTV*.

*Медианная доза в мишени* — это центральная величина в последовательности значений доз всех расчетных точек в зоне интереса, упорядоченных по величине.

*Модальная доза* — это доза, которая наиболее часто встречается в расчетных точках в зоне интереса.

**Горячее пятно.** Горячее пятно определяется как объем вне *PTV*, получающий дозу больше 100% от дозы, назначенной для *PTV*, или от дозы в контрольной (ссылочной) точке. Объем при этом должен превышать по диаметру 15 мм.

$D_{5\%}$  — это доза, которую получает 5% опухоли.

$D_{95\%}$  — это доза, которую получает 95% опухоли.

$D_{pr}$  — предписанная изодоза.

$D_{2\%}$  — это доза, которую получает 2% опухоли.

$D_{98\%}$  — это доза, которую получает 98% опухоли.

### 4.3. Гистограммы «доза-объем»

*Гистограммы типа доза-объем* (ГДО или *DVH*) представляют частотное распределение дозовых значений внутри определенного объема и позволяют суммировать информацию, содержащуюся в трехмерных дозовых распределениях, и являются мощным средством для количественной оценки плана облучения. Вместо частоты обычно применяется величина «процент объема от полного объема», которая откладывается по оси ординат, а по оси абсцисс откладывается значение дозы. На практике используются два вида ГДО:

- прямая (или дифференциальная) ГДО (рис. 4.3.1, (а));
- кумулятивная (или интегральная) ГДО (рис. 4.3.1, (б)).

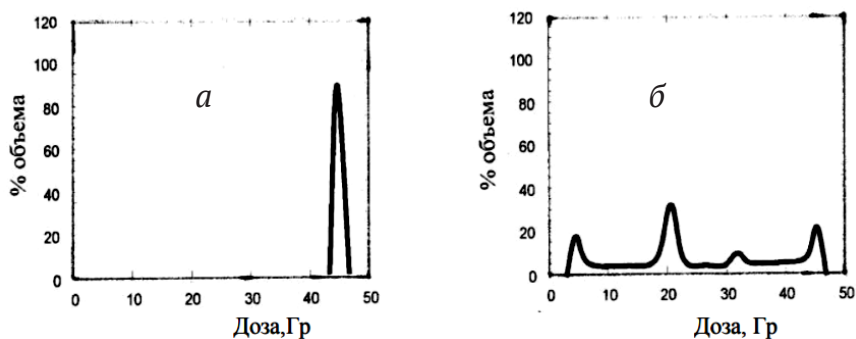


Рис. 4.3.1. Дифференциальная (прямая) гистограмма доза-объем для четырех полей при облучении простаты: а) — объем мишени; б) — объем прямой кишки

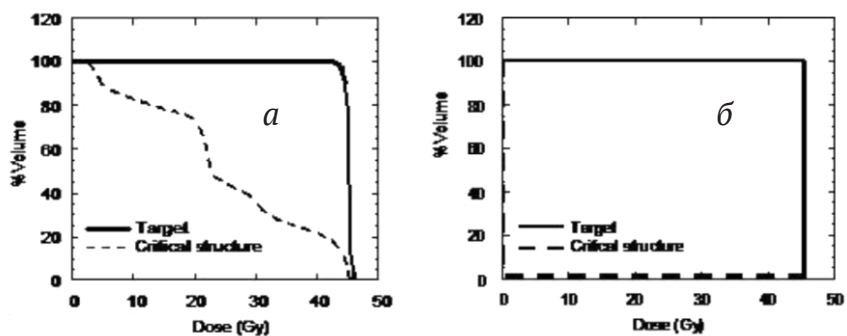


Рис. 4.3.2. Кумулятивные (интегральные) гистограммы при четырехпольном облучении простаты: а) — реальная гистограмма; б) — идеальная гистограмма

При создании прямой ГДО суммируется число вокселей со средней дозой внутри заданного интервала и рисуется процент от полного объема органа как функция дозы (рис. 4.3.1).

При создании кумулятивной ГДО компьютер рассчитывает величину объема мишени (или OAR), которая получает дозу меньше или равную заданному значению, и рисует график

зависимость величины объема (или процент от полного объема) от значения дозы (рис. 4.3.2).

#### 4.4. Движение органов

Во время облучения, опухоли, расположенные в грудной клетке, значительно смещаются из-за дыхания пациента. Для компенсации этого движения были разработаны несколько методик.

**Контроль дыхания** — это метод, при котором излучение подводится в определенный момент дыхательного цикла пациента. Так называемый «гейтинг» основан на предположении, что локализации опухоли легкого постоянна в определенной фазе дыхания пациента. На самом деле, пациенты дышат по-разному на протяжении сеанса, особенно если они нервничают или засыпают. Такие изменения в структуре дыхания могут приводить к ошибкам в подведении дозы излучения.

**Задержка дыхания** включает в себя полный вдох, а затем задержку в течении нескольких секунд. Облучение проводится на задержке дыхания, и выключается непосредственно перед тем, как пациент снова начинает дышать нормально. Метод предполагает, что опухоль будет находиться в определенном месте, когда пациент вдыхает. Это не всегда достижимо и зависит от глубины дыхания пациента. Задержка дыхания также может быть очень трудной для пациентов с определенными заболеваниями легких.

Использование специальных **фиксирующих рамок** позволяет врачам уменьшить перемещение диафрагмы и грудной полости. Хотя фиксирующие рамки и ограничивают движение опухоли в грудной клетке, они не устраняют

его полностью. Эта методика также может быть неудобной для пациентов, у которых есть проблемы с дыханием.

Методы контроля движений позволяют врачам применять **стереотаксическую лучевую терапию тела (SBRT)**. При этом всего за три-пять сеансов удастся подвести гораздо более высокие дозы облучения. Данный метод намного эффективнее, чем традиционная лучевая терапия. Однако применение SBRT позволило врачам уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани, но не решило эту проблему полностью. Ведь приходится учитывать погрешности контроля, задержки дыхания и использования рамок.



## Глава 5.

# Виды лучевой терапии

Методы лучевой терапии делятся на *наружные* и *внутренние* в зависимости от способа подведения ионизирующего излучения к облучаемому очагу. Сочетание методов называют сочетанной лучевой терапией.

*Наружные методы облучения* — методы, при которых источник излучения находится вне организма. К наружным методам относятся методы дистанционного облучения на различных установках с использованием разного расстояния от источника излучения до облучаемого очага.

К наружным методам облучения относятся:

- дистанционная  $\gamma$ -терапия;
- дистанционная, или глубокая, рентгенотерапия;
- терапия тормозным излучением высокой энергии;
- терапия быстрыми электронами;
- протонная терапия, нейтронная и терапия другими ускоренными частицами;
- аппликационный метод облучения;
- близкофокусная рентгенотерапия (при лечении злокачественных опухолей кожи).

*Дистанционная лучевая терапия* может проводиться в статическом и подвижном режимах. При статическом облучении источник излучения неподвижен по отношению к больному. К подвижным методам облучения относятся ротационно-маятниковое или секторное тангенциальное, ротационно-конвергентное и ротационное облучение с управляемой скоростью. Облучение может осуществляться

через одно поле или быть многопольным — через два, три и более полей. При этом возможны варианты встречных или перекрестных полей и др. Облучение может проводиться открытым пучком или с использованием различных формирующих устройств — защитных блоков, клиновидных и выравнивающих фильтров, решетчатой диафрагмы.

При аппликационном методе облучения, например, в офтальмологической практике, аппликаторы, содержащие радионуклиды, прикладывают к патологическому очагу.

Близкофокусную рентгенотерапию применяют для лечения злокачественных опухолей кожи, при этом расстояние от выносного анода до опухоли составляет несколько сантиметров.

*Внутренние методы облучения* — методы, при которых источники излучения вводят в ткани или в полости организма, а также применяют в виде радиофармацевтического препарата, введенного внутрь пациента.

К внутренним методам облучения относятся:

- внутриполостное облучение;
- внутритканевое облучение;
- системная радионуклидная терапия.

При проведении брахитерапии источники излучения с помощью специальных устройств вводятся в полые органы методом последовательного введения эндостата и источников излучения (облучение по принципу *afterloading*). Для осуществления лучевой терапии опухолей разных локализаций существуют различные эндостаты: метрокоल्पостаты, метростаты, кольпостаты, проктостаты, стомататы, эзофагостаты, бронхостаты, цитостаты. В эндостаты поступают закрытые источники излучения, радионуклиды, заключенные в оболочку-фильтр, в большинстве случаев имеющие форму цилиндров, игл, коротких стерженьков или шариков.

При радиохирургическом лечении установками Гамма-нож, Кибер-нож осуществляют прицельное облучение малых мишеней с помощью специальных стереотаксических устройств с использованием точных оптических направляющих систем для трехмерной (three-dimensional — 3D) радиотерапии множественными источниками.

*При системной радионуклидной терапии* используют радиофармацевтические препараты (РФП), вводимые пациенту внутрь, соединения, тропные к определенной ткани. Например, путем введения радионуклида йода проводят лечение злокачественных опухолей щитовидной железы и метастазов, при введении остеотропных препаратов — лечение метастазов в кости.

Различают *радикальную, паллиативную и симптоматическую* цели лучевой терапии. *Радикальную лучевую терапию* проводят с целью излечения больного с применением радикальных доз и объемов облучения первичной опухоли и зон лимфогенного метастазирования.

*Паллиативное лечение*, направленное на продление жизни больного путем уменьшения размеров опухоли и метастазов, выполняют меньшими, чем при радикальной лучевой терапии, дозами и объемами облучения. В процессе проведения паллиативной лучевой терапии у части больных при выраженном положительном эффекте возможно изменение цели с увеличением суммарных доз и объемов облучения до радикальных.

*Симптоматическую лучевую терапию* проводят с целью снятия каких-либо тягостных симптомов, связанных с развитием опухоли (болевого синдром, признаки сдавления сосудов или органов и др.), для улучшения качества жизни. Объемы облучения и суммарные дозы зависят от эффекта лечения.

Лучевую терапию проводят с различным распределением дозы облучения во времени. В настоящее время применяют:

- однократное облучение;
- фракционированное, или дробное, облучение;
- непрерывное облучение.

Примером однократного облучения служит протонная гипофизэктомия, когда лучевую терапию выполняют за один сеанс. Непрерывное облучение происходит при внутритканевом, внутримолочном и аппликационном методах терапии.

Фракционированное облучение является основным методом подведения дозы при дистанционной терапии. Облучение проводят отдельными порциями, или фракциями. Применяют различные схемы фракционирования дозы:

- обычное (классическое) мелкое фракционирование — 1.8–2.0 Гр в день 5 раз в неделю; СОД (суммарная очаговая доза) — 45–60 Гр в зависимости от гистологического вида опухоли и других факторов;

- среднее фракционирование — 4.0–5.0 Гр в день 3 раза в неделю;

- крупное фракционирование — 8.0–12.0 Гр в день 1–2 раза в неделю;

- интенсивно-концентрированное облучение — 4.0–5.0 Гр ежедневно в течение 5 дней, например, в качестве предоперационного облучения;

- ускоренное фракционирование — облучение 2–3 раза в сутки обычными фракциями с уменьшением суммарной дозы за весь курс лечения;

- гиперфракционирование, или мультифракционирование — дробление суточной дозы на 2–3 фракции с уменьшением дозы за фракцию до 1.0–1.5 Гр с интервалом 4–6 ч, при этом продолжительность курса может не измениться, но суммарная доза, как правило, повышается;

- динамическое фракционирование — облучение с различными схемами фракционирования на отдельных этапах лечения;
- сплит-курсы — режим облучения с длительным перерывом на 2–4 нед в середине курса или после достижения определенной дозы;
- низкодозный вариант фотонного тотального облучения тела — от 0.1–0.2 до 1–2 Гр суммарно;
- высокодозный вариант фотонного тотального облучения тела от 1–2 до 7–8 Гр суммарно;
- низкодозный вариант фотонного субтотального облучения тела от 1–1.5 до 5–6 Гр суммарно;
- высокодозный вариант фотонного субтотального облучения тела от 1–3 до 18–20 Гр суммарно;
- электронное тотальное или субтотальное облучение кожи в различных режимах при ее опухолевом поражении.

Величина дозы за фракцию имеет большее значение, чем общее время курса лечения. Крупные фракции более эффективны, чем мелкие. Укрупнение фракций при уменьшении их числа требует уменьшения суммарной дозы, если не изменяется общее время курса.

При проведении самостоятельной лучевой терапии или в плане комбинированного лечения используют изоэффективные дозы при плоскоклеточном и аденогенном раке легкого, пищевода, прямой кишки, желудка, гинекологических опухолях, саркомах мягких тканей. Динамическое фракционирование существенно повысило эффективность облучения за счет увеличения СОД без усиления лучевых реакций нормальных тканей.

Величину интервала при сплит-курсе рекомендуется сокращать и до 10–14 дней, так как репопуляция выживших клоновых клеток появляется в начале третьей недели. Тем не менее при расщепленном курсе улучшается переноси-

мость лечения, особенно в случаях, когда острые лучевые реакции препятствуют проведению непрерывного курса. Исследования показывают, что выживающие клоногенные клетки развивают настолько высокие темпы репопуляции, что для компенсации каждый дополнительный день перерыва требует прибавки примерно 0.6 Гр.

## Глава 6.

# Методы, используемые в дозиметрическом планировании лучевой терапии

### 6.1. Статические пучки

При изоцентрической технике изоцентр аппарата помещается на определенной глубине внутри пациента, а пучки направляются на него с разных направлений. РИО (*SAD*) поддерживается постоянным, а РИП (*SSD*) меняется в зависимости от направления. Имеет место следующее соотношение:

$$SSD = SAD - d, (6.1.1)$$

где  $d$  — глубина изоцентра.

Главное преимущество метода — легкость, с которой многопольное облучение реализуется за один день. Ее надежность основывается на точности аппаратного изоцентризма, а не на кожных метках, которые в большинстве случаев не являются надежными точками.

### 6.2. Ротационное облучение

Ротационное облучение является одним из вариантов изоцентрической техники. При ротационной терапии пучок

вращается непрерывно вокруг пациента, или пучок неподвижен, а вращается пациент.

Ротационное облучение наиболее подходит для небольших, глубоко расположенных опухолей. Если опухоль ограничена зоной, простирающейся не далее, чем на полпути от центра контура поперечного сечения, ротационное облучение может быть наилучшим выбором.

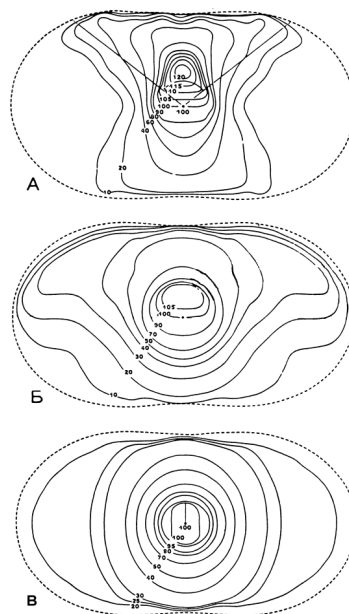
Ротация не рекомендуется, если:

- облучаемый объем слишком велик;
- внешняя поверхность сильно отличается от цилиндрической;
- опухоль слишком далека от центра сечения;
- требуется сложная блокировка.

Расчеты для ротационной терапии могут выполняться так же, как и для статических изоцентрических пучков. Необходимо только расставить разумное число пучков по контуру пациента через фиксированный угловой интервал. Мощность дозы в изоцентре равна

$$\dot{D}_{\text{iso}} = \dot{D}_{\text{ref}} \bar{T},$$

где  $\dot{D}_{\text{ref}}$  — референсная мощность дозы в зависимости от выбора  $\bar{T}$ ;  $\bar{T}$  может быть средним  $TAR$  или  $TMR$  (усреднение по всем глубинам для выбранных углов).



**Рис.6.2.1. Изодозовые распределения при ротационной терапии с разными углами ротации для 4 МВ пучка и размера поля  $7 \times 12 \text{ см}^2$  в изоцентре:**  
 А) угол ротации  $100^\circ$ ;  
 Б) угол ротации  $180^\circ$ ;  
 В) полная ротация  $360^\circ$



В случае использования  $\overline{TARD_{ref}}$  — мощность дозы в свободном пространстве для данного размера поля в изоцентре, а в случае  $\overline{TMR D_{ref}}$  есть  $D_{max}$  для данного поля на РИО.

При использовании TMR получаем выражение

$$\dot{D}_{iso} = \dot{D}_0 S_c S_p \overline{TMR}, \quad (6.2.1)$$

где  $D_0$  есть  $D_{max}$  для поля  $10 \times 10 \text{ см}^2$  на РИО.

В случае ЛУЭ  $\dot{D}_0$  является мощностью мониторинговых единиц (МЕ или англ. MU). Обычно регулировкой добиваются, чтобы в изоцентре на глубине  $D_{max}$  для поля  $10 \times 10 \text{ см}^2$

$$1 \text{ ME} = 1 \text{ cГр.}$$

Расчет ИК для ротационной терапии выполняется на компьютере по специальным программам. На рис.6.2.1 показано три примера ИК: А) 100-градусная дуговая (arc) ротация (или секторное облучение); Б) 180-градусная дуговая ротация; В) полная 360-градусная ротация.

В то время как  $D_{max}$  для 360-градусной ротации находится в изоцентре, для частичной дуговой ротации  $D_{max}$  смещается вперед к облучаемому сектору. Это иллюстрирует важный принцип: в случае дуговой терапии или когда косые поля направляются через одну сторону пациента, они должны быть нацелены на некоторое расстояние за область опухоли. Эта особенность иногда называется «за точку» (past pointing) и зависит от величины дуги.

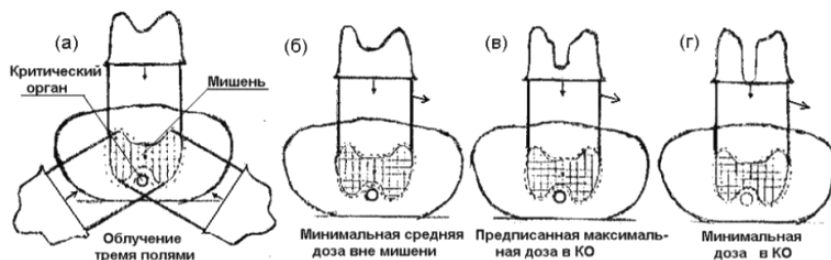
### 6.3. Поперечная модуляция интенсивности пучков (IMRT)

Сразу после внедрения в практику лечения трехмерной конформной лучевой терапии сообщество медицинских физиков и радиационных онкологов начало искать пути,

позволяющие создавать конформные с мишенью дозовые распределения при одновременном ограничении облучения критических структур. Для этого было необходимо позволить флюенсу изменяться во время сеанса облучения. Характер и глубина этих изменений определяется с помощью сложных математических алгоритмов.

Использование модуляции флюенса не удаляет пучок из критических структур при таком подходе, а ограничивает дозу в структуре, создаваемую этим пучком (рис.6.3.1). Образующиеся при этом в опухоли холодные области компенсируются увеличением флюенса в других пучках. Такая дополнительная модуляция флюенса привела к термину «лучевая терапия с модуляцией интенсивности» (ЛТМИ, англ. IMRT). Этот термин является не совсем корректным, так как на самом деле проводится модуляция поперечного распределения флюенса, а не интенсивности. Однако исторически наибольшее распространение получила именно такая терминология, и мы будем, в основном, ее придерживаться.

Преимущество ЛТМИ состоит в том, что может облучаться мишень любой формы. В частности, метод хорошо



**Рис. 6.3.1. Модуляция распределения флюенса в пучках при облучении сложной мишени (штрихованная область) и критического органа (круг) для разных оптимизационных критериях:**  
**а) фиксированные пучки; б), в), г) дуговая ЛТМИ**

себя зарекомендовал при облучении мишеней, имеющих впадины и вогнутости, что связано с возможностью обеспечения высокого градиента дозы для защиты расположенных рядом с мишенью органов риска. Поглощенная доза может снижаться на десятки процентов на расстоянии в несколько миллиметров. По этой причине требования к точности размещения пациентов на лечебных столах очень высокие и жесткие.

Использование ЛТМИ требует «регулируемости» флюенсов в пределах ограничений, накладываемых технологиями «передачи» доз. В настоящее время разработано несколько технологий передачи дозы в ЛТМИ.

Впервые именно ЛТМИ позволила «обернуть» изодозовые распределения вокруг мишенных объемов, обходя селективно критические структуры. Радиационные онкологи и медицинские физики получили возможность формулировать свои предписания, основанные на дозах и геометрии мишени и критических органов, а не на геометрии передачи дозы. Конечно, энергия пучка и направления облучения продолжают оказывать влияние на результирующее дозовое распределение, но оно теперь перестало быть определяющим.

Методы получения пучков с модулированной интенсивностью. При трехмерном планировании облучения задача создания желательного дозового распределения во всем облучаемом объеме распадается на подзадачи формирования требуемых дозовых распределений в отдельных 2М (двухмерных) срезах (сечениях) (*англ. slide*) этого объема.

Методы создания пучков с 1М модуляцией интенсивности разделяются на шесть основных классов, внутри которых имеются свои подклассы (табл. 3).

**Таблица 3**

**Методы создания пучков с одномерной модуляцией флюенса  
(интенсивности) в поперечном направлении  
к полю облучения**

Метод	Преимущества	Недостатки
<b>Класс I.</b> 1.Индивиду- аль-ные 2-мерные ком- пенсаторы	Все плоскости облуча- ются одновременно; не требуется электро- механического перемещения	Требует много времени
<b>Класс II.</b> 2.Динамическая коллимация	Постоянная интен- сивность излучения; однонаправленное движение шторок/ лепестков; непрерыв- ность пучка	Учет полутени, рассе- яния, утечки; необ- ходимость решения оптимизационной за- дачи по минимизации времени облучения и определения скоро- сти лепестков
3.Дуговая ЛТМИ	Меньшее время, чем при динамическом движении лепестков; при широком поле меньшая погрешность от наклонного падения	Иногда требуется многократные рота- ции гантри
<b>Класс III.</b> 4. МЛК — «leaf-sweep»	Интуитивная связь позиций лепестков с профилем интенсивности	Необходимость в повторных включе- ниях и выключениях источника фотонов, что уменьшает эффек- тивность
5.МЛК — «close-in»		Такие же, как и в «leaf-sweep»

Метод	Преимущества	Недостатки
<b>Класс IV.</b> 6. Томотерапия (вариант М. Карола)	Дополнительное устройство ускорителя; надежность электропневматического контроля; непрерывное вращение гантри	Ограниченное пространственное разрешение
7. Томотерапия (вариант Т. Маки и др.)	Облучение по аналогии со спиральным КТ, поэтому нет горячих пятен; непрерывное вращение гантри	Сложное планирование облучения
<b>Класс V.</b> 8. Сканирование блока ослабляющего излучение	Простая конструкция	Каждая поперечная плоскость должна получить одинаковую модуляцию; невозможность генерировать некоторые профили
9. Сканирование узкого блока с разной скоростью	Легкость создания	Очень маленькая эффективность
<b>Класс VI.</b> 10. Сканирующий пучок фотонов	При комбинировании с методом № 2 может уменьшить время облучения	Большая ширина сканирующего пучка

### 6.3 Дуговая терапия с модулированием интенсивности

Существует техника генерации пучка с модулированной интенсивностью (флюенса), в которой комбинируются некоторые характерные черты томотерапии и динамический МЛК. Для ее реализации ускоритель программируется на

проведение дугового облучения, а МЛК программируется на динамическое создание последовательности полей разной формы. Пучок все время включен. Гантри производит множество дуговых траверз (например, 20) и через каждые 5° дуги изменяется (если это необходимо) положение лепестков.

## **6.4. Лучевая терапия с визуальным контролем (IGRT)**

Применение контрольных изображений является новой концепцией в лучевой терапии, связанной с проверкой правильности позиционирования пациента, определения локализации мишени и центрации внешнего пучка излучения. Несмотря на большое разнообразие способов, и методов исследования, все они имеют общую черту — при каждой процедуре визуализации пациент получает определенную дозу облучения. При использовании в медицине всех видов ионизирующих излучений получаемую пациентом дозу следует тщательно контролировать. Принцип выбора доз, используемый в диагностике, сокращенно называется ALARA (as low as reasonably achievable), т.е. доза должна быть настолько низкой, насколько это разумно достижимо. В отличие от общей ситуации в рентгенодиагностике и интервенционной радиологии, проведение лучевой терапии с применением контрольных изображений добавляет дозу от визуализации к уже высокому уровню терапевтического облучения. По этой причине контроль дозы во время лучевой терапии является более сложной проблемой, чем такой же контроль во время рутинной диагностики.

В лучевой терапии с применением контрольных изображений (ЛТКИ или IGRT) используются разнообразные методы визуализации, различающиеся по типу и сложности: от портальной визуализации и рентгеноскопии до

мегавольтной КТ в конусном пучке, и от получения одного изображения для укладки до слежения за опухолью во время сеанса облучения. Общая доза, подведенная больному, может включать дозу, полученную пациентом при многосрезовом КТсканировании для планирования облучения, дозу от рентгеноскопии, проведенной до лечения для анализа движения опухоли, и дозу от серии контрольных изображений (КИ), полученных для определения положения мишени внутри и между фракциями во время курса лучевого лечения.

## Глава 7.

# Способы получения изображений и дозы

Хотя оборудование и способы визуализации, используемые для ЛТКИ, значительно различаются как с точки зрения конкретной геометрии аппарата, так и по особенностям распределения дозы, доза облучения пациента определяется, прежде всего, требуемым качеством изображения, характеристиками ослабления фотонов в анатомических структурах и рабочим циклом визуализации, а не параметрами оборудования. Поэтому для каждого сценария лечения доза облучения пациента будет приблизительно одинаковой, независимо от применяемого оборудования. Это позволяет сделать определенные обобщения данных, полученных для некоторых способов проведения ЛТКИ.

**Портальные изображения.** Техника портальной визуализации развивалась от применения в качестве детектора изображения рентгеновских пленок, затем приемников экран/камера и жидких ионизационных камер до плоских твердотельных детекторных панелей. Приемники в виде плоских панелей твердотельных детекторов считаются современным стандартом для портальных изображений.

**Рентгенография.** Диагностические рентгеновские изображения имеют лучший контраст при более короткой экспозиции по сравнению с портальной визуализацией, поэтому эти методики быстро приняли для контроля укладок больных и слежения во время облучения. Обычно применяют



либо две рентгеновские трубки и две детекторные панели, установленные постоянно на потолке и на полу в аппаратном помещении, либо такая система устанавливается на гантри ЛУЭ и вращается вокруг пациента.

**Система CyberKnife.** Аппарат CyberKnife фирмы Accuray является роботизированной системой, применяющей КИ при проведении стереотаксического и радиохирургического облучения. Встроенная (интегрированная) система визуализации определяет положение облучаемой области, основываясь на анатомических ориентирах или на положении искусственно внедренных маркеров, и по ним направляет систему центрации ЛУЭ на область облучения при помощи контрольного устройства control loop. Аппарат способен проводить повторные КИ во время облучения.

Система CyberKnife содержит два рентгеновских источника, смонтированных на потолке, и две панели детекторов из аморфного кремния, установленных на уровне пола, для получения ортогональных изображений тела пациента. Для абдоминальной и тазовой области вес тела больного существенно влияет на требования к технике получения хорошего изображения. Технология Synchrony является специальной функцией аппарата CyberKnife, которая позволяет следить за положением торакальной и абдоминальной областей при дыхании. При этом применяют укороченные экспозиции для уменьшения размытости изображения из-за артефактов движения.

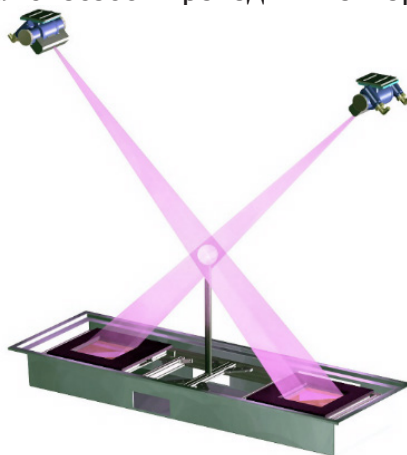


Рис.7.1. Система визуализации CyberKnife

**Киловольтная система визуализации, укрепленная на гантри.** Сразу две фирмы — Elekta и Varian Medical Systems — создали, разработали и внедрили бортовые (gantry-mounted) кВ-системы — это Synergy XVI и On-Board Imager (OBI), которые можно использовать в режимах рентгенографии, рентгеноскопии и КонКТ.

**4D КТ с синхронизацией по дыханию.** Современная техника планирования ЛТ должна учитывать движение органов, как во время получения КТ изображений, так и при лечении. Наиболее сложной причиной, вызывающей движение органов, является дыхание, достаточно быстрое, чтобы создать артефакты даже при быстром сканировании. Более того, движение следует учитывать до начала курса облучения, чтобы установить соответствующие границы или параметры для реализации метода компенсации движения. Данные проблемы удалось решить благодаря разработке метода КТ с использованием техники слежения за респираторными движениями (Respiration correlated CT), называемого 4D КТ.

Во время 4D КТ получают эквивалент нескольких очень быстрых КТ-сканирований в течение одного дыхательного цикла, однако фактически происходит получение очень медленного КТ с большим количеством избыточной информации, полезная часть которой привязана к конкретным моментам периода дыхания. После завершения сканирования, синхронизированные по времени данные сортируют на временные группы (бины), чтобы реконструировать временную последовательность 3D-изображений, каждое из которых отражает короткий интервал дыхательного цикла.

Существует два основных используемых метода. В первом случае производят непрерывное спиральное сканирование и сортируют синограммы в соответствии с физиологическими сигналами или временными отметками.

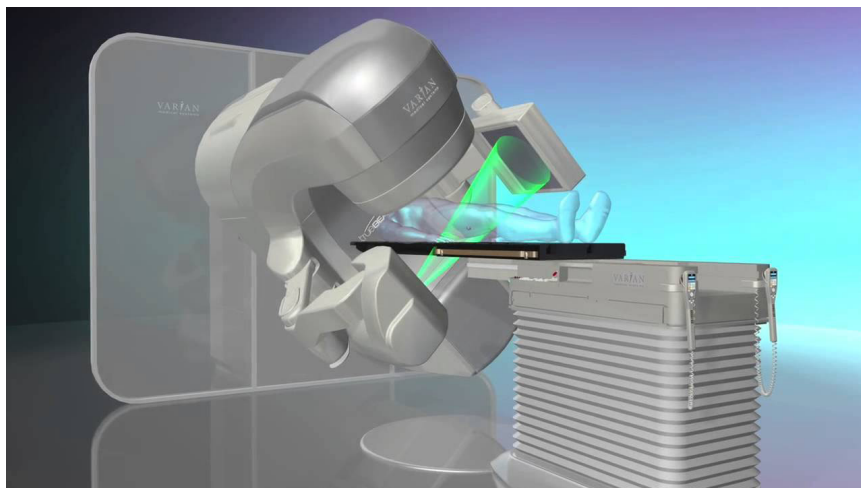
В другом методе проводят аксиальное сканирование методом кинотехники, т.е. получают множество изображений в виде одной группы срезов, не двигая стол. При этом отмечают время регистрации реконструированных срезов, чтобы скоррелировать их по фазе дыхания. Затем меняют положение стола и получают следующий набор изображений. В обоих случаях получают эквивалент многих КТ срезов, в результате чего получаемая доза будет больше, чем при одиночном традиционном сканировании.

**КТ на рельсах.** В системе Primatom (Siemens Oncology Care Systems Group) обычный КТ сканер, находящийся в помещении аппаратной, располагают соосно с гантри ускорителя, или на оси, перпендикулярной оси гантри. Один и тот же стол служит и для сканирования и для облучения. Сначала стол поворачивают для центрации больного на сканере и предварительного сканирования. КТ сканер установлен на рельсах так, что он передвигается в продольном направлении тела пациента, что удобнее, чем передвигать стол. Этот вид КТ используется для определения конфигурации мишени во время лечения. Затем стол разворачивают обратно на одну линию с гантри для облучения.

**КТ в киловольтном коническом пучке.** Альтернативный метод представляет собой накопление КТ-изображений при модификации традиционной конструкции гантри ускорителя. Для этого используется система получения портальных изображений или усовершенствованный детектор для МВ-конического пучка. Системы кВ-конКТ производятся компаниями Electa (XVI) и Varian (On-board Imager). В обоих случаях применяют диагностический источник рентгеновского излучения и плоский детектор, закрепленные на противоположных от пациента сторонах перпендикулярно пучку ускорителя.

**КТ в мегавольтном пучке.** Другая опция получения КТ-изображений on-line — это применение в качестве источника излучения мегавольтного пучка ЛУЭ, а не добавление рентгеновской трубки. Система собирает полные 3D-изображения приблизительно за 38 с при сканировании в веерном пучке 6 МВ. Диапазон доз 14–28 мГр при разрешающей способности 3,5 мм. Данная система используется для укладки и повторной укладки пациентов и слежения в режиме реального времени во время стереотаксической радиохирургии. Система сконструирована на КТ-гантри и может функционировать как в режиме терапии, так и для получения изображений. Для МВ-КТ используется 738 ксеноновых детекторов, что дает около 20% по эффективности при МВ-энергиях.

**Рентгеноскопия.** Рентгеноскопия является наиболее распространенным методом визуализации, применяемым в интервенционной радиологии. Ее применение в ЛТ за-



**Рис.7.2. Реализация КонКТ в медицинском линейном ускорителе компании Varian**

ключается в основном в контроле хирургического введения радиоактивных гранул при брахитерапии, но также она широко применяется для контроля движения органов до и во время дистанционного облучения.

**Рентгеноскопия на аппарате с С-образным штативом.** Рентгеноскопия требует непрерывного (или почти непрерывного) и продолжительного включения рентгеновского пучка для того, чтобы отследить изменение анатомии в реальном времени. Типичные аппараты для рентгеноскопии — это аппараты с дугообразным штативом (C-arm fluoroscopy) и усилителем изображения (УРИ) с возможностью автоматической установки параметров (кВ и мА) для получения изображения приемлемого качества. Автоматическая установка параметров компенсирует общее ослабление излучения в теле пациента для поддержания адекватного отношения сигнал/шум на УРИ, и поэтому изменяется в широких пределах для разных областей тела и разного веса пациента. Более того, различные аппараты могут иметь разные уровни чувствительности, и функционирование каждой системы зависит от контроля качества, калибровки и др. В результате получается широкий спектр уровней дозы для каждого исследования.

**Системы OBI (Varian) и Synergy XVI (Elekta).** Аппараты Varian OBI и Elekta XVI конКТ могут функционировать в режиме рентгеноскопии.

**Специализированная система рентгеноскопии в помещении аппарата.** Метод dual-view fluoroscopy («рентгеноскопия с двумя видами») для наблюдения за опухолью во время проведения ЛТ был разработан в Hokkaido University School of Medicine. Система визуализации состоит из четырех диагностических рентгеновских источников и четырех УРИ, расположенных вокруг изоцентра. Во время каждой фракции облучения для определения локализации

и постоянного слежения за рентгеноконтрастными маркерами, имплантированными в область облучения, применяются две из четырех систем визуализации. Данные от двух детекторов объединяют, чтобы получить точные 3D траектории движения облучаемой области. Можно выбрать такую пару из системы, чтобы избежать пересечения поля видимости с гантри и ЛУЭ.

## Глава 8.

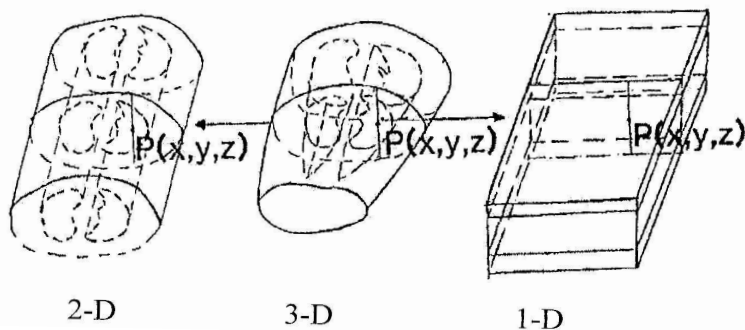
# Особенности дозиметрического планирования в объеме

Наиболее существенной аппроксимацией двухмерного дозиметрического планирования является допущение, что поперечное сечение одинаково вдоль всего тела пациента.

В то же время реально поперечные сечения в плоскостях, лежащих на некотором удалении от центральной оси пучка, могут сильно отличаться. В этих же плоскостях могут находиться критические органы и чувствительные структуры, поэтому возникает необходимость аккуратного расчета дозовых распределений и в этих плоскостях. В связи с этим было разработано так называемое многоплоскостное или 2.5-мерное дозиметрическое планирование.

В этом методе планирования данные по анатомии пациента передаются в систему планирования от компьютерного томографа для нескольких поперечных сечений. Внутренние границы анатомических структур оконтуриваются вручную. При расчете дозы в конкретном сечении считается, что остальные поперечные сечения такие же, как и рассматриваемое. Поправочные факторы на наличие негомогенностей определяются в одномерном приближении.

Наиболее значимое отличие 3-МДП от 2-МДП состоит в его объемности. Мишень в облучаемой области задается трехмерной. При изучении данных о пациенте целью явля-



**Рис.8.1. Сравнение задания негетогенностей в одномерной (1D), двумерной (2D) и трехмерной (3D) геометриях**

ется получение объемной, а не плоскостной информации. Геометрия пучков и регистрирующих портов основывается на облучении трехмерного объема. Алгоритмы расчета дозы учитывают дивергенцию пучка во всех направлениях. Учет неоднородностей может включать геометрию негетогенностей по всем направлениям (рис.8.1).

Данные о пучке в 2-МДП обычно состоят из центрально-осевых дозовых распределений и внеосевых профилей для набора полей. В случае 3-МДП кроме этих данных требуются значения дозовых ядер (см. далее), спектр флюенса фотонов, а в некоторых случаях и геометрия головки ускорителя.

## 8.1. Классификация алгоритмов расчета доз

Алгоритмы расчета дозы делятся на два класса: алгоритмы, основанные на использовании экспериментальных данных («алгоритмы данных»); алгоритмы, основанные на использовании математических моделей («модельные алгоритмы»). На практике не применяются как «чистые» алгоритмы данных, так и «чистые» модельные алгоритмы.



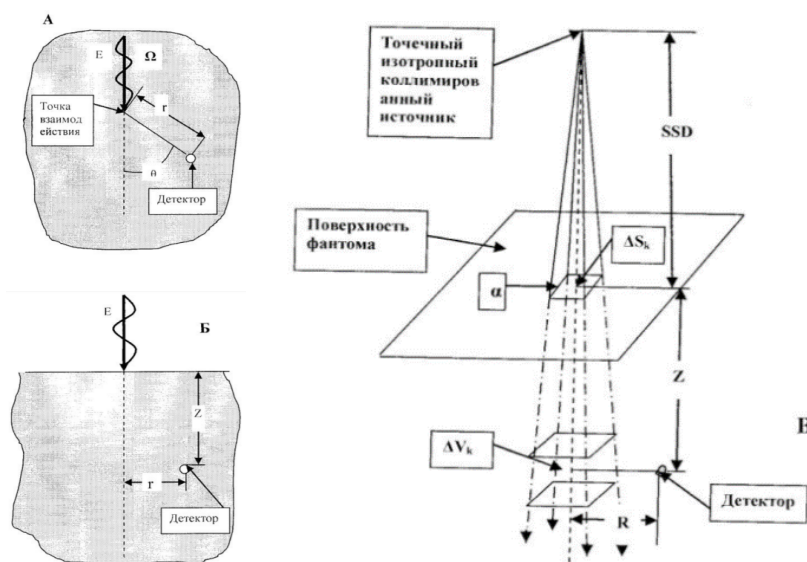
В алгоритмах данных в память компьютера заносятся значения доз в каждой точке трехмерной сетки, промежуточные значения получают через интерполяцию. Такие алгоритмы требуют громадного объема экспериментального измерения доз. Когда условия облучения отличаются от геометрии измерений, в эти алгоритмы вводится механизм поправочных факторов, учитывающих такие эффекты, как косое падение излучения, изменение РИП, наличие негомогенностей и т.д.

Чисто модельные алгоритмы опираются только на фундаментальные принципы, начиная от моделирования процесса торможения электронов в мишени ускорителя и кончая моделированием поглощения энергии излучения в теле пациента. Принципиально это стало в настоящее время возможным, с использованием метода случайных испытаний, называемого методом Монте-Карло. Однако для упрощения и убыстрения трехмерных расчетов разработан ряд полуэмпирических моделей, в которые входят параметры, определяемые или уточняемые на основе экспериментальных данных.

Существует три основных модели: модель «дифференциального тонкого луча»; модель «тонкого луча»; модель «конечного тонкого луча». Зная распределения поглощенной энергии, создаваемые в среде элементарными источниками, можно с помощью суперпозиции получить дозовое распределение для конкретного источника. Эти распределения поглощенной энергии от элементарных источников часто называют *ядрами*.

**Геометрия элементарных источников и их дозовые ядра.** Геометрии элементарных источников, используемых в современных модельных алгоритмах, представлена на рис. 8.1.1.

*Дифференциальный тонкий луч (ДТЛ).* Ядро ДТЛ определяется в бесконечной гомогенной среде (вода). Пусть фотон



**Рис.8.1.1.Геометрии трех элементарных источников:**  
 А) дифференциальный тонкий луч; Б) тонкий луч;  
 В) конечный тонкий луч

с энергией  $E$  и направлением движения  $W$  испытывает первое взаимодействие со средой вблизи точки  $r$ . Тогда ядро дифференциального тонкого луча определяется как доля от энергии фотона, поглощаемая в единице объема вблизи произвольной точки  $r$ . В бесконечной однородной среде в силу азимутальной симметрии это ядро зависит от энергии фотона  $E$ , расстояния между точкой взаимодействия и точкой расчета  $r$  и полярного угла  $\zeta$ , измеряемого от направления движения фотона (рис.8.1.1, А).

**Тонкий луч (ТЛ).** Ядро тонкого луча определяется в геометрии полубесконечной среды (рис.8.1.1, Б). Ядро тонкого луча по аналогии с ядром дифференциального тонкого луча определяется как доля от энергии фотонов тонкого луча,

поглощаемая в единице объема среды вблизи произвольной точки  $r$ .

Пусть бесконечно тонкий пучок фотонов с энергией  $E$  нормально падает на границу среды. В отличие от модели дифференциального тонкого луча в этой модели первичное взаимодействие со средой фотоны будут испытывать вдоль всего направления движения. Но вероятность испытать первое взаимодействие на единице пути на глубине  $z$  будет уменьшаться по экспоненциальному закону:

$$W(z) = \mu e^{-\mu z}, \quad (8.1.1)$$

где  $\mu$  — линейный коэффициент ослабления фотонов.

*Конечный тонкий луч (КТЛ).* Под понятием «конечный тонкий луч» понимается расходящийся из точки изотропно пучок фотонов с квадратным поперечным сечением небольших размеров (обычно  $1.0 \times 1.0$  или  $0.5 \times 0.5$  см<sup>2</sup>) и энергией  $E$  (рис. 8.1.1, В).

Так как пучок расходящийся, то создаваемое им в среде дозовое распределение зависит от расстояния до поверхности фантома (или пациента), площади поперечного сечения пучка и расстояний точки расчета от поверхности фантома и от оси КТЛ. Ядро КТЛ определяется как доля от испускаемой источником в пределах телесного угла КТЛ энергии фотонов, которая поглощается в единице объема вблизи произвольной точки  $r$ .

## 8.2. Основные приближения модельных алгоритмов

Модельные алгоритмы основываются на использовании понятий ядер элементарных источников, описывающих распределение поглощенной энергии в единице объема среды. Для воды это распределение совпадает с дозовым

распределением, поэтому для краткости будем в этом случае называть их дозовыми ядрами. Отметим следующие упрощающие расчет допущения, которые принимаются в модельных методах расчета относительно дозовых ядер:

1. В первую очередь постулируется пространственная инвариантность дозовых ядер. Однако вблизи границы тела пациента это не выполняется.

2. Принимается, что дозовые ядра не зависят от направления падения излучения на фантом или пациента. Считается, что излучение падает нормально на поверхность, тогда как на самом деле пучки являются расходящимися.

3. Для убыстрения расчетов обычно используются ядра, усредненные по спектру падающего излучения. В то же время энергетический спектр не одинаков на разных расстояниях от оси пучка и на разных глубинах в фантоме.

4. Практически во всех коммерческих системах планирования не учитывается зависимость дозовых ядер от атомного номера среды и используются данные для воды.

Эти приближения, естественно, сказываются на точности расчета доз с помощью модельных алгоритмов. Для уменьшения возникающей погрешности в алгоритмы вводятся различные поправочные факторы, которые часто основаны на использовании экспериментальных данных.

## Глава 9.

# Дозиметрические параметры оценки планов облучения

Использование высоких разовых доз приводит к уменьшению терапевтического интервала между опухолевыми и нормальными тканями. В связи с этим, при стереотаксической радиохирургии предъявляются повышенные требования к конформности подведения дозы и снижению нагрузки на здоровые ткани. Медицинские физики разработали большое количество клинических и физических методик, позволяющих добиться максимального геометрического совпадения объёма, получающего предписанную изодозу, и объёма опухоли, очерченному на изображениях магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ).

**Индекс конформности RTOG** был предложен в 1993 году и равен отношению объёма тканей, получающих предписанную изодозу (PIV), к объёму опухоли (TV) (рис.9.1):

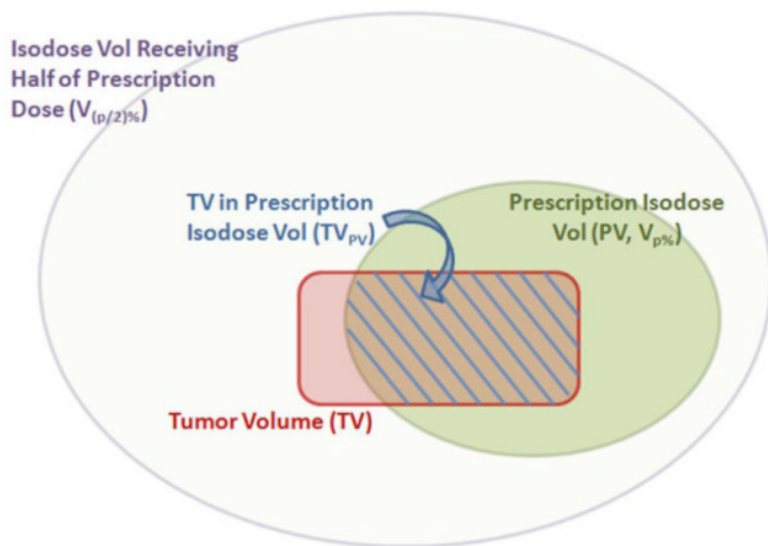
$$CI_{RTOG} = \frac{PIV}{TV} \quad (9.1)$$

Если  $CI_{RTOG} > 1$ , то предписанная изодоза включает больше здоровых тканей, чем объём самой опухоли. Если же  $CI_{RTOG} < 1$ , то это свидетельствует о недостаточном облучении TV. В соответствии со стандартами RTOG план лечения является приемлемым, если  $CI_{RTOG}$  находится в пределах от 1 до 2. Индекс кон-

формности между 2 и 2,5, а также 0,9 и 1 считается ещё допустимым, однако CI RTOG меньше 0,9 и больше, чем 2,5, является грубым нарушением.

Однако исследователи скоро обнаружили, что это определение не принимает во внимание уровень перекрытия (пространственное взаимодействие) этих двух объемов. Например, два идентичных объема (PIV, TV), которые не пересекаются друг с другом вообще (т.е. цель полностью пропущена), дадут значение CI RTOG = 1, т.е. число, обманчиво указывающее на превосходную конформность. Стало очевидно, что индекс CI RTOG должен быть дополнен еще одним показателем.

**Покрывание (РТС)**, по определению, есть отношение объема опухоли, охватываемого предписанной изодозой (TVPIV) (рис.9.1) к TV:



**Рис.9.1. Графическое отображение дозиметрической номенклатуры**

$$PTC(\text{Percentage Target Covered}) = \frac{TV_{PIV}}{TV} \cdot 100\% \quad (9.2)$$

Как альтернатива CI(RTOG) был предложен другой параметр, позволяющий оценивать качество дозовых распределений, — модифицированный индекс конформности или, как его чаще называют, просто индекс конформности CI:

$$CI = \frac{PIV}{TV_{PIV}} \quad (9.3)$$

Его недостатком является то, что он не учитывает «недооблучённость» мишени. Например, предписанный объём, представленный сферой, радиусом 1 см, полностью лежит внутри сферы с радиусом 2 см — TV. Такая ситуация даст CI = 1, однако при этом PTC составит всего лишь 12,5%.

Также имеет место использование **индекса селективности** Selectivity Index = 1/CI. Для него рекомендовано значение >0,9.

**Индекс конформности Паддика (PCI)** является улучшенной версией CI, так как учитывает одновременно отношение TV, накрываемого PIV ( $TV_{PIV}/TV$ , случай недостаточного облучения), и отношение PIV внутри TV ( $TV_{PIV}/PIV$ , случай переоблучения здоровых тканей):

$$PCI = \frac{TV_{PIV}^2}{TV \cdot PIV} \quad (9.4)$$

PCI идеального плана — 1, однако допускается значение в интервале (0,85;1). Инвертированный индекс PCI известен как **новый индекс конформности (nCI)**

$$nCI = \frac{TV \cdot PIV}{TV_{PIV}^2} \quad (9.5)$$

Согласно этому параметру план должен обладать  $nCI > 1$ , в то время как для идеального плана необходимо выполнение условия —  $nCI < 1,18$ .

**Градиентный индекс (GI)** даёт ещё больше информации о качестве дозовых распределений. Цель СРХ состоит в том, чтобы гарантировать, что окружающие ткани получают минимальную дозу или вообще ничего не получают. Градиент дозы характеризуется расстоянием, на котором происходит уменьшение дозы от уровня предписываемой до значения, при котором не ожидаются неблагоприятные эффекты для здоровья пациентов — половина от предписываемой дозы. Идеальная ситуация, когда вся доза локализована в пределах PIV (отсутствие «проливания»). GI является независимым от объема опухоли и её формы [2]:

$$GI_{50} = \frac{V_{\left(\frac{p}{2}\right)\%}}{V_{p\%}}, \quad (9.6)$$

где  $V_{p\%}$  — объём тканей, получающий предписанную изодозу, а  $V_{(p/2)\%}$  — объём, заключенный половиной предписанной изодозы. Рекомендуемое значение —  $GI_{50} \leq 3$ .

Преимуществом использования (9.6) является то, что: 1) объёмы легко извлекаются из гистограммы доза-объём (ГДО); 2) формула позволяет справедливо сравнивать конкурирующие планы, которые могут быть предписаны на разные изодозы. Существует также аналогичный индекс  $GI_{25}$  — отношение  $V_{(p/4)\%}$  к  $V_{p\%}$ .

$$GI_{25} = \frac{V_{\left(\frac{p}{4}\right)\%}}{V_{p\%}} \quad (9.7)$$

Индекс гомогенности (HI) в литературе описывается различными формулами [9]:

$$HI = \frac{D_{5\%}}{D_{95\%}}, \quad (9.8)$$



$$HI = \frac{(D_{5\%} - D_{95\%})}{D_{pr}} \cdot 100\%, \quad (9.9)$$

где  $D_{5\%}$  — это доза, которую получает 5% опухолей,  $D_{95\%}$  — это доза, которую получает 95% опухолей,  $D_{pr}$  — предписанная изодоза.

$$HI = \frac{D_{max}}{D_{min}}, \quad (9.10)$$

где  $D_{max}$ ,  $D_{min}$  — максимальная и минимальная дозы соответственно.

$$HI = \frac{(D_{2\%} - D_{98\%})}{D_{pr}} \cdot 100\%, \quad (9.11)$$

где  $D_{2\%}$  — это доза, которую получает 2% опухолей,  $D_{98\%}$  — это доза, которую получает 98% опухолей.

$$HI = \frac{D_{max}}{D_{pr}} \cdot 100\% \quad (9.12)$$

В мировом клиническом сообществе не существует однозначного мнения по поводу уровня гомогенности.

## Глава 10.

# Радиобиологические модели

Радиобиологические модели в радиационной онкологии — это теории, предсказывающие эффект в нормальных тканях организма и в опухоли при облучении их ионизирующим излучением. Чаще всего они базируются на математических расчетах, опирающихся на событие в определенной клетке. В практике лучевой терапии они применяются для расчета дозы излучения и числа фракций в курсе лечения, чтобы подвести к опухоли дозу, достаточную для ее уничтожения, при этом сохранив жизнеспособность или физиологическую функцию нормальных тканей и органов. Также радиобиологические модели позволяют сравнивать биологический эффект облучения при различном распределении дозы во времени, т.е. при различных режимах фракционирования. В современном лучевом лечении радиобиологические модели используются для представления физических величин (например, поглощенной дозы) в виде таких клинических показателей, как биологически эффективная доза (biologically effective dose, BED), вероятность контроля над опухолью (tumor control probability, TCP) и вероятность осложнений в нормальных тканях (normal tissue complication probability, NTCP), которые используются в оптимизации планов облучения [7].

Разработка количественного анализа изменений в дозовом фракционировании началась с работ M. Strandquist и L. Cohen в 40-х годах прошлого века. Эти ученые документировали свои успехи и неудачи в контролировании

новообразований кожи с помощью лучевой терапии (ЛТ) и регистрировали частоту образования некроза кожи. Они обнаружили, что полная доза, необходимая для подавления опухоли, увеличивается с увеличением числа фракций. В то время уже было принято облучать 5 раз в неделю и было трудно отделить эффект времени облучения от эффекта числа фракций. Для каждого пациента с раком кожи M. Strandquist строил графики зависимости полной дозы от общего времени облучения. При этом он использовал разные символы для локального контроля и для некроза кожи. Анализируя результаты, он обнаружил, что через эти данные возможно провести линии, явно разделяющие два вида символов. Эти линии имели восходящее направление (полная доза увеличивалась с увеличением числа фракций) и стали часто называться графиками Strandquist (рис. 11.1). Это было первой количественной демонстрацией процессов ответа опухолей и нормальных тканей на облучение. Графики показывают, что для достижения того или иного эффекта (эритема или некроз нормальной кожи, излечение от карциномы кожи) необходимы разные полные дозы излучения, подводимые в течение определенного времени. M. Strandquist привел первые примеры изоэффективных графиков, которые играют

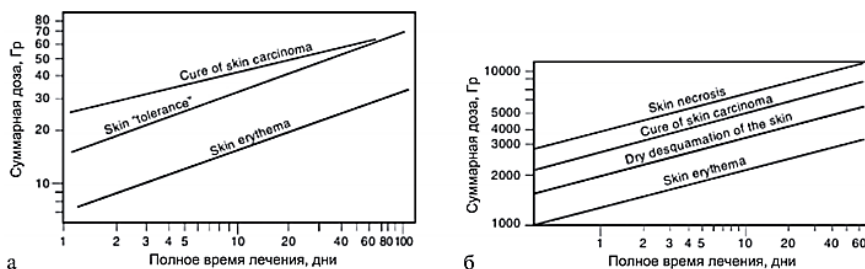


Рис.11.1. Изоэффективные кривые. а — по L. Cohen, 1966; б — по M. Strandquist, 1944 [5]

важную роль в поиске подходов к оптимизации ЛТ. Многие исследователи этого направления уже более полувека берут их за отправную точку.

В 1969 г. F. Ellis [8] выдвинул гипотезу, что данные, использованные M. Strandquist и L. Cohen, можно резюмировать в виде простой формулы. Их прямые линии в логарифмических координатах подразумевают соотношение в виде степенного закона между полной дозой и общим временем облучения для фиксированного уровня эффекта. Хотя точных данных относительно роли числа фракций ( $N$ ) и общего времени облучения ( $T$ ) у Ellis не было, он интуитивно разделил показатели  $N$  и  $T$  в виде формулы номинальной стандартной дозы (nominal standard dose, NSD) [9]. Предложенная Ellis формула имела следующий вид:

$$D = \text{NSD} \cdot N^{0,24} \cdot T^{0,11}, \quad (11.1)$$

где  $D$  — суммарная доза за весь курс лечения,  $N$  — число фракций,  $T$  — время лечения в днях, NSD (НСД) — номинальная стандартная доза, 0,11 и 0,24 — факторы восстановления, характеризующие скорость репарации, рассчитанные экспериментально (угол наклона кривых Strandquist). НСД — коэффициент, характеризующий толерантную дозу при однократном облучении. Таким образом, согласно формуле, биологический эффект обусловлен величиной суммарной очаговой дозы (СОД), продолжительностью курса и числом фракций. Толерантность всех органов и тканей признавалась Ellis равноценной толерантности соединительной ткани.

НСД-формула использовалась многие годы как стандартный метод корректировки полной дозы при изменении фракционирования, хотя, по данным С. Orton [10], 50% врачей делали это ошибочно. Они не знали, что концепция НСД имела ряд ограничений: число фракций от 4 до 30, курс лечения должен быть непрерывным, и модель не учитывала

величину облучаемого объема. Концепция НСД была рассчитана на основе данных по лечению плоскоклеточного рака кожи и не предназначалась для неклассических режимов фракционирования. В 1972 г. К. И. Жолкивер предложил модифицированную формулу расчета НСД, позволяющую преодолеть некоторые ее ограничения. Его модификация как бы могла быть использована во всех случаях фракционированного дистанционного облучения. В общем виде:

$$\text{НСД} = D_c/K, \quad (11.2)$$

где  $D_c$  — суммарная поглощенная доза в радах,  $K$  — коэффициент, зависящий от перечисленных ниже биологических факторов.

При воздействии на опухолевые клетки в условиях дистанционного облучения основную роль играет число дозных фракций ( $n$ ) и общая длительность курса ( $T$ ), включая запланированные, а также вынужденные (по клиническим и техническим соображениям) перерывы в курсе облучения:

$$K = n^x \cdot T^{0,11}, \quad (11.3)$$

где  $x$  — фактор восстановления, характеризующий соотношение дозы и времени и варьирующий от 0,32 до 0,22 в зависимости от значения  $n$  (табл. 1).

Между тем, практика лучевого лечения рака нередко заставляла отходить от выработанного стандарта фракционирования. Модель НСД не позволяла рассчитывать более сложные режимы облучения с перерывами или с уменьшением количества фракций в неделю, поэтому логическим продолжением модели НСД стала модель время — доза — фракционирование (ВДФ), разработанная Ellis и Orton после дальнейших исследований. Но она, как и НСД, описывала толерантность нормальной соединительной ткани. В результате последующих исследований было выявлено, что

**Таблица 14**

**Значения фактора восстановления  $X$  для количества фракций  $n$  при расчете поправочного коэффициента  $K$  [10]**

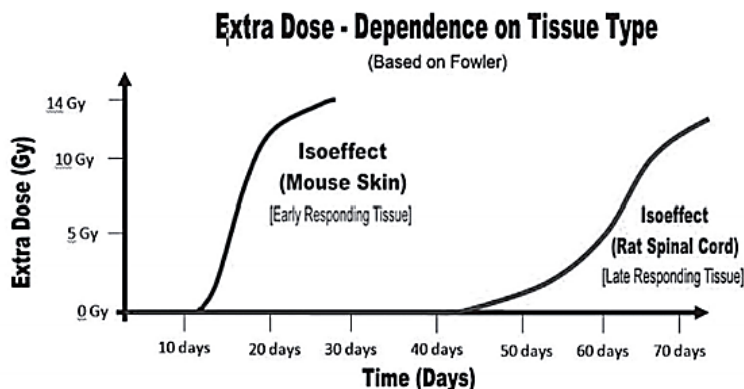
$n$	$x$	$n^x$	$n$	$x$	$n^x$	$n$	$x$
2	0,3	1,3	12	0,2	1,8	22	0,2
3	0,3	1,4	13	0,2	1,8	23	0,2
4	0,3	1,5	14	0,2	1,9	24	0,2
5	0,3	1,6	15	0,2	1,9	25	0,2
6	0,3	1,7	16	0,2	1,9	26	0,2
7	0,3	1,7	17	0,2	2	27	0,2
8	0,3	1,7	18	0,2	2	28	0,2
9	0,3	1,8	19	0,2	2	29	0,2
10	0,2	1,8	20	0,2	2,1	30	0,2
11	0,2	1,8	21	0,2	2,1	31	0,2

$x$	$n^x$	$n$	$x$	$n^x$	$n$	$x$	$n^x$
0,2	2,1	32	0,2	2,3	42	0,2	2,4
0,2	2,1	33	0,2	2,2	43	0,2	2,4
0,2	2,1	34	0,2	2,3	44	0,2	2,4
0,2	2,2	35	0,2	2,3	45	0,2	2,4
0,2	2,2	36	0,2	2,3	46—47	0,2	2,4
0,2	2,2	37	0,2	2,3	48—49	0,2	2,4
0,2	2,2	38	0,2	2,3	50—51	0,2	2,4
0,2	2,2	39	0,2	2,3	52—53	0,2	2,4
0,2	2,3	40	0,2	2,4	54—56	0,2	2,5
0,2	2,3	41	0,2	2,4	57—60	0,2	2,5

линии выживаемости клеток на обычных графиках имеют характерный вид (рис.11.2), получивший позже название S-образных кривых.

В 1973 г. С. Orton и F. Ellis [11] усовершенствовали свою модель. Она стала называться TDF — time — dose factor.



**Рис.11.2. Время проявления эффектов при облучении кожи (рано реагирующая ткань) и спинного мозга (поздно реагирующая ткань)**

Основная идея ее была в том, что если полная толерантность тканей не исчерпана, можно пользоваться понятием частичной толерантности. Хотя окончательных оснований для применения ее в клинике не было, она предназначалась для работы не только при альтернативных классическому режиму фракционировании и при расщепленном курсе, но и (позже) при брахитерапии. Обе модели — НСД и ВДФ — имеют сегодня историческое значение. Последняя из них долгие годы была широко представлена в отечественной радиологии как фактор «время — доза — фракционирование» и утверждена Министерством здравоохранения СССР в виде методических рекомендаций [12]. Этими методическими рекомендациями многие врачи до сих пор продолжают пользоваться. Действительно, они оказались весьма полезными для профилактики лучевых осложнений, но не были так же эффективно направлены на уничтожение раковой опухоли.

Теперь стратегия радиологии изменилась. Международная комиссия по радиологическим единицам измерения

(МКРЕ), во многом определяющая лучевую терапию, в своем 83-м докладе 2010 г. [13] обозначила, что объем лечения (обрабатываемый объем, treated volume) — это объем тканей, к которому планируется подвести дозу, выбранную бригадой радиационных онкологов как подходящую для достижения цели лечения: эрадикации опухоли или облегчения состояния в приемлемых границах осложнений. Созвучно с этим положение 44-й публикации (1985) Международной комиссии по радиационной защите, посвященной лучевой терапии. В § 10 там указано: «При любой лучевой терапии больной подвергается некоторому риску, и усилия, направленные на полное исключение риска, могут предопределять неудачу облучения и смерть от рака» [14].

Фактор ВДФ (время — доза — фракционирование) — это количественная оценка эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи. С помощью модели ВДФ при планировании лучевой терапии можно решить следующие задачи: сравнить различные режимы фракционирования дозы, определить изоэффективные дозы для различных схем фракционирования, учесть перерывы в облучении, сделать коррекцию на величину облучаемого объема по критерию риска возникновения осложнений. Значения фактора ВДФ позволяют планировать суммарную поглощенную дозу, время облучения, мощность дозы облучения и проводить лечение с меньшей частотой осложнений.

Концепция была создана путем математической интерпретации результатов клинических наблюдений и радиобиологических экспериментов на основе модели НСД в эпоху двумерного планирования облучения и проведения его в основном двумя противолежащими пучками. В итоге была создана формула для расчетов, которые сведены в удобные таблицы. По этим таблицам можно определить фактор ВДФ



при разных дозах за фракцию, количество фракций, соответствующих разным дозам за фракцию. Формула расчета фактора ВДФ имеет следующий вид:

$$\text{ВДФ} = N \cdot d^{1,538} \cdot (T/N)^{-0,169} \cdot 10^{-3}, \quad (11.4)$$

где  $N$  — число фракций облучения,  $d$  — разовая доза облучения здорового органа (сГр),  $T$  — длительность курса лечения (сут) [15].

В 1981 г. Chadwick и Leenhouts в книге «The Molecular Theory of Radiation Biology» представили свою модель математического описания радиобиологических эффектов. Они доказывали, что выживаемость клеток может быть описана с помощью линейно-квадратичного уравнения. Так, на основе единственного механизма клеточной гибели одного вида клеток в радиобиологии появилась линейно-квадратичная модель ЛКМ (LQM). Разрабатывая модель, авторы исходили из того, что при облучении клеток летальными являются двойные разрывы ДНК, которые появляются либо в результате одновременного разрыва обеих спиралей ДНК одной ионизирующей частицей, либо в результате совпадения двух независимо образовавшихся одиночных разрывов элементарных спиралей, оказавшихся напротив друг друга (рис. 3). Разрывы же одной нити являются сублетальными и имеют вероятность репарации.

Одноударные поражения (т.е. двунитевые разрывы ДНК одной ионизирующей частицей) описываются распределением Пуассона, в котором количество поражений от одной частицы в одной клетке равно  $\alpha D$ , таким образом, вероятность этих поражений  $S = \exp^{-\alpha D}$ , где  $\alpha$  — это вероятность того, что поражение случится, на единицу дозы. Для двух ионизирующих частиц вероятность поражения для каждой линейно зависит от дозы, таким образом, для обеих частиц одновременно количество поражений равно  $\beta D^2$ , а вероят-

ность этих поражений  $S = \exp^{-\beta D^2}$ , где  $\beta$  — это вероятность поражения двумя частицами одновременно [16].

Очевидно, что вероятности поражений нужно сложить и тогда можно сказать, что выжившая фракция клеток может быть описана линейно-квадратичной формулой (5):

$$S = S_0 \cdot e^{-(\alpha D + \beta D^2)}, \quad (11.5)$$

где  $D$  — поглощенная доза,  $\alpha$  и  $\beta$  — параметры, характеризующие вероятность индукции и репарации разрывов ДНК в облученных клетках [17].

Следует отметить, что новая формула основывается только на удобных для нее факторах и, как и старые, не слишком переполнена клиническими примерами. Ее можно было бы принять, если бы речь шла о механизмах лучевой гибели остро реагирующих тканей и опухолей, но это не главная опасность лучевого лечения. Главная опасность — поздние лучевые осложнения, где гибель нормальных клеток

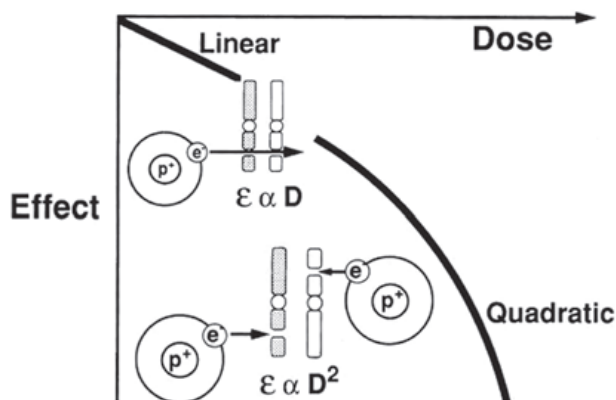


Рис. 11.3. Схема, отражающая механизмы разрывов ДНК одним квантом (линейный компонент, вероятность летального повреждения пропорционален дозе) и несколькими квантами (квадратичный компонент), приводящих к хромосомным aberrациям и гибели клеток.

многочисленных разновидностей обусловлена не столько повреждениями ДНК, сколько индукцией апоптоза и клеточно-гуморального механизма воспаления, дизрегуляцией сигнальных путей, некрозом, ускоренным старением, повреждением капиллярного русла и др.

Отношение  $\alpha/\beta$  (чувствительность к фракционированию, или способность к восстановлению) измеряется в Гр и численно соответствует дозе, при которой погибает равное количество рано реагирующих и поздно реагирующих клеток, оно отражает кривизну графика выживаемости клеток, показанную на рис. 11.3. Высокое значение  $\alpha/\beta$  представляет более линейный график и характерно для клеток с невысокой способностью к репарации (высокое  $\alpha$  и/или низкое  $\beta$ ). Низкое  $\alpha/\beta$  (низкое  $\alpha$  и/или высокое  $\beta$ ) отражает высокую способность к репарации. И это главное различие между клетками опухоли и поздне реагирующими тканями:  $\alpha/\beta$  имеет высокое значение в клетках опухолей и низкое в поздне реагирующих нормальных тканях. Например, характерное  $\alpha/\beta$  для клеток многих опухолей составляет от 5 до 20 Гр (в среднем 10 Гр, для немелкоклеточного рака легкого до 60 Гр), а поздне реагирующие нормальные ткани характеризуются величиной  $\alpha/\beta$  от 1 до 4 Гр (в среднем 2,5 Гр) [16, 18]. Некоторые значения  $\alpha/\beta$  для ранних и поздних реакций в нормальных тканях человека соответствуют результатам, полученным на экспериментальных животных [19].

На сегодняшний день ЛКМ является едва ли не самой употребляемой практически радиобиологической моделью и началом дальнейших аналогичных разработок, хотя неоднократно была подвергнута критике. Например, в статье Eli Glatstein «The omega on alpha and beta» (Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 2, pp. 319–320, 2011). В частности, автор отмечает невозможность определения  $\alpha/\beta$  для целого органа. Любой орган состоит из множества различных

типов клеток — фибробласты, функционально активные паренхиматозные клетки, эндокринные, нервные волокна, кровеносные сосуды и др., и отношение  $\alpha/\beta$  для каждого типа клеток будет свое. Вторая проблема заключается в том, что поздние эффекты лишь частично вызываются описываемым (основывающейся на) видом клеточной гибели. Но в их патогенезе также широко принимают участие нарушенные излучением процессы синтеза белков, нарушение функции клеточных мембран, разрушение механизма межклеточных взаимодействий и многое другое. При этом нарушение функции клетки не всегда означает гибель клетки [18]. Однако радиологам хорошо известно, что сохранение жизнеспособности клеток с потерей их функции в отдельных органах (почка,

ЦНС) несовместимо с жизнеспособностью организма. К этому можно добавить, что значения  $\alpha$  и  $\beta$  изменяются в разные стадии клеточного цикла, при различной оксигенации клеток в зависимости от того, находится клетка в покое или пролиферирует [20]. Также в концепции ЛКМ не учитывается чрезвычайно важный фактор общего времени лечения («Biological effects and equivalent doses in radiology. A software solution», Cyril Voyant).

Все это свидетельствует о сложности и нерешенности проблемы и ставит на первый план в выборе лечебных программ клиническую практику.

Позднее, в ответ на статью Glatstein, вышла статья Brenner и соавт. «We forget at our peril the lessons built into the  $\alpha/\beta$  model», в которой авторы в поддержку ЛКМ выдвигают три постулата.

1. Так как поздние осложнения не могут быть определены только исследованиями *in vitro* в рамках ЛКМ, в практической деятельности  $\alpha/\beta$  используется вместе с клиническими данными (Emami's paper, QUANTEC).

2. ЛКМ построена на том, что единственной мишенью в клетке является молекула ДНК и поздние осложнения обусловлены гибелью клеток. Однако было установлено, что нелетальные нарушения вне молекул ДНК, вызываемые радиотерапевтическими дозами, так же подчиняются ЛКМ.

3. Показатели  $\alpha/\beta$  являются усредненными в группах исследованных пациентов. Но они характерны для большинства типов тканей, а невозможность определения индивидуального значения  $\alpha/\beta$ , считающаяся недостатком ЛКМ, является задачей дальнейшего развития радиобиологии [21].

Для практического использования ЛКМ были разработаны ее модификации: «Extrapolated Response Dose» (ERD, ЭРД), Barendsen (1982), «Fractionation Dosage Factor» (FDF, ФДФ), Thames, Hendry (1987); «Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions» (LQED2, ЛКЭД2), Fowler, Steel (2002) [22].

Н. Thames и J. Hendry в 1987 г. предложили еще один математический метод для практического использования, названный ими Fractionation dosage factor, FDF. Эффект  $E$  от дистанционной фракционированной ЛТ они выразили уравнением:

$$E = D \cdot (\alpha/\beta + d), \quad (11.6)$$

где  $D$  — суммарная доза.

Суммарная доза  $D$  была названа авторами метода дозовым фактором, а  $(\alpha/\beta + d)$  фактором фракционирования [15].

G. Barendsen [23] предложил две величины:  $ERD$  («экстраполяционная доза ответа», extrapolated response dose) и  $RE$  («относительная эффективность единичной дозы», relative effectiveness per unit dose), которая зависит от отношения  $\alpha/\beta$ . Для фракционированного облучения вычисляется по формуле:

$$RE = 1 + d/(\alpha/\beta), \quad (11.7)$$

где  $d$  — доза за фракцию (Гр).

Величины  $ERD$  и  $RE$  связаны с суммарной дозой ( $D$ ) соотношением:

$$ERD = D \cdot RE, \quad (11.8)$$

Позднее Fowler переименовал  $ERD$  в  $BED$  (biologically effective dose, биологически эффективная доза).

$$BED = D \cdot (1 + d/(\alpha/\beta)), \quad (11.9)$$

Так как  $BED$  происходит от  $ERD$ , являющейся «экстраполяционной дозой ответа», то и  $BED$  есть просто математическое понятие — доза при бесконечно малых РОД и  $\infty$  большом количестве фракций. Видимо поэтому, употребления ее в клинических статьях найти трудно.

Два режима облучения будут изоэффективны между собой по частоте появления некоторой реакции определенной ткани, если им соответствует одинаковое значение  $BED$  [24]. То есть:

$$D \cdot (1 + d/(\alpha/\beta)) = D_1 \cdot (1 + d_1/(\alpha/\beta)), \quad (11.10)$$

Результирующее простое изоэффективное соотношение имеет вид:

$$D/D_1 = (d_1 + \alpha/\beta)/(d + \alpha/\beta), \quad (11.11)$$

Если в уравнении (11) в качестве  $d_1$  взять стандартную дозу за фракцию, равную 2 Гр, то получим простой метод сравнения эффективности режимов фракционирования, имеющих различные полные дозы и дозы за фракцию. Идея метода состоит в конвертировании каждого режима в эквивалентный режим по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект. Результирующая формула имеет вид:

$$EQD_2 = D \cdot (d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta), \quad (11.12)$$

где  $EQD_2$  — полная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна полной дозе  $D$ , передаваемой в режиме с фракционной дозой, равной  $d1$ .

Важно отметить, что значения  $EQD_2$  могут численно суммироваться для отдельных частей режима облучения, осуществляющихся с РОД. Внешне  $EQD_2$  простой и удобный инструмент расчета изоэффективности режимов облучения. Его использование стало еще проще с появлением специальных компьютерных программ (RadioModels, Javier Villatruella, MD) и программ для смартфонов (RadioModels, RadOncResource, RadOncReference).

Некоторые программы позволяют рассчитывать и  $NTCP$  для различных объемов  $OAR$ , учитывать перерывы в лечении, а в расчете  $BED$  учитывать репопуляцию в нормальных тканях и в опухолях.

Однако, подводя итог, не стоит забывать, что ЛКМ механическая и упрощенная модель поражения клеток, относиться к ней надо критично, применять с осторожностью и в связке с QUANTEC и Emami's paper. Хотелось бы проверить, насколько в вышеуказанных программах учтены трудности внедрения математики в биологию.

Развитие трехмерных систем дозиметрического планирования облучения привело к необходимости введения в оценку зависимости доза — облучаемый объем — исход.

Первой работой, показывающей риск осложнений при облучении части органа, была так называемая Emami's paper [25], опубликованная в 1991 г. Она была результатом всех исследований пределов толерантности в клинике, опубликованных к тому времени. Это был обзор работ с двумерным дозиметрическим планированием облучения. С тех пор выпущено много работ по зависимости возможного риска осложнений от дозы и облучаемого объема. Эти работы были резюмированы в обзоре QUANTEC, который был опублико-

ван в специальном выпуске International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics (Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 3, 2010).

Обзор QUANTEC (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) — это результат усилий независимых исследователей, авторов и рецензентов QUANTEC Steering Committee, созданного по предложению Science Council of the American Association of Physicists in Medicine.

Целями QUANTEC были:

1) обзор текущего состояния знаний, касающихся эффекта величины дозы в определенном объеме тканей, а также отношений величины дозы и частоты клинически уместных реакций нормальных тканей в этом объеме;

2) создание практического руководства, разрешающего клиницисту (хотя не всегда обязательно точно) определять риск токсичности, основанный на параметрах величины дозы в определенном объеме;

3) определение будущих направлений исследований, которые помогли бы улучшить оценку риска или уменьшить ранние и поздние побочные эффекты облучения в нормальных тканях при проведении ЛТ.

Большое достоинство обзора в том, что при практической ценности для клиницистов в нем нет никаких формул. Это интегральная оценка эффекта по клиническим данным, аналогичная тем, которые уже делали на основании опыта радиологи первых десятилетий XX века по выработке золотого стандарта в проведении лучевого лечения, но QUANTEC — выводы, сделанные в условиях современной медицинской визуализации злокачественного процесса, оптимизации объемного дозиметрического планирования облучения и принципиально новой технической базы проведения радиотерапевтической процедуры (как бы современное NTCP).



Итак, QUANTEC предоставляет обобщение итоговых клинических данных доза — облученный объем — исход, вероятность осложнений в нормальных тканях в статьях по 16 органам.

# Литература

1. Климанов. В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Ч. 1. М.: НИЯУ МИФИ, 2011. 500 с.
2. Климанов. В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Ч. 2. М.: НИЯУМИФИ, 2011. 604 с.
3. Khan F. M. The Physics of Radiation Therapy, second edition. 1994.
4. Murphy M J., Balter J., Balter S., BenComo J.A., Das I. J., Jiang S. B., Ma C. — M., Olivera G. H., Rodebaugh R. F., Ruchala K J., Shirato H., Yin F. Med. Phys. 2007.T. 34, No. 10.P. 4041–4065// The management of imaging dose during image-guided radiotherapy Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 75// Пер. П. В. Казанцева под ред. Т. Г. Ратнер // Учет дозы, получаемой пациентом во время проведения лучевой терапии с применением контрольных изображений.
5. Линденбратен Л. Д., Лясс Ф. М.//Мед. радиология. Рипол Классик. 1986. С.247–283.
6. Труфанов Г. Е., Асатурян М. А. Лучевая терапия: учебник[http://vmede.org/sait/?page=8&id=Onkilogiya\\_trufanov\\_2010&menu=Onkilogiya\\_trufanov\\_2010](http://vmede.org/sait/?page=8&id=Onkilogiya_trufanov_2010&menu=Onkilogiya_trufanov_2010). Т. 2. 2010. 192 с.
7. Wang C. The progress of radiobiological models in modern radiotherapy with emphasis on the uncertainty issue. Mutat Res. 2010;704(1–3):175–181.

8. Ellis F. Nominal standard dose and the ret. Br J Radiol. 1971;44(518):101–108.
9. Климанов В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии. Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ; 2011.
10. Рудерман А. И., Вайнберг М. Ш., Жолкивер К. И. Дистанционная гамма-терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина; 1977.
11. Orton C, Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br J Radiol. 1973;46(547):529–537.
12. Фадеева М. А., Костромина К. Н., Даценко В. С. Факторы время — доза — фракционирование и их использование в лучевой терапии злокачественных опухолей. Методические рекомендации. М.: МЗ СССР; 1990.
13. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity modulated radiation therapy (IMRT): contents. J ICRU. 2010;10(1): NP.
14. Koga S. A brief introduction of ICRP publication 44: Protection of the patient in radiation therapy. Jpn J Health Phys. 1985;20(4):417–422.
15. Труфанов Г. Е. Лучевая терапия. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
16. Khan F. Treatment planning in radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
17. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа; 2004.
18. Radiation Oncology/Radiobiology/Basic Radiobiology — Wikibooks, open books for an open world. Enwikibooksorg. Accessed: March 6, 2016.

19. Thames H, Bentzen S, Turesson I, Overgaard M, Van den Bogaert W. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol.* 1990;19(3):219–235.
20. Astroorg. Accessed March 6, 2016. Available at: [https://www.astro.org/AudioUpload/Updated7.Radiobiology-behind-Dose-Fractionation\\_ATB.ppt](https://www.astro.org/AudioUpload/Updated7.Radiobiology-behind-Dose-Fractionation_ATB.ppt)
21. Brenner D, Sachs R, Peters L, Withers H, Hall E. We forget at our peril the lessons built into the  $\alpha/\beta$  model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(4):1312–1314.
22. Павлов А. С. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых реакций, и осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. М.: РМАПО МЗ и СР РФ; 2004.
23. Barendsen G. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8(11):1981–1997.
24. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3, Suppl.): S3–9.
25. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109–122.