

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
МОСКОВСКИЙ ИНЖЕНЕРНО-ФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
(ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ)

В.А. Климанов

Дозиметрическое планирование лучевой терапии

Часть 3. Лучевая терапия пучками с модулированной интенсивностью. Оптимизация облучения

*Рекомендовано УМО «Радиационная безопасность человека
и окружающей среды» в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений*

Москва 2008

УДК 539.07(075)+615.015.3(075)
ББК 31.42я7+51.26я7
К49

Климанов В.А. **ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. Часть 3. Лучевая терапия пучками с модулированной интенсивностью. Оптимизация облучения.** Учебное пособие. М.: МИФИ, 2008. 176 с.

Книга представляет собой третью часть учебного пособия “Дозиметрическое планирование лучевой терапии”. В учебном пособии рассмотрены основные принципы лучевой терапии пучками фотонов с модулированной интенсивностью, способы получения таких пучков, расчетные методы дозиметрического планирования дистанционной лучевой терапии с модулированной интенсивностью и оптимизация облучения. Изложены вероятностные радиобиологические модели, описывающие результаты воздействия облучения на опухоль и здоровые ткани. Особое внимание уделяется вопросам выбора целевых функций оптимизации и методам решения оптимизационных задач. В основу пособия положен курс лекций, читаемых в течение последних восьми лет проф. В.А. Климановым для студентов МИФИ по специальности «Радиационная безопасность человека и окружающей среды» (специализация «Медицинская радиационная физика») и специальности «Медицинская физика».

Учебное пособие предназначено для студентов, преподавателей, аспирантов и научных работников инженерно-физических и физико-технических вузов, специализирующихся в области лучевой терапии, а также работников медицинских учреждений, связанных с лучевым лечением пациентов.

Пособие подготовлено в рамках Инновационной образовательной программы.

Рецензент д-р физ.-мат. наук, проф. А.В. Крянев

ISBN 978-5-7262-0969-2

© Московский инженерно-физический институт
(государственный университет), 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	5
-------------------------	----------

Глава 1. Лучевая терапия с поперечной модуляцией интенсивности пучка	7
1. Общее описание и сравнение конформной лучевой терапии и лучевой терапии с поперечной модуляцией интенсивности пуч- ка.....	7
2. Краткий исторический обзор	13
3. Методы получения пучков с модулированной интенсивностью	15
3.1. Класс 1: 2-мерные компенсаторы.....	15
3.2. Класс 2: динамическая коллимация.....	18
3.3. Класс 3: метод многосегментных статических полей.....	31
3.4. Класс 4: томотерапия.....	41
3.5. Класс 5: модуляция интенсивности с помощью движущегося узкого блока.....	47
3.6. 1М модуляция интенсивности с помощью традиционного коллиматора.....	50
3.7. Класс 6: лучевая терапия сканирующими пучками.....	50
4. Планирование облучения и расчет доз для фотонных пучков с модулированной интенсивностью.....	51
5. Обратное планирование облучения: проблема оптимизации.....	58
6. Позиция края светового поля для лепестков с закругленными и сфокусированными концами.....	65
7. Смещение края радиационного поля.....	68
8. Утечка излучения через лепестки.....	70
8.1. Прохождение излучения через центральную часть лепестков.....	70
8.2. Прохождение излучения между лепестками.....	70
Контрольные вопросы.....	76
Список литературы.....	78

Глава 2. Оптимизация лучевой терапии.....	82
1. Общее описание оптимизации.....	82
2. Физические целевые функции.....	86

3. Дозовые ограничения и ограничения типа доза-объем	89
4. Биологические модели, используемые при сравнительной оценке дозиметрических планов облучения.....	93
4.1. Особенности биологических целевых функций.....	93
4.2. Вероятность контроля над опухолью: общее рассмотрение.....	95
4.3. Фундаментальная модель <i>TCP</i>	97
4.4. Эмпирические модели <i>TCP</i>	102
4.5. Эмпирические модели <i>NTCP</i>	102
4.6. Фундаментальные модели <i>NTCP</i>	106
4.7. Негомогенное дозовое распределение и сжатие гистограммы доза-объем	109
4.8. Концепция эквивалентной однородной дозы.....	114
5. Биологические целевые функции оптимизации.....	122
5.1. Общее рассмотрение.....	122
5.2. Биологические целевые функции на базе <i>TCP</i> и <i>NTCP</i>	123
5.3. Биологическая целевая функция на базе обобщенной эквивалентной однородной дозы.....	126
5.4. Физико-биологическая оптимизация.....	128
5.5. Сравнение дозиметрических планов облучения, использующих физические и биологические целевые функции.....	131
5.6. Лучевая терапия под управлением биологии – будущее быстро приближается.....	133
6. Алгоритмы оптимизации лучевой терапии.....	136
6.1. Метод градиента.....	137
6.2. Метод “моделирования отжига”.....	141
6.3. Генетический метод.....	143
6.4. Метод матричной инверсии без отрицательных весов бимлетов.....	146
6.5. Метод моделирования динамики.....	148
7. Оптимизация облучения в брахитерапии.....	151
7.1. Особенности оптимизации в брахитерапии.....	151
7.2. Целевые функции оптимизации в брахитерапии.....	152
7.3. Алгоритмы оптимизации в брахитерапии	158
Контрольные вопросы.....	167
Список литературы.....	169

Предисловие

Данное учебное пособие является третьей частью полного учебного пособия по дозиметрическому планированию (ДП) лучевой терапии. В него вошли вопросы, связанные с ДП дистанционной лучевой терапии фотонными пучками с модулированной интенсивностью (ЛТМИ), а также вопросы оптимизации дозиметрического планирования (обратного планирования). Эти направления являются относительно новыми и быстро развивающимися направлениями лучевой терапии злокачественных новообразований. ЛТМИ представляет следующий шаг после конформной лучевой терапии (КЛТ), позволяющий еще больше повысить дозу в очаге поражения при недопущении осложнений в нормальных органах и тканях. В результате появляется возможность существенно повысить эффективность лучевого лечения.

Главное отличие ЛТМИ от других видов лучевой терапии состоит в том, что для уменьшения дозы в критических структурах применяется не ограничения в выборе направлений облучения, а поперечная модуляция интенсивности (точнее флюенса) пучков, падающих на пациента с разных направлений. Таким образом, использование модуляции флюенса не удаляет пучок из чувствительных к излучению областей, а ограничивает дозу, создаваемую в области данным пучком. Образующиеся при этом в опухоли холодные области компенсируются увеличением флюенса в других пучках. Характер и глубина модуляций флюенса определяется с помощью сложных математических алгоритмов. Этот процесс называют «обратным методом» планирования облучения, являющимся частным случаем более общей проблемы, называемой оптимизацией лучевой терапии. Дозиметрическое планирование этого вида лучевой лечения имеет свои особенности, многие вопросы еще требуют своего решения.

Автор пытался изложить и обобщить в учебном пособии современное состояние теории и практической реализации ЛТМИ, дать достаточно подробное описание применяемых в современных компьютерных системах планирования новейших подходов и алгоритмов для реализации требуемой модуляции флюенса и расчета дозовых распределений. Особое внимание уделено рассмотрению различных видов целевых функций, применяемых при оптимизации,

и алгоритмов решения оптимизационных задач. Многие из описываемых в пособии методов и алгоритмов разработаны автором вместе с сотрудниками руководимой им научной группы при выполнении трех проектов МНТЦ. Четвертая часть учебного пособия будет посвящена вопросам дозиметрического планирования радиохирургии, стереотаксической лучевой терапии и программе гарантии качества.

Учебное пособие написано на основе курса лекций, который читает автор студентам Московского инженерно-физического института, специализирующимся в области медицинской радиационной физики. Учитывая, что в силу явного недостатка отечественной литературы в данной области, специалистам приходится часто работать с англоязычными публикациями, инструкциями и рекомендациями, в тексте пособия для краткого обозначения основных величин часто применяется двойная аббревиатура (русский и английский варианты).

Так же как в первой и во второй частях пособия, автор старался не усложнять изложение материала излишней математической формализацией. Поэтому пособие будет полезно не только медицинским физикам, но и другим членам коллектива, участвующим в проведении лучевого лечения больных (радиотерапевтической команде), знакомым с основами взаимодействия излучений с веществом, а также аспирантам и научным работникам.

Автор выражает большую признательность н.с. МИФИ Журову Ю. В. и канд. физ.-мат. наук Д.Э. Петрову за помощь в подборе научных публикаций, подготовке текста и иллюстраций пособия.

Глава 1. Лучевая терапия с поперечной модуляцией интенсивности пучка (IMRT)

1. Общее описание и сравнение конформной лучевой терапии и лучевой терапии с поперечной модуляцией интенсивности пучка

90-е годы стали свидетелями драматических изменений в дозиметрическом планировании и способах облучения в лучевой терапии, обусловленных стремительным развитием облучающей аппаратуры, дозиметрического и программного обеспечения. Эти успехи, подкрепленные разработкой высокоточных и в то же время достаточно быстрых 3-мерных методов расчета и методов практической реализации (передачи) требуемых дозовых распределений, привели к созданию и практическому внедрению 3-мерной конформной лучевой терапии (ЗМ КЛТ, англ. *3D CRT*). Целью ЗМ КЛТ являлось согласование предписанного дозового распределения с формой объема мишени и одновременная минимизация дозы в прилегающих структурах, состоящих из нормальных тканей и критических органов.

На первом этапе ЗМ КЛТ реализовывалась с помощью согласования формы поперечного сечения пучков с проекциями объема мишени на направление облучения (рис.1.1) и применением многопольного или ротационного облучения, т.е. чисто геометрическим подходом. Радиационные пучки имели однородное поперечное распределение интенсивности (в плоскости, перпендикулярной к оси пучка), или при необходимости применялись такие дополнительные модифицирующие устройства, как клиновидные фильтры и блоки.

Высокая конформность дозовых распределений с объемом опухоли, присущая ЗМ КЛТ, приводит к уменьшению объема нормальных тканей вне объема мишени, которые облучаются высокой предписанной дозой. Это позволяет, в свою очередь, увеличивать величину предписанной дозы при сохранении на том же уровне вероятности осложнений в нормальных тканях. Порядок уменьшения суммарной дозовой нагрузки на нормальные ткани демонстрирует такой пример.

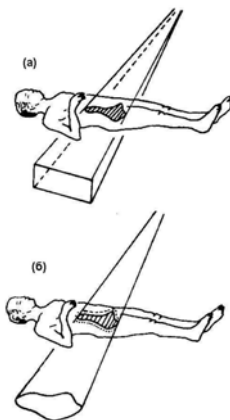


Рис. 1.1. Иллюстрация различия между “традиционной” ЛТ (а) и конформной ЛТ (б). В первой применяются, в основном, стандартные прямоугольные поля, критические органы при необходимости защищают блоками. В конформной ЛТ форма поля согласовывается с формой проекции объема мишени на плоскость, перпендикулярную к направлению облучения [1]

Пусть сферический объем мишени диаметром D облучается четырьмя прямоугольными ортогональными полями. Предписанная доза в этом случае создается в объеме примерно кубической формы со стороной D и объемом D^3 . Пусть теперь та же сфера облучается изоцентрически со всех направлений мононаправленными пучками с поперечными сечениями в виде круга диаметром D . Область с высокой дозой будет теперь иметь объем, равный $(4/3) \cdot \pi \cdot (D/2)^3 = (\pi/6) \cdot D^3$. Таким образом, уменьшение объема, получающего предписанную дозу, составляет $\pi/6 = 0,524$.

Так как в 3М КЛТ применяются пучки с гомогенным (однородным) распределением флюенса внутри пучка, то стандартной практикой является направление всех пучков в изоцентр аппарата, который, в свою очередь, совмещается с центром мишени. Такой подход упрощает и определение мониторинговых единиц. Однако хотя пучки называются гомогенными, дозовое распределение всегда имеет некоторую вариацию в пределах портала (пучок с фиксированного направления облучения) и быстрый спад дозы вблизи границ портала. Сочетание данной особенности с нерегулярным контуром и внутренними гетерогенностями пациентов приводит к неоднородности полной дозы по объему мишени. Международные рекомендации (например, МКРЕ-50 и 62) поэтому часто определяют пределы дозо-

вой вариации, включая максимальную допустимую дозу в «горячем пятне» и минимальную допустимую дозу. Другой критерий включает процент объема мишени, покрываемый предписанной дозой. Это предписание зачастую настолько жесткое, что ограничивает другие, отличные от изоцентрических, направления пучков.

Планирование 3М КЛТ имеет относительно мало степеней свободы. Планировщики в типичном случае могут выбирать одну из двух энергий пучков ускорителя, определяющих проникающую способность излучения, глубину области накопления и ширину области пenumбры (полутени). Они могут выбрать наиболее подходящие, с точки зрения анатомии, количество и направления пучков, а также их веса (фактически, время облучения с данного направления). И наконец, они могут использовать для модификации дозовых распределений различные формирующие приспособления, клинья и защитные блоки. Все это позволяет находить эффективные дозиметрические планы с точки зрения покрытия объема мишени предписанной дозой для мишеней с не очень сложной геометрической формой. Однако для мишеней сложной формы, как например мишени со сложными изгибами, внутренними пустотами и бифуркациями, технические возможности 3М КЛТ не могут обеспечить желаемую конформность дозовых распределений. В качестве примеров, можно указать на опухоли простаты, которые часто тесно примыкают в задней части к прямой кишке, а в передней – к мочевому пузырю; опухоли головы, близко расположенные вокруг оптического нерва, и др. Это является следствием отсутствия в 3М КЛТ эффективного механизма для селективного снижения дозы в критических структурах. Дозовые распределения в 3М КЛТ имеют выпуклые поверхности и они не могут быть «обернуты» вокруг критических структур. Простая защита проекции критического органа на данное направление с помощью блока или многолепесткового коллиматора приводит к гетерогенности результирующего дозового распределения, которое невозможно скомпенсировать облучением с других порталов (направлений).

Относительно жесткие ограничения на однородность дозового распределения в мишенном объеме не допускают частичную блокировку радиационных порталов. Один из вариантов решения этой проблемы заключается в ограничении мишенной дозы и применении смешанного облучения разными видами излучения, например фотонами и электронами. Но такой подход, с одной стороны, далеко не

всегда может быть реализован. С другой стороны, он редко позволяет решить важнейшую задачу увеличения дозы в мишени при превышении толерантных доз в нормальных тканях и критических органах.

Поэтому практически сразу после внедрения в практику лечения 3М КЛТ сообщество медицинских физиков и радиационных онкологов начало искать пути, позволяющие создавать конформные с мишенью дозовые распределения при одновременном ограничении облучения критических структур. Новая парадигма требовала снять ограничения на негомогенность распределения флюенса в падающем на пациента пучке и позволить флюенсу изменяться в пределах портала. Характер и глубина этих изменений (модуляций) определяется с помощью сложных математических алгоритмов. Этот процесс иногда называют «обратной задачей» или «обратным методом» планирования облучения. Использование модуляции флюенса не удаляет пучок из критических структур при таком подходе, а ограничивает дозу в структуре, создаваемую этим пучком (рис. 1.2). 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.

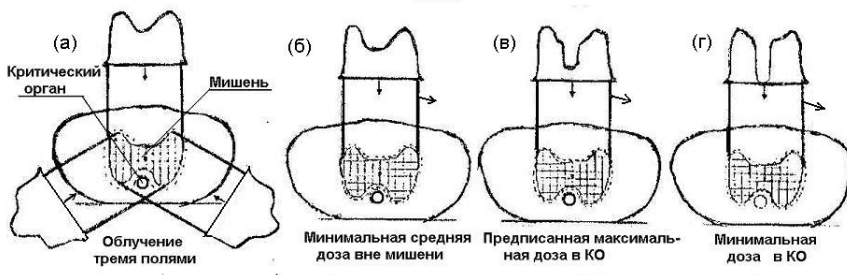


Рис. 1.2. Модуляция распределения флюенса в пучках при облучении сложной мишени (штрихованная область) и критического органа (круг) для разных оптимизационных критериев: а – фиксированные пучки; б, в, г – дуговая ЛТМИ [2]

Использование ЛТМИ требует «регулируемости» флюенсов в пределах ограничений, накладываемых технологиями «передачи» доз. В настоящее время разработано несколько технологий передачи дозы в ЛТМИ. Во всех технологиях имеется множество индивидуальных элементов флюенса – значение флюенса в небольших площадках-бикселях (англ. bixels), которые расположены в виртуальной плоскости, перпендикулярной к оси пучка. Ранее в 3М КЛТ распределение флюенса было близко к однородному, а теперь в ЛТМИ оно требует корректировки. Эта корректировка слишком сложна для ручного планирования. Модификация интенсивности отдельного бикселя должна проводиться с учетом интенсивности бикселей в других пучках, пересекающих выделенное направление. Учитывая уровень сложности задачи, очевидно, что оптимизация интенсивностей бикселей может выполняться только с помощью специальных программ для компьютеров. Как следствие, потребности практики вызвали развитие методов обратного планирования и оптимизации, которые привели к глубоким изменениям в самой концепции дозиметрических планов облучения.

Впервые именно ЛТМИ позволила «обернуть» дозовые 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.

Однако у каждой революции есть своя цена. Обозначим некоторые из серьезных проблем, которые возникают при использовании ЛТМИ.

- Компенсация уменьшения флюенса в пределах критических структур не является пока совершенной, что приводит к увеличению дозовых гетерогенностей внутри мишени по сравнению с 3М КЛТ. В то время как ранее планировщики считали нормальными горячие пятна в пределах нескольких процентов, то теперь они должны считать приемлемыми горячие пятна до 10 – 15 %. Также увеличилась величина холодных пятен. Сегодня в некоторых системах планирования предлагается инструментарий для модификации и регулирования этих дозовых гетерогенностей (ActiveRx, Corvus, Cranberry Township, Pa), но он еще требует всесторонней проверки.

- В настоящее время на практике наибольшее распространение получили два метода (см. далее) реализации оптимального распределения флюенса. С точки зрения данного обсуждения, их принципиальная особенность заключается в том, что пучок излучения передается, используя последовательность относительно небольших и сложных по конфигурации полей (порталов). До эпохи ЛТМИ в научной литературе велась активная дискуссия по поводу точности протоколов дозовых распределений для таких полей. Например, калибровка и гарантия качества небольших полей, применяемых в стереотаксической лучевой терапии, требовала специального оборудования и методики для гарантии того, что результаты не искажены усреднением по объему дозовых распределений с большим пространственным градиентом. В традиционной лучевой терапии с использованием линейных ускорителей были изобретены математические модели источников, в соответствии с которыми источником тормозного излучения считается не только электронная мишень, но также и сглаживающий фильтр, первичный и вторичный коллиматоры. Для больших полей влияние этих дополнительных источников было изучено достаточно хорошо. Однако в случае малых полей относительный вклад этих источников является более сложным и требует более изощренных методов моделирования дозовых вкладов, создаваемых различными компонентами флюенса излучения, выходящего из головки ускорителя. В ЛТМИ размеры полей внутри данного сеанса облучения могут изменяться от относительно больших до чрезвычайно малых размеров. Такая особенность сильно осложняет дозовое моделирование и технику экспериментальной верификации дозовых планов.

- Процедура облучения в ЛТМИ во многих отношениях подобна таковой в стандартной конформной ЛТ. Принципиальное различие заключается в существенно более высоких требованиях к правильной укладке пациента и, самое сложное, в необходимости обеспечить стационарность (неподвижность) пациента и его внутренних органов в процессе всего курса облучения.

При традиционной конформной терапии движение пациента во время облучения приводит к небольшим изменениям дозы внутри контуров порталов и значительному изменению дозы вблизи их границ. Однако при определении планируемого объема облучения (*PTV*) в его границы включают также ожидаемые смещения органов, так что мишень всегда остается внутри границ портала. Исключение

из этого правила может иметь место при использовании компенсирующих фильтров и клиньев. В таких случаях движение пациента во время облучения изменяет дозы внутри пучка на величину, пропорциональную поперечному градиенту флюенса. Например, дозовый градиент для 45°-го клина обычно составляет $4 - 5 \text{ \% см}^{-1}$, следовательно, смещение внутри границ портала на 5 мм приводит к погрешности в отпускаемой дозе $\sim 2 - 3 \text{ \%}$.

Дозовое распределение в ЛТМИ создается последовательностью падающих флюенсов, каждый из которых потенциально может иметь большой поперечный градиент. В работе [3] утверждается, что погрешность в передаче флюенса теоретически может достигать фактора два, когда передача дозы с помощью динамического МЛК сочетается с дыхательными движениями. Однако в более поздней работе [4] авторы показывают, что при определенных предположениях погрешность в отпускаемой дозе при реальном облучении существенно ниже и усреднение по многим фракциям размывает общий эффект от движения мишени по результирующему дозовому распределению.

2. Краткий исторический обзор

Многие из идей, составляющих сегодня основу концепций 3М КЛТ и ЛТМИ, были предложены почти пятьдесят лет назад группой С. Такахаши с коллегами [5]. Они впервые проводили дозиметрическое планирование и динамическое облучение пациентов с использованием коллимационного устройства, которое можно назвать первым прототипом многолепестковой системы коллимирования. В этой системе применялся механический способ контроля и управления для согласования апертуры пучка с формой проекции мишени при вращении гантри ускорителя вокруг пациента.

В конце пятидесятых годов прошлого века пионерское исследование в области ЛТМИ проводилось в клинике Массачусетского технологического института [6, 7]. Методика облучения, примененная здесь, была похожа на методику, использованную группой С. Такахаши. Еще одна пионерская работа в том же направлении была выполнена в Королевском северном госпитале в Великобритании в шестидесятые годы прошлого века [8]. Работавшая здесь группа разработала серию облучательных установок с ^{60}Co , которые авто-

матически позиционировались во время ротационной терапии, используя электромеханические устройства для перемещения гантри и стола с пациентом. В семидесятых годах значимые успехи в области ЛТМИ были достигнуты в Медицинской Школе Гарварда [9, 10].

К сожалению, состояние компьютерных технологий в то время не удовлетворяло требований к объему памяти и быстродействию компьютеров, которые предъявляют 3М КЛТ и ЛТМИ. Однако эти исследования проложили путь для будущих успехов в области ЛТМИ.

Первоначальная форма динамической модуляции интенсивности, динамический клин, была разработана на основе применения независимых коллимационных шторок [10, 11]. Следующий шаг в развитии ЛТМИ связан с появлением на рынке первых коммерческих МЛК [12]. МЛК заменили (или дополнили в зависимости от производителя ускорителей) прямоугольную систему коллимации на систему независимо перемещаемых относительно узких пластин (“лепестков”) из вольфрама. Типичная проекция в изоцентре у первых лепестков МЛК была равна 1– 1,25 см. На базе использования этих устройств в начале 90-х годов в США были созданы первые версии систем планирования и передачи дозы для ЛТМИ. Однако федеральное правительство и страховые компании не согласились с необходимостью более высокой платы за лечение с применением ЛТМИ и значительными капитальными вложениями в новую технологию, так как для ее реализации были необходимы ускорители с принципиально новыми системами управления [13].

Потребовалось несколько лет, чтобы на смену применяемых в то время типов ускорителей, фирмы завершили разработку машин с компьютерными системами управления. В новых типах ускорителей появилась возможность осуществлять под компьютерным контролем независимое движение лепестков МЛК и управлять скоростью их движения. Это позволило создавать требуемые апертуры пучков, и изменять их автоматически в процессе ротации гантри и/или коллиматора и перемещении стола с пациентом. Таким образом, были созданы все технические предпосылки для реализации сложных технологий ЛТМИ. Очень важно, что в течение 1999 и 2000 г.г. изменилась и финансовая система оплаты медицинских услуг в области онкологии со стороны страховых компаний. Как часть этой системы был разработан механизм дифференциальных платежей, направленный на поощрение применения новых более эффективных технологий. Эти события дали решающий импульс быстрому разви-

тию и внедрению ЛТМИ в лечебную практику сначала в США, а затем и в других развитых странах.

Сегодня ЛТМИ – это область высоких медицинских технологий, включающая 3-мерное определение и оконтуривание объема мишени, компьютерную оптимизацию дозовых распределений, позволяющая применять облучение полями с модулированной интенсивностью, контролируемую компьютером передачу (реализацию) оптимизированного плана облучения и рентгенологическую верификацию положения пациента на столе облучения в течение всего курса лучевого лечения.

3. Методы получения пучков с модулированной интенсивностью

При трехмерном планировании облучения (см. часть 1 настоящего пособия) задача создания желательного дозового распределения во всем облучаемом объеме распадается на подзадачи формирования требуемых дозовых распределений в отдельных 2М (2-мерных) срезах (сечениях) (англ. slide) этого объема. Чтобы получить дозовое распределение, конформное с формой мишени, в отдельном 2М срезе, в ЛТМИ чаще всего применяется комбинация пучков с 1М модуляцией (см. рис. 1.2). Эти пучки, коллимированные в виде узкой полосы, падают на выбранный срез, имея при необходимости разную модуляцию интенсивности. Процедура повторяется для каждого среза мишени. Такой способ получения 3М конформного дозового распределения называют “копланарным” облучением, потому что все срезы являются параллельными и вращение гантри происходит вокруг одной оси для всех срезов. Имеются и другие специальные “некопланарные” способы облучения, в которых пучки с 2М модулированной интенсивностью не могут быть созданы посредством комбинации параллельных 1М модулированных пучков, однако в этой главе мы ограничимся, в основном, обсуждением копланарного облучения.

В монографии [14] методы создания пучков с 1М модуляцией интенсивности разделяются на шесть основных классов, внутри которых имеются свои подклассы (табл. 1.1). Рассмотрим кратко эти классы, используя материалы монографии [14] и оригинальные работы [15 – 29].

Таблица 1.1

**Методы создания пучков с 1-мерной модуляцией флюенса (интенсивности)
в поперечном направлении к полю облучения [14]**

Метод ^а	Преимущества	Недостатки	Требования	Относительная эффективность для среза ^б
<i>Класс 1.</i> 1. Индивидуальные 2-мерные компенсаторы	Все плоскости облучаются одновременно; не требуется электромеханического перемещения	Требует много времени	Устройства для вырезания и литья; программы	1
<i>Класс 2</i> 2. Динамическая коллимация ^в	Постоянная интенсивность излучения; однонаправленное движение шторок/ лепестков; непрерывность пучка	Учет полутени, рассеяния, утечки; необходимость решения оптимизационной задачи по минимизации времени облучения и определения скорости лепестков	Шторки/ лепески должны контролироваться компьютером и пересекать центральную ось	<1 ^г
3. Дуговая ЛТМИ	Меньшее время, чем при динамическом движении лепестков; при широком поле меньшая погрешность от накопленного падения	Иногда требуется многократные ротации гантри	Необходимость “интерпретатора”	<1 ^г
<i>Класс 3</i> 4. МЛК “leaf-sweep”	Интуитивная связь позиций лепестков с профилем интенсивности	Необходимость в повторных включениях и выключениях источника фотонов; выключение источника уменьшает эффективность	Множество облучений со статическим МЛК	$\leq 1^d$
5. МЛК “close-in”		Такие же, как и в “leaf-sweep”		$\leq 1^e$

Продолжение табл. 1.1

Метод ^а	Преимущества	Недостатки	Требования	Относительная эффективность для среза ^б
<i>Класс 4</i> 6. Томография (вариант М. Карола [15, 16])	Дополнительное устройство ускорителя; надежность электропневматического контроля; непрерывное вращение гантри	Ограниченное пространственное разрешение	Требуется специализированное программное обеспечение	1
7. Томография (вариант Т. Маки и др. [17])	Облучение по аналогии со спиральным КТ, поэтому нет горячих пятен; непрерывное вращение гантри	Сложное планирование облучения	Требуются дополнительные специальные устройства	1
<i>Класс 5</i> 8. Сканирование блока ослабляющего излучение	Простая конструкция	Каждая поперечная плоскость должна получить одинаковую модуляцию; Невозможность генерировать некоторые профили	Простое инженерное решение	<1
9. Сканирование узкого блока с разной скоростью	Легкость создания	Очень маленькая эффективность	Движущиеся шторки	<<1
<i>Класс 6</i> 10. Сканирующий пучок фотонов	При комбинировании с методом №2 может уменьшить время облучения	Большая ширина сканирующего пучка	Имеется только на Racetrack микротроне	<1

а) Указывается главная специфическая особенность метода; более детальное описание дается в тексте.

б) Методы 1 ÷ 5 и 10 можно использовать для облучения всех срезов одновременно, в то время как с помощью методов 6, 7 облучаются только один или два среза одновременно. Таким образом, истинная эффективность методов 7, 8 может оказаться в конечном счете существенно меньше единицы.

в) Различные 1-мерные профили для каждой ориентации гантри, требуемые для разных томографических срезов, нуждаются в применении МЛК. Если вариации

флюенса в перпендикулярном к томографическому срезу направлении игнорируются, то модуляция может выполняться только за счет движения коллимационных шторок.

г) Зависит от максимальной скорости лепестков и сложности профиля.

д) При определении эффективности необходимо учитывать также выключение пучка во время движения лепестков.

е) Динамический клин является специальным случаем движения одной шторки.

3.1. Класс 1: 2-мерные компенсаторы

Двумерную модуляцию интенсивности пучка можно создать, помещая компенсатор на специальные крепления ускорителя. Название «компенсатор» это устройство получило, так как первоначально оно применялось для компенсации «недостатка» биологической ткани при облучении нерегулярных поверхностей. Здесь термин «компенсатор» употребляется для обозначения специального случая формирования пучков с модулированной интенсивностью.

Компенсаторы представляют собой металлические блоки, локальная толщина которых изменяется с позицией в поперечном сечении для обеспечения дифференциального ослабления пучка. Методика расчета компенсаторов детально разработана в работах [18, 19] и кратко рассматривалась в части 1 пособия. При конструировании компенсаторов следует стремиться к минимальному поглощению излучения и адекватному пространственному разрешению.

Основной недостаток заключается в необходимости изготавливать компенсаторы для каждого поля, что требует достаточно много времени и специального оборудования.

3.2. Класс 2: динамическая коллимация

Динамической коллимацией (ДК) называют метод, при котором два согласованных лепестка МЛК, определяющие конкретный срез, перемещаются в одном направлении с различной скоростью в зависимости от времени (рис. 1.3 и 1.4). Этот метод называют также “скользящее окно”, “погона лепестков” и др. В последние годы он получил серьезное теоретическое развитие. Если анатомическими изменениями в нормальном к срезу направлении можно пренебречь, то те же принципы модулирования интенсивности применимы к паре коллимационных шторок ускорителя [11].

Т. Бортфельд в работе [20] сформулировал требования к аппаратуре и программному обеспечению для практической реализации метода ДК. Все лепестки должны дистанционно управляться, иметь скорость движения больше 2 см/с и точный контроллер их положения.

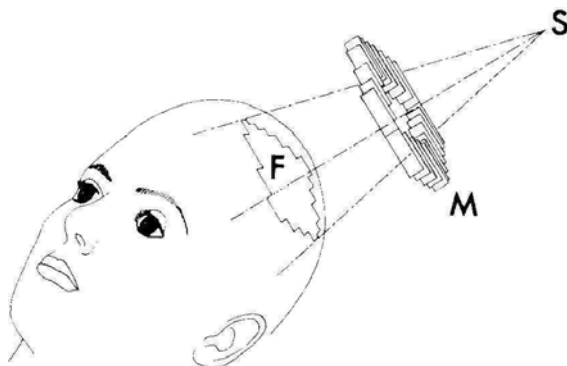


Рис. 1.3. Схематическая иллюстрация поперечного модулирования интенсивности пучка фотонов. Показано только одно поле. Излучение, выходящее из источника S , проходит через МЛК, который формирует геометрическую форму поля F , соответствующую форме мишени с точки зрения источника (BEV). Лепестки движутся в направлении их длины с разной скоростью [14]

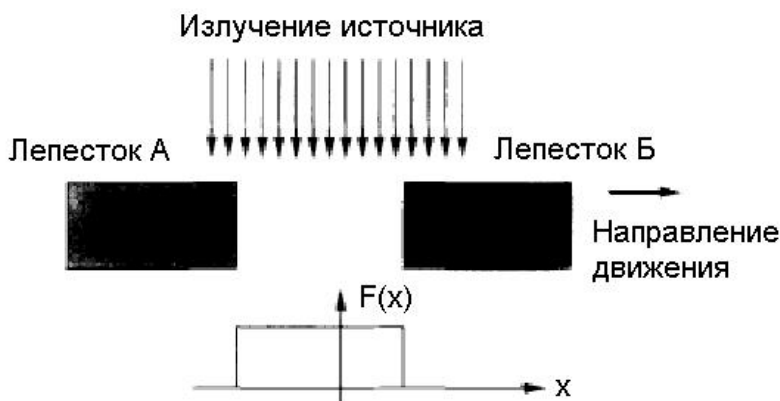


Рис. 1.4. Схематическое изображение основной геометрии метода ДК. Излучение падает нормально к направлению движения лепестков (или шторок основного коллиматора ускорителя), краевой эффект не учитывается. $F(x)$ – распределение флюенса

Не существует единственного решения для скоростей двух лепестков, приводящих к данной модуляции интенсивности. Вместо этого проблема рассматривается так же, как проблема оптимизации (см. главу 2) – определение профилей скорости в зависимости от ограничения на максимальную практическую скорость лепестков при условии достижения минимального времени облучения.

Для пояснения проблемы рассмотрим пока только одну пару лепестков, создающих 1М модуляцию флюенса. Направление движения пары соответствует ориентации выбранного среза пациента. Полученные результаты можно приложить к любой паре из набора лепестков, создающих вместе 2М модуляцию флюенса.

3.2.1. Решение Конвери и Розенблюма

Задача определения скорости движения лепестков, создающей заданный профиль флюенса, была впервые решена симплекс-методом Д. Конвери и М. Розенблюмом [21]. Полученный результат имеет форму диаграммы, показывающей позиции $x_i(t)$ для каждого лепестка ($i = 1$ для ведомого лепестка, $i = 2$ для ведущего лепестка) в зависимости от кумулятивного (суммарного) количества мониторных единиц (МЕ или MU) или, что то же самое, в зависимости от кумулятивного времени t (рис. 1.5).

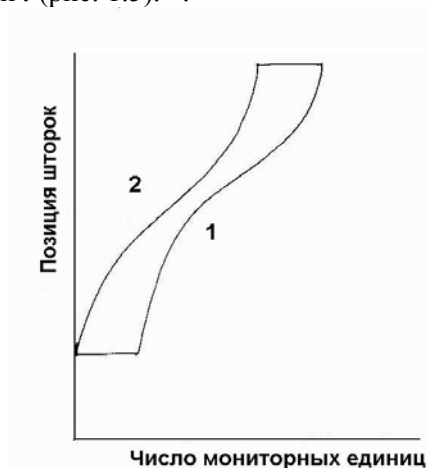


Рис. 1.5. Диаграмма положений лепестков (или шторок коллиматора) в зависимости от кумулятивного количества МЕ (MU) для пары лепестков (или шторок) при ДК (1 – ведомый лепесток, 2 – ведущий лепесток)

Кумулятивные значения времени и числа мониторинговых единиц начинают отсчитываться от начала облучения. И наоборот, диаграмма показывает кумулятивное время $t(x_i)$ или количество MU , при которых лепестки находятся в каждом положении. Отсюда следует, что расстояние по горизонтали между двумя кривыми (для каждого лепестка) на этой диаграмме представляет собой профиль флюенса $I(x)$, создающий модуляцию флюенса как функцию положения (см. рис. 1.5) при условии постоянной мощности ускорителя, т.е

$$I(x) = t_1(x) - t_2(x), \quad (1.1)$$

где x – положение лепестка; t и I выражены в мониторинговых единицах. Так как

$$\frac{dx}{dt} = \frac{dI}{dt} / \frac{dI}{dx}, \quad (1.2)$$

то при постоянной мощности ускорителя dI/dt скорость лепестка dx/dt будет минимальной там, где скорость изменения профиля флюенса dI/dx является максимальной и наоборот. С первого взгляда, такой вывод интуитивно кажется странным, тем не менее он правильный. Поэтому более сложной задачей является создание медленно изменяющегося профиля флюенса, чем быстро изменяющегося, так как лепестки должны двигаться быстро. Это может потребовать большей скорости, чем максимально допустимая скорость лепестков данного типа МЛК.

В работе [21] показано также, что увеличение максимально допустимой скорости лепестков приводит к уменьшению общего времени облучения, но не в обратной пропорциональности. Эффективность метода ДК всегда ниже, чем для статического коллиматора, однако в типичном случае это ухудшение не превышает 50 % (зависит от формы требуемой модуляции) [21].

Если метод ДК используется для набора лепестковых пар (например, в МЛК), то желательно применение оптимизационного алгоритма, так как для разных срезов при одном и том же угле гантри требуется различная модуляция и, следовательно, разное кумулятивное время облучения. В результате пучок не выключается несколько дольше, чем требуется для всех пар лепестков за исключением пары, требующей наибольшего времени облучения. Однако средняя потеря в эффективности в таких случаях не превышает 4 %

[21]. Эта особенность ДК, позволяющая формировать 1М профили флюенса для всех срезов одновременно, является принципиальным преимуществом метода ДК, реализующимся на практике при использовании МЛК.

После публикации работы Д. Конвери и М. Розенблюма [21] несколько групп начали изучение проблемы ДК и предложили новые решения для быстрой (по времени расчета) оптимизации процесса [22 – 26].

3.2.2. Решение Р. Свенссона и др.

Из уравнения (1.1) получаем:

$$\frac{dI}{dx} = \frac{dt_1(x)}{dx} - \frac{dt_2(x)}{dx}. \quad (1.3)$$

Если $v_i(x)$ обозначает скорость i -го лепестка в положении x , то

$$\frac{dI}{dx} = \frac{1}{v_1(x)} - \frac{1}{v_2(x)}. \quad (1.4)$$

Р. Свенссон и др. [22] рассмотрели применение уравнения (1.4). Предположим, что в конце x_{end} передачи 1М профиля пара лепестков максимально сближается, т.е. просвет между ними закрывается (так требуется, когда много 1М профилей передается несколькими парами лепестков). Целью в данном случае является минимизация кумулятивного времени $t_2(x_{end})$.

Если градиент dI/dx профиля флюенса положительный, то в оптимальном решении ведущий лепесток ($i = 2$) всегда движется с максимальной скоростью $\hat{v}$, чтобы отрицательный член уравнения (1.4) был минимальным. Тогда поле открывается максимально быстро, а модуляция осуществляется ведомым лепестком ($i = 2$). И наоборот, если dI/dx является отрицательным, то в оптимальном решении с максимальной скоростью $\hat{v}$ всегда перемещается ведомый лепесток ($i = 1$), чтобы минимизировать положительный член уравнения (1.4), а модуляция флюенса проводится ведущим лепестком ($i = 2$). В результате получаем следующие формулы:

$$\begin{cases} v_2(x) = \hat{v} \\ v_1(x) = \frac{\hat{v}}{1 + \hat{v}(dI/dx)} \end{cases} \quad \text{для } \frac{dI}{dx} \geq 0 \quad (1.5)$$

и

$$\begin{cases} v_1(x) = \hat{v} \\ v_2(x) = \frac{\hat{v}}{1 - \hat{v}(dI/dx)} \end{cases} \quad \text{для } \frac{dI}{dx} < 0 \quad (1.6)$$

На рис. 1.6 иллюстрируется принцип изменения скорости перемещения лепестков при модулировании профиля с двумя максимумами.

Так как ускорение a определяется следующими выражениями:

$$a = \frac{dv}{dt} = \frac{dx}{dt} \frac{dv}{dx} = v \frac{dv}{dx}, \quad (1.7)$$

то, дифференцируя уравнение (1.4), получаем:

$$\frac{d^2 I}{dx^2} = \frac{a_2(x)}{v_2^3(x)} - \frac{a_1(x)}{v_1^3(x)}. \quad (1.8)$$

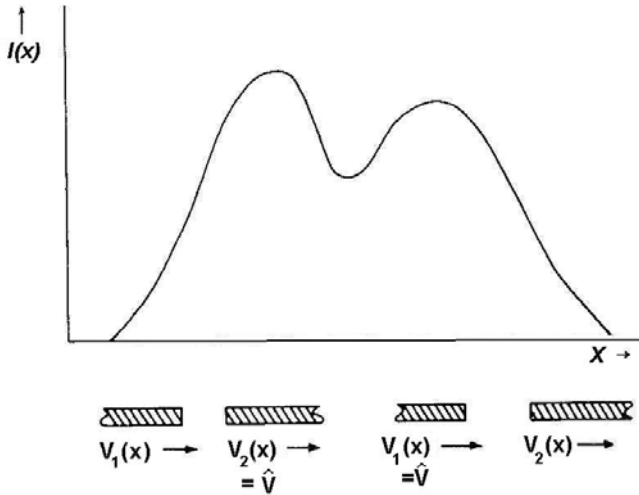


Рис.1.6. Схематическое изображение изменения скорости движения пары лепестков в зависимости от знака градиента профиля флюенса dI/dx ; $\hat{V}$ — максимальная скорость

Если лепестки модулируют положительный градиент dI/dx , то ведущий лепесток движется с максимальной скоростью $\hat{v}$ и нулевым

ускорением $a_2(x) = 0$. В этом случае ускорение ведомого лепестка, определяемое из уравнения (1.8), равно:

$$a_1(x) = -\frac{d^2 I}{dx^2}(x) \cdot v_1^3(x) = -\frac{d^2 I}{dx^2}(x) \left/ \left[\frac{1}{\hat{v}} + \frac{dI}{dx}(x) \right]^3 \right. . \quad (1.9)$$

Аналитическая форма уравнений ((1.5), (1.6), (1.9)) допускает получение любых значений (включая бесконечные) для скоростей и ускорений. На практике, если эти уравнения применять буквально для расчета движения лепестков, обеспечивающего желаемый профиль флюенса, то в результате могут получиться нереалистичные значения скоростей и ускорений. Например, в области экстремума профиля от лепестка может потребоваться движение в широком диапазоне скоростей от очень малых до максимально больших значений и наоборот (в зависимости от вида лепестка и экстремума (минимум или максимум)). В области малого градиента dI/dx от лепестка может потребоваться движение со скоростью, превышающей максимально допустимую для конкретного аппарата. Эти проблемы подробно обсуждаются в работе [22] и предлагаются способы их преодоления с помощью контроля движения не одного, а обоих лепестков и не точного, а приближенного воспроизведения области экстремума.

3.2.3. Решение Д. Стейна и др.

Группа Д. Стейна и др. [23] независимо пришла к тем же выводам, что и группа Р. Свенсона при формулировании особенностей движения лепестков. На основе этих выводов Д. Стейна и др. [23] предложили новый итеративный алгоритм для расчета траекторий ведущего и ведомого лепестков для случая постоянного флюенса выше по пучку (над системой ДК). В алгоритме производится итеративная подгонка “виртуального профиля” (VP), который первоначально устанавливается равным во всех точках желательному профилю флюенса (DP). Далее минимизируется общее время облучения в соответствии с правилами модуляции, сформулированными в предыдущем разделе.

Профили специфицируются N точками $DP(x_i)$, $i = 1, 2, \dots, N$. Первоначально $I(x_i)$ устанавливается равным $VP(x_i)$. Руководствуясь указанными правилами, в работе [23] сформулирован следующий алгоритм для определения временных профилей $t_1(x_i)$ и $t_2(x_i)$:

если $I(x_i) \geq I(x_{i-1})$, то для $i=2, 3, \dots, N$

$$t_2(x_i) = t_2(x_{i-1}) + t_{\min} \quad (1.10)$$

и

$$t_1(x_i) = I(x_i) / I_0 + t_2(x_i), \quad (1.11)$$

где I_0 – величина постоянной плотности потока выше по пучку (размерность – $[ME/T]$ или $[MU/T]$, где T – время); $t_{\min}$ – минимальное время, требуемое для перемещения лепестка между позициями x_i и x_{i+1} . Оно равняется расстоянию между i -й и $(i+1)$ -й точками, деленному на максимальную скорость лепестка. Отметим, что в этом алгоритме время выражается в единицах $[T]$, а не в мониторных единицах, как в формуле (1.1).

В обратном варианте, если $I(x_i) \leq I(x_{i-1})$, то для $i=2, 3, \dots, N$

$$t_1(x_i) = t_1(x_{i-1}) + t_{\min} \quad (1.12)$$

и

$$t_2(x_i) = -I(x_i) / I_0 + t_1(x_i). \quad (1.13)$$

Начальными значениями берутся

$$t_1(x_1) = I(x_1) / I_0 \quad (1.14)$$

и

$$t_2(x_1) = 0. \quad (1.15)$$

Алгоритм минимизирует полное время, необходимое для пересечения апертуры ведомым лепестком. Полное время T для модулирования профиля равно сумме временных приращений, в течение которых ведомый лепесток проходит все точки x_i . Из проведенных выше уравнений следует, что это время равно:

$$T = \sum_{x_i} dt_1(x_i) = Nt_{\min} + \sum_i \left[\frac{\Delta I_{\min \rightarrow \max}(l)}{I_0} \right], \quad (1.16)$$

где l – индекс интервалов профиля, где флюенс возрастает;

$\Delta I_{\min \rightarrow \max}(l)$ – приращение флюенса между локальным минимумом и последующим l -м локальным максимумом.

Для поля шириной W и максимальной скорости лепестка $\hat{v} (= dx_i / t_{\min})$, учитывая, что $W = N \cdot dx_i$, окончательно получаем:

$$T = \frac{W}{\hat{v}} + \sum_i \left[\frac{\Delta I_{\min \rightarrow \max}(I)}{I_0} \right]. \quad (1.17)$$

Уравнение (1.17) является очень полезным для оценки полного времени облучения в зависимости от сложности профиля.

После первого шага по определению траекторий лепестков находится “реализуемый профиль флюенса” (RP). Под RP понимается профиль, который действительно будет создаваться этим перемещением лепестков с учетом полутеней (пенумбры), создаваемых лепестками, и рассеянного излучения в плоскости лепестков. Авторы работы [23] использовали аналитические аппроксимации этих функций, полученные с помощью подгонки под экспериментальные данные.

Пусть $P_1(x_1(t), x_i)$ представляет профиль полутени, генерируемый первым лепестком, когда он находится вблизи точки $x_1(t)$, и флюенс измеряется в точке x_i . Аналогично $P_2(x_2(t), x_i)$ представляет профиль полутени, генерируемый вторым лепестком, когда он находится вблизи точки $x_2(t)$, и флюенс измеряется в точке x_i . Тогда RP рассчитывается из следующего уравнения:

$$RP(x_i) = I_0 \int P_1(x_1(t), x_i) \cdot P_2(x_2(t), x_i) \cdot S(|x_1(t) - x_2(t)|) dt, \quad (1.18)$$

где $S(|x_1(t) - x_2(t)|)$ равняется единице на больших расстояниях и включает корректировку, когда лепестки максимально сближаются и закрывают апертуру.

Реализуемый профиль (RP) может не совпадать в должной мере с желаемым профилем после расчета по формуле (1.18), и тогда процесс итеративно повторяется. Вычитая в каждой точке из реализуемого профиля желаемый профиль, определяют “разностный профиль” $D(x_i)$:

$$D(x_i) = RP(x_i) - DP(x_i). \quad (1.19)$$

Если разность $D(x_i)$ в каждой точке меньше заданного процента (например 2 %), то оптимизация прекращается. В противном случае рассчитывается новый виртуальный профиль

$$VP_k(x_i) = VP_{k-1}(x_i) - D(x_i), \quad (1.20)$$

где k – номер приближения итерационного цикла.

После этого траектории лепестков пересчитываются под создание нового виртуального профиля, т.е. $I(x_i)$ заменяется в уравнениях (1.11) и (1.13) на $VP(x_i)$. Процесс циклически повторяется до полу-

чения требуемой сходимости. Расчеты Д. Стейна с коллегами [24] показали, что обычно процесс сходится через пару итераций (рис. 1.7).

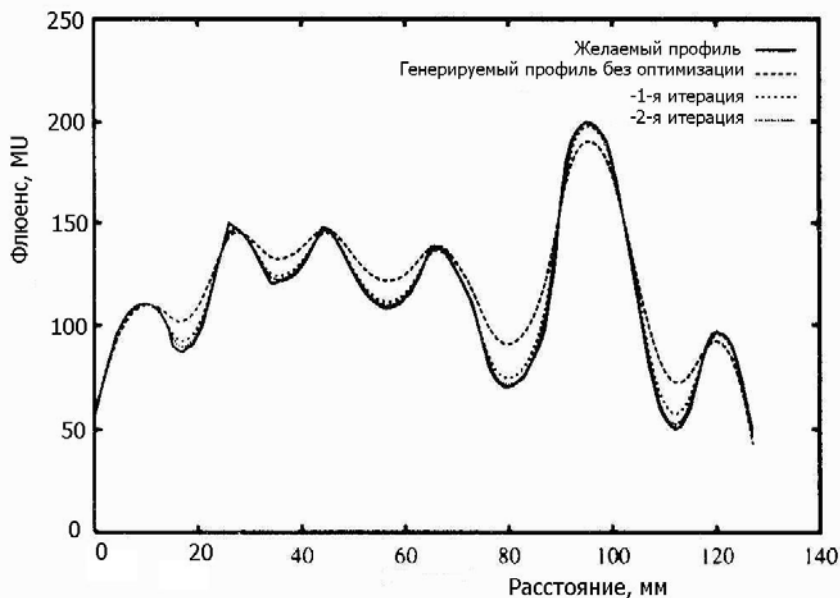


Рис. 1.7. Пример степени соответствия между реализуемым профилем флюенса, генерируемым с помощью итерационного алгоритма работы [23], и желаемым профилем. Реализуемый профиль включает эффекты полутени и пропускания [24]

3.2.4. Решение С. Спироу и С. Чюи

По удивительному совпадению работы С. Спироу и С. Чюи [25], Р. Свенсона и др.[22] и Д. Стейна и др. [23], в которых независимо получены абсолютно одинаковые решения для движения пар лепестков (или шторок), обеспечивающих 1М модуляцию флюенса, были присланы в редакции трех разных журналов практически одновременно. Отличие работы С. Спироу и С. Чюи [25] заключается в том, что они не учитывали эффекты полутени, рассеяния в коллиматоре и утечку между лепестками. Вместе с тем, в их работе было предложено формальное доказательство того, что этот алгоритм приводит к наиболее эффективному движению лепестков с точки зрения минимальности времени облучения. Кроме того, в работе

[25] указаны оптимальные стартовые и конечные позиции лепестков и предложена методика учета прохождения излучения через лепестки.

В зависимости от особенностей генерируемого профиля стартовые и конечные позиции лепестков должны выбираться так, чтобы получить дополнительное уменьшение времени “пучка-он” (время, когда пучок включен; англ. beam-on time).

Очевидно, что стартовая позиция ведомого лепестка должна находиться в крайней левой точке x_1 , а финишное положение ведущего лепестка в крайней правой точке x_N . Если начальная скорость изменения профиля $dI/dx > 1/\hat{v}$, тогда нет необходимости для старта ведущего лепестка с позиции x_1 , так как вся модуляция может выполняться одним ведомым лепестком. Аналогично, если закрывающаяся часть профиля уменьшается с достаточной скоростью на интервале $x_k < x < x_N$, то ведомый лепесток можно остановить в позиции x_k , так как вся модуляция может быть выполнена ведущим лепестком.

Рассмотрим теперь учет прохождения излучения непосредственно через тело лепестков. Для шторок этот вопрос из-за сильного поглощения излучения не актуален, в то время как через лепестки МЛК проходит $\sim 2\%$ излучения.

Пусть коэффициент прохождения излучения через лепестки равен τ . Если полное время пучка-он T , то желаемый профиль флюенса $I(x_i)$ связан с модифицированным профилем $i(x_i)$, который представляет время, когда позиция x_i не закрыта никаким лепестком, через соотношение:

$$I(x_i) = \{[T - i(x_i)] \times \tau\} + i(x_i). \quad (1.21)$$

Теперь желаемый профиль создается суммой излучения, прошедшего через материал лепестков (первый член в (1.21)), и прямого облучения (второй член в (1.21)) (рис. 1.8). Преобразуя (1.21), приходим к формуле:

$$i(x_i) = \frac{I(x_i) - T \times \tau}{1 - \tau}. \quad (1.22)$$

Далее для получения окончательного результата необходимо подставить $i(x_i)$ в выше приведенные формулы для скорости лепестков вместо $I(x_i)$. Укажем, что при учете утечки излучения некоторые профили невозможно будет реализовать, если минимальное значение флюенса в какой-нибудь точке окажется меньше, чем величина флюенса, создаваемая прохождением излучения через лепестки.

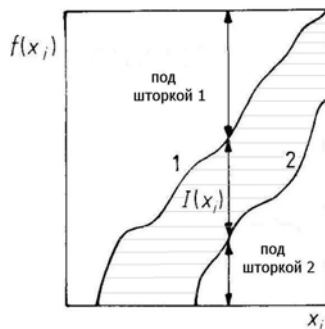


Рис.1.8. Иллюстрация районов прямого облучения (заштрихованная область) и облучения излучением, прошедшим через лепестки

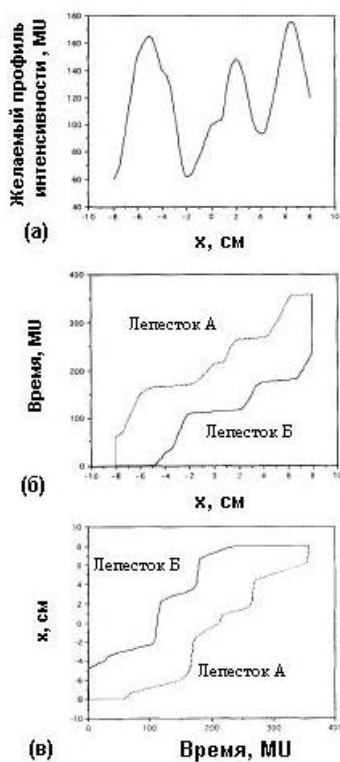


Рис. 1.9. Профиль флюенса с несколькими максимумами и минимумами (а); полное время пучка-он в зависимости от положения лепестков (или шторок) ($\dot{V} = 5 \text{ мм/ МУ}$) (б); положение лепестков в зависимости от времени (в) [25]

Отметим, что алгоритм расчета траекторий лепестков, предложенный С. Спироу и С. Чюи [25], оказался на четыре порядка быстрее алгоритма Д. Конвери и М. Розенблюма [21]. На рис. 1.9 в качестве примера показаны результаты расчета траекторий лепестков, реализующих достаточно сложный профиль флюенса

3.2.5. Дуговая терапия с модулированием интенсивности

Метод динамической коллимации флюенса применительно к лучевой дуговой терапии был в основных деталях разработан С. Йю с коллегами в работах [27 – 30]. В англоязычной научной литературе он получил название “*Intensity-modulated arc therapy*” (IMAT), мы будем придерживаться названия “Дуговая терапия с модулированием интенсивности” (ДТМИ), хотя здесь, как и ранее в этом разделе, имеется в виду модулирование распределения флюенса излучения.

С. Йю и др. [27] предложили оригинальную технику генерации пучка с модулированной интенсивностью (флюенса), в которой комбинируются некоторые характерные черты томотерапии (см. далее раздел 3.4) 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.

Рассмотрим произвольную одномерную модуляцию интенсивности пучка (1М МИП, англ. 1M IMB) для произвольного угла гантри. Пусть выбранный профиль можно разделить на N уровней. С. Йю [27] показал, что 1М МИП с N уровнями можно экспериментально реализовать N^2 способами. В методе С.Йю проводится поиск такого способа, при котором движение лепестков минимизируется для каждого угла гантри. Затем выполняется N дуг облучения с перемещением лепестков в новое положение через каждые 5° . Каждая дуга генерирует одно подполе (англ. subfield) для каждого угла гантри (для каждого среза, идентифицируемого парой лепестков). Далее следующая дуга генерирует следующее подполе и так продолжается до тех пор, пока не завершатся все N дуг. Так как не все профили имеют одинаковое число уровней, то число дуг N определяется наиболее сложным профилем, остальные более простые профили разби-

ваются далее на подполя. В большинстве случаев оказывается достаточным $N \leq 5$. На рис. 1.10 приводится пример облучения мишени С-формы с помощью ДТМИ.

В работе [30] выделяют следующие преимущества ДТМИ перед другими методами облучения срезов:

- ДТМИ может быть применена и на предыдущем поколении ускорителей;
- не требуется щелевая коллимация пучка;
- не требуется стыковка облучения отдельных срезов;
- в направлении “вдоль лепестка” пространственное разрешение является “непрерывным”.

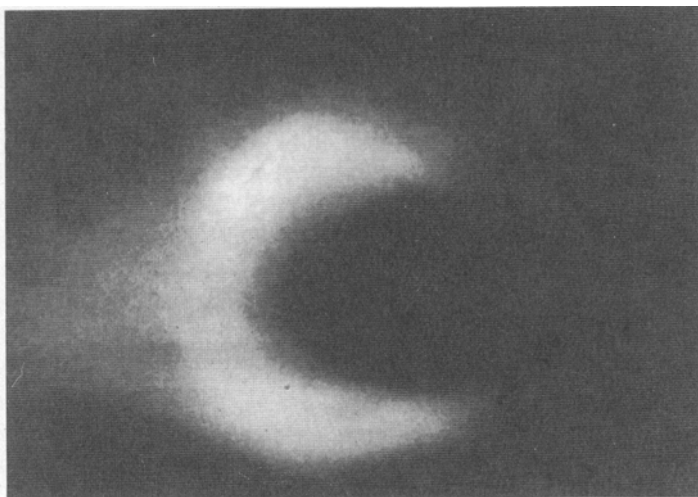


Рис.1.10. Изображение на пленки результата облучения высокой дозой мишени С-формы с помощью ДТМИ [27]

3.3. Класс 3: метод многосегментных статических полей

3.3.1. Сегментирование на 1М профили

В настоящее время существует два альтернативных подхода к реализации метода многосегментных статических полей. В англоязычной литературе они получили названия “leaf-sweep” method и “close-in” method [31,32]. Буквальный перевод этих терминов мало

проясняет сущность методов, поэтому будем использовать английские названия.

В обоих методах лепестковые пары располагаются на определенное время в ряде статических положений. На это же время включается пучок. Координаты статических положений зависят от формы модулируемого профиля и используемого метода. Во время перемещения лепестковых пар из одной позиции в другую пучок выключается.

Комбинация статических полей создает требуемую модуляцию флюенса пучка (см. рис. 1.11). Схематическое изображение множества положений пар лепестков, обеспечивающих профиль флюенса, приводимый на рис. 1.11, показано для разных методов на рис.1.12 и 1.13.

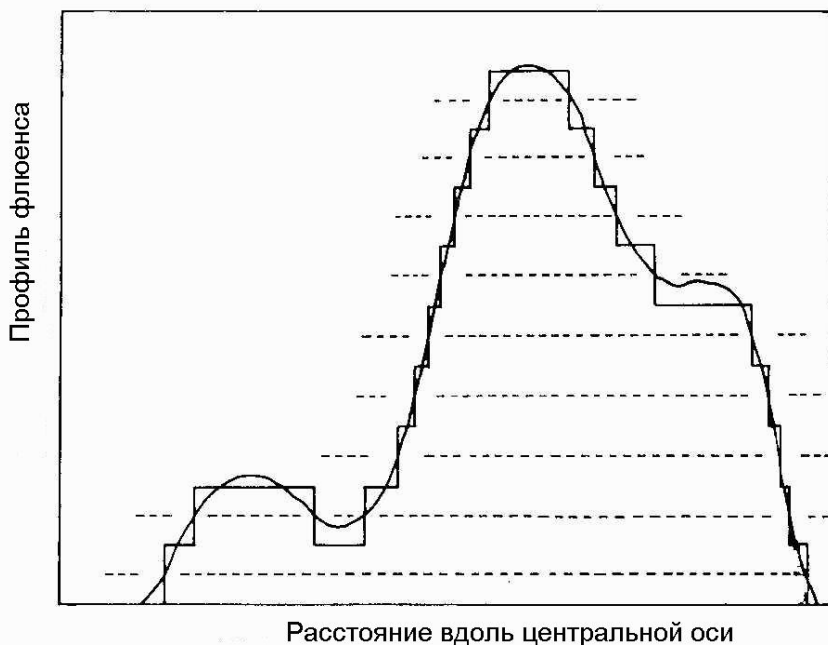


Рис. 1.11. Графическое изображение создания 1М модуляции флюенса. Сплошная линия – профиль флюенса в виде непрерывной функции расстояния вдоль центральной оси. Профиль получен в результате интерполирования дискретной модуляции, определенной с помощью одного из методов обратного планирования. Горизонтальные пунктирные линии – дискретные интервалы флюенса. Вертикальные линии проведены через точки пересечения пунктирных линий и непрерывного профиля, создавая таким образом набор дискретных расстояний, при которых имеет место дискретное приращение или уменьшение флюенса [14]

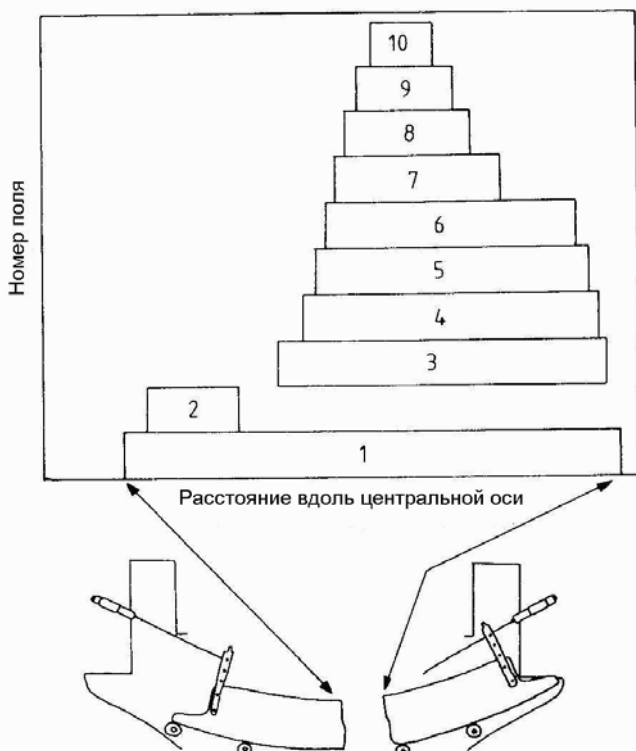


Рис. 1.12. Воссоздание флюенса, показанного на рис.1.11, с помощью суперпозиции десяти отдельных полей, используя метод “close-in”. Каждый прямоугольник представляет поле, левая вертикальная линия – положение левого лепестка, правая вертикальная линия – положение правого лепестка. Ниже показано схематическое изображение пары лепестков, стрелки указывают соответствие лепестков и краев поля [14]

Определение координат пары лепестков при генерации статических полей для конкретного среза проводится в следующей последовательности:

- флюенс, заданный в дискретных позициях, преобразуется в 1М непрерывный профиль;
- выбирается дискретный интервал (приращение) флюенса;
- определяется ряд дискретных позиций, при которых непрерывный профиль пересекает интервалы флюенса. Эта операция не является монотонной инверсией. Результат представляет четное число пересечений границы и дискретно выбранный 1М профиль (дискретный теперь не по позициям, а по флюенсу);

- находятся позиции концов лепестков для экспериментального воспроизведения этого профиля. Результатом является список пар левых и правых позиций, соответствующих каждому интервалу флюенса;
- из полученного списка следуют траектории лепестков, соответствующие либо методу “leaf-sweep” (см. рис. 1.13), либо “close-in” (см. рис. 1.12). Оба метода полностью эквивалентны;
- профиль флюенса, используя метод свертки, преобразуется в дозовое распределение.

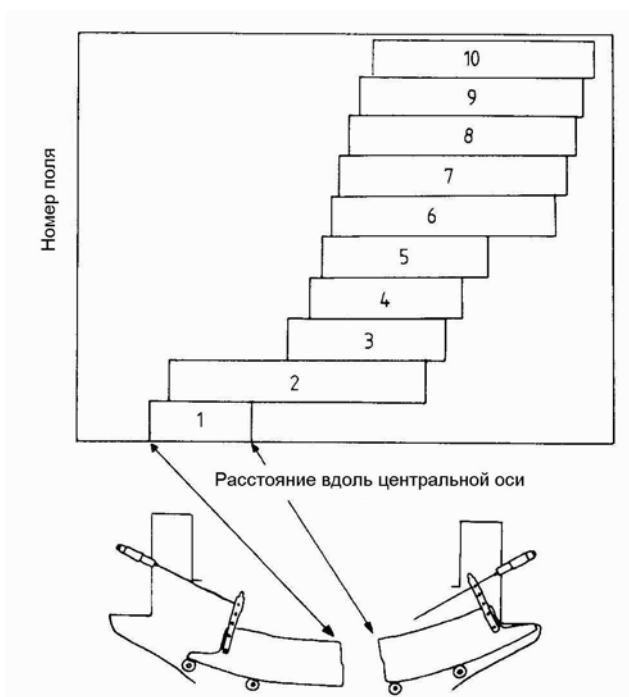


Рис. 1.13. Воссоздание флюенса, показанного на рис.1.11, с помощью суперпозиции десяти отдельных полей, используя метод “leaf-sweep”. Каждый прямоугольник представляет поле, левая вертикальная линия – положение левого лепестка, правая вертикальная линия – положение правого лепестка. Ниже показано схематическое изображение пары лепестков, стрелки указывают соответствие лепестков и краев поля [14]

Рассмотрим методику построения траекторий. Пусть $x_L(i, j)$ и $x_R(i, j)$ ($i = 1, \dots, N$) представляет ряд x позиций левого и правого

лепестков для j -уровня флюенса, где i – метка локализации, N – четное число.

В методе “close-in” пары левых и правых лепестков занимают позиции с одинаковыми значениями i и j , т.е. лепестки располагаются по обоим сторонам локального максимума флюенса (см. рис. 1.12).

В методе “leaf-sweep” локализации каждого лепестка сначала отдельно сортируются по величине x независимо от значения интервала j . Затем лепестки спариваются в порядке увеличения значения x , т.е. сперва берется наименьшая величина x_L и наименьшее значение x_R , далее продолжается по тому же принципу до максимальных значений x_L и x_R (см. рис. 1.13).

Корректность рассматриваемых методов была подтверждена неоднократно экспериментально, например, в работе [33] с использованием в качестве детектора пленки. Очевидно, что точность методов зависит от количества выбранных интервалов флюенса. Вместе с тем, даже сложные профили можно реализовать с относительно небольшим количеством положений лепестков [33]. Т. Бортфельд и др. [31] утверждают, что данные методы быстрее и точнее, чем метод ДК. Однако авторы [31] не учитывали мертвое время, когда пучок выключен, и ограничения на максимальную скорость лепестков, что снижает общую эффективность статических методов. На практике оба подхода взаимно дополняют друг друга.

В работе [34] была изучена задача определения оптимального ряда уровней флюенса, на который следует разбить профиль МИП при использовании небольшого количества полей. Авторы [34] предложили методику, основанную на минимизации суммы средне квадратичных отклонений между реальной гистограммой уровней флюенса и преобразованной гистограммой с небольшим количеством уровней. Авторы [34] пришли к выводу, что для профилей с одним или двумя максимумами близким к оптимальному является выбор однородных приращений флюенса.

Если ряды лепестков МЛК используются для облучения нескольких срезов пациента одновременно при заданной ориентации гантри, то следует отметить следующее.

Так как в обоих методах лепестки в конце процесса передачи дозы закрывают апертуру, то не возникает дополнительных трудностей, если разные профили (для разных срезов) имеют разное число максимумов и, соответственно, требуют разное кумулятивное время облучения. Этот вывод справедлив при условии, что облучение

осуществляется в дискретных интервалах флюенса, тогда временные интервалы, когда пучок выключается (англ. the beam-off times) на время перемещения лепестков, являются согласованными между срезами. В этом случае становится возможным формирование внутренних интервалов блокировки поля, т.е. районов поля, где передаваемая доза равна нулю. Такой вариант невозможен при применении ДК.

3.3.2. Зональное сегментирование

Другая проблема при использовании МЛК для модуляции интенсивности (флюенса) пучка (МИП) связана с сегментированием поля облучения на отдельные области. Полная модуляция интенсивности пучка (для всего поля при заданном угле гантри) обычно описывается картой или двумерной матрицей интенсивностей. Такая матрица рассчитывается системой обратного дозиметрического планирования (см. далее раздел 5) с учетом различных ограничений, накладываемых на дозовое распределение. В рассмотренных выше алгоритмах 2М матрица интенсивностей сегментировалась на несколько 1М профилей, каждый из которых реализовывался отдельной парой лепестков. Однако учитывая, что в процессе облучения все лепестки МЛК сгруппированы в виде 2М формы, возникает задача поиска последовательности траекторий лепестков, основанной прямо на 2М матрице интенсивностей. Преимущества такого зонального подхода включают: а) возможность получить более эффективную схему облучения за счет охвата большей площади для каждого сегмента (подполя) и уменьшения таким образом общего количества сегментов, требуемых для конкретной 2М матрицы; б) возможность иметь дело с системами МЛК, в которых противоположные лепестки не могут перемещаться независимо. Например, в МЛК с двойной фокусировкой фирмы “Сименс” лепесткам запрещено передвигаться за концы ближайших соседних лепестков из противоположного банка (группы), или в некоторых МЛК лепестки не могут перемещаться за среднюю линию МЛК. Данная задача решалась в работе [35]. Обсудим ее более подробно.

Возьмем произвольную матрицу интенсивностей $D(i,j)$, ($1 \leq i \leq p$, $1 \leq j \leq q$) с p строками и q столбцами. Пусть $D(i,j)$ нормализована на заданное количество уровней интенсивности (флюенса) и вклад фонового излучения из $D(i,j)$ вычтен, так что наименьший уровень ин-

тенсивности равен нулю. Используя статическую систему МЛК, $D(i,j)$ реализуется через суперпозицию вкладов от отдельных сегментов:

$$D(i, j) = \sum_{k=1}^N d_k \cdot M_k(i, j), \quad (1.23)$$

где N – полное число сегментов; d_k – величина передаваемой интенсивности для k -сегмента; $M_k(i,j)$ – маска-шаблон, определяемый как

$$M_k(i, j) = \begin{cases} 0 & \text{для участка } (i, j) \text{ с маской,} \\ 1 & \text{для участка } (i, j) \text{ без маски.} \end{cases} \quad (1.24)$$

Очевидно, что каждое d_k и $M_k(i,j)$ связаны с особенностями остаточной матрицы интенсивностей $D_k(i,j)$ после передачи $(k-1)$ -сегмента. Соотношение между $D(i,j)$ и $D_k(i,j)$ выражается формулой:

$$D_k(i, j) = D(i, j) - \sum_{l=1}^{k-1} d_l \cdot M_l(i, j). \quad (1.25)$$

Маска-шаблон $M_k(i,j)$, определяемая уравнением (1.24), фактически описывает форму блока для k -сегмента, создаваемая МЛК. Однако произвольная форма блока может быть не реализуема одним сегментом, поэтому в работе [35] вводится матрица интенсивностей, состоящая из двух столбцов. Маску-шаблон для такой матрицы $M_k(i,j)$, $(1 \leq j \leq 2)$ всегда можно реализовать одним сегментом. Для такого случая определим маску-шаблон следующим образом:

$$M_k(i, j) = \begin{cases} 0, & \text{если } D_k(i, j) < d_k, \\ 1, & \text{если } D_k(i, j) \geq d_k. \end{cases} \quad (1.26)$$

Теперь необходимо оптимизировать последовательность $\{d_k\}$. В алгоритме [35] устанавливается корреляция между $\{d_k\}$ и максимальной интенсивностью в остаточной матрице $D_k(i,j)$. Пусть

$$L_k = \text{Max } D_k(i, j) \quad 1 \leq i \leq p, \quad 1 \leq j \leq 2, \quad (1.27)$$

является максимальным уровнем интенсивности в $D_k(i,j)$, тогда величина передаваемой интенсивности для k -сегмента равна:

$$d_k = 2^{m-1}, \quad (1.28)$$

где m – величина, рассчитываемая по формуле

$$m = \log_2(L_k) \quad (1.29)$$

и округляемая до целого значения. Смысл такого определения m заключается в стремлении сделать первый элемент последовательно-

сти $\{d_k\}$ близким к половине от уровня максимальной интенсивности.

Обобщение данного алгоритма на матрицы интенсивности $D(i,j)$, имеющие больше двух столбцов, проводится простым разложением такой матрицы на подматрицы с двумя столбцами и применением алгоритма для каждой подматрицы. Очевидно, что такая декомпозиция является не очень эффективной, но она позволяет оценить максимальное число сегментов, требуемое для данной матрицы интенсивности, не принимая во внимание никакие особенности распределения. Таким образом, максимальное число сегментов, которое может потребоваться для матрицы $D(i,j)$ с n столбцами, равно:

$$S_{\max} = \begin{cases} (m^*+1)(n/2), & \text{если } n \text{ четное,} \\ (m^*+1)(n+1)/2, & \text{если } n \text{ нечетное,} \end{cases} \quad (1.30)$$

где m^* – целое число, определенное как

$$m^* = \text{Int}\{\log_2(L_{\max})\}. \quad (1.31)$$

Здесь $L_{\max}$ – максимальный уровень интенсивности в $D(i,j)$. Для матрицы с двумя столбцами и $L_{\max} = 7$, $S_{\max} = 4$.

Следует отметить, что уравнение (1.30) не зависит от числа строк. Поэтому целесообразно при облучении коллиматор устанавливать так, чтобы лепестки двигались вдоль короткой стороны поля.

Уравнение (1.30) определяет максимальное число полей. На практике использование таких узких сегментов (покрывающих только два смежных столбца одновременно) является неэффективным. В зависимости от особенностей конкретной матрицы и ограничений на движение лепестков, как правило, возможно “склеивание” (объединение) нескольких 2-столбцовых матриц в один сегмент с большей площадью облучения. Для получения минимального числа сегментов следует наложить определенные требования на маски-шаблоны $M_k(i,j)$: а) они должны создавать такие формы сегментов, которые могут быть реализованы клинической системой МЛК; б) они должны раскрывать максимальное число элементов (или наибольшую площадь), которое необходимо для облучения. Чтобы удовлетворить эти требования необходимо рассмотреть такие факторы, как: ограничения на перемещение лепестков; первоначальные позиции лепестков; угол разворота коллиматора.

Пусть позиции противоположных рядов лепестков (рис. 1.14) описываются двумя 1М массивами $X_{k,A}(i)$ и $X_{k,B}(i)$. Нижний индекс k

указывает позиции лепестков в k -сегменте, индекс i обозначает i -лепесток. Соотношение между $M_k(i, j)$, $X_{k,A}(i)$ и $X_{k,B}(i)$ следующее:

$$M_k(i, j) = \begin{cases} 1, & \text{если } X_{k,A}(i) < X_k(i, j) \leq X_{k,B}(i), \\ 0, & \text{если иначе,} \end{cases} \quad (1.32)$$

где $X_k(i, j)$ – расстояние от самого левого столбца матрицы для элемента в i -строчке и j -столбце. Для всех систем МЛК, чтобы предотвратить столкновение лепестков, должно выполняться ограничение

$$X_{k,A}(i) \leq X_{k,B}(i). \quad (1.33)$$

В качестве начальных позиций в работе [35] рекомендуется выбирать левый (или правый) конец поля, т.е. $X_{k,A}(i) = X_{k,B}(i) = -w$, где w – самый левый столбец, где содержатся ненулевые элементы интенсивности.

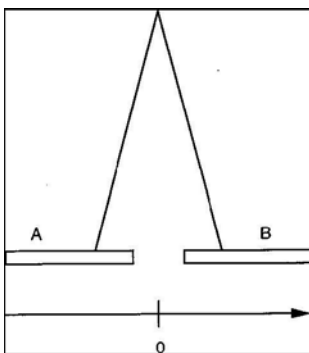


Рис.1.14. Система координат для определения позиций лепестков, принятая в работе [35]

Для большей наглядности рассмотрим два примера сегментирования матриц интенсивностей с помощью алгоритма работы [35]. Первая матрица имеет два столбца, десять строк и содержит 15 различных уровней интенсивности (рис. 1.15,а). В соответствии с алгоритмом выберем следующую последовательность передаваемой интенсивности в разных сегментах: $\{8, 4, 2, 1\}$. Соответствующие маски-шаблоны, определяемые уравнением (1.26), показаны на рис.1.15,б – 1.15,д. Вторая матрица является квадратной 4×4 (см. рис. 1.15,а). Последовательность передаваемой интенсивности в этом случае равна $\{4, 2, 2, 1, 1\}$. Маски-шаблоны показаны на рис. 1.16,б – 1.16,е.

Свой алгоритм авторы [35] испытали на 1000 разных квадратных матриц интенсивностей 15×15 , каждая из которых имела от 3 до 16

ненулевых уровней интенсивности. Результаты сегментирования сравнивались с результатами, полученными по алгоритмам работ [31, 36] (рис. 1.17).

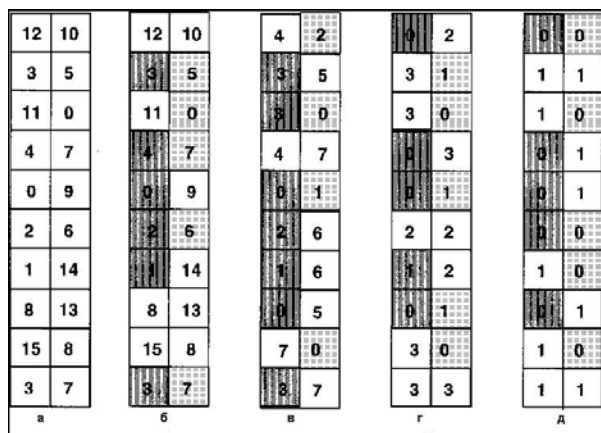


Рис. 1.15. Матрица 10×2 с 15 разными ненулевыми уровнями интенсивности (а); форма МЛК и соответствующие уровни интенсивности перед очередным облучением. Последовательность передаваемой интенсивности $\{8, 4, 2, 1\}$. Затененные площади закрываются лепестками А и В ((б) – (д)) [35]

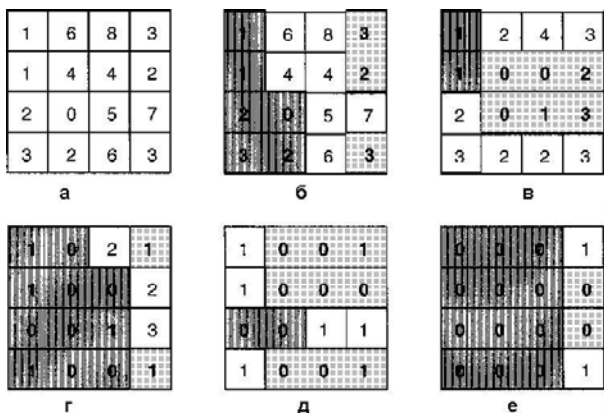


Рис. 1.16. Квадратная матрица 4×4 с 8 ненулевыми уровнями интенсивности (а); формы МЛК и соответствующие уровни интенсивности перед очередным облучением. Последовательность передаваемой интенсивности $\{4, 2, 2, 1, 1\}$. Затененные площади закрываются лепестками А и В ((б) – (е)) [35]

Сравнение показывает, что с увеличением числа уровней достоинства рассмотренного алгоритма возрастают, особенно это заметно по отношению к достаточно широко применяемому алгоритму [31]. Аналогичный результат наблюдается при анализе зависимости среднего количества сегментов от размерности матриц интенсивностей.

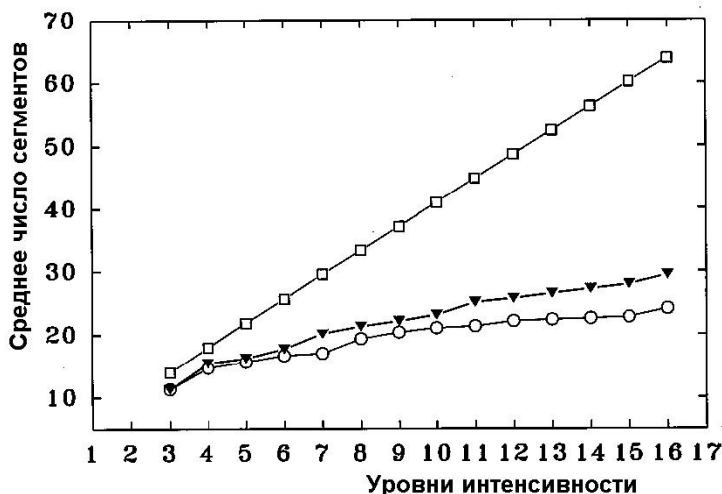


Рис. 1.17. Среднее количество сегментов в зависимости от уровней интенсивности: ○ – расчет по алгоритму [35]; ▼ – расчет по алгоритму [36]; □ – расчет по алгоритму [31]

3.4. Класс 4: томотерапия

Томотерапией называют особый метод 1М модуляции интенсивности (на самом деле, флюенса), выполняемый не МЛК и не шторками, а специальным устройством. Этот метод был независимо предложен двумя группами: группа М. Карола и др. из Университета Висконсина (США) [16, 38, 39]. и группа Т. Макки и др. из Питсбурга (США) [17, 37]. Свое название метод получил из-за схожести с компьютерной томографией. В этом методе в каждый момент времени облучается один или два среза (греческий “*tomos*”= slice (срез)). Специальный коллиматор (описывается ниже) генерирует профиль интенсивности. В это же самое время гантри вращается вокруг продольной оси пациента. Предложения двух групп немного отличаются друг от друга. В одном (М. Карол и др.) пациент перемещается вдоль продольной оси между локализациями гантри на

ширину щели коллиматора для облучения последовательности поперечных срезов. В другом (Т. Макки и др.) пациент передвигается вдоль продольной оси медленно и непрерывно в процессе вращения гантри. Строго говоря, термин томотерапия относится только к варианту Т. Макки и др. Рассмотрим вначале систему М. Карола и др. [16, 38, 39].

Коллиматор, называемый MIMiC (Multivane Intensity Modulating Collimator) и производимый NOMOS Corporation, создает щелевую апертуру, которая определяет два среза, выделенные для облучения (рис. 1.18). Коллиматор вместе с источником вращаются вокруг оси, нормальной к плоскости срезов. Апертура обеспечивается двумя противоположными рядами (банками) коротких лепестков (ползунков) толщиной 8 см по 20 лепестков в каждом ряду. Прохождение излучения через лепестки составляет $\sim 1\%$. Лепестки перемещаются электропневматическим приводом под прямым углом к плоскости апертуры (рис. 1.19 и 1.20), каждый лепесток имеет свой индивидуальный привод. Два среза могут облучаться одновременно. Апертура перемещения может устанавливаться равной 5 или 10 мм, движением лепестков управляет компьютер.

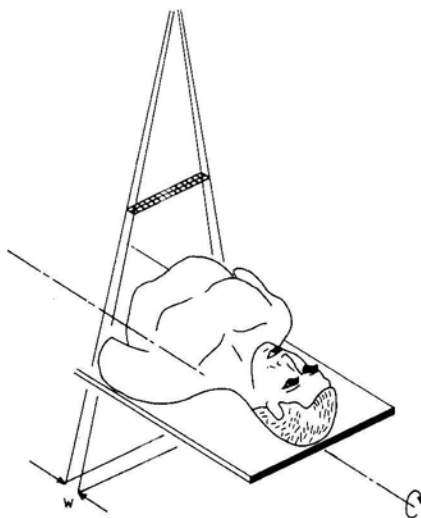


Рис. 1.18. Схема метода IM модуляции флюенса в системе М. Карола. Пучок коллимируется до узкой щели шириной w и модулируется двумя рядами лепестков [14]



Рис.1.19. Схематическое изображение лепестков коллиматора MIMiC [14]

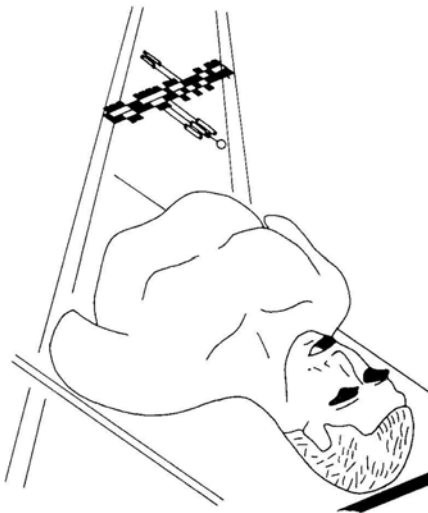


Рис.1.20. Иллюстрация позиций лепестков коллиматора MIMiC по отношению к пациенту. Некоторые лепестки открыты, другие закрыты [14]

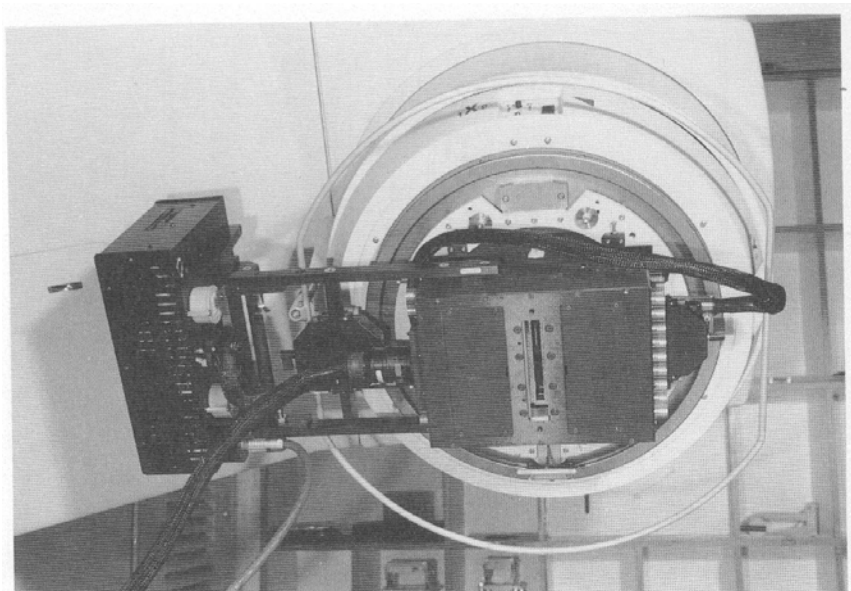


Рис.1.21. Общий вид коллиматора MIMiC, установленного на ускорителе SL25 [14]

Размер создаваемого поля зависит от точного размещения коллиматора. На ускорителе SL25 он составляет 182 мм. Общий вид гантри этого ускорителя с коллиматором MIMiC показывается на рис. 1.21.

Коллиматор MIMiC поставляется вместе с системой обратного дозиметрического планирования, использующей метод “стимулированного отжига” (см. далее глава 2 раздел 6). Планирование занимает довольно много времени (до нескольких часов), но может выполняться вне линии на отдельном компьютере.

Основные принципы метода томотерапии, разрабатываемого группой Т. Макки и др. были предложены С. Свердлофф в 1989 г. [40,41], который в это время работал в группе Т. Макки. Схематическая диаграмма первого варианта проекта установки для томотерапии группы Т. Макки показана на рис. 1.22. В проекте заложено много оригинальных идей и решений, поэтому имеет смысл рассмотреть его более подробно.

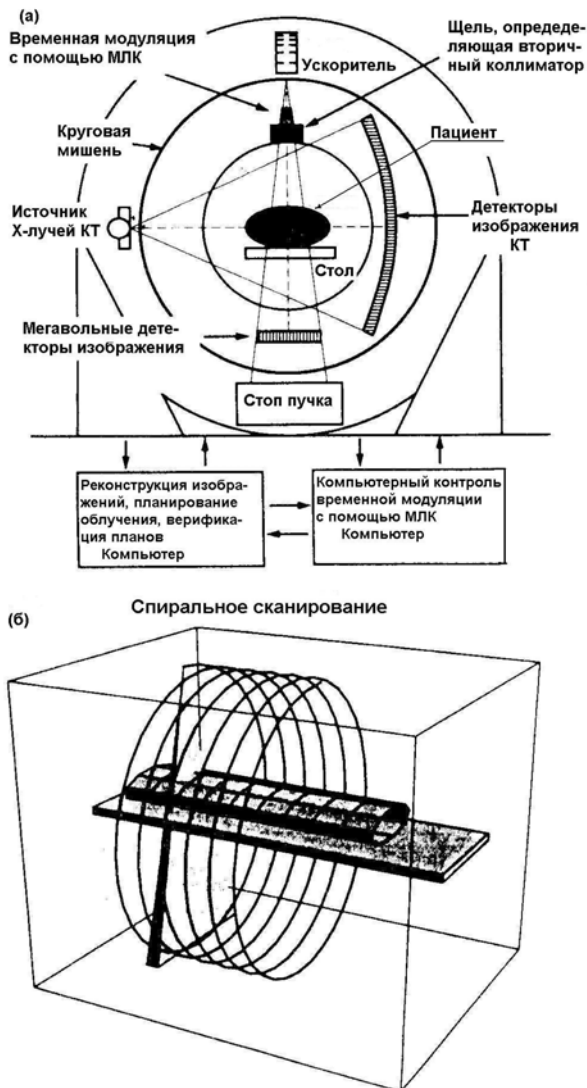


Рис. 1.22. Схематическое изображение установки для томотерапии, предлагаемое группой Т. Макки [17,37]: а) – ускоритель и временной МЛК, закрепленные на гантри, и другие компоненты, предназначенные для мегавольтной КТ и диагностической КТ. Устройства непрерывно вращаются при медленном перемещении пациента через пучок; б) – спиральное движение устройств относительно пациента [14]

Линейный ускоритель закрепляется на гантри, подобном гантри КТ, и вращается полными оборотами. Пучок коллимируется в виде узкой щели, под прямым углом к которой размещается ряд лепестков МЛК, называемого динамическим коллиматором. Лепестки вводятся и выводятся из апертуры пучка под компьютерным контролем, варьируя 1М профиль пучка (подобно MIMiC). В процессе облучения головка ускорителя с устройством динамического коллимирования и гантри вращаются вокруг пациента, который в это же время перемещается через апертуру пучка. Все вместе это похоже на траекторию, реализуемую при спиральном КТ исследовании.

Если гантри остается неподвижным, а пациент перемещается через апертуру пучка, регулирующую динамическим коллиматором, то эта же установка может использоваться для топотерапии. Более того, имеется возможность установить на гантри диагностический КТ сканер для планирования облучения и верификации положения пациента в процессе облучения. Предполагается также закрепить на гантри цифровой портал для визуализации и верификации положений пучка.

Для динамической коллимации интенсивности пучка С. Свездлофф [41] разработал оригинальное коллимирующее устройство с довольно толстыми лепестками в виде призм, сфокусированных на источник (рис. 1.23). Конструкция коллиматора позволяет быстро перемещать лепестки в процессе ротации, и в то же время не допускает заметной утечки излучения через материал коллиматора.

В 2003 г. в печати появилось сообщение [42] о завершении работы по созданию первой установки для томотерапии, реализующей проект группы Т. Макки и др. Установка создана фирмой Tomotherapy Inc. и установлена в Университете Висконсина. В то время как Reasock является дополнением к существующим линейным ускорителям, Tomotherapy Inc. создала специальный томотерапевтический ускоритель [2]. Внешне новый ускоритель выглядит как традиционный КТ сканнер (рис. 1.24).

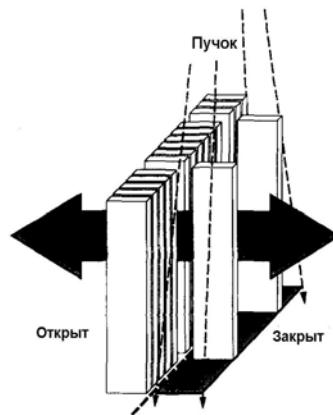


Рис. 1. 23. Иллюстрация принципа работы многолепесткового динамического коллиматора, предложенного в работе [41]

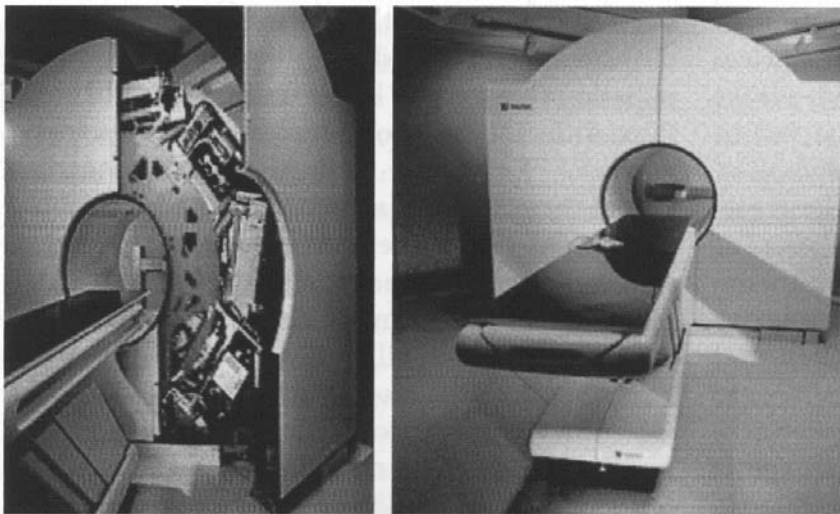


Рис.1.24. Внешний вид спирального томотерапевтического ускорителя, установленного в Университете Висконсина [42]

3.5. Класс 5: модуляция интенсивности с помощью движущегося узкого блока

Этот метод динамической модуляции интенсивности пучка (ДМИП) был предложен К. Фиорино и др. в работах [43,44]. Погло-

титель, выполненный в виде узкого блока (бруска), движется поперек открытого поля с переменной скоростью. Поглотитель находится разное время над разными частями поля, экранируя их от излучения и создавая таким образом модуляцию интенсивности. Внешний вид устройства показан на рис. 1.25. Так как поглотитель имеет форму линейного блока с длинной стороной, расположенной под прямым углом к направлению движения, то возможна только 1М модуляция. Первоначально авторы применили такой движущийся поглотитель для компенсации нерегулярных поверхностей пациентов в режиме 1М модуляции интенсивности пучка. Позднее они предложили сочетать движение узкого блока с коллимацией пучка до узкой щели, ориентированной так, что ее длинная сторона является перпендикулярной к направлению движения блока. В этом случае, повторяя перемещение узкого блока с разной скоростью при различных углах гантри, можно получить 2М конформные распределения интенсивности пучка (флюенса). Возможно также создание 3М распределения. Для этого потребуются дополнительное перемещение

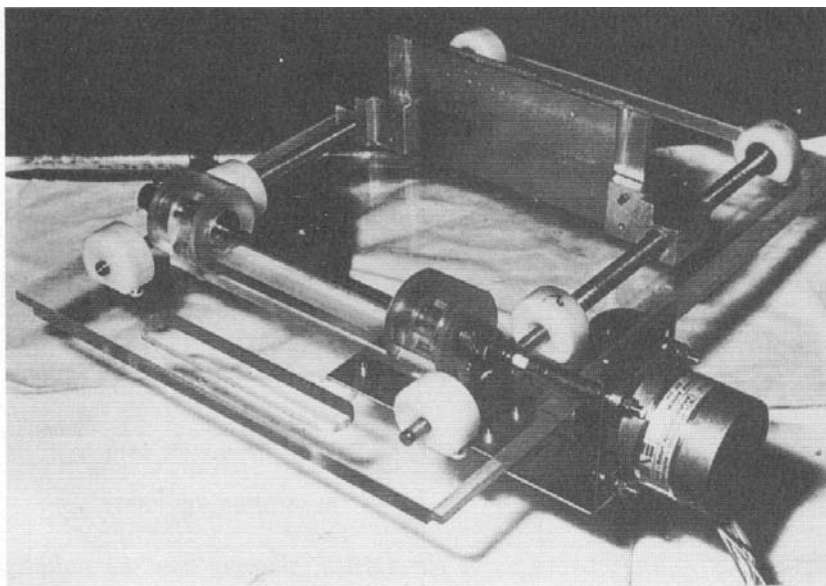


Рис. 1.25. Внешний вид устройства для ДМИП в виде движущегося узкого блока, предложенный группой К. Фиорино [43,44]

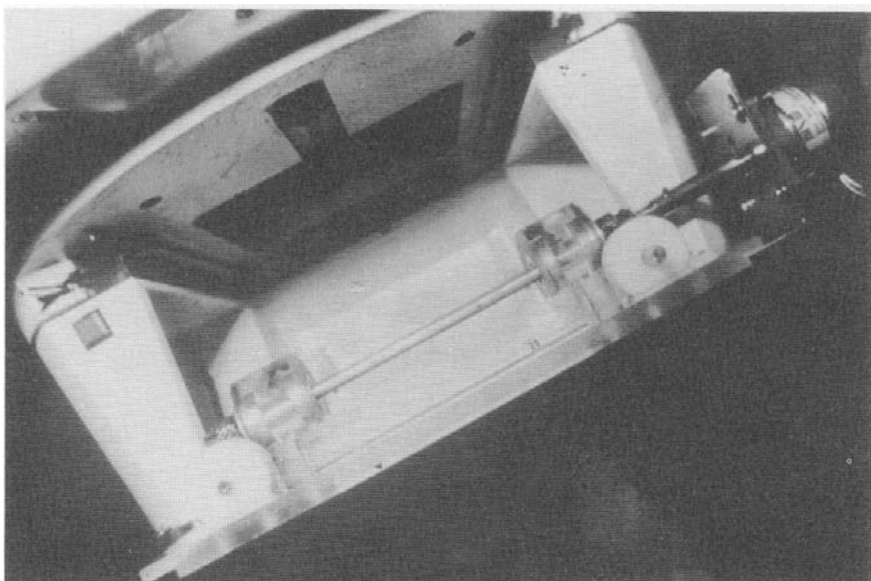


Рис. 1.26. Устройство с движущимся узким блоком, установленное на креплении для блоков на ускорителе Varian Clinac 6/100 [43]

пациента через апертуру щелевого пучка и повторные движение блока и ротации для каждого 2М среза. Преимущество рассматриваемой технологии в том, что она не требует МЛК, контролируемого компьютером, или динамических коллиматоров. Устройство прикрепляется к стандартному держателю блоков (рис. 1.26).

Группа К. Фиорина разработала и алгоритм для определения скорости перемещения узкого блока в зависимости от желаемого профиля интенсивности (флюенса). В простейшем варианте рассматривается движение блока как ряд N статических положений x_i (блок центрируется в x_i). Время нахождения блока t_i в i -позиции равно:

$$t_i = T \left(1 - \frac{I(x_i)}{I_U} \right), \quad (1.34)$$

где I_U – флюенс в отсутствие модуляции; $I(x_i)$ – требуемое распределение флюенса; T – полное время облучения.

Решение должно удовлетворять условию

$$\sum_i^N t_i \leq T, \quad (1.35)$$

которое после подстановки (1.34) преобразуется к виду:

$$\sum_{i=1}^N I(x_i) > (N-1) \cdot I_U. \quad (1.36)$$

Это решение является неэффективным, так как требует много времени и создает проблему учета зоны полутени (пенумбры).

Во втором варианте блок движется непрерывно. Разобьем весь путь блока на N интервалов шириной δx и аппроксимируем это движение ступенчатым профилем скорости, являющейся постоянной на отдельном интервале. Тогда скорость движения блока v_i между точками x_i и x_{i+1} , создающая требуемое распределение флюенса $I(x_i)$, будет равна:

$$v_i = \frac{\delta x}{T(1 - (I(x_i)/I_U))}, \quad (1.37)$$

и условие (1.35) приходит к виду:

$$\sum_{i=1}^N \frac{1}{v_i} \leq \frac{T}{\delta x}. \quad (1.38)$$

Для практического применения уравнения ((1.37), (1.38)) были модифицированы, чтобы учесть эффекты полутени, рассеяния, прохождения излучения через блок и конечную максимальную скорость поглотителя.

Основной недостаток данного метода состоит в том, что он не позволяет создавать любые профили интенсивности. Имеется физическое ограничение, заключающееся в том, что сумма всех интервалов времени защиты t_i должна быть меньше или равна полному времени облучения. Кроме того, для более точной модуляции требуется минимальная ширина блока, но это приводит к ухудшению защитных параметров блока.

3.6. 1М модуляция интенсивности с помощью традиционного коллиматора

Шторки коллиматоров у современных ускорителей позиционируются с погрешностью не больше, чем 0,3 мм. Такая высокая точность, в принципе, позволяет выполнять в некоторых случаях 1М модуляцию интенсивности, используя обычный традиционный коллиматор ЛУЭ и применяя метод сегментирования поля. Достаточно широкие сегменты в поперечном сечении при этом облучаются от-

дельно прямоугольными смежными полями. Так как коллимационные шторки современных ускорителей движутся независимо друг от друга и фокусируются на источник, аппаратная геометрическая расходимость может использоваться для формирования широких полей из нескольких сегментов, которые облучаются разными значениями флюенса. Таким образом, появляется возможность для проведения модуляции интенсивности, хотя и в ограниченных пределах.

3.7. Класс 6: лучевая терапия сканирующими пучками

Альтернативой рассмотренным выше способам МИП является применение технологии сканирующих пучков. Такую технологию возможно реализовать на ускорителе Racetrack Microtron [45], в котором пучок электронов при падении на мишень отклоняется от нормали ортогонально расположенными магнитами. Важным преимуществом этого метода является возможность реализации МИП. На рис. 1.27 проводится сравнение нескольких методов модуляции интенсивности по скорости создания полей с МИП.

К сожалению, полуширина фотонного “тонкого луча” на уровне изоцентра для Racetrack Microtron достаточно большая (~ 4 см), поэтому одной такой коллимации недостаточно для формирования сложных профилей интенсивности. По этой причине сканирующий пучок Racetrack Microtron применяется в сочетании с МЛК, чтобы сделать края полей более резкими. Такая установка является основной конформной лучевой терапией в Стокгольме (Швеция) и в Университете Мичигана (США).

4. Планирование облучения и расчет доз для фотонных пучков с модулированной интенсивностью

Во многих отношениях дозиметрическое планирование облучения для ЛТМИ мало отличается от планирования для 3М КЛТ. Вместе с тем, многие вопросы, особенно определение границ *PTV* и критических органов (*OAR*), требуется решать с существенно большей точностью. Рекомендуемая погрешность не должна превышать 1 мм.

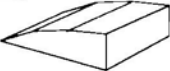
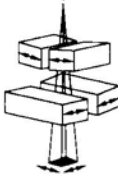
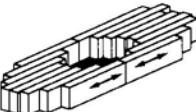
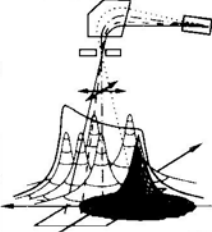
Создание неоднородного дозового распределения			
Метод	Схема	Ядро	Время облучения
Клиновидные фильтры			1.1-2.0 T_0
Компенсирующие фильтры и болюсы			1.0-1.5 T_0
Поглощающие блоки			1.1-1.5 T_0
Двойные асимметричные коллимационные шторки			$> 20 T_0$
Динамическая многопестковая коллимация			1.5-2 T_0
Сканирование элементарными пучками			0.5-1.0 T_0

Рис. 1.27. Сравнение различных методов модуляции интенсивности пучка. T_0 – “стандартное время облучения” (~ 1 мин.), равное времени облучения объема мишени однородной дозой [14]

Задача, стоящая здесь перед радиационным онкологом более сложная, чем перед радиологом-диагностом. Если последний должен только определить наличие или отсутствие заболевания и дать его общее анатомическое описание, то первый должен с миллиметровой точностью специфицировать все границы структур, подлежа-

щих облучению. Кроме того, в период планирования облучения позиционирование пациента необходимо выполнять таким образом, чтобы при последующих сеансах облучения в течение всего 5 – 7-недельного курса укладка пациентов воспроизводилась с той же высокой точностью. При этом следует учитывать дыхательные движения пациента и смещение внутренних структур вследствие физиологических процессов. Для решения этой проблемы применяются различные фиксирующие приспособления, термопластические маски, а также КТ, МРТ и PET сканирование.

Желательно, чтобы один и тот же сервер выполнял функции хранения файлов визуализации в различных исследованиях, планирования облучения, передачи дозы и управления облучением. Все данные следует конвертировать в формат DICOM-RT, являющийся в настоящее время стандартом в радиационной онкологии. Геометрическая корреляция между разными типами исследований, называемая “слиянием” (англ. fusion), дает возможность радиационным онкологам более точно очерчивать все структуры, связанные с *PTV* и *OR*. Удобные средства для сегментации, имеющиеся в настоящее время, помогают очерчивать контуры внутренних структур и редактировать контуры.

Алгоритмы расчета дозовых распределений условно можно подразделить на два класса. К первому классу отнесем алгоритмы, предложенные для расчета доз в ЛТМИ на начальном этапе ее становления. Они имеют много общего с алгоритмами расчета дозы в ЗМ КЛТ. В них динамически коллимированное поле трактуется как одиночное статически коллимированное поле. Рассмотрим подробнее один из таких алгоритмов, предложенный в работе [46].

А. Распределение флюенса первичного излучения

На первом шаге определяется 2М распределение первичного флюенса. Требуемая модуляция интенсивности (флюенса) пучка, проводимая с помощью лепестков или шторок коллиматора, обычно передается в управляющий компьютер в виде файла, специфицирующего положение каждого лепестка или шторки в течение всего времени облучения (англ. beam-on time). Эти данные используются для конструирования 2М распределения интенсивности первичного излучения в воздухе, как правило, на уровне изоцентра:

$$f(x, y) = \int_{\text{beam-on time}} T(x, y, t) \cdot dt, \quad (1.39)$$

где $T(x,y,t)$ описывает мощность флюенса первичного излучения в точке (x,y) в момент времени t . Эта величина определяется из выражения:

$$T(x, y, t) = OF_{air}(t) \cdot T_{ir}, \quad (1.40)$$

где T_{ir} равняется единице, когда точка (x,y) находится внутри открытой части поля, или коэффициенту пропускания излучения через лепесток, когда точка (x,y) закрыта лепестком или шторкой; OF_{air} – выходной фактор в воздухе (или фактор рассеяния в коллиматоре S_c). Расчет по формуле (1.40) предполагает, что распределение первичного флюенса является ступенчатой функцией, т.е. оно представляет однородное распределение в пределах поля с бесконечно узкой полутенью. Это, конечно, аппроксимация. Более строгий подход требует применения концепции “расширенного” источника (англ. “extended source”) (см. часть 1 настоящего пособия).

Перейдем к расчету дозового распределения для поля с модуляцией интенсивности. Расчет проводится в два этапа. Сначала определяется доза для соответствующего открытого поля без учета модуляции пучка. На втором этапе эффект модуляции интенсивности учитывается с помощью расчета поправочных факторов, которые затем применяются к дозам, определенным для открытого поля.

Б. Расчет дозы для открытого поля

Доза для открытого поля $D_{open}(x,y,d)$ в точке (x,y) на глубине d рассчитывается на основе концепции TMR и OCR (см. часть 1, глава 1, раздел 9) по формуле:

$$D_{open}(x, y, d) = MU \cdot OF_{med}(w, h) \cdot TMR(w, h; d) \times \\ \times OCR(w, h; x, y, d) \cdot Ins, \quad (1.41)$$

где MU – число мониторинжных единиц или временной интервал, когда пучок beam-on time; $OF_{med}(w,h)$ – выходной фактор для поля $w \times h$ в среде обычно на глубине d_{max} ; TMR – отношение ткань-максимум, измеренное вдоль центральной оси пучка; d – радиологическая глубина (с учетом гетерогенностей); OCR – внеосевое отношение, включающее эффект “рогов”, изменение качества пучка с увеличением расстояния до геометрической оси пучка и эффект полутени вблизи края поля; Ins – поправка на закон обратных квадратов для расходящихся пучков [47]. Все величины рекомендуется [46] ин-

терполировать из стандартного набора эмпирических данных, требуемых для систем дозиметрического планирования.

Б. Корректирующие факторы

Корректирующие факторы CF рассчитываются в каждой точке как отношение дозы, создаваемой “идеализированным” полем с модулированной интенсивностью, к дозе, создаваемой “идеализированным” открытым полем. Первая доза определяется как

$$D'_{\text{int-mod}}(x, y, d) = \iint_{w \ h} f(x', y') K(x - x', y - y') \cdot dx' \cdot dy', \quad (1.42)$$

где $K(x, y, d)$ – дозовое ядро ТЛ для действующего спектра; w и h – пределы интегрирования, равные размерам открытого поля.

Вторая доза рассчитывается подобным же образом:

$$D'_{\text{open}}(x, y, d) = \iint_{w \ h} U(x', y') K(x - x', y - y') \cdot dx' \cdot dy', \quad (1.43)$$

где $U(x, y)$ – однородное распределение интенсивности, описываемое ступенчатой функцией. Для повышения быстродействия свертку выражения (1.43) целесообразно выполнять с помощью быстрых преобразований Фурье.

Отсюда

$$CF_{\text{int-mod}}(x, y, d) = D'_{\text{int-mod}}(x, y, d) / D'_{\text{open}}(x, y, d). \quad (1.44)$$

Отметим особенности “идеализированных” пучков, используемые в выражениях ((1.43) и (1.44): пучки предполагаются близкими к параллельным; распределение флюенса $U(x, y)$ является однородным, т.е. не учитываются “рога” клинических пучков. Это приближение является в данном случае вполне приемлемым, так как используется при расчете отношения.

Заключительный расчет дозового распределения для поля с модулированной интенсивностью $D_{\text{int-mod}}(x, y, d)$ выполняется по формуле:

$$D_{\text{int-mod}}(x, y, d) = D_{\text{open}}(x, y, d) \cdot CF_{\text{int-mod}}(x, y, d). \quad (1.45)$$

Второй класс алгоритмов расчета дозы в ЛТМИ основан на представлении каждого поля облучения как пучка в виде “связки” минипучков или бимлетов (англ. beamlet), которые выходят из мишени, генерирующей тормозное излучение, и интенсивность излучения этих бимлетов индивидуально подстраивается в процессе динамической модуляции (рис. 1.28).

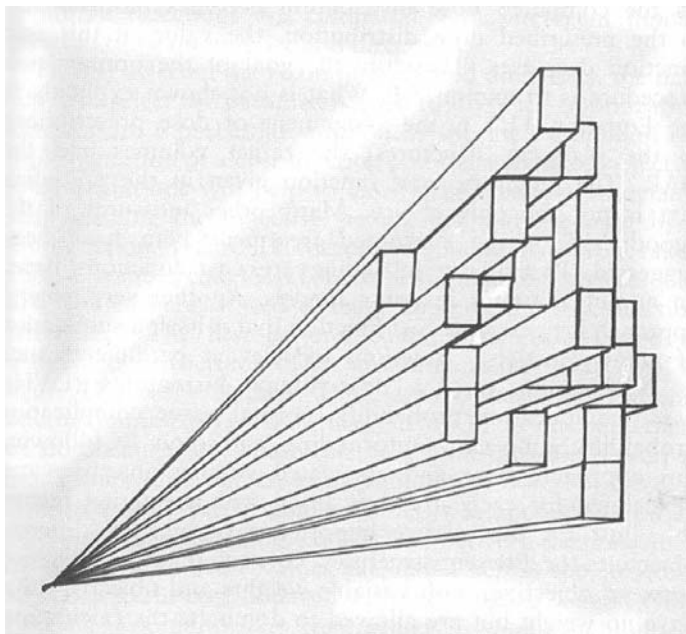


Рис. 1.28. Представление поля облучения для каждого фиксированного угла гантри в виде связки бимлетов, чья ширина определяется шириной лепестков МЛК, а длины являются параметром компьютерных расчетов, определяющих модуляционную последовательность [48]

Понятие “бимлет” практически совпадает с понятием “конечный тонкий луч”(КТЛ), которое было подробно рассмотрено в части 1 настоящего пособия. Поэтому обсудим здесь некоторые особенности бимлетов в плане их использования для расчета доз в ЛТМИ.

Каждый бимлет имеет конечное поперечное сечение прямоугольной формы, размеры которого (ширина и высота) линейно возрастают с увеличением расстояния от мишени. Другими словами, бимлет представляет собой расходящийся мини-пучок с началом в мишени, где образуется тормозное излучение, и прямоугольным сечением. Удобно представить, что бимлеты расположены в виде рядов вдоль треков лепестков МЛК. Ширина поперечного сечения бимлетов на уровне МЛК фиксируется шириной лепестков МЛК. Измеренная на уровне изоцентра ширина бимлетов обычно равняется 10, 5, и 3 мм. Длина поперечного сечения бимлетов является математической конструкцией, чья величина определяется как параметр в алгоритме обратного планирования. Типичные значения длины равняются 10, 5, 3

и 1 мм. Доза, создаваемая каждым бимлетом, может индивидуально регулироваться при облучении полем с модуляцией интенсивности.

Часто относительная интенсивность каждого бимлета ограничивается фиксированным числом равных уровней, например, 10 процентным инкрементом. Однако основное ограничение на минимальное дозовое разрешение, которое можно передать бимлетом, определяется разрешением мониторной камеры (т.е. мониторными единицами) данного ЛУЭ, например $1/100$ от MU . В остальном расчет дозового распределения, создаваемого совокупностью бимлетов, практически не отличается от расчета дозового распределения, создаваемого совокупностью КТЛ.

В основе расчетов лежит принцип линейности вкладов в полную дозу от отдельных бимлетов и пространственная инвариантность дозовых ядер бимлетов. Эти дозовые ядра (дозовые распределения, создаваемые в водном фантоме бимлетом с единичным энергетическим флюенсом первичного излучения в воздухе обычно на уровне изоцентра) определяются предварительно расчетным или экспериментальным способом и вводятся в систему планирования. Далее расчетные алгоритмы мало отличаются от алгоритмов, использующих понятие КТЛ (см. часть 1 глава 5 раздел 6).

Дозовое распределение определяется в 3М расчетной матрице, элементы которой называют вокселями. Матрица имеет специальную ориентацию по отношению к геометрии аппарата. Как следствие специфический воксель, обычно лежащий вблизи центра матрицы, содержит изоцентр аппарата. Ось вращения гантри лежит вдоль рядов вокселей расчетной матрицы. Реконструкция пациента, проводимая на основе результатов трехмерного КТ сканирования, в виде распределения плотности электронов проектируется на матрицу вокселей. Эти данные используются для определения эквивалентных радиологических расстояний и учета эффекта негомогенностей.

Расчет дозы базируется на суммировании дозовых вкладов от бимлетов, связанных с каждым облучающим пучком и умноженных на веса бимлетов. Элементы 2М массива весов бимлетов $w_{l,m}$, организованные в строки, помеченные индексом l , и столбцы, помеченные индексом m , называют бикселями. Матрицу весов бикселей можно визуализировать и рассматривать как карту распределения интенсивности (флюенса) пучка. Пример множества бикселей, принадлежащих n -пучку и обозначаемых $w_{l,m,n}$ показан на рис. 1.29. Та-

ким образом, полная доза $D_{i,j,k}$, создаваемая совокупностью пучков в точке (x_i, y_j, z_k) , равна:

$$D_{i,j,k} = \sum_n \sum_l \sum_m K^{(l,m,n) \rightarrow (i,j,k)} \cdot w_{l,m,n} \cdot CF_{total}, \quad (1.46)$$

где $K^{(l,m,n) \rightarrow (i,j,k)}$ – дозовый вклад, создаваемый бимлетом (l,m) в n -пучке в точке (x_i, y_j, z_k) , или величина дозового ядра бимлета для данных значений переменных; CF_{total} – полный поправочный фактор, включающий поправки на негомогенности, на нерегулярность внешней поверхности, на наклонное падение и т.д.

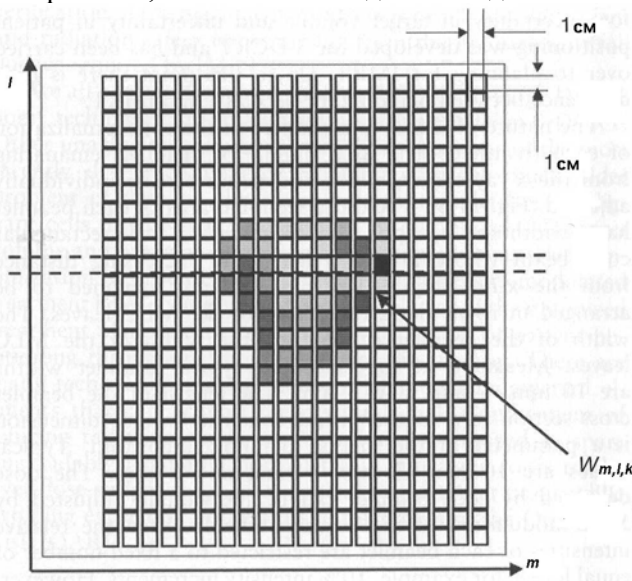


Рис. 1.29. Пример карты интенсивности бимлетов n -пучка. Каждый квадрат представляет биксель с весом $w_{l,m,n}$. Биксели, в которых пучок блокируется лепестками МЛК, имеют белый цвет. Оттенки серого цвета используются для указания на уровень интенсивности пучка, черный цвет соответствует наивысшей интенсивности [48]

5. Обратное планирование облучения: проблема оптимизации

Оптимизация лучевой терапии, базирующаяся на компьютерных расчетах, часто называется обратным методом планирования или

обратным методом расчета дозы, чтобы отличить от “прямого” метода планирования.

Перепишем упрощенную форму уравнения (1.46) (без поправочного фактора CF_{total}) в векторно-матричной форме:

$$\vec{D} = \hat{K} \cdot \vec{w}, \quad (1.47)$$

где $\vec{D}$ – вектор дозового распределения; $\vec{w}$ – вектор весов бимлетов; $\hat{K}$ – матрица дозового ядра бимлета. Инверсия уравнения (1.47) является основой оптимизации лучевой терапии. Проблема оптимизации подробно анализируется в следующей главе. Здесь же мы рассмотрим некоторые вопросы, специфические для ЛТМИ. Цель оптимизации или обратного планирования применительно к ЛТМИ заключается в поиске оптимальных значений весов бикселей или, фактически, оптимального распределения флюенса первичного излучения, при котором будут реализованы выбранные заранее критерии облучения, связанные с формируемым в результате облучения дозовым распределением. В качестве таких критериев могут быть выбраны, например, ограничения на минимальную дозу в вокселях, принадлежащих мишени, и на максимальную дозу в вокселях, принадлежащих органам риска, и др. Если D_{ideal} – такое идеальное дозовое распределение, то идеальное распределение весов бимлетов можно определить в матричной форме из уравнения (1.47) следующим образом:

$$\vec{w}_{ideal} = \hat{K}^{-1} \cdot \vec{D}_{ideal}, \quad (1.48)$$

где $\hat{K}^{-1}$ – обратная матрица дозового ядра.

Обычно идеальное дозовое распределение, которое может быть достигнуто в конкретном случае, является неизвестным. Если потребовать, чтобы доза равнялась нулю вне области мишени, то в решении появятся нефизические отрицательные члены. Поэтому уравнение (1.48) является не очень полезным, так как операция простой линейной инверсии не будет успешной. Вместо строгой инверсии идеальное дозовое распределение и распределение весов бикселей определяются итерационно с помощью последовательных прямых и обратных расчетов.

В прямом методе оптимизации традиционной лучевой терапии первоначально выбираются порталы пучков (направления пучков, формы полей и модификаторы), затем проводится расчет дозового распределения и анализируется полученный результат с точки зре-

ния выполнения критериев. Если результат оказывается неудовлетворительным, планировщик изменяет порталы, добавляет пучки и модификаторы и снова проводит расчет. Имея достаточно времени и хорошее программное обеспечение и соответствующую вычислительную технику, опытный медицинский физик способен во многих случаях найти клинически приемлемое решение даже для 3М КЛТ. Однако это, практически, невозможно для ЛТМИ. При модулировании интенсивности пучков с помощью МЛК (или других устройств) число осуществимых планов облучения увеличивается астрономически.

Рассмотрим одно 3М модулированное поле с 11 уровнями интенсивности. Теперь добавим второе такое же поле. Получается число вариантов, равное 11×11 . Теперь возьмем семь полей (типичный случай). Получаем число выборов, равное 11^7 . Пусть теперь каждое поле состоит из 100 бимлетов. Число вариантов возрастает до астрономического значения $(11^7)^{100}$. Этот пример показывает жесткую необходимость использовать компьютерные оптимизационные алгоритмы для выбора модуляции полей.

Таким образом, целью обратного планирования или оптимизации является выбор таких весов бимлетов, которые обеспечат наиболее благоприятное пространственное распределение дозы. Качество дозового распределения оценивают, используя математический подход, аппроксимирующий предметную медицинскую величину на основе рассчитанного пространственного распределения дозы. Эта оценка называется функцией стоимости или, альтернативно, целевой функцией. Простейшей и часто используемой целевой функцией является сумма квадратов разностей между рассчитываемым дозовым распределением $D_c(r)$ и идеальным, а точнее, предписанным дозовым распределением $D_p(r)$ в мишени и органе риска (OAR):

$$F = \sum_{i \in \text{target}, OR} [D_c(\vec{r}_i) - D_p(\vec{r}_i)]^2, \quad (1.49)$$

где $\vec{r}_i$ – радиус-вектор центра i -вокселя.

Математическая цель оптимизации заключается в поиске минимума целевой функции F . Более подробно целевые функции и алгоритмы поиска их минимума рассматриваются в следующей главе.

Следующий шаг после идентификации и сегментации структуры мишени и структуры органов риска состоит в выборе числа полей облучения и их ориентации относительно пациента (рис. 1.30).

Выбор числа и направлений пучков обычно не является частью автоматического процесса оптимизации. Исследования в этой области показали, что включение такого шага в компьютерный процесс оптимизации требует очень большие ресурсы памяти и быстродействия компьютеров. Вместе с тем, выигрыш в уменьшении целевой функции при этом по сравнению с выбором, который делает опытный планировщик, невелик.

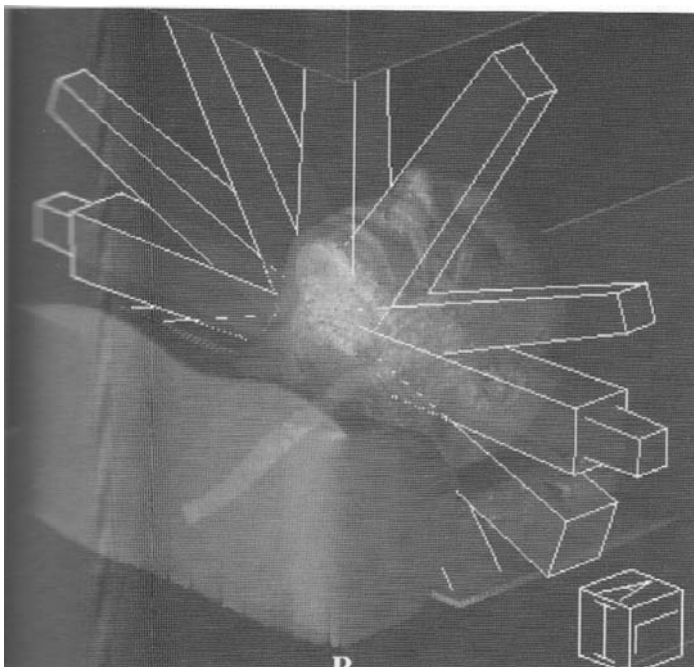


Рис. 1.30. Пример ориентации пучков вокруг пациента. Семь полей распределены вокруг внутренней области пациента для облучения челюсти [48]

Для нахождения минимума целевой функции применяются сложные математические алгоритмы. Ряд таких алгоритмов включен в коммерческие системы дозиметрического планирования и оптимизации. Для лучшего понимания работы итерационного оптимизационного процесса рассмотрим простой пример, описанный в работе [48].

Пусть у нас имеется 2М дозовая матрица, состоящая только из четырех вокселей (рис. 1.31). Три вокселя (1), (2) и (3) содержат ми-

шень, для которой рекомендованная доза $D_p=1$ и один воксель (4) содержит OAR , для которого рекомендованная доза $D_p=0,5$. Пусть доза создается двумя пучками, один из которых направлен горизонтально, другой вертикально (см. рис. 1.31), и каждый пучок состоит из двух бимлетов.

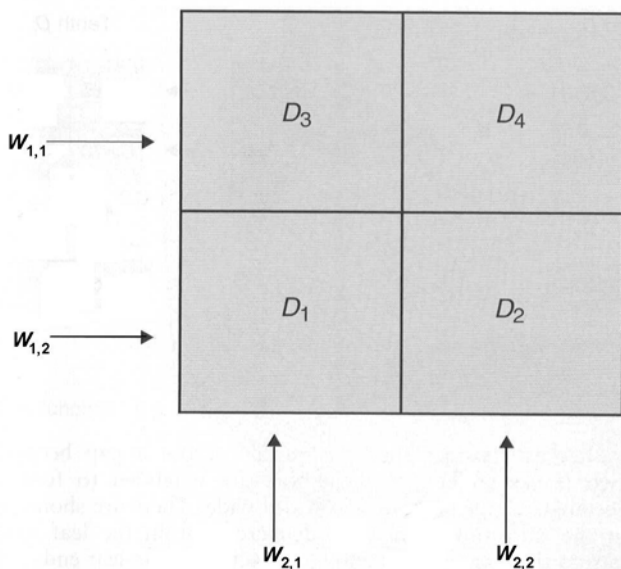


Рис. 1.31. Упрощенная расчетная дозовая матрица для иллюстрации обратного оптимизационного планирования, состоящая из четырех вокселей. Воксели (1), (3), (4)) содержат мишень, воксель (2) содержит OAR . Предписанная доза для мишени $D_p=1$ и для органа риска $D_p=0,5$. Облучение проводится горизонтальным и вертикальным пучками, состоящими каждый из двух бимлетов. Биксели в горизонтальном пучке имеют первоначальный вес $w_{1,1}$ и $w_{1,2}$, биксели в вертикальном пучке имеют первоначальный вес $w_{2,1}$ и $w_{2,2}$ [48]

Итерационная процедура для определения значений бикселей иллюстрируется на рис. 1.32 в виде блок-схемы алгоритма.

Процесс начинается с присваивания бимлетам первоначальных весов. Затем рассчитываются дозы, передаваемые в воксели при этих весах, и проводится сравнение рассчитанных значений с предписанными. Один из способов сравнения состоит в определении средней дозовой разности вдоль пути бимлета через матрицу дозы. Если доза, усредненная вдоль пути бимлета через воксели слишком большая, необходимо уменьшить вес бимлета. Если наоборот, то увеличить. Чтобы выполнить этот шаг, целесообразно создать таблицу, в которой связываются бимлеты с вокселями и наоборот. Да-

лее итерационная процедура проводится со следующим вокселем до тех пор, пока не будут подобраны веса всех бимлетов для всех вокселей. Таким образом, получаем новый ряд весов бимлетов и проводим с этим рядом новый расчет дозового распределения (рис. 1.33). После этого начинаем снова регулировать вес первого бимлета, сравниваем предписанные и рассчитанные значения доз вдоль пути бимлета и выполняем вторую итерацию. Повторяя эту процедуру много раз, постепенно приближаемся к стабильному ряду весов бимлетов (рис. 1.34). Изменяющиеся при этом значения целевой функции показываются на рис. 1.35.

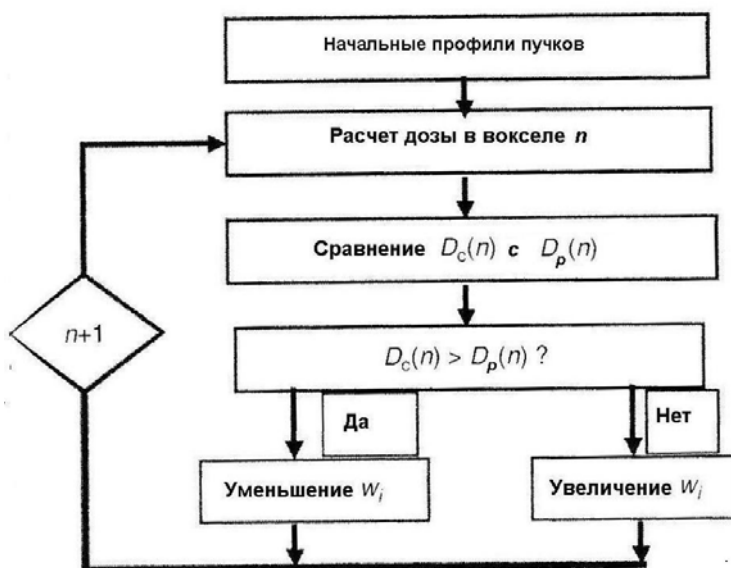


Рис. 1.32. Блок-схема итерационного процесса оптимизации [48]

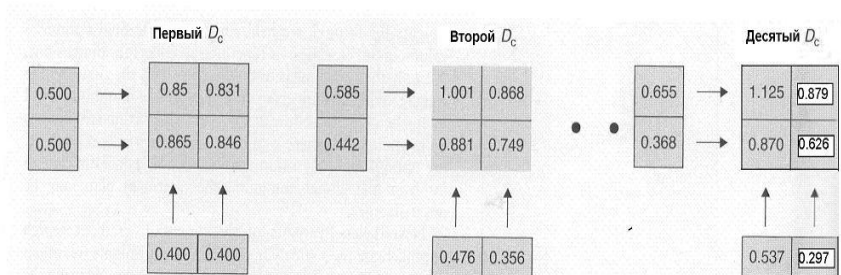


Рис. 1.33. Итерационный расчет доз в простом примере, используя значения бикселей на первом, втором и десятом итерационных шагах. Правый воксель в нижнем ряду является *OAR* [48]

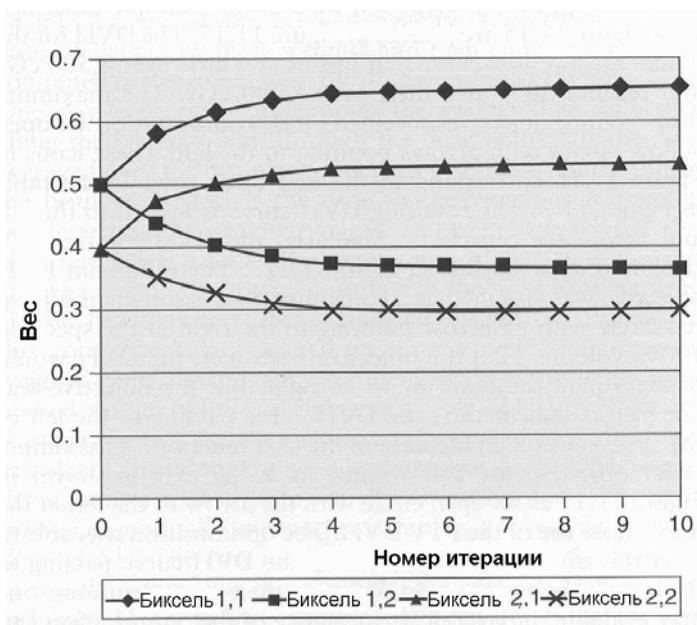


Рис. 1.34. Сходимость значений бикселей бимлетов в простом примере в зависимости от числа итераций [48]

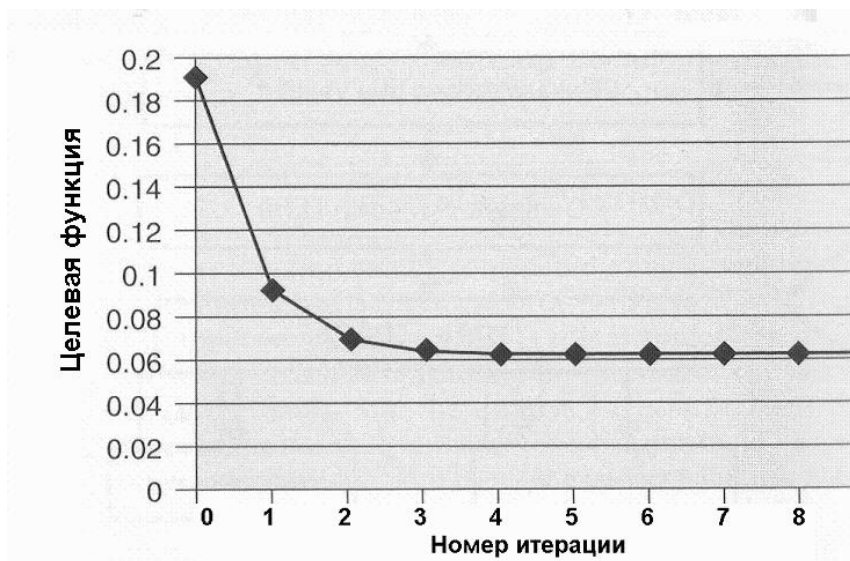


Рис. 1.35. Зависимость значений целевой функции от числа итераций для простого примера, показанного на рис. 1.31 [48]

6. Позиция края светового поля для лепестков с закругленными и сфокусированными концами

Проекции позиций лепестков должны точно контролироваться и кодироваться компьютером для всех положений в пределах их перемещения. На рис. 1.36 схематически изображены два основных электронных устройства, контролирующие позицию лепестка. Каждый лепесток прикреплен к своему мотору через винтовой привод, который перемещает лепесток. Дополнительно позиция лепестка x все время кодируется специальным механизмом, изображенным на рис. 1.36 в виде реостата. Альтернативный механизм кодирования позиции является оптомеханическим. Рефлекторы вблизи концов лепестков дают изображение в видеокамеру. Видеоизображение обрабатывается для определения видимых координат рефлекторов. Эти координаты конвертируются в позиции лепестков.

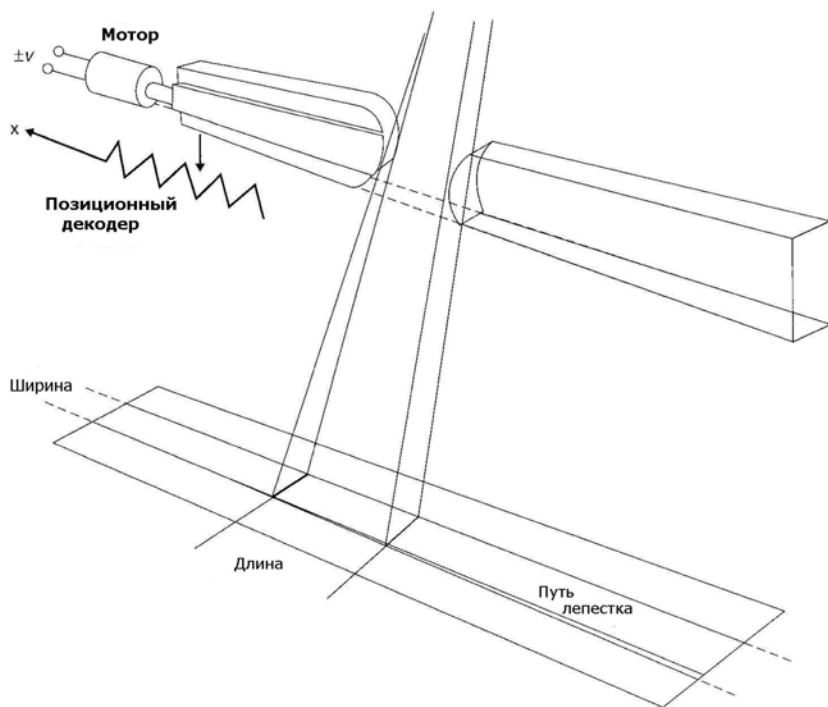


Рис. 1.36. Схематическое изображение промежутка между двумя лепестками МЛК, мотора и кодировщика позиции для одного из лепестков [48]

Это кодирование должно давать ноль в центре поля и выражать позицию лепестка в виде точного линейного измерения локализации эффективного края радиационного поля. Позиционирование кодирующего устройства требует калибровки в нескольких точках. Компьютер просматривает таблицы, специфические величины, взятые из этих таблиц, в процессе кодировки перед использованием интерполируются. Хотя такой уровень сложного компьютерного контроля обеспечивает необходимую точность, однако приводит к дополнительной трате времени на выполнение команд и контрольного цикла для образцовых примеров. Это дополнительная трата времени, естественно, увеличивает общее время облучения ЛТМИ.

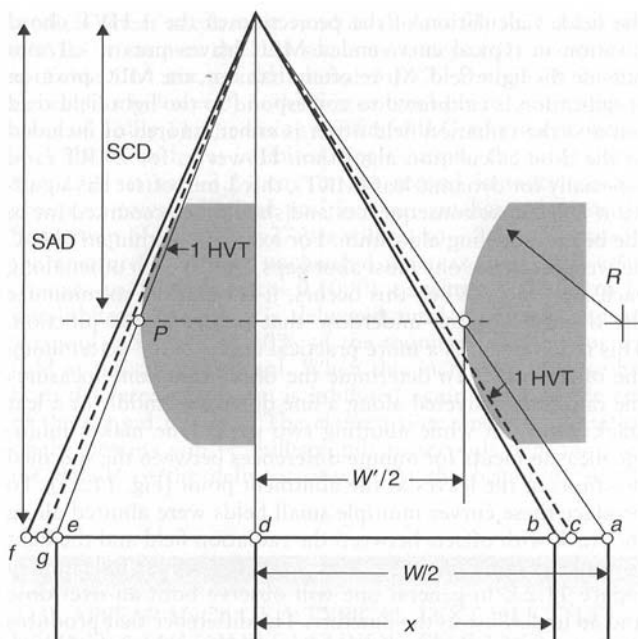


Рис. 1.37. Геометрия определения соотношения между позициями лепестка и краями радиационного поля. Ось ротации коллиматора проходит через изоцентр, обозначенный буквой d . Обозначения: SCD – расстояние источник-коллиматор (до центра лепесков); SAD – расстояние источник-изоцентр ЛУЭ; R – эффективный радиус закругления конца лепестка; x – полуширина симметричного светового поля; $W'/2$ – физическая (геометрическая) полуширина симметричного светового поля; $W/2$ – проекция физической полуширины на плоскость изоцентра; HVT – слой половинного ослабления излучения [48]

Закругление концов лепестков создает в этом процессе кодирования специфические проблемы, которые анализируются в работе [49]. Рассмотрим схематическую диаграмму с лепестком МЛК, имеющим закругленный конец и находящимся в двух положениях (рис. 1.37).

Конец лепестка показан в виде дуги радиусом R (на практике может быть и другое закругление). Крайняя точка на дуге конца лепестка обозначена через P . Лепесток показан в двух позициях: коллимация снаружи от оси ротации коллиматора так, что т. P проектируется в т. a ; коллимация поперек оси ротации коллиматора так, что т. P проектируется в т. e . Если лепесток позиционируется в центре поля, то т. P проектируется в т. d . При передвижении т. P от положения, проектируемого в т. a , до положения, проектируемого в т. d ,

сама точка P перемещается перпендикулярно к оси ротации коллиматора на линейный отрезок $W/2$ на расстоянии от источника, равном SCD . В это же время проекция т. P передвигается на отрезок $W/2$ в плоскости изоцентра, т.е. на расстоянии от источника, равном SAD . Проекция W' на плоскость изоцентра определяется из простой геометрической пропорции:

$$W = W' \frac{SAD}{SCD}. \quad (1.49)$$

Уравнение (1.49) не описывает положение края светового поля, так как относится к крайней точке изгиба края лепестка. Полная ширина светового поля W будет на 5 мм меньше, чем этот геометрический размер, определяемый из выражения (1.49). Эта разница иллюстрируется на рис. 1.37 т. b на конце луча, проходящего от точечного источника касательно к дуге закругления. Точка b расположена на расстоянии x от центра поля в плоскости изоцентра. Между значениями x и $W/2$ существует нелинейная зависимость. Для расчета края светового поля в работе [28] предлагается следующая приближенная формула:

$$x = \frac{(W/2) \cdot SCD \pm R \cdot SAD \cdot (1 - \frac{SAD}{\sqrt{SAD^2 + (W/2)^2}})}{SCD \pm R \frac{W}{\sqrt{SAD^2 + (W/2)^2}}}. \quad (1.50)$$

Знак плюс соответствует вхождению лепестка справа на рис. 1.37 и знак минус – вхождению лепестка слева. Использование выражения (1.50) позволяет уменьшить максимальную разницу между выбранной позицией лепестка и проекцией светового поля до одного миллиметра для любого лепестка.

7. Смещение края радиационного поля

Край светового поля смещен относительно эффективного края радиационного поля по следующей причине. Флюенс тормозного излучения уменьшается до 50 % от флюенса открытого поля вдоль луча, который проходит через определенную хорду дуги закругления на конце лепестка. Длина этой хорды приблизительно равна слою половинного ослабления (англ. *HVT*) излучения в материале,

из которого изготовлен лепесток (обычно вольфрам). На рис. 1.37 эти лучи заканчиваются в т. с и т. е. При перемещении лепестка от одного края поля к другому эта хорда крутится вокруг закругления лепестка. Поэтому поле тормозного излучения несколько шире светового поля на небольшую величину, которая почти постоянна для всех лепестков на всех позициях. Расчет проекции хорды длиной в слой половинного ослабления для типичного закругления лепестка ставит ее снаружи светового поля на расстоянии <1 мм.

Часто позиция МЛК калибруется так, чтобы соответствовать отметкам светового поля, а смещение радиационного поля либо игнорируется, либо включается в алгоритм расчета дозы. Однако для ЛТМИ (и особенно для динамического ЛТМИ) это смещение в 1 мм имеет важные дозиметрические последствия и должно учитываться в алгоритмах модулирования пучка. К примеру, при сегментированном способе последовательных облучений необходимо сопрягать (примыкать) промежутки между сегментными полями вдоль каждого трека лепестков. Когда это имеет место, то желательно минимизировать передозирование и недодозирование, сопровождающее сопряжение полей (см. часть 1). Это требование является практическим критерием при определении величины смещения.

Для определения величины смещения измеряют распределение энергопоглощения в пленке, расположенной ниже лепестков, при сопряжении двух зазоров. Была выполнена серия измерений дозового распределения при разных смещениях между точно определенными позициями лепестков вблизи точки сопряжения (рис. 1.38).

Для получения этих кривых ряд небольших полей сопрягались вдоль трека со смещением между радиационным и световым полями в 0,3, 0,5, 0,6 и 0,7 мм. На рис. 1.38 можно видеть районы передозирования и недодозирования вблизи точки примыкания полей. Наиболее приемлемый для ЛТМИ результат получается для 0,5 мм. Если эта величина не включена в систему позиционирования лепестков, то она должна использоваться в алгоритме, который рассчитывает последовательность передаваемых доз, в виде смещения между положениями концов лепестков, задаваемых в контрольном файле, и позициями, где требуется разместить эффективные границы радиационных полей.

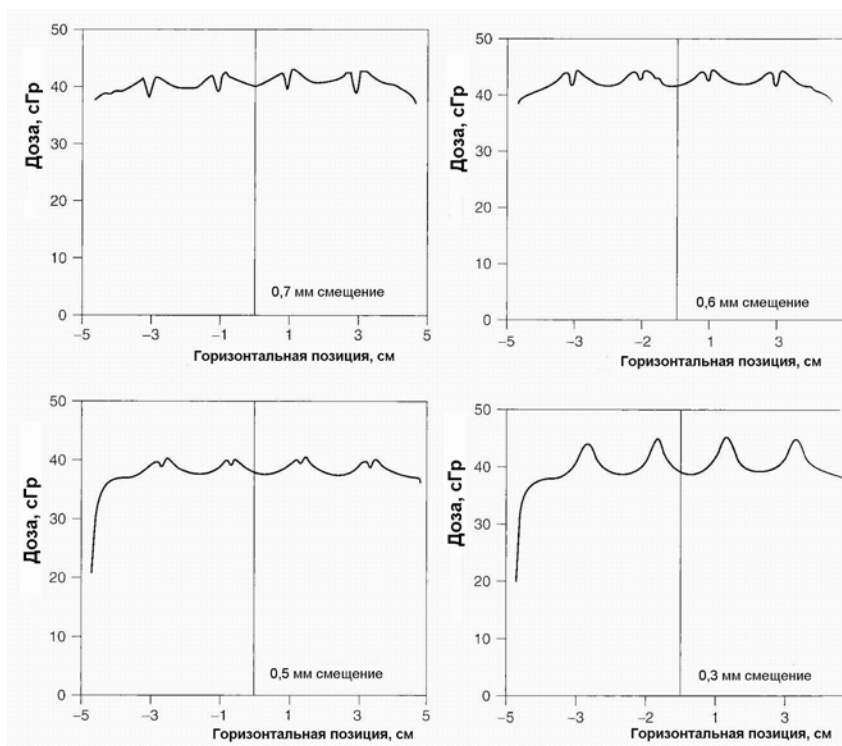


Рис. 1.38. Четыре кумулятивных профиля пучка, измеренные пленкой поперек двух сопрягаемых зазоров между лепестками при разных смещениях между краями светового и радиационного полей (точки *b, c* и *f, g* на рис. 1.37) [48]

8. Утечка излучения через лепестки

8.1. Прохождение излучения через центральную область лепестков

При выборе материала для изготовления лепестков наиболее важное значение имеют высокие поглощающие свойства по отношению к гамма-излучению и хорошие конструкционные свойства. Чистый вольфрам обладает очень высокой плотностью ($19,3 \text{ г/см}^3$) и соответственно хорошо поглощает гамма-излучение. Однако вольфрам является хрупким материалом. В настоящее время лепестки МЛК

изготавливаются из сплава вольфрама с никелем, железом и медью. Этот сплав имеет высокую прочность, большую твердость и обладает одной из самых высоких плотностей ($17,0 \div 18,5 \text{ г/см}^3$). Кроме того, сплав вольфрама хорошо обрабатывается и относительно недорог. У сплава низкий коэффициент расширения, что позволяет производить лепестки с весьма малыми допусками. Эта особенность сплава имеет важное значение применительно к межлепестковому разделению.

Когда лепестки заменяют верхние и нижние шторки коллиматора, то требования к коэффициенту прохождения излучения для них такие же, как и для шторок, т.е. его величина должна быть $< 5 \%$. Это соответствует $4 \div 5$ слоям половинного ослабления или минимальной толщине лепестка $\sim 5 \text{ см}$. Однако учитывая возможность прохождения излучения между лепестками, утечку излучения через центр лепестков целесообразно уменьшить до $\sim 1 \%$. Тогда толщина лепестков увеличивается до $7,5 \div 8 \text{ см}$. В этом случае вклад в полную дозу излучения, прошедшего через материал лепестков, будет не больше $1 \div 2 \%$ для статических полей, и его можно не учитывать в традиционной ЛТ. Однако для ЛТМИ ситуация может измениться.

Если модуляция интенсивности пучка производится по принципу "stop and shoot", т.е. многократным облучением сегментированными полями, то может сложиться ситуация многократного попадания под блокирование точек вдоль профиля поля. Тогда доза, создаваемая излучением утечки, может существенно возрасти и ее нужно учитывать при оптимизации облучения и в алгоритмах движения лепестков.

Один из возможных вариантов заключается в следующем. Сначала рассчитывается последовательность полей без учета утечки излучения. Для данной последовательности определяется доза, создаваемая излучением утечки. Это будет достаточно однородное дозовое распределение низкой дозы в пределах всего поля. Рассчитанное распределение флюенса утечки можно вычесть из желаемого распределения флюенса, чтобы получить профиль, который будет передаваться с учетом излучения утечки.

8.2. Прохождение излучения между лепестками

Для уменьшения утечки излучения между лепестками МЛК и других устройств, используемых для модулирования интенсивности

пучков, производители применяют различные конструкционные решения. На первом этапе развития ЛТМИ для уменьшения утечки применялась ступенчатая форма соприкасающихся (боковых) сторон лепестков (рис. 1.39). Впоследствии большее распространение получила конструкция в виде паза и выступа (англ. tongue-and-groove) (рис. 1.40). В обеих конструкциях толщина материала лепестков для фотонов, проходящих через межлепестковое пространство, оказывается существенно меньше, чем для фотонов, проходящих через центральную часть лепестков. Поэтому при полном блокировании лепестками отдельных областей в дозовом распределении появляются узкие пики, связанные с утечкой излучения через межлепестковое пространство. Этот эффект экспериментально изучался в работе [50]. На рис.1.41 показано дозовое распределение в фантоме на глубине 1 см под полностью закрытым коллиматором NOMOS MIMiC. Лепестки этого коллиматора имеют большую толщину и конструкцию боковых сторон лепестков в виде паза и выступа. Из рисунка видно, что вклад излучения утечки в полную дозу невелик ($\sim 0,33\%$).

Однако кроме эффекта увеличения дозы, используемые сегодня конструкции боковых сторон лепестков МЛК в некоторых случаях приводят и к обратному эффекту, а именно, к уменьшения дозы (см. рис. 1.39 и 1.40). В литературе это явление получило название "tongue-and-groove effect". На рис. 1.39 демонстрируется, как ступенчатая форма боковых сторон может привести к локальному уменьшению дозы в точках, находящихся под областями сопряжения соседних лепестков, при создании кругового поля с заблокированной центральной частью. Такое поле формируется с помощью комбинации двух полей и вблизи границ этих полей появляются узкие районы, где эффект ступеньки уменьшает флюенс ниже ожидаемых 100 %. На практике поперечное рассеяние и транспорт электронов (обозначенный на рис. 1.39 символом свертки) снижают остроту проблемы, но тем не менее остаются узкие области с существенным недодозированием (показаны стрелками).

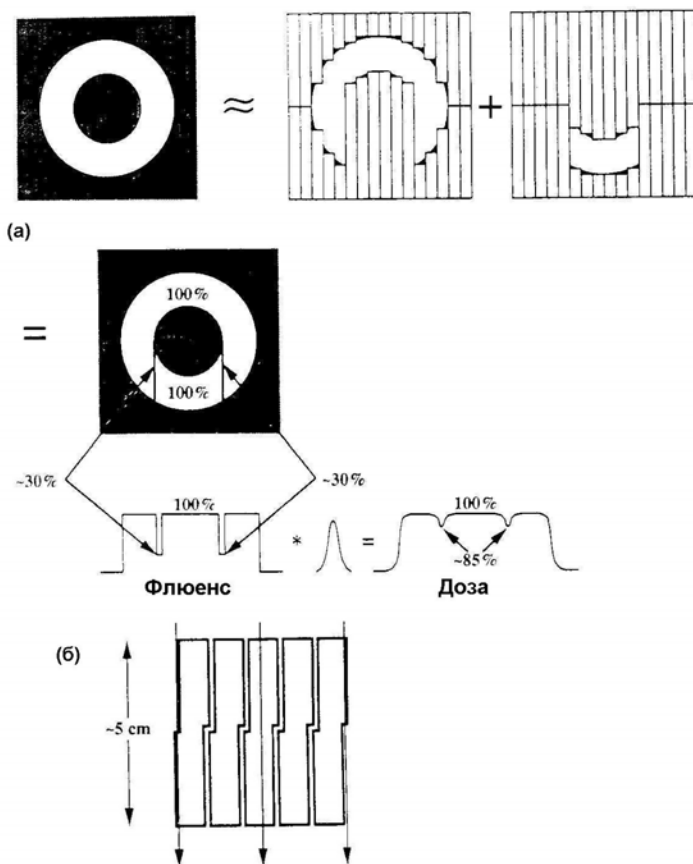


Рис. 1.39. Пример, когда эффект ступенчатой формы боковых сторон приводит к недодозированию при использовании МЛК для создания центрально-блокированного поля: а) – круглое поле с блокированной центральной частью генерируется комбинацией двух полей; б) – ступенчатая форма обеспечивает коэффициент пропускания только 15 %, в то время как центральная часть лепестка пропускает 2 % (в данном примере) [14]

На рис. 1.40 показано как "tongue-and-groove effect" может привести к недодозированию центральной части поля, которое формируется из двух примыкающих полей, последовательно создаваемых открытием соседних лепестков. В этом случае центральная область блокируется выступом одного из лепестков, что и приводит к недодозированию.

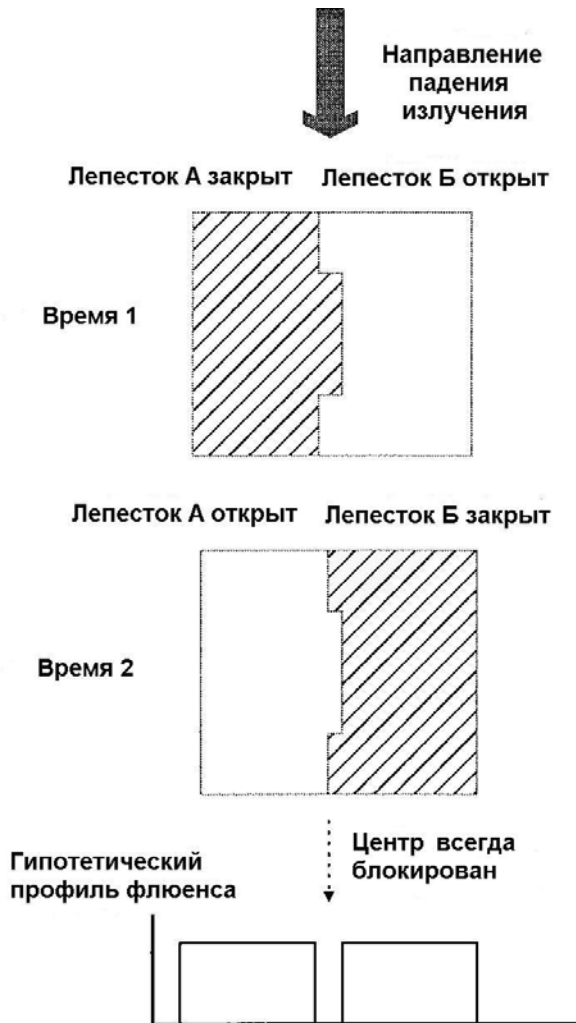


Рис. 1.40. Пример, когда эффект "tongue-and-grove" для боковых сторон в виде паза и выступа приводит к недодозированию. В интервале времени 1 лепесток А был закрыт, а лепесток Б — открыт, и было передано 20 MU. В интервале времени 2 лепесток А был открыт, а лепесток Б — закрыт, и было передано 20 MU. В результате эффекта "tongue-and-grove" центр непосредственно прямо не облучался и оказался недодозированным [50]

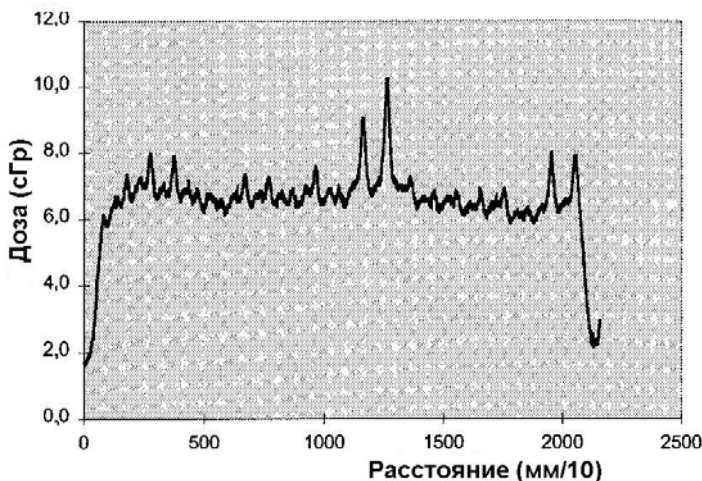


Рис. 1.41. Результирующий дозовый профиль, измеренный пленкой в фантоме на глубине 1 см, при облучении в 3000 MU тормозным излучением 4 МВ ускорителя через МЛК корпорации NOMOS с полностью закрытыми лепестками [50]

Еще одно явление, подобное "tongue-and-grove effect", связано с "размытием" дозового распределения в области полутени (англ. penumbra blurring), создаваемой телом лепестков (рис. 1.42). Для учета рассеяния фотонов в головке ускорителя источник тормозного излучения представляют в виде модели плоского источника с гауссовским распределением (по переменной r) мощности испускаемого излучения. В такой модели излучение, выходящее из периферических областей источника, может облучать некоторые точки только тогда, когда одновременно открыты оба соприкасающихся лепестка (рис. 1.42). Поэтому сумма энергетических флюенсов, падающих на эти точки при последовательном открытии лепестков, оказывается меньше, чем при их одновременном открытии.

Величина рассматриваемого эффекта была экспериментально исследована в работе [50]. Полученные результаты показали, влияние полутени на уменьшение дозы существенно меньше, чем влияние "tongue-and-grove effect".

Одним из эффективных способов борьбы с "tongue-and-grove effect" является корректный выбор последовательности движения лепестков. Для динамического способа модуляции в работах [51,52] описаны алгоритмы, в которых этот эффект полностью устраняется за счет синхронизации движения соседних пар лепестков.

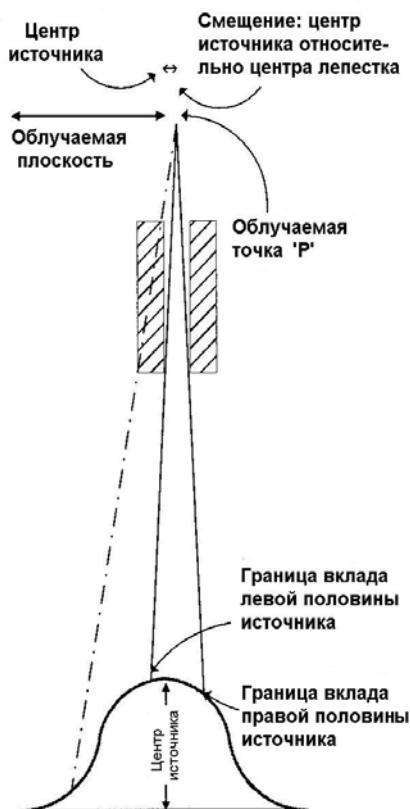


Рис. 1.42. Пример недодозирования, связанный с размытием распределения флюенса в области полутени (англ. penumbra blurring). Флюенс излучения, падающий на точку P , равен интегралу от гауссовского распределения с левыми и правыми пределами, обозначенными сплошными линиями. От источника видна через открытый лепесток только часть облучаемой плоскости. Излучение, испущенное из источника вдоль пунктирной линии, может достичь точки P , только когда открыты оба лепестка (центральный и прилегающий) [50]

Контрольные вопросы

1. В чем отличие ЛТМИ от других видов ЛТ, например, 3М КЛТ?
2. Каким способом в ЛТМИ создается возможность повышения дозы в мишени при одновременном не превышении толерантных доз в критических органах и нормальных тканях?

3. В каких случаях 3М КЛТ не может обеспечить желаемую конформность дозовых распределений?

4. Какие серьезные и нерешенные пока проблемы возникают при использовании ЛТМИ?

5. Почему в ЛТМИ предъявляются особо жесткие требования к укладке пациентов?

6. Назовите преимущества и недостатки различных классов создания пучков с 1-мерной модуляцией.

7. Как проводится динамическая коллимация пучков?

8. Как выражается профиль флюенса через кумулятивное время лепестков при динамической модуляции флюенса?

9. Как должны двигаться лепестки, чтобы минимизировать время передачи 1М профиля флюенса?

10. Какие трудности возникают при динамической модуляции флюенса в области малого градиента?

11. Опишите итеративный алгоритм Д. Стейна и др.

12. Какие моменты учитываются при выборе начального и конечного положения лепестков?

13. Назовите преимущества ДТМИ перед другими методами.

14. Дайте характеристику сущности метода многосегментных статических полей.

15. В чем отличие метода “leaf-sweep” от метода “close-in”?

16. Когда применяется зональное сегментирование?

17. Что такое томотерапия?

18. В чем заключается основное различие между томотерапией М. Карола и др. и томотерапией Т. Макки и др.?

19. Как проводится модуляция флюенса с помощью узкого блока?

20. Сравните разные методы модуляции флюенса по времени облучения?

21. В чем состоит основное отличие расчета доз при планировании 3М КЛТ от расчета доз при планировании ЛТМИ?

22. Что такое бимлет и биксель и как эти понятия применяются для расчета доз в ЛТМИ?

23. Какая основная задача обратного планирования?

24. Для чего нужна целевая функция при решении задач оптимизации?

25. Почему при оптимизации обычно применяются итерационные алгоритмы?

26. Почему происходит смещение края светового поля относительно края геометрического поля?

27. К какому эффекту может привести смещение края светового поля относительно края радиационного поля в ЛТМИ?

28. Что такое эффект “tongue-and-groove” и как с ним можно бороться?

Список литературы

1. S. Webb, “The physics of three-dimensional radiation therapy. Conformal radiotherapy, radiosurgery and treatment planning,” IOP Publishing Ltd (1993).

2. D.A. Low et al., “Intensity-modulated radiation therapy,” in: “*Technical basis of radiation therapy*,” 4th revised edition, eds .S.H. Levitt et al.,. Springer-Verlag Berlin Heidelberg , 2006.

3. C.X. Yu, D.A. Jaffray, J.W. Wong, “Calculating the effect of intra-treatment organ motion on dynamic intensity modulation,” in: *XIIIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*. Eds.: D.D. Leavitt, G. Starkschall, p. 231– 233, Medical Physics Publishing, Salt Lake City, 1997.

4. T. Bortfeld et al., “Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation.” *Phys. Med. Biol.*, v. 47, p. 2203 – 2220, 2002.

5. S. Takahashi, “Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer,” *Acta Radiol. Diagh (Stockh) (Suppl)* v. 242, p. 241, 1965.

6. K.A. Wright et al., “Field shaping and protection in 2-million-volt rotational therapy,” *Radiology*, v. 72, p. 101, 1959.

7. B.S. Proimos, “Synchronous field shaping in rotational megavolt therapy,” *Radiology*, v. 71, p. 753 – 757, 1960.

8. A. Green, “Tracking cobalt project,” *Nature*, v. 207, p. 1311, 1965.

9. B.E. Bjarngard, P.K. Kijewski, “The potential of computer control to improve dose distributions in radiation therapy,” in: *E. Sternick (ed.), Computer applications in radiation oncology.*” University Press, (Hanover, 1976).

10. P.K. Kijewski, L.M. Chin, B.E. Bjarngard, “Wedge-shaped dose distributions by computer-controlled collimator motion,” *Med. Phys.*, v. 5, p. 426 – 429, 1978.

11. D.D. Leavitt et al., "Dynamic wedge field techniques through computer-controlled collimator motion and dose delivery," *Med. Phys.*, v. 17, p. 87 – 91, 1990.
12. A. Boyer et al., "Clinical dosimetry for implementation of a multileaf collimator," *Med. Phys.*, v. 19, p. 1255 – 1261, 1992.
13. A. Brahme, "Design principles and clinical possibilities with a new generation of radiation therapy equipment. A review," *Acta Oncol.*, v. 26, p. 403 – 412, 1987.
14. S. Webb, "The physics of conformal radiotherapy. Advanced in technology," Institute of Physics Publishing (Bristol and Philadelphia, 1997).
15. M.P. Carol, "An automatic 3D treatment planning and implementation system for optimized conformal therapy by the NOMOS Corporation," in: *Proc. 34th Ann. Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncol.* (San Diego, Ca, 1992).
16. M.P. Carol, "Peacock: a system for planning and rotational delivery of intensity-modulated fields," *Int. J. Imaging Syst. Technol.* (Special issue on "Optimization of three-dimensional dose delivery and tomotherapy), v. 6, p. 56 – 61, 1995.
17. T.R. Mackie et al., "Design of a tomotherapy," *Med. Phys.*, v. 23, p. 1074, 1996.
18. A. Djordjevich et al., "Optimal design of radiation compensators," *Med. Phys.*, v. 17, p. 397 – 404, 1990.
19. G.S. Mageras, et al., "Compensators for three dimensional treatment planning," *Med. Phys.*, v. 18, p. 133 – 140, 1991.
20. T.R. Bortfeld, "Dynamic and quasi-dynamic multileaf collimation (Proc. ESTRO Conf. (Gardone Rivera, 1995)), *Radiother. Oncol.*, v. 37, Suppl. 1, S16.
21. D.J. Convery, M.E. Rosenblum, "The generation of intensity-modulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation," *Phys.Med. Biol.*, v. 37, p. 1359 – 1374, 1992.
22. R. Svensson, P. Källman, A. Brahme, "Analytical solution for the dynamic control of multileaf collimators," *Phys.Med. Biol.*, v. 39, p. 37 – 61, 1994.
23. J. Stein et al., "Dynamic x-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multileaf collimation," *Radiother. Oncol.*, v. 32, p. 163 – 173, 1994.

24. J. Stein et al., "X-ray intensity modulation by dynamic multileaf collimation," in: *The use of Computers in Radiation Therapy: Proc. 11th Conf. ed. E.R. Hounsel et al.*, p. 174 – 175 (Manchester: ICCR, 1994).
25. S.V. Spirou, C.S. Chui, "Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators," *Med. Phys.*, v. 21, p. 1031 – 1041, 1994.
26. C.S. Yu, J.W. Wong, "Dynamic photon beam intensity modulation." In: *The use of Computers in Radiation Therapy: Proc. 11th Conf. ed. E.R. Hounsel et al.*, p. 182 – 183 (Manchester: ICCR, 1994).
27. C.S. Yu, "Intensity modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy," *Phys.Med. Biol.*, v. 40, p. 1435 – 1439, 1995.
28. C.S. Yu et al, "Intensity modulated arc therapy: dosimetric verification with clinical examples," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 32, Suppl. 1, p. 186 (ASTRO Meeting, 1995).
29. C.S. Yu et al, "Intensity modulated arc therapy: a new method for delivering conformal treatments," *Radiother. Oncol.*, v. 37, Suppl. 1, S16 (Proc. ESTRO Meeting (Gardone, Riviera, 1995)).
30. C.X Yu, J.W. Wong, "Comparison of two dynamic approaches for conformal therapy treatments," *Med. Phys.*, v. 23, p. 1073, 1996.
31. T.R. Bortfeld et al. "X-ray field compensation with multileaf collimators," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 28, p. 723 – 730, 1994.
32. A.L. Boyer, "Use of MLC for intensity modulation," *Med. Phys.*, v. 21, p. 1007, 1994.
33. A.L. Boyer et al., "MLC modulation of x-ray beams in discrete step," in [26], p. 178 – 179.
34. P.M. Evans, V.N. Hansen, W. Swindell, "The optimum intensities for multileaf collimator field compensation," *Med. Phys.*, v. 24 (7), p. 1147 – 1155, 1997.
35. P. Xia, L.J. Verhey, "Multileaf collimator leaf sequencing for intensity modulated beams with static segments," *Med. Phys.*, v. 25 (8), p. 1424 – 1434, 1997.
36. J.M. Galvin, X.G. Chen, R.M. Smith, "Combining multileaf field to modulate fluence distribution," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 27, p. 697 – 705, 1993.
37. T.R. Mackie, private communication (lecture on visit to the Royal Marsden NHS Trust, Sutton; 13 July 1993).
38. M.P. Carol, private communication (letter to S. Webb, 23 November 1992).

39. M.P. Carol, "An automatic 3D treatment planning and implementation system for optimised conformal therapy by NOMOS Corporation," in: *Proc. 34th Ann. Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncol.* (San Diego, CA, 1992).
40. S. Swerdloff, T.R. Mackie, T. Holmes, "Method and apparatus for radiation therapy," US Patent 5,317,616, 1994.
41. S. Swerdloff, T.R. Mackie, T. Holmes, "Multi-leaf radiation attenuator for radiation therapy," US Patent 5,351,280, 1994.
42. T.R. Mackie et al., "Image guidance for precise conformal radiotherapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 56, p. 89– 105, 2003.
43. C. Fiorino et al., "Dinamic beam modulation by using a single computer controlled absorber," *Phys. Med. Biol.*, v.40, p. 221 – 240, 1995.
44. R. Calandrino et al., "Methods to achieve conformal therapy and therapeutic perspectives (Proc. ESTRO Conf. (Gardone Riviera, 1995)), " *Radiother. Oncol.*, v. 37, Suppl. 1 S15.
45. B. Lind, A. Brahme, "Development of treatment techniques for radiotherapy optimization," *Int. J. Imaging Syst. Technol.*, v. 6, p. 33 – 42, (special issue on "Optimization of three-dimensional dose delivery and tomotherapy."), 1995.
46. C. Chui, T. LoSasso, S. Spirou, "Dose calculation for photon beams with intensity modulation, generated by dynamic jaw or multileaf collimations," *Med. Phys.*, v. 21(8), p. 1237 – 1244, 1994.
47. C. Chui, R. Mohan, "Off-center ratios for three dimensional dose calculations," *Med. Phys.*, v. 13, p.70 – 77, 1986.
48. A.L. Boyer, "Intensity-modulated radiation therapy," In: *"Treatment planning radiation oncology. Second edition," ed. F.M. Khan*, p. 142 – 165, (Lippencott Williams & Wilkins, 2007).
49. A.L. Boyer, S. Li, "Geometric analysis of light-field position of a multileaf collimator with curved ends," *Med. Phys.*, v. 24, p. 757 – 762, 1997.
50. J.P. Balog et al., "Multileaf collimator interleaf transmission," *Med. Phys.*, v. 26 (2), p. 176 –186, 1999.
51. L. Matt et al., "An optimized leaf-setting algorithm for beam intensity modulation using dynamic multileaf collimator," *Phys. Med. Biol.*, v. 43, p. 1629 –1643, 1998.
52. S. Webb et al., "The effect of stair-step leaf transmission on the "tongue-and-groove effect" in dynamic radiotherapy with multileaf collimator," *Phys. Med. Biol.*, v. 42, p. 595 – 602, 1997.

Глава 2. Оптимизация лучевой терапии

1. Общее описание оптимизации

Оптимизация не является новым понятием в ЛТ. Радиационные онкологи и медицинские физики взяли на вооружение оптимизационный подход проб и ошибок при поиске наиболее подходящей схемы облучения, когда процесс расчета доз еще не был компьютеризирован. Цель, которую они преследовали, заключалась в нахождении такого плана облучения, при котором обеспечивалась бы необходимая высокая доза в объеме мишени при минимальной дозе (по крайней мере, меньше толерантного уровня) в окружающих мишень нормальных тканях и критических органах (КО, англ. *OAR*). Приход эры компьютерного дозиметрического планирования и особенно последние революционные достижения, связанные с лучевой терапией с модулированием интенсивности (ЛТМИ), сильно повысили интерес к вопросам оптимизации. Специфика оптимизации в применении к ЛТМИ была описана в главе 1, в настоящей главе рассматриваются вопросы оптимизации ЛТ в общем плане.

Оптимизация сегодня является модной темой, но тем, кто интересуется историей, будет интересно посмотреть статью К. Ньютона "Что будет следующим в оптимизации лучевого облучения?" [1], опубликованной в 1970 г., чтобы оценить насколько долго эта проблема является актуальной в ЛТ. Современная компьютеризированная оптимизация часто называется обратным планированием облучения, чтобы отделить ее от "прямого" (англ. *forward*) метода оптимизации. В прямом методе оптимизации традиционной ЛТ планировщик, используя небольшое количество прямоугольных полей с клиньями или блоками, или без них и меняя веса пучков, рассчитывает различные варианты дозовых распределений, пытаясь найти план в наибольшей степени удовлетворяющий предписанным критериям. Такой подход дает план, которому можно дать статус не более как приемлемый. Но нет никакой уверенности, что этот план является оптимальным.

С наступлением эпохи растущей автоматизации и точности 3М планирования радиотерапии набор возможных приемов и средств,

который можно применить для поиска и реализации оптимальных планов облучения, сильно вырос. Он включает:

- использование большего количества полей;
- использование некопланарных полей;
- формирование поля в соответствии с формой объема *PTV* с помощью МЛК, используя изображение, видимое из источника (*BEV*);
- использование поперечной модуляции интенсивности пучков (рис. 2.1) со следующими опциями:
 - многопольное облучение с различной статической конфигурацией МЛК;
 - динамическое перемещение лепестков МЛК;
 - аппаратура для томотерапии;
 - электронное временное модулирование интенсивности узких пучков тормозного излучения;
 - для перемещения узкого блока.

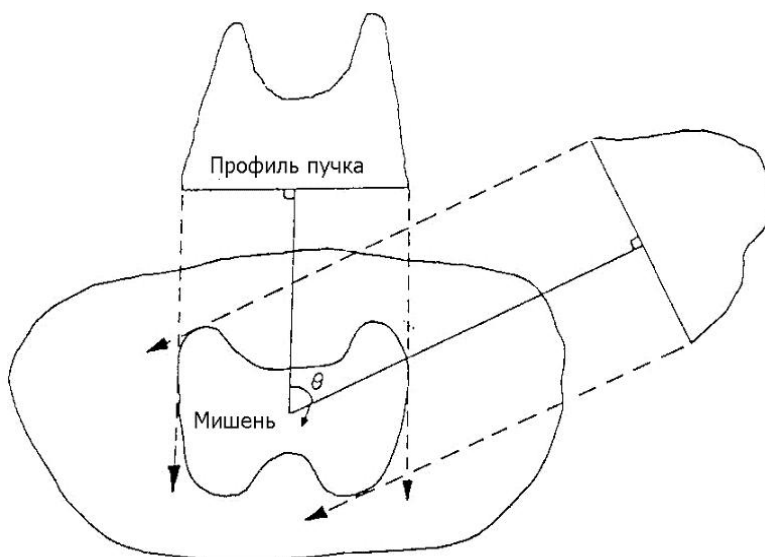


Рис. 2.1. Концепция облучения пучками с модулированной интенсивностью. Показаны два пучка (из нескольких) с 1М модуляцией интенсивности, облучающие 2М срез. Пучки комбинируют, чтобы создать высокую дозу в *PTV*, имеющем вогнутую форму [2]

Совершенно очевидно, что, имея в своем распоряжении такой богатый арсенал средств, найти действительно оптимальный план облучения с помощью прямого метода невозможно. По этой причине процесс планирования облучения претерпел радикальные изменения. Новая парадигма планирования теперь формулируется в виде "имея данное предписание желаемых результатов, определить с помощью компьютера наилучший план облучения" (англ. "given a prescription of desired outcome, compute the best beam arrangement" [3]). Другими словами, работа планировщика в новых условиях должна фокусироваться на конечном результате (например, желаемом дозовом распределении или даже вероятности контроля над опухолью), а не на том, как этот результат достигнуть. Сформулированная таким образом проблема решается с помощью оптимизации ЛТ или обратного планирования облучения [3]. Причем решение ищется скорее компьютером под руководством планировщика, чем планировщиком на основе только своего опыта (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Различие между концепциями прямого и обратного планирования: а) — планировщик, который получил идеальное дозовое предписание, использует свой опыт, чтобы определить наилучшее распределение весов для пучков; б) — планировщик, который получил предписание и ограничения для заданной задачи, использует компьютер для поиска оптимального плана облучения, решающего обратную задачу [2]

А. Брам в работе [2] подчеркивал, что понятие "оптимальный план" является неправильно употребляемым до тех пор, пока не определен оптимизационный критерий. Например, с чисто практиче-

ской точки зрения оптимальным можно было бы назвать облучение, которое проводится небольшим количеством простых полей, не требующих много времени. Или оптимальный план для одного аппарата не обязательно будет оптимальным для другого аппарата, имеющего другой спектр пучка. Однако когда сегодня радиационные онкологи и медицинские физики говорят об оптимизации ЛТ, они чаще всего имеют в виду цель получения наилучшего результата в терминах контроля над опухолью при условии минимальных осложнений со стороны нормальных тканей и критических органов (КО). Именно это мы и будем понимать под понятием оптимизации ЛТ в данной главе. В большинстве случаев эта цель выражается в задаче создания наилучшего (или "идеального") пространственного дозового распределения.

Применяемые для решения проблемы оптимизации современные математические алгоритмы распадаются на два класса: аналитические методы и итерационные методы. Впервые аналитическое решение для оптимального профиля флюенса пучка при облучении мишени, имеющей круговую симметрию, с КО в центре мишени было получено А. Брамом с коллегами [4]. Позднее в работах [5,6] этот подход был обобщен сначала на осесимметричные мишени, а затем и на мишени произвольной формы. Однако общее математическое решение для оптимального профиля флюенса содержит нефизические отрицательные члены. Поэтому практическое приложение нашли итерационные алгоритмы. В большинстве этих алгоритмов поиск решения проблемы проводится (управляется) на основе определения минимума (или максимума) целевой функции, называемой также функцией стоимости или функцией оценки.

Целевая функция является функцией, которая производит скалярную величину, действующую как единственная мера пригодности очередного решения. Пример простой целевой функции приводился ранее в главе 1 (формула (1.49)). К настоящему времени предложено много различных целевых функций. Вместе с тем, все множество целевых функций можно разделить на два основных класса: физические целевые функции и биологические (или точнее радиобиологические) целевые функции. В большинстве случаев при оптимизации облучения целевые функции дополняются различными ограничениями на минимальные и максимальные значения доз в различных областях и ограничениями типа «доза-

объем». Соответственно различают три схемы математической постановки задач оптимизации:

- а) с физической целевой функцией;
- б) с биологической целевой функцией;
- в) без целевой функции, требуя выполнения ограничений на значения доз в различных структурах.

Рассмотрим подробнее дозовые ограничения и целевые функции, уделяя основное внимание их использованию для оптимизации ЛТМИ.

2. Физические целевые функции

Под физической целевой функцией (ФЦФ) мы будем понимать “расстояние” между дозовым распределением, рассчитанным на очередном шаге оптимизационного процесса, и предписанным (или желаемым) дозовым распределением. В настоящее время именно они используются в большинстве коммерческих оптимизационных программ. Как отмечено выше, ФЦФ, как правило, применяются совместно с различными ограничениями на величину доз и ограничения типа доза-объем.

Физические целевые функции разделяются на два основных класса: линейные относительно доз ФЦФ и квадратичные относительно доз ФЦФ. В качестве примера линейных ФЦФ можно привести суммарную дозу в совокупности контрольных точек в органах риска при ограничении на минимальную дозу в опухоли или разность суммарных доз в опухоли и органах риска и т.д. Для решения задач оптимизации с линейными ФЦФ обычно применяют линейное программирование, в частности, симплекс-метод. Впервые линейные ФЦФ и линейное программирование для решения задач оптимизации дозиметрического планирования в ЛТ было предложено советскими учеными Р.В. Синицыном (1962 г.) и позднее усовершенствовано Л.Я. Клеппером [7].

Значительно чаще, чем линейные ФЦФ, для решения оптимизационных задач в ЛТ используются квадратичные ФЦФ. Впервые этот подход был применен советским ученым И.Н. Бриккером (1982 г) для оптимизации дозиметрического планирования на облучательном аппарате «Рокус».

Пример простейшей квадратичной ФЦФ приводился ранее (формула (1.49)). Если при этом ограничения на дозовые распределения остаются линейными, то математическая модель задачи определения оптимального профиля флюенса излучения (или, что почти то же самое – распределение весов бимлетов) с квадратичной ФЦФ принадлежит к классу задач квадратичного программирования.

Перепишем формулу (1.49) в более аккуратной форме:

$$F(w) = \sum_{i \in PTV} (D_i - D_p)^2, \quad (2.1)$$

где

$$D_i(w) = \sum_j K_{i,j} w_j; \quad (2.2)$$

D_i – доза в i -вокселе; w_j – вес j -бимлета; $K_{i,j}$ – доза, создаваемая j -бимлетом с единичным весом в i -вокселе (член дозовой матрицы бимлета); D_p – предписанная доза в i -вокселе.

ФЦФ в форме (2.1) имеет минимум в случае однородной дозы в объеме мишени и равна нулю, когда $D_i = D_p$. Однако такая форма нечувствительна к низкой или очень высокой дозам в небольшом количестве вокселей. Это может быть клинической проблемой, если низкая доза настолько мала, что остается высокой вероятность выживания злокачественных клеток в этих вокселях. Форма (2.1) также не делает различия между низкой и высокой дозой при условии, что в обоих случаях дозовая разность одинакова. Вместе с тем, опыт брахитерапии свидетельствует, что небольшие горячие пятна в объеме PTV предпочтительнее небольших холодных пятен.

Квадратичная форма (2.1) отдает предпочтение объему мишени. Поэтому оптимальное решение для мишени может иметь неприемлемое дозовое распределение в КО и нормальных тканях, окружающих опухоль. Таким образом, здесь мы встречаемся с многокритериальной проблемой. Известно, что выбор оптимального решения для многокритериальных задач производится среди решений Парето (англ. Pareto), которые устанавливают оптимальный компромисс между рассматриваемыми критериями. Одним из способов получения решений Парето является минимизация линейных комбинаций исходных критериев. Так в работе [8] ФЦФ предложена в виде:

$$F = (1 - \alpha) \sum_{k=1}^M \frac{p_k}{n_k} \sum_{i \in V_k} D_i^2 + \frac{\alpha}{n_t} \sum_{i \in PTV} (D_i - D_p)^2, \quad (2.3)$$

где $0 < \alpha \leq 1$; $W_k > 0$; $\sum_{k=1}^M p_k = 1$;

α – коэффициент компромисса облучения между мишенью и КО;
 p_k – коэффициент важности для k -органа риска; M – число КО; n_k – число вокселей в k -органе риска; n_t – число вокселей в объеме мишени.

Изменяя величину α , можно сдвигать процесс оптимизации или в сторону большей степени сближения дозового распределения в мишени к предписанной дозе, или в сторону большего щажения критических органов.

ФЦФ в формах (2.1) и (2.3) не учитывает нормальные ткани, окружающие опухоль. Переоблучение этих тканей может привести к серьезным осложнениям или к риску вторичного канцерогенеза. Поэтому в выражение для ФЦФ нередко добавляют член, связанный с нормальными тканями, прилежащими к опухоли. Вид этого члена определяется принципом *ALARA* (доза должна быть настолько низкой, насколько это разумно достижимо). Далее отметим, что стремление к гомогенности (однородности) дозового распределения в объеме опухоли не всегда оправдано. Имеется достаточно примеров, когда в некоторых областях опухоли (например, в гипоксических зонах) желательно дать более высокую дозу, чем в остальной части *PTV*. В этом случае целесообразно разделить объем мишени на отдельные области и назначить каждой свое предписанное значение дозы. С учетом этих факторов полное выражение ФЦФ можно записать в следующем виде:

$$F(w) = p_{PTV} \sum_{i \in PTV} \left(\sum_{j=1}^{N_B} w_j K_{i,j} - D_{p,i} \right)^2 + p_{OAR} \sum_{i \in OAR} \left(\sum_{j=1}^{N_B} w_j K_{i,j} \right)^2 + p_{ATR} \sum_{i \in ATR} \left(\sum_{j=1}^{N_B} w_j K_{i,j} \right)^2, \quad (2.4)$$

где N_B – полное число бимлетов; $D_{p,i}$ – предписанная доза для i -вокселя мишени; *ATR* – все тело пациента за исключением объемов мишени и критических органов (англ. all the rest); p_{PTV} , p_{OAR} и p_{ATR} –

коэффициенты важности для мишени, органов риска и оставшегося объема тела соответственно.

Заметим, что имеется много разных вариантов записи квадратичной ФЦФ. Практически в каждой работе, посвященной разработке нового или усовершенствованию известного алгоритма решения задач оптимизации, используется свой вариант. Но наиболее существенные моменты, учитываемые при выборе ФЦФ, нами рассмотрены.

3. Дозовые ограничения и ограничения типа доза-объем

Выше мы отмечали, что в оптимизационных алгоритмах ФЦФ, как правило, применяется совместно с ограничениями на значения доз. В какой-то степени это является вынужденной мерой, потому что при общем большом числе вокселей (до нескольких сот тысяч) ФЦФ обычно мало чувствительны к чрезмерно малым или, наоборот, чрезмерно большим значениям доз в небольшом количестве вокселей. Кроме того, существуют серьезные трудности в контроле баланса между щажением нормальных тканей и обеспечением достаточно высокой дозы в объеме мишени. Проблема может быть частично ослаблена введением ограничений на результаты расчета, применением различных весовых факторов для разных структур и предписанием доз, меньших толерантных, для критических органов. Математически, в некоторых случаях это эквивалентно введению в целевые функции $F(x)$ дополнительных штрафных функций $E_{penalty}(x)$:

$$F^*(x) = F(x) + E_{penalty}. \quad (2.5)$$

Такие штрафные функции определяют относительную важность выполнения соответствующих ограничений и величину штрафа или “стоимости” при нарушении ограничений.

Ограничения устанавливают допустимый диапазон решений. Решения, находящиеся внутри этого диапазона, принимаются (рис. 2.3), а находящиеся за пределами допустимого диапазона, отбрасываются. Требование положительности для значений флюенса первичного излучения или веса бимлета является наглядным примером подобного ограничения. Двоичная природа (хороший/плохой) огра-

ничений делает их трудными для использования как математически, так и практически.



Рис. 2.3. Пример ограничений, определяющих допустимую область решений для двух пучков

Существует много примеров использования в ЛТ дозиметрических ограничений. Рассмотрим наиболее часто используемые ограничения.

“Мягкие” ограничения

К мягким относятся такие ограничения, которые можно нарушить, но со штрафом. Запишем уравнение для расчета вектора дозового распределения $\vec{D}$ в виде:

$$\vec{D} = \hat{K} \cdot \vec{x}, \quad (2.6)$$

где $\vec{x}$ — вектор первичного флюенса; $\hat{K}$ — дозовая матрица ТЛ.

Одна из возможных упрощенных форм мягких ограничений следующая:

$$E_{penalty}(x) = \sum_{j=1}^{N_c} \xi_j \cdot w_j \cdot |k_j \cdot x - D_{p,j}|, \quad (2.7)$$

где N_c — число точек (вокселей) в дозовом объеме, в которых вводятся ограничения; w_j — вес ограничения в j -точке; $D_{p,j}$ — величина огра-

ничающей дозы в j -точке; ξ_j – флаг, равный 1, если ограничение в j -точке нарушается, и нулю, если ограничение выполняется.

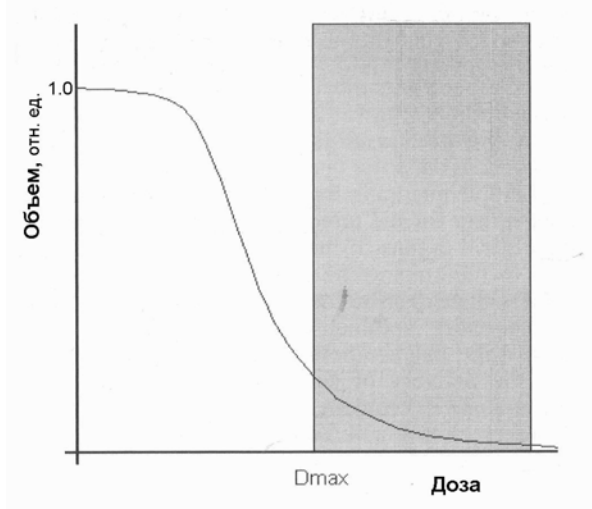


Рис. 2.4. Пример мягкого ограничения [9]

Этот тип ограничений можно применить, например, к точкам в мишени, чтобы не допустить их недодозирования согласно клиническим предписаниям. Другое применение – ограничение максимальной дозы в критических органах толерантным уровнем. Мягкие ограничения визуализируют, как барьер на ГДО (рис. 2.4).

Расщепление уровня ограничения

Мягкие и жесткие (см. ниже) ограничения могут использоваться для определения окна допустимой дозы (рис. 2.5), внутри которого штраф не налагается, а вне окна дается штраф, причем он разный, например, w_1 для точек с $D < D_{\min}$ и w_2 для точек с $D > D_{\max}$. Выражение для квадратичной целевой функции может принять вид:

$$F = \begin{cases} \sum w_1 (D_j - D_{\min})^2, & \text{если } D_j < D_{\min}; \\ 0, & \text{если } D_{\min} < D_j < D_{\max}; \\ \sum_j w_2 (D_j - D_{\max})^2, & \text{если } D_j > D_{\max}. \end{cases} \quad (2.8)$$

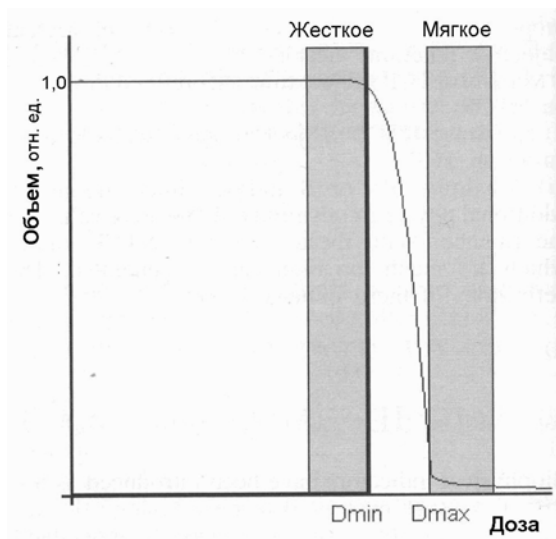


Рис. 2.5. Пример расщепления уровня ограничения [9]

Жесткие ограничения

Эти ограничения никогда нельзя нарушать, как, например, требование к неотрицательности веса бимлетов. Пример жесткого ограничения показан на рис. 2.6.

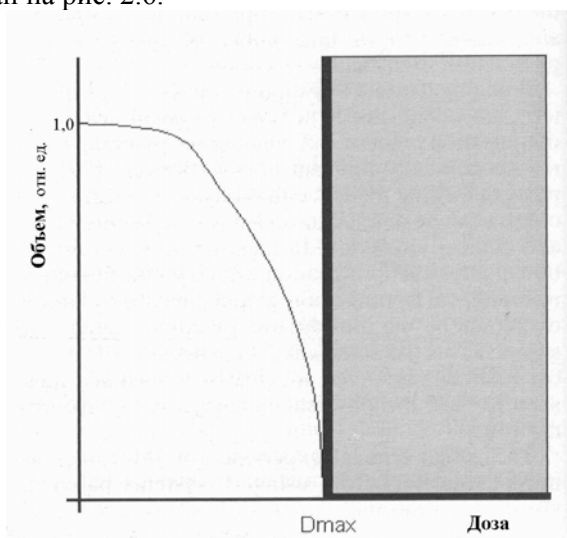


Рис. 2.6. Пример жесткого ограничения [9]

Ограничения доза-объем

Эти ограничения формулируются следующим образом: не больше, чем q % от объема конкретного органа может получить дозу выше, чем D_{dv} . Графически ограничение доза-объем представляется как барьер с углом в точке $(V_{\max}, D_{dv})$ на кривой ГДО (рис. 2.7). При превышении объема органа, получающего дозу $D > D_{dv}$, в целевую функцию добавляется штрафной фактор.

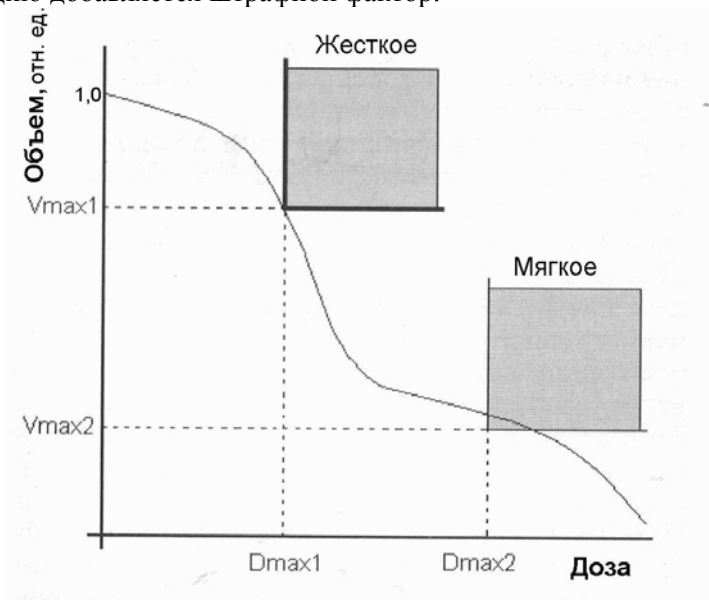


Рис. 2.7. Пример ограничений доза-объем [9]

4. Биологические модели, используемые при сравнительной оценке дозиметрических планов облучения

4.1. Особенности биологических целевых функций

В основе современных биологических (или точнее радиобиологических) целевых функций (БЦФ) лежат два модельных понятия: вероятность контроля над опухолью (англ. tumor control probability

(TCP)) и вероятность осложнения в нормальных тканях (англ. normal tissue complication probability ($NTCP$)).

P представляет собой вероятность того, что в результате осуществления данного плана облучения опухоль будет ликвидирована. $NTCP$ является вероятностью того, что в результате облучения нормальная ткань или орган придут в состояние (англ. “end-point”), которое относится к радиационным повреждениям нормальной ткани или органа. К таковым радиационным повреждениям относят клинически значимые осложнения (например, слепота в результате повреждения оптического нерва) или достаточно серьезное заболевание (например, пневмония 3-й степени).

БЦФ пользуются в настоящее время все большей популярностью в научных коллективах, занимающихся вопросами оптимизации ЛТ. Во многих клиниках начато изучение применимости БЦФ для оптимизации ЛТ и, особенно для оптимизации ЛТМИ, при реальном клиническом планировании облучения. Дело в том, что при использовании для обратного планирования ФЦФ необходимо иметь данные по предписанному дозовому распределению, которое должно быть близким к “идеальному” распределению и задаваться во всех вокселях 3М расчетной сетки. Учитывая, что дозовые распределения в ЛТМИ часто имеют значительную негомогенность, задание “идеального” 3М дозового распределения представляет сложную проблему. Если же используется БЦФ, то задание предписанного пространственного распределения дозы не требуется.

Как благоприятное обстоятельство для БЦФ также отметим, что компьютерный выбор лучшего плана, основанный на величине целевой функции, должен соответствовать главной цели облучения. Целью же является контроль над опухолью (излечение) при одновременном недопущении осложнений в нормальных тканях. Другими словами, оптимальный план облучения обязан иметь максимальное значение TCP и минимальное значение $NTCP$, или, по крайней мере, соответствовать ограничению на клинически допустимую величину $NTCP$, скажем 5 % в течении пяти лет. Заметим, что однопроцентное изменение в величине $NTCP$ клинически не эквивалентно однопроцентному изменению TCP или однопроцентному изменению $NTCP$ для другого органа. Поэтому прямолинейная идея использовать при оптимизации поиск максимума для произведения $TCP(1-NTCP_1)(1-NTCP_2)(\dots)$ может привести к неприемлемому результату. Клинически обоснованная

целевая функция должна включать оценку не только вероятностей конечных состояний (т.е. TCP и $NTCP$), но также их относительную важность для основной цели облучения.

Серьезным препятствием перед широким применением БЦФ для оптимизации ЛТ является упрощенность и недостаточная обоснованность математических моделей, на которых базируются TCP и $NTCP$. Еще одна нерешенная проблема связана с недостатком подробных данных по эмпирическим коэффициентам, входящим в выражения для расчета TCP и $NTCP$.

В заключение подчеркнем, что понятия TCP и $NTCP$ не только удобны для оценки дозиметрических планов, но также легко понимаются, интерпретируются, сравниваются и используются.

4.2. Вероятность контроля над опухолью: общее рассмотрение

Основой для преобразования 3М распределения дозы в значение TCP является знание формы дозовых функций отклика клеток опухоли на облучение, т.е. зависимости вероятности выживания клоновых ячеек от величины дозы. Включение эффекта неомогенности пространственного распределения дозы не встречает больших проблем, так как объем мишени можно разделить на отдельные зоны достаточно небольших размеров, чтобы считать значения доз постоянными в пределах каждой зоны. TCP для всего объема мишени в этом случае возможно представить в виде произведения TCP_i , определенных для каждой i -зоны.

В клинических данных по дозовым функциям отклика для человека *in vivo* наблюдается вполне объяснимая нехватка результатов в области низких и высоких доз, так как терапевтический интервал доз довольно узок. На рис. 2.8 приводится ряд зависимостей TCP от номинальной стандартной дозы для 12 типов опухолей [10]. Рисунок показывает большое различие в дозовой чувствительности для разных опухолей. Так D_{50} (доза соответствующая 50-процентному значению TCP) изменяется от 6 – 8 Гр для лимфомы до 20 Гр для эпителиальных опухолей. Глиома же настолько радиорезистентна, что ее кривая не достигает D_{50} . Вместе с тем, формы большинства зависимостей TCP от дозы близки к сигмоидальным кривым (рис. 2.9).

Клинические данные свидетельствуют, что кроме дозы TCP зависит также от размера опухоли (см. рис. 2.9), общего времени облучения и режима фракционирования облучения. В литературе имеется несколько математических моделей TCP . Рассмотрим модель TCP , базирующуюся на фундаментальных (первых) принципах.

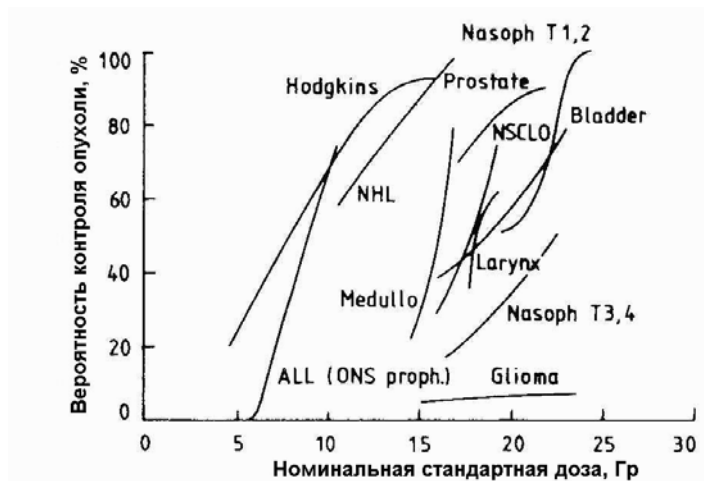


Рис. 2.8. Зависимость TCP от номинальной стандартной дозы для разных типов злокачественных новообразований [9]

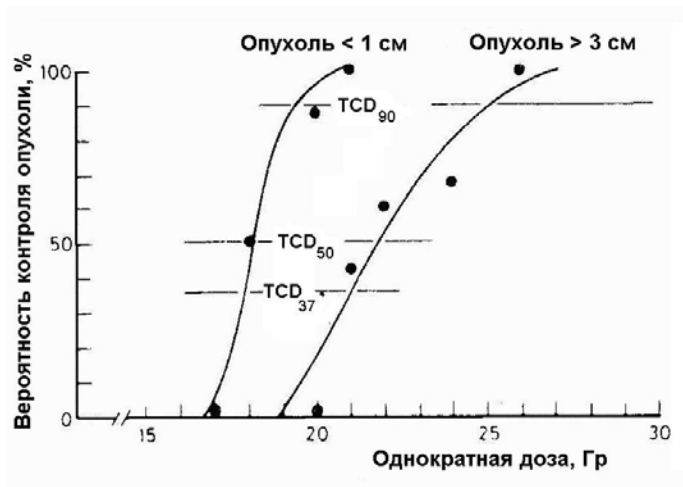


Рис.2.9. Зависимость TCP от дозы при однократном облучении рака кожи с размером опухоли (по диаметру) 0,5 – 1,0 см и 3 – 4 см [2]

4.3. Фундаментальная модель TCP

Фундаментальная модель TCP базируется на линейно-квадратичной радиобиологической модели (*LQ*-модель) и пуассоновской статистике. Линейно-квадратичная модель определяет вероятность выживания клетки (*SF*) после ее облучения дозой *D*. В основе этой модели лежат следующие положения:

- наиболее чувствительной к облучению частью клетки являются молекулы ДНК;
- критические повреждения клетки вызывают двойные разрывы ДНК, образующиеся под действием излучения в результате процессов ионизации;
- репарационный механизм клеток устраняет большую часть повреждений ДНК.

В соответствии с линейно-квадратичной моделью значение *SF* рассчитывается из следующего выражения:

$$SF = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)], \quad (2.9)$$

где α и β – параметры модели, зависящие от типа опухоли, индивидуальных особенностей пациента и схемы фракционирования облучения. Коэффициент α часто называют радиочувствительностью клеток.

Пусть теперь N_0 клоновых ячеек облучается одинаковой дозой *D*, тогда в результате облучения число выживших ячеек N_S будет равно:

$$N_S = N_0 \exp[-(\alpha D + \beta D^2)]. \quad (2.10)$$

Если облучение проводится *n* фракциями с дозой *d* в каждой фракции, то *N* будет равно:

$$N_S = N_0 \exp[-\alpha D(1 + \frac{\beta}{\alpha} d)]. \quad (2.11)$$

При облучении стандартными фракциями по 2 Гр за фракцию вторым членом в показателе экспоненты пренебрегают, т.е.

$$N_S = N_0 \exp(-\alpha D). \quad (2.12)$$

Будем теперь считать, что число выживших клоновых ячеек подчиняется статистике Пуассона. Согласно этой статистике, если

среднее число событий за время наблюдения равно N , то вероятность появления за это же время y событий равно

$$p(N, y) = \frac{e^{-N}}{y!} N^y. \quad (2.13)$$

Чтобы добиться контроля над опухолью, необходимо уничтожить все клоновые ячейки, т.е. положить в уравнении (2.13) $y = 0$. Отсюда

$$TCP = \exp(-N) = \exp[-N_0 \cdot \exp(-aD - \beta dD)]. \quad (2.14)$$

Предполагая далее, что реакции клоновых ячеек на облучения не зависят друг от друга, и что ячейки распределены однородно внутри объема опухоли, мы теперь можем обобщить модель на любое негомогенное дозовое распределение и различные абсолютные объемы опухолей. Выражение для расчета TCP для опухоли объемом V , облучаемой неоднородной дозой, описываемой дифференциальной гистограммой доза-объем $DVH\{D_i, V_i\}$, принимает вид:

$$\begin{aligned} TCP(V, \{D_i, v_i\}) &= \exp\left(-\sum_{i=1}^N N_{s,i}\right) = \\ &= \exp\left(-\rho V \sum_{i=1}^N v_i \cdot \exp(-aD_i - \beta d_i D_i)\right), \end{aligned} \quad (2.15)$$

где ρ – плотность клоновых ячеек; v_i – объем i -зоны, в пределах которой дозы за фракцию d_i и суммарную дозу D_i можно считать постоянными; N – число зон.

Если дозовая негомогенность не слишком велика, а отношение α/β равняется 10 Гр или больше, то квадратичной компонентой LQ -модели можно ввиду малости пренебречь, и формула (2.15) упрощается:

$$TCP(V, \{D_i, v_i\}) = \exp\left(-\rho V \sum_{i=1}^N v_i \cdot \exp(-\alpha D_i)\right). \quad (2.16)$$

Значение ρ обычно принимают равным $\rho = 10^7$ [11], значения параметров α и β для конкретного пациента, как правило, неизвестны. Сравнение результатов расчета TCP по формуле (2.16) для типичных значений α и D с клиническими данными обнаруживает существенно большую крутизну теоретических кривых. Улучшить совпадение теоретических и клинических результатов удастся, если провести усреднение TCP по популяции. Будем считать, что вариация значений β и ρ от пациента к пациенту много меньше, чем ва-

риация значений α . Тогда усредненная по популяции величина TCP будет равна:

$$\langle TCP \rangle = \int f(\alpha) \cdot TCP(\alpha) \cdot d\alpha, \quad (2.17)$$

где $f(\alpha)$ – распределение α по популяции. Обычно предполагают, что α имеет гауссовское распределение со средним значением $\bar{\alpha}$ и дисперсией σ_α^2 . Тогда средняя величина TCP определяется из выражения:

$$\begin{aligned} \langle TCP \rangle = \frac{1}{\sigma_\alpha \sqrt{2\pi}} \int \exp \left(-\rho V \sum_{i=1}^N v_i \cdot \exp(-\alpha D_i - \beta d_i D_i) \right) \times \\ \times \exp \left(-\frac{(\alpha - \bar{\alpha})^2}{2\sigma_\alpha^2} \right) \cdot d\alpha. \end{aligned} \quad (2.18)$$

На рис. 2.10 показано сравнение результатов расчета по формуле (2.15) и формуле (2.18) с разными значениями σ_α . Из рис. 2.10 видно, что варьируя величину σ_α , можно значительно уменьшить крутизну кривых и таким образом сблизить расчетные и клинические данные.

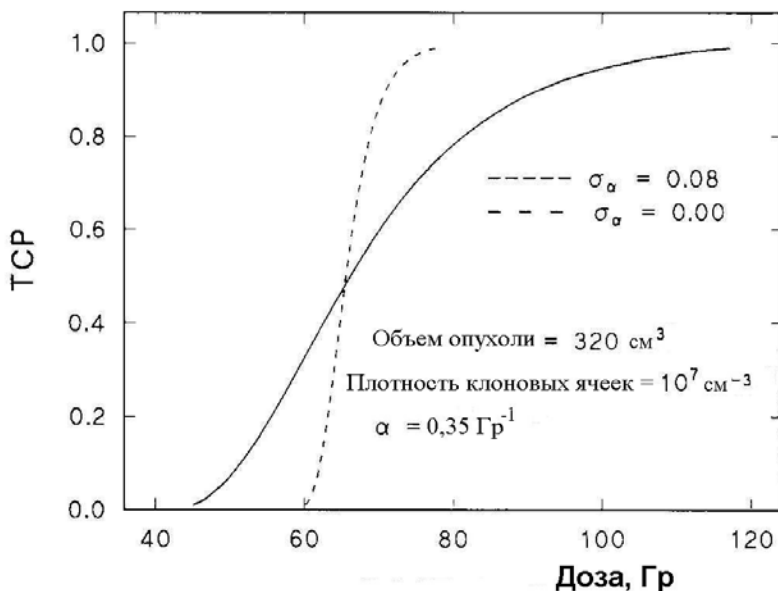


Рис. 2.10. Сравнение зависимости TCP от дозы для разных значений σ_α при однородном распределении дозы [11]

Интересно также проанализировать влияние на TCP неомогенности дозового распределения в мишени при разных значениях σ_d . Результаты подобного расчета представлены на рис. 2.11. Они показывают, что при уменьшении σ_d зависимость TCP от дозовой неомогенности существенно увеличивается.

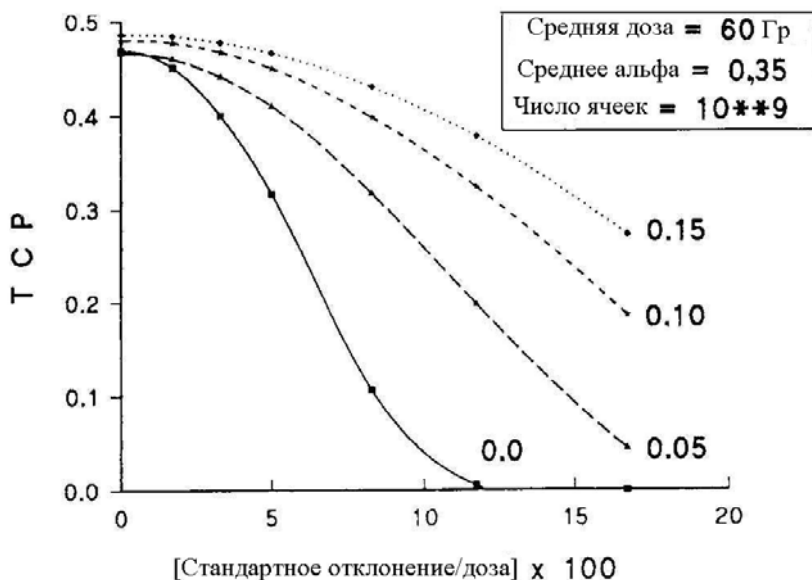


Рис. 2.11. Влияние неомогенности дозового распределения в мишени на величину TCP для разных значениях σ_d при средней дозе $\bar{D} = 60$ Гр, среднему коэффициенту $\bar{\alpha} = 0,35$, $\beta = 0$ и $N_0 = 10^9$ [11]

Другой важный вопрос – как влияет изменение в концентрации клонных ячеек на величину дозы, обеспечивающей заданный уровень TCP ? Воспользуемся уравнением (2.15). Пусть в сферически симметричном объеме мишени плотность клонных ячеек в центре равна ρ_0 и $\rho(r)$ на расстоянии r . Потребуем, чтобы TCP оставалась постоянной в пределах ячейки. Тогда изменение дозы ΔD на расстоянии r должно быть равно:

$$\Delta D(r) = (1/\alpha) \cdot \ln[\rho_0/\rho(r)]. \quad (2.19)$$

На рис. 2.12 показано, как должно изменяться отношение $D(r)/D_0$ (D_0 – доза в центре), чтобы TCP оставалась постоянной в гипотетической сферически симметричной опухоли, плотность клоновых ячеек на краю которой в 100 раз меньше, чем в центре.

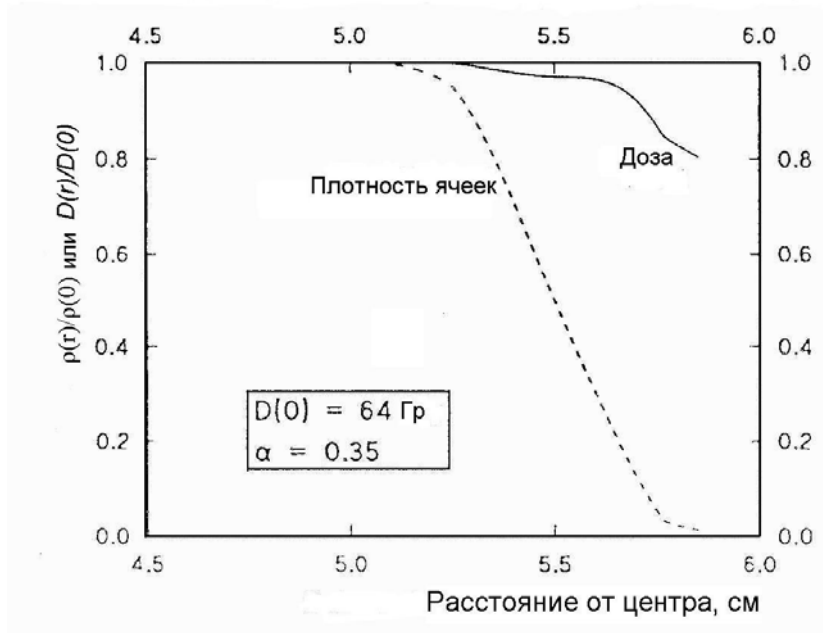


Рис. 2.12. Изменение дозы (сплошная кривая), требуемое для поддержания постоянного значения TCP в сферически симметричной ячейке с изменяющейся плотностью клоновых ячеек (пунктирная кривая) [11]

Представленные на рис. 2.12 данные свидетельствуют, что при изменении плотности клоновых ячеек на два порядка, требуемое изменение дозы составляет только 20 %. Это еще раз подтверждает общее правило в ЛТ, что в мишени допустимы только небольшие дозовые негомогенности (в сторону меньших значений, чем предписанная доза). Особенно данное требование актуально для конформной ЛТ и ЛТМИ, где вблизи края мишени создаются большие градиенты дозы, и небольшое изменение позиции пациента при укладке может вывести часть опухоли за пределы области с высокой дозой.

Заметим, что в работе [11] приводится строгое доказательство того, что для опухоли с постоянной плотностью клоновых ячеек и

фиксированными значениями коэффициента α и интегральной дозы максимальное значение TCP достигается при однородном дозовом распределении.

В литературе имеется ряд уточнений TCP , в которых учитываются такие эффекты как, например, репарации клеток, фракционирование облучения и др. [12]. Однако, как правило, для учета таких эффектов на практике не хватает фактических данных по различным полуэмпирическим параметрам, входящим в уточненные выражения.

4.4. Эмпирические модели TCP

Одна из первых эмпирических моделей TCP была разработана Л.Я. Клеппером в работе [13]. Эта модель описывает TCP в зависимости от суммарной очаговой дозы D для фиксированного объема опухоли. Предложенная формула имеет вид:

$$TCP(D) = 1 - \exp[-(D / A_1)^{A_2}], \quad (2.20)$$

где A_1 и A_2 – эмпирические параметры модели, которые можно получить в результате обработки клинических данных.

В литературе было предложено еще некоторое количество эмпирических моделей TCP , но они не нашли применения.

4.5. Эмпирические модели $NTCP$

В эмпирических моделях для определения $NTCP$ делается минимальное количество предположений относительно биологии органов. Аргументируется это тем, что практически невозможно создать строгую всеобъемлющую биологическую модель ответа тканей на облучение. Поэтому пусть экспериментальные и клинические данные говорят сами за себя (англ. “let the data speak”). Это хороший подход, если имеется достаточное количество данных, охватывающих весь спектр доз, объемов и фракционных схем. К сожалению, расчет $NTCP$ не совсем тот случай, однако эмпирические модели $NTCP$ получили широкое распространение.

Одна из первых эмпирических моделей, использующая функцию нормального распределения, была предложена Д. Лиманом [14]. Уравнение Лимана имеет вид:

$$NTCP(v, D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp(-x^2 / 2) \cdot dx, \quad (2.21)$$

где

$$t = \frac{D - D_{50}(v)}{m / D_{50}(v)}; \quad (2.22)$$

$$D_{50}(v) = D_{50}(v = 1) \cdot v^{-n}; \quad (2.23)$$

D_{50} – доза, приводящая к 50-процентной вероятности осложнений какого-либо специального вида; $D_{50}(v=1)$ – значение D_{50} при облучении всего объема органа или ткани, где рассматривается вероятность осложнений; $D_{50}(v)$ – значение D_{50} при облучении парциального объема v ; m – параметр, определяющий наклон кривой дозового отклика при значении $D = D_{50}(v=1)$; n – параметр, определяющий “объемный эффект” (рис. 2.13).

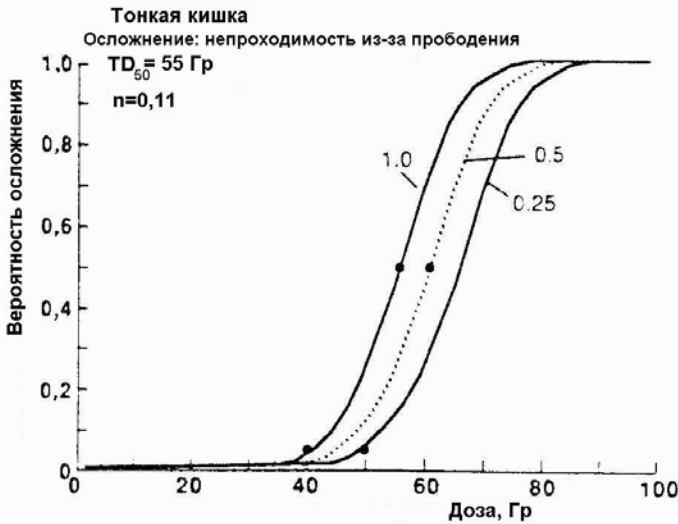


Рис. 2.13. Типичные зависимости $NTCP$ от дозы для некроза тонкой кишки при облучении всего объема, 1/2 и 1/4 от полного объема однородной дозой. Точки представляют клинические толерантные данные, кривые являются подгонкой под клинические данные [15]

Другая альтернативная эмпирическая формула для расчета $NTCP$, называемая логистической формулой, имеет вид:

$$NTCP(v = 1, D) = \frac{1}{1 + (D_{50} / D)^k}, \quad (2.24)$$

где $k = 1,6 / m$. (2.25)

Докажем эквивалентность формулы Лимана и логистической формулы. Обе формулы генерируют сигмоидальные зависимости $NTCP$ от дозы. Сравним градиенты этих кривых при $D = D_{50}$. Для этого продифференцируем формулу (2.21):

$$\begin{aligned} \left. \frac{dNTCP}{dD} \right|_{D=D_{50}} &= \left[\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \frac{d}{dD} \exp(-x^2 / 2) \cdot dx \right]_{x=t(D_{50})} + \\ &+ \left[\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \frac{dt(D)}{dD} \exp(-x^2 / 2) \right]_{x=t(D_{50})}. \end{aligned} \quad (2.26)$$

Первый член в (2.26) равен нулю, второй член дает:

$$\left. \frac{dNTCP}{dD} \right|_{D=D_{50}} = \frac{1}{\sqrt{2\pi} m D_{50}}. \quad (2.27)$$

Продифференцируем теперь логистическую формулу:

$$\left. \frac{dNTCP}{dD} \right|_{D=D_{50}} = \left[(-1) \left(\frac{1}{1 + (D_{50} / D)^k} \right)^2 \times (-k) D_{50}^k D^{-k-1} \right]_{D=D_{50}}. \quad (2.28)$$

Отсюда

$$\left. \frac{dNTCP}{dD} \right|_{D=D_{50}} = \frac{k}{4 D_{50}}. \quad (2.29)$$

Приравнявая уравнения (2.27) и (2.29) получаем:

$$k = \frac{4}{\sqrt{2\pi} m} \approx 1,6 / m, \quad (2.30)$$

что совпадает с (2.25).

Оригинальный подход к модели $NTCP$ был развит Л.Я. Клеппером. Практически одновременно с Д. Лиманом он предложил полуэмпирическую модель [13] для расчета $NTCP$, базирующуюся на модифицированной функции Вейбулла. Формула Клеппера имеет следующий вид:

$$NTCP(v, D) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{D \cdot v^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (2.31)$$

где A_1 , A_2 , b – параметры модели, определяемые на основе клинических данных и дозовых функций отклика опухоли на облучение. Значения этих параметров были рассчитаны в работе [16] для разных типов злокачественных новообразований.

Интересно сравнить зависимости $NTCP$ от дозы, даваемые тремя моделями (рис. 2.14). Представленные на рис. 2.14 данные показывают, что для значений $NTCP \leq 0,6$ (наиболее важный диапазон) все три кривые практически совпадают. Существенное расхождение наблюдается только в области $NTCP \geq 0,7$. Но в этом диапазоне по вполне понятным причинам имеется очень мало клинических данных, поэтому трудно сказать, какая модель лучше работает, да это для практики и не важно. Планы облучения с такими высокими значениями $NTCP$ являются неприемлемыми.

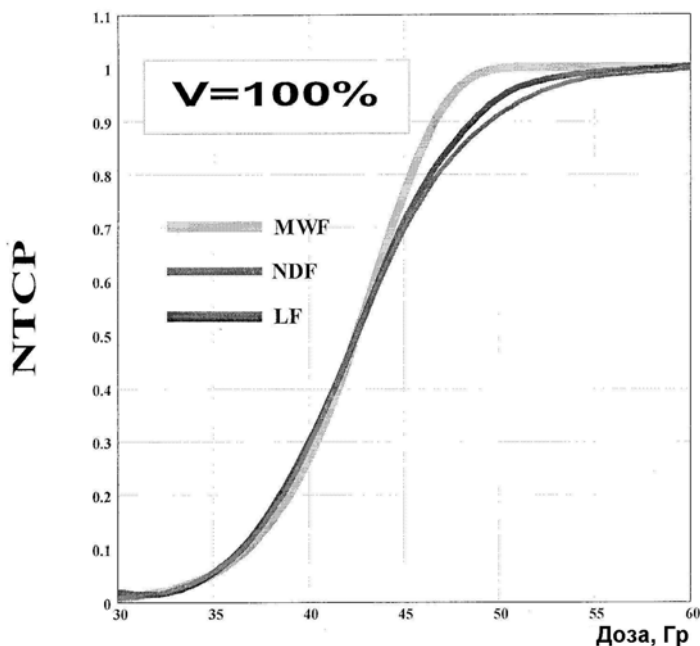


Рис. 2.14. Сравнение зависимостей $NTCP$ от дозы для трех моделей: MWF – модель Л. Клеппера на основе модифицированной функции Вейбулла; NDF – модель Д. Лимана на основе нормального распределения; LF – модель на основе логистической функции [17]

4.6. Фундаментальные модели NTCP

При разработке фундаментальных моделей *NTCP*, базирующихся на биологических принципах, нормальные органы и ткани, как правило, представляют состоящими из так называемых “functional sub-units” – *FSU* (функциональные малые единицы). *FSU* определяется либо структурно (например, нефроны в почках), либо функционально. Кроме того, вводится понятие “архитектура” органа, под которой понимается структурная организация органа, связанная с откликом органа на облучение. Различают три модели архитектуры органа (рис. 2.15): последовательная (сериальная) модель, параллельная модель и смешанная (локальная или относительная сериальная) модель.

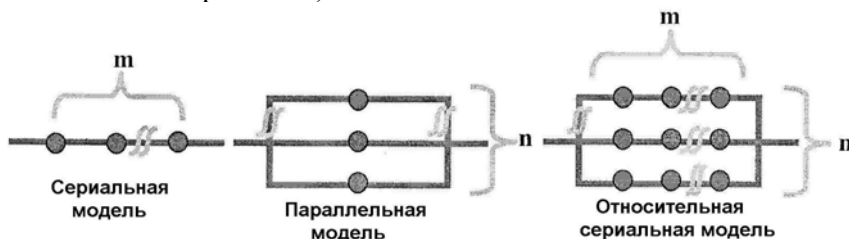


Рис. 2.15. Три модели архитектуры органов [17]

Различают три результата воздействия облучения на орган: а) гибель отдельных клонových ячеек; б) повреждение (или гибель) какого-то количества *FSU*; в) неспособность органа выполнять свои функции. Отклик органа на облучение зависит как от радиочувствительности *FSU*, так и от архитектуры органа. В случае последовательной (сериальной) модели (пример, спинной мозг, зрительный нерв) гибель одной *FSU* приводит к отказу от работы всего органа. Для параллельной модели у органа есть так называемый функциональный резерв, заключающийся в том, что если погибнет какая-то доля *FSU* (не выше определенного значения), то оставшиеся *FSU* обеспечат работу органа (пример, почки). Смешанная модель пока детально не разработана, но по смыслу она состоит из отдельных цепочек *FSU*, образующих параллельную структуру. Каждая отдельная цепочка реагирует на облучение как последовательная модель, но все вместе цепочки действуют как параллельная модель.

Предположим вслед за автором работы [2], что орган состоит из N *FSU* и вероятность гибели одной *FSU* после облучения дозой D равна p . Пусть облучается дозой D доля v от всего объема органа, тогда вероятность, что погибнет m *FSU* равна:

$$prob_{m,N} = b(vN, m) \cdot p^m \cdot (1 - p)^{vN-m}, \quad (2.32)$$

где $b(vN, m)$ – биномиальные коэффициенты.

Теперь допустим, что функциональный резерв органа (μ) равен $\mu = L/N$, т.е. в случае доли от общего количества *FSU*, меньшей чем μ , орган сохранит свои функции. Отсюда следует, что величина *NTCP* при облучении парциального объема v дозой D равна:

$$NTCP(v, D) = 1 - \sum_{m=0}^{L-1} prob_{m,N}. \quad (2.33)$$

Для последовательной архитектуры $L = 1$, следовательно для таких органов, считая, что все *FSU* независимы, получаем:

$$NTCP(D) = 1 - (1 - p)^N. \quad (2.34)$$

В случае параллельной архитектуры, учитывая, что N и L обычно очень большие, биномиальное распределение переходит в гауссовское распределение со средним значением

$$\bar{M} = vNp \quad (2.35)$$

и стандартным отклонением

$$\sigma = \sqrt{vNp(1 - p)}. \quad (2.36)$$

Таким образом, уравнение (2.27) преобразуется в следующее:

$$NTCP(v, D) = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_0^L \exp\left(-\frac{(m - \bar{M})^2}{2\sigma^2}\right) \cdot dm. \quad (2.37)$$

Делая замену переменных $t = (m - \bar{M}) / \sigma$, получаем:

$$NTCP(v, D) = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\bar{M}/\sigma}^U \exp(-t^2 / 2) \cdot dt, \quad (2.38)$$

где верхний предел интегрирования равен:

$$U = (L - \bar{M}) / \sigma. \quad (2.39)$$

Уравнение (2.38) справедливо для $vN > L$, в обратном случае (т.е. $vN < L$) $NTCP(v, D) = 0$. Предположим, что каждая *FSU* содержит N_c клоновых ячеек, тогда, исходя из линейно-квадратичной модели,

вероятность гибели индивидуальной FSU при облучении дозой D будет равна:

$$p = \exp(-N_c \cdot \exp(-\alpha RD)), \quad (2.40)$$

где
$$R = \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d\right); \quad (2.41)$$

d – доза за фракцию; α и β – параметры линейно-квадратичной модели.

Отметим специальный случай, когда $L = \bar{M}$ (т.е. для образования осложнения необходимо убить среднее число FSU). В таком варианте $U = 0$ и из (2.38) вытекает, что $NTCP(v, D) = 0,5$.

Следует подчеркнуть, что вся цепочка уравнений ((2.32) – (2.41)) дает возможность расчета $NTCP$ на основе фундаментальных биологических данных. Однако, сравнивая результаты расчета по формуле (2.38) и по формуле Лимана (2.21), являющейся фактически подгонкой под клинические данные, мы видим существенно большую крутизну кривой у фундаментальной модели. Так например, для легких $NTCP$ изменяется от 5 до 95 % на дозовом интервале в 1 Гр. Для преодоления этой проблемы в работе [18] было предложено считать, что величина функционального резерва изменяется от пациента к пациенту в соответствии с гауссовским распределением. Тогда усредненная по популяции величина $NTCP$ определяется из выражения:

$$\langle NTCP \rangle = \int g(\mu) \cdot NTCP(\mu) \cdot d\mu, \quad (2.42)$$

где
$$g(\mu) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\mu} \exp\left[-\frac{(\mu - \bar{\mu})^2}{2\sigma_\mu^2}\right]; \quad (2.43)$$

$\bar{\mu}$ и σ_μ – среднее значение и стандартное отклонение функционального резерва конкретного органа.

Авторы работы [18] провели расчеты $NTCP$ с различными значениями σ_μ , предполагая, что число FSU в органе находится в пределах $10^4 - 10^6$, и каждая FSU содержит 10^3 клоногенов (клоновых ячеек). Полученные результаты (рис. 2.16) показывают хорошее совпадение между кривыми при подходящих значениях σ_μ .

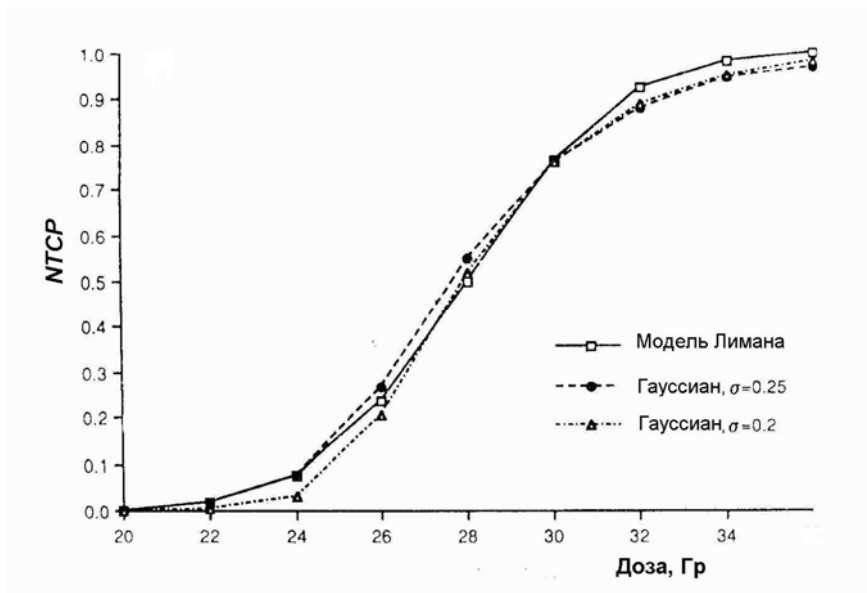


Рис. 2.16. Зависимости $NTCP$ дозы при облучении полного объема почек, рассчитанные по формуле Лимана (2.21) и формуле (2.42) с разными значениями σ_m для $\alpha=0,19 \text{ Гр}^{-1}$ [18]

4.7. Негомогенное дозовое распределение и сжатие гистограммы доза-объем

В выше приведенных формулах для расчета $NTCP$ предполагалось однородное дозовое распределение. Рассмотрим теперь обобщение на случай облучения неоднородной дозой.

4.7.1. Сжатие гистограммы доза-объем

Трехмерное пространственное дозовое распределение содержит очень большой объем данных, которые не просто использовать для расчета $NTCP$. Гистограммы типа доза-объем (ГДО (см. часть I глава 2)) позволяют частично сжать 3М пространственное распределение дозы в 2М распределение (доза-объем), при этом, правда, теряется пространственная зависимость. Следующий шаг по сокращению объема дозовых данных заключается в преобразовании ГДО, описывающей неоднородное распределение дозы для конкретного органа,

в одноступенчатую ГДО, которая создает такое же значение $NTCP$, как и первичная ГДО [19]. В литературе предложены разные алгоритмы для такого преобразования. Информативное сравнение достоинств и недостатков таких схем имеется в работах [2, 20]. Рассмотрим некоторые из алгоритмов, описанные в работе [2].

Пусть имеется интегральная ГДО, описываемая ступенчатой гистограммой (V_i, D_i) , $i = 1, 2, \dots, N$, где наименьший индекс относится к максимальной дозе. Все методы начинают с самой правой ступеньки (V_N, D_N) , проходя за один шаг одну ступеньку, пока гистограмма не сожмется в одну ступеньку (рис. 2.17).

Алгоритм “объемно-взвешенной дозы” (ОВД)

$$D'_i = \frac{V_{i-1}}{V_i} D'_{i-1} + \left(1 - \frac{V_{i-1}}{V_i}\right) D_i, \text{ для } i = 2, 3, \dots, N. \quad (2.44)$$

В этом и последующих алгоритмах $D'_1 = D_1$. После $(N-1)$ последовательных преобразований результирующая D'_N приравняется эффективной дозе D_{eff} (рис. 2.17). Затем рассчитывается по любой из формул $NTCP(V_N=1, D_{eff})$.

Алгоритм “объемно-взвешенной вероятности” (ОВВ)

$$NTCP(V_i, D'_i) = \frac{V_{i-1}}{V_i} NTCP(V_i, D'_{i-1}) + \left(1 - \frac{V_{i-1}}{V_i}\right) NTCP(V_i, D_i) \\ \text{для } i = 2, 3, \dots, N. \quad (2.45)$$

Алгоритм “дозо-взвешенного объема” (ДВО)

$$V'_i = \left(1 - \frac{D_i}{D'_{i-1}}\right) \cdot V_{i-1} + \frac{D_i}{D'_{i-1}} \cdot V_i, \text{ для } i = 2, 3, \dots, N. \quad (2.46)$$

Далее определяются D_i^* из уравнения

$$NTCP(V_i, D_i^*) = NTCP(V'_i, D'_{i-1}). \quad (2.47)$$

и D'_i из уравнения

$$D' = \max(D_i^*, D_i). \quad (2.48)$$

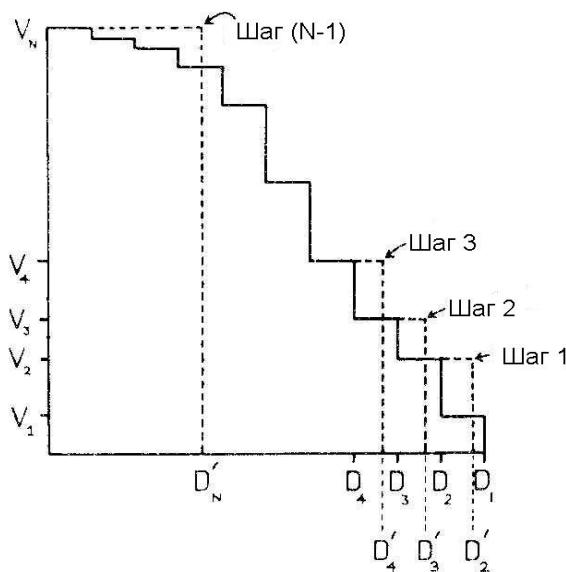


Рис. 2.17. Сжатие N -ступенчатой интегральной ГДО в одну ступеньку с эффективной дозой D'_N и облучении полного объема $V_N=1$. Сжатие выполняется через $(N-1)$ промежуточных шагов с генерацией на каждом шаге эффективной дозы D'_i [2]

Опять после завершения всех шагов находится $D_{eff} = D'_N$ и определяется $NTCP(V_N=1, D_{eff})$.

Аналогичным способом проводятся преобразования в алгоритме “дозо-взвешенной вероятности” (ДВВ), только в формулу (2.46) вместо V_{i-1} и V_i подставляется $NTCP(V_{i-1}, D'_{i-1})$ и $NTCP(V_i, D'_i)$.

Алгоритм “интегральной вероятностной модели” (ИВМ)

В этом алгоритме предполагается, что вероятности осложнений в каждой отдельной части ГДО являются статистически независимыми. Соответственно имеем:

$$NTCP(V_i, D_{eff}) = 1 - [(1 - NTCP(V_1, D_1)) \times (1 - NTCP(V_2 - V_1, D_2)) \times (1 - NTCP(V_3 - V_2)) \times \dots \times (1 - NTCP(V_N - V_{N-1}, D_N))]. \quad (2.49)$$

Так как в алгоритме используются $v_i = V_i - V_{i-1}$, то в нем целесообразнее использовать дифференциальную ГДО.

Алгоритм “эффективного объема” (ЭО)

В этом алгоритме предполагается, что каждый воксель 3М дозового распределения подчиняется степенному закону (2.18), и, соответственно, вводится эффективный объем, определяемый из выражения:

$$v_{eff} = \sum_i v_i (D_i / D_1)^{1/n}. \quad (2.50)$$

Затем рассчитывается $NTCP(v_{eff}, D_1)$. Вместо D_1 в (2.50) можно подставить ссылочную дозу D_{ref} , но тогда рассчитывается $NTCP(v_{eff}, D_{ref})$.

В работе [20] показано, что все алгоритмы, за исключением алгоритма ОВД, дают похожие результаты, а ИВМ и ОВВ приводят к одинаковым численным результатам.

4.7.2. Обобщение фундаментальной модели NTCP для органов с параллельной архитектурой

Обобщение фундаментальной модели $NTCP$ для органов с параллельной архитектурой на случай негомогенного дозового распределения проведено в работе [21].

Пусть $prob_m$ есть вероятность того, что точно m FSU повреждено. Тогда

$$NTCP = 1 - \sum_{m=0}^{L-1} prob_m = \sum_{m=L}^N prob_m. \quad (2.51)$$

При негомогенном облучении вероятности повреждения p_i отдельных FSU зависят от дозы D_i . Точная зависимость $p(D)$ не известна, однако может быть определена в некоторой функциональной форме, т.е. смоделирована. Пусть n_i есть число FSU, получивших

дозу D_i . Из этих допущений вытекает, что $prob_m$ зависит только от гистограммы риска $n_i(p_i)$.

Внутри каждого дозового интервала вероятность того, что m_i и только m_i FSU из полного числа n_i в этом интервале погибнут, дается биномиальным распределением:

$$B(n_i, m_i, p_i) = b(n_i, m_i) p_i^{m_i} (1 - p_i)^{(n_i - m_i)}. \quad (2.52)$$

Вероятность $P(m_1, m_2, \dots, m_q)$ того, что заданное число погибнет, равна произведению по q интервалам вероятности гибели в каждом интервале, т.е.:

$$P(m_1, m_2, \dots, m_q) = \prod_{i=1}^q B(n_i, m_i, p_i). \quad (2.53)$$

Следовательно, $prob_m$ дается выражением:

$$prob_m = \sum_{m_1=0}^{n_1} \sum_{m_2=0}^{n_2} \dots \sum_{m_q=0}^{n_q} P(m_1, m_2, \dots, m_q) \cdot \delta\left(\sum_{i=1}^q m_i - m\right), \quad (2.54)$$

где член $\sum_{i=1}^q m_i - M$, как и требуется, ограничивает сумму $m_1 + m_2 + \dots + m_q = m$.

Уравнение (2.54) дает прямой путь для расчета $prob_m$, если известно p_i . Однако прямая оценка невозможна, так как (2.54) содержит громадное число членов. Авторы работы [21] показали, что центральная предельная теорема дает очень хорошее приближение в виде гауссиана:

$$prob_m = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left[-\frac{(\bar{m} - m)^2}{2\sigma^2}\right] \quad (2.55)$$

и

$$NTCP = \frac{1}{2} \left\{ 1 + \operatorname{erf}\left[\frac{(\bar{m} - L)}{\sqrt{2}\sigma}\right] \right\}, \quad (2.56)$$

где

$$\bar{m} = \sum_{i=1}^q n_i p_i \quad (2.57)$$

и

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^q n_i p_i (1 - p_i). \quad (2.58)$$

Заметим, что для получения результатов расчета, близких к клиническим данным, необходимо формулу (2.56) усреднить еще по популяции, как это сделано в разделе 4.5.

4.8. Концепция эквивалентной однородной дозы

В теории модели *TCP* и *NTCP* предоставляют потенциально хорошие возможности для количественной биологической оценки плана облучения по дозовому распределению, создаваемому в результате его реализации. Однако упрощенность моделей и недостаток надежных данных по используемым в моделях полуэмпирическим параметрам создают предпосылки для разработки альтернативных подходов, что особенно актуально для негомогенных дозовых распределений. Один из таких подходов предложен А. Нимирко в работе [22].

4.8.1. Метод А. Нимирко

А. Нимирко ввел понятие эквивалентной однородной дозы (англ. Equivalent Uniform Dose (*EUD*)). В соответствии с ним “для любого дозового распределения соответствующая *EUD* есть доза (в Гр), которая при однородном распределении в объеме мишени оставляет выжившими такое же количество клоновых ячеек”[22].

Простейшая модель EUD

В предположении независимости гибели ячеек выжившая относительная фракция (*SF*) аппроксимируется выражением [23]:

$$SF(D) = \exp\left(-\frac{D}{D_0}\right), \quad (2.59)$$

где D_0 – описывает радиорезистентность облучаемых ячеек и называется средней летальной дозой.

Если описывать радиорезистентность, используя выжившую фракцию при облучении ссылочной дозой D_{ref} , отпускаемой по 2 Гр (SF_2), то имея в виду связь между D_0 и SF_2 в виде

$$SF(2 \Gamma p) = \exp\left(-\frac{D_{ref}}{D_0}\right), \quad (2.60)$$

получаем эквивалентную формулу для $SF(D)$:

$$SF(D) = (SF_2)^{D/D_{ref}}. \quad (2.61)$$

Если клоновые ячейки распределены равномерно по объему мишени, то полная выжившая фракция определяется усреднением фракций выживания по всем зонам N с почти постоянной дозой, на которые разделяется мишень. Усреднение проводится с весом парциального объема зоны (v_i):

$$SF(\{D_i\}) = \sum_{i=1}^N v_i \cdot SF(D_i). \quad (2.62)$$

Ряд пар $\{D_i, v_i\}$ определяет соответствующую дифференциальную гистограмму доза-объем. Если предпочтение отдается расчету $SF(\{D_i\})$ непосредственно из дозового распределения, то можно использовать формулу:

$$SF(\{D_i\}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N SF(D_i), \quad (2.63)$$

где N – количество расчетных точек или вокселей.

Такая же величина доли выживших ячеек должна быть при облучении мишени однородной пока дозой, называемой EUD :

$$SF(EUD) = SF(\{D_i\}). \quad (2.64)$$

Используя формулы (2.55) и (2.56) или (2.57), получаем следующее выражение для расчета EUD :

$$EUD(\Gamma p) = D_{ref} \frac{\ln\left[\sum_{i=1}^N v_i \cdot (SF_2)^{D_i/D_{ref}}\right]}{\ln(SF_2)} \quad (2.65)$$

или

$$EUD(\Gamma p) = D_{ref} \cdot \ln\left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (SF_2)^{D_i/D_{ref}}\right] / \ln(SF_2). \quad (2.66)$$

Подобным же образом можно получить формулу для расчета EUD в терминах D_0 .

Эффект абсолютного объема

Согласно фундаментальной модели опухоли (и в согласии с клиническими данными) опухоли больших размеров содержат больше клоновых ячеек, и соответственно, для их уничтожения требуются большие дозы. Предположим, что число клоновых ячеек пропорционально объему, тогда EUD можно рассчитать по формуле:

$$EUD(V_{ref}) = D_{ref} \cdot \ln \left[\frac{1}{V_{ref}} \sum_{i=1}^N V_i (SF_2)^{D_i / D_{ref}} \right] / \ln(SF_2), \quad (2.67)$$

где $\{V_i\}$ – множество N миниобъемов, однородно облучаемых дозой D_i и имеющих абсолютный объем V_i ; V_{ref} – абсолютный объем опухоли или произвольно выбранный объем.

Эффект неоднородного распределения клоновых ячеек

Пространственное распределение клоновых ячеек в опухоли вероятнее всего является негомогенным. Однако оно, как правило, неизвестно. Дозовое же распределение в мишени чаще всего предписывается, чтобы было гомогенным. Это означает, что неоднородность распределения клоновых ячеек игнорируется. Тем не менее, если такая информация имеется, то ее можно учесть при расчете EUD следующим образом:

$$EUD = D_{ref} \cdot \ln \left\{ \frac{\left[\sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i \cdot (SF_2)^{D_i / D_{ref}} \right]}{\sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i} \right\} / \ln(SF_2), \quad (2.68)$$

где V_i и ρ_i – абсолютный объем и плотность клоновых ячеек в i -мини-объеме.

В своей концепции EUD А. Нимирко учел также эффекты “дозы за фракцию”, “пролиферации” и “негомогенности популяции”. Приведем полученные формулы без выводов.

Эффект дозы за фракцию

Фракционный эффект моделируется на основе LQ (линейно-квадратичной) модели. Согласно LQ модели доля ячеек, выживающих при дозе D , передаваемой в N_f фракциях, можно определить, используя SF_2 и отношение α/β , с помощью выражения:

$$SF(D) = (SF_2)^{\frac{D}{D_{ref}} \cdot \frac{\alpha/\beta + D/N_f}{\alpha/\beta + D_{ref}}}. \quad (2.69)$$

Исходя из (2.69), А. Нимирко получил:

$$EUD = \frac{N_f}{D_{ref}} \left[-\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + 4 \frac{D_{ref}}{N_f} \left(\frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}\right) \frac{\ln A}{\ln(SF_2)}} \right], \quad (2.70)$$

где

$$A = \sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i \cdot (SF_2)^{\frac{D_i}{D_{ref}} \cdot \frac{\alpha/\beta + D_i/N_f}{\alpha/\beta + D_{ref}}} \bigg/ \sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i. \quad (2.71)$$

Необходимо заметить, что оба дозовых распределения, первоначальное негомогенное и эквивалентное однородное распределения, соответствуют одному и тому же числу фракций N_f , т.е. EUD в формуле (2.69) не выражается в терминах ссылочной (рефренсной) дозы за фракцию. Рефренсная доза за фракцию D_{ref} равна 2 Гр и используется только в связи с SF_2 .

Эффект пролиферации

Предполагая постоянную скорость пролиферации, можно показать [23], что полная фракция выживания для дозы D , даваемой в N_f фракциях за время T равна:

$$SF(D) = 2^{\lfloor (T-T_k)/T_{pot} \rfloor} \cdot (SF_2)^{\frac{D}{D_{ref}} \left(\frac{\alpha/\beta + D/N_f}{\alpha/\beta + D_{ref}} \right)}, \quad (2.72)$$

где T_k – время, с которого начинается пролиферация после начала облучения; T_{pot} – время потенциального удвоения клоновых ячеек.

Сравнивая (2.63) и (2.66), можно видеть, что пролиферация увеличивает эффективное число клоновых ячеек, которые необходимо уничтожить, чтобы добиться локального контроля. В этой модели эффект пролиферации зависит только от общего времени облучения T и не зависит от двух других переменных, т.е. дозы или числа фракций.

Эффект негомогенности популяции пациентов

Так же как и в случае фундаментальных моделей TCP и $NTCP$ расчет $SF(EUD)$ без учета различия в кривых доза-ответ для разных пациентов приводит к существенно более крутым зависимостям, чем наблюдается в клинических данных. Поэтому если значения SF_2 , α/β ,

T_k и T_{pot} не известны для конкретной опухоли, то наилучшим выбором для EUD является усреднение EUD по популяции. При таком подходе оправданно считать, что SF_2 внутри популяции распределена по нормальному закону. Тогда ожидаемая величина EUD равна:

$$EUD = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left(-\frac{(S - \bar{S})^2}{2\sigma^2}\right) \cdot EUD(S) \cdot dS, \quad (2.73)$$

где $S = \ln[-\ln(SF_2)]$; σ – ширина нормального распределения для $\ln[-\ln(SF_2)]$; $\bar{S}$ – средняя величина SF_2 для популяции; значение $EUD(S)$ рассчитывается по одной из формул для гомогенных случаев, представленных выше.

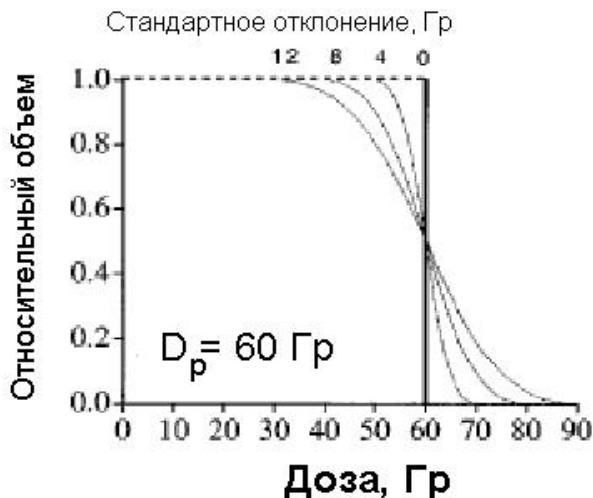


Рис. 2.18. Ряд интегральных ГДО как функция EUD для разной степени негетерогенности соответствующего распределения дозы. Среднее значение для всех распределений равно предписанной дозе, стандартные отклонения равны 0, 4, 8 и 12 Гр [22]

Рассмотрим некоторые результаты расчета EUD . На рис. 2.18 показаны примеры интегральных ГДО для анализа последствий дозовой гетерогенности на EUD .

Предписанная доза 60 Гр передана в 30 равных фракциях. Точки внутри объема мишени выбирались случайным образом из равно-

мерного распределения. Дозовая негомогенность в объеме мишени введена генерацией значений дозы в соответствии с плотностью нормального распределения со средним значением 60 Гр и с разными стандартными отклонениями. Результирующая ГДО имеет сигмоидальную форму с “холодными” и “горячими” районами, часто имеющимися в клинических ГДО. Так как нормальное распределение имеет бесконечные хвосты, наименьшие и наивысшие 1-процентные дозы были из анализа исключены.

На рис. 2.19 приводятся зависимости EUD от стандартного отклонения дозы в мишени, полученные по разным формулам: простейшая модель (2.66); модель с учетом дозы за фракцию (2.70); модель с учетом негомогенности популяции (2.73). При расчете принимались следующие значения для величин: $SF_2 = 0,5$; $\alpha/\beta = 10$ Гр; $\sigma = 0,1$; и $\overline{SF}_2 = 0,5$. На этом же рисунке приводится расчет эффективной дозы в мишени по эмпирической формуле А. Брама [24], предложенной в виде:

$$D_{eff} = \overline{D} \left[1 - \frac{\gamma_{50}}{2P(D)} \cdot \left(\frac{\sigma}{\overline{D}} \right)^2 \right], \quad (2.74)$$

где $\overline{D}$ – средняя переданная доза; γ_{50} – наклон кривой доза-ответ в точке D_{50} ; σ – стандартное отклонение; $P(D)$ – вероятность локального контроля при уровне дозы $\overline{D}$. В расчете использовались значения $\overline{D} = 60$ Гр, $P(60 \text{ Гр}) = 0,5$, для определения γ_{50} применялась формула из работы [25] $\gamma_{50} = -0,25 \cdot \ln 2 \cdot TCD_{50} \cdot \ln(SF_2)$. Предполагая, что $TCD_{50} = 60$ Гр и $SF_2 = 0,5$, получили $\gamma_{50} = 7,2$.

Зависимости, представленные на рис. 2.19, свидетельствуют, что расчет по простейшей модели (2.66) дает результаты очень близкие к результатам других более сложных моделей ((2.70) и (2.73)). Поправка на дозу за фракцию оказалась очень мала ($\sim 1\%$), так как EUD определялась для полной дозы, переданной за такое же количество фракций, как и исходная доза. Другими словами, EUD нормировалась не на фиксированную дозу за фракцию, а на фиксированное число фракций. Если необходимо нормировать EUD на референсную дозу за фракцию d_{ref} , то, используя LQ -модель, приходим к следующей формуле [22]:

$$EUD_{d_{ref}} = EUD_{N_f} \cdot \frac{\alpha / \beta + EUD_{N_f} / N_f}{\alpha / \beta + d_{ref}}. \quad (2.75)$$

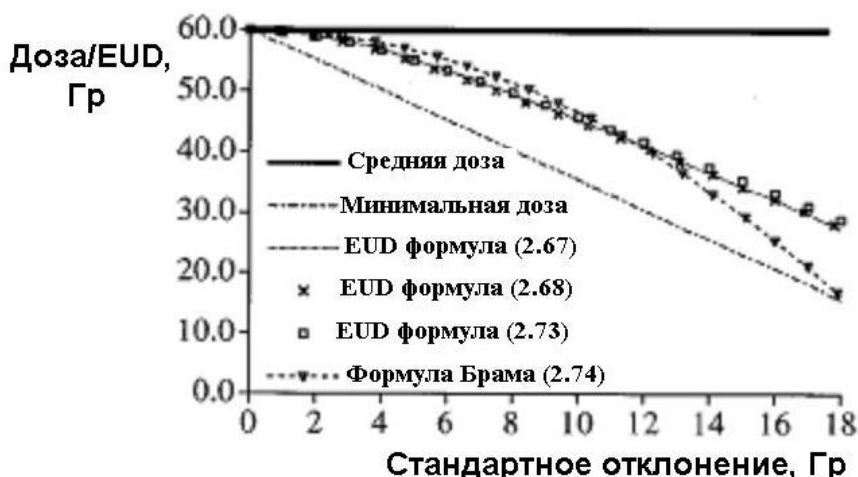


Рис. 2.19. Зависимости EUD от стандартного отклонения средней дозы в мишени, рассчитанные по разным формулам. Минимальная и максимальная дозы показаны для сравнения [22]

Поправка на вариацию между пациентами оказалась тоже небольшой (~ 1%) и относительно нечувствительной к уровню гетерогенности, т.е. EUD , усредненная по популяции, хорошо аппроксимируется EUD , рассчитанной для средней SF_2 . Заметим также, что EUD всегда больше минимальной дозы и меньше средней дозы.

4.8.2. Метод Л. Клеппера

Ранее в разделе 4.5 была рассмотрена полуэмпирическая модель Л.Я. Клеппера для расчета $NTCP$, базирующаяся на функции Вейбулла [16]. Используя эту модель, Л.Я. Клеппер предложил свой подход к расчету так называемой “адекватной дозы” (АД) [13,26]. Под адекватной дозой понимается такая доза однородного облучения ткани, которая приводит в заданном объеме к такому же значению $NTCP$, как и исходное неоднородное облучение. АД, как эквидозиметрическую величину, впервые предложил использовать И.Б. Кеирим-Маркус [27], моделируя вероятность кроветворной гибели животных при их неоднородном облучении.

Перепишем формулу (2.31) в следующем виде:

$$NTCP(v, D) = 1 - Q(v, D), \quad (2.76)$$

где $Q(v, D)$ – вероятность отсутствия осложнений в нормальных тканях и органов при облучении их относительного объема v дозой D (англ. “absence normal tissue complication” – *ANTC*). $Q(v, D)$ равна:

$$Q(v, D) = \exp \left[- \left(\frac{D \cdot v^b}{A_1} \right)^{A_2} \right]. \quad (2.77)$$

Обозначим весь объем (относительный) органа (или ткани) через v_0 ($v_0 = 1$). Разобьем его на M элементарных объемов g так, чтобы распределение дозы было однородным в каждом элементарном объеме. В результате имеем $v_0 = Mg$, $v = m$, где $m = v/g$ – количество облученных элементарных объемов. Для того, чтобы обобщить модель (2.26) на неомогенное облучение, в работе [27] сделано два дополнительных предположения.

Предположение 1. *NTCP* в i -элементарной ячейке объемом g зависит от дозы D_i , объема g , объема всей облученной ткани v и не зависит от распределения дозы в остальных элементарных ячейках.

Предположение 2. *ANTC* в i -элементарной ячейке описывается с помощью математической модели, основанной на модификации (2.31):

$$\begin{aligned} Q(v, D_i, g) &= \exp \left[- \left(\frac{g}{v} \right) \left(\frac{D_i v^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[- \left(\frac{D_i v^b}{A_1} \right) \right] \right\}^{g/v} = \\ &= Q(D_i, v)^f, \end{aligned} \quad (2.78)$$

где $f = g/v$ – величина относительного элементарного объема.

Из предположений 1 и 2 следует, что *NTCP* в i -элементарном объеме g ткани равна *NTCP* в ткани объема v при ее однородном облучении дозой D_i в степени $f = g/v \leq 1$.

Предположение 1 о квазинезависимости лучевых повреждений элементарных объемов и предположение 2 о структуре математической модели, описывающей *ANTC* в элементарном объеме, позволяют определить *ANTC* в нормальных тканях (или органах) следующим образом:

$$Q(v, D) = \prod_{i=1}^m Q(v, D_i, g) = \prod_{i=1}^m Q(v, D_i)^f = \left[\prod_{i=1}^m Q(v, D_i) \right]^f. \quad (2.79)$$

Отсюда следует, что при неоднородном облучении ткани $D = (D_1, \dots, D_m)$ *ANTC* есть среднее геометрическое *ANTC* для облучения объема v дозами D_i , $i=1, \dots, m$. Перепишем (2.79) с учетом (2.78):

$$\begin{aligned} Q(v, D) &= \prod_{i=1}^m Q(v, D_i, g) = \exp \left[- \left(\frac{g}{v} \right) \left(\frac{v^b}{A_1} \right)^{A_2} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\frac{D_{\text{ад}}}{A_1} \right)^{A_2} \right], \end{aligned} \quad (2.80)$$

где $D_{\text{ад}}$ – адекватная (равноценная) доза однородного облучения ткани (или органа) объема v , которая приводит к такому же значению *ANTC*, что и неоднородное распределение дозы в ткани $D = (D_1, \dots, D_m)$. Таким образом,

$$D_{\text{ад}} = \left[\left(\frac{g}{v} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}. \quad (2.81)$$

Формула (2.81) очень удобна для расчета $D_{\text{ад}}$, особенно в задачах оптимизации. К сожалению, авторы не провели детальных численных расчетов конкретных дозиметрических планов и разных сравнений с подходами других авторов, как это было сделано в работе [22]. Этот момент препятствует, в какой-то мере, широкому применению формулы в практических расчетах.

5. Биологические целевые функции оптимизации

5.1. Общее рассмотрение

До недавнего времени практика ЛТ основывалась на твердом убеждении, что эффективное облучение требует формирования однородных дозовых распределений во всех мишенных объемах. Теорема об однородности дозы давала теоретический фундамент для такой стратегии ЛТ [2,28]. Однако принцип однородной дозы приводит к наилучшему контролю над опухолью только в случае не-

правдоподобной ситуации, когда все зоны опухоли имеют абсолютно одинаковые биологические характеристики и чувствительность к излучению. Биологические факторы, которые варьируют результат облучения, включают такие факторы и процессы, как репарационные способности клеток, острая и хроническая гипоксия, пролиферация клеток, пространственное распределение и плотность клоногенов (клоновых ячеек) опухоли и дифференциация чувствительности клеток к облучению в течение клеточного цикла. Генетические и другие индивидуальные особенности пациентов, влияющие на чувствительность к облучению, редко учитываются при планировании облучения для конкретного пациента.

Теоретические исследования и накопленные клинические данные определенно свидетельствуют, что планы облучения, построенные на базе учета особенностей пациента и биологической специфики опухолей, смогут существенно улучшить результат лучевого лечения. Однако сложность биологических систем и неполнота нашего знания о механизмах, определяющих реакцию опухолей и нормальных тканей на облучение, создают много препятствий перед широким использованием биологических критериев в процессе дозиметрического планирования. Хотя полномасштабное внедрение биологически управляемой лучевой терапии (БУЛТ), несомненно, потребует новых технологий и дополнительных исследований для улучшения нашего знания о биологических механизмах, даже частичное внедрение БУЛТ имеет высокий потенциал для повышения эффективности ЛТ.

5.2. Биологические целевые функции на базе TCP и NTCP

Первые предложенные варианты БЦФ можно разделить на три группы [2]:

- 1) максимизация TCP при фиксированном ограничении NTCP:

$$F(D(\vec{r})) = \max(TCP) \text{ при } NTCP \leq A \text{ и } \vec{r} \in PTV; \quad (2.82)$$

- 2) минимизация NTCP при фиксированном ограничении TCP:

$$F(D(\vec{r})) = \min(NTCP) \text{ при } TCP \geq B \text{ и } \vec{r} \in OAR; \quad (2.83)$$

- 3) максимизация комбинации TCP и NTCP, т.е. поиск максимальной величины вероятности контроля над опухолью при отсутствии осложнений в нормальных тканях и органах:

$$F(D) = TCP \cdot (1 - NTCP). \quad (2.84)$$

Заметим, однако, что физический параметр не может одновременно являться ограничением и целью оптимизации. Поэтому клиницисты принимают не все варианты БЦФ. Например, БЦФ в виде (2.84) могла бы соответствовать слишком высокому значению $NTCP$, в то время как в клиниках обычно устанавливают верхнюю границу для $NTCP$ как ограничение, т.е. форму (2.82).

В работе [29] вариант БЦФ (2.84) усовершенствовали и ввели величину P_+ в виде:

$$P_+ = TCP - NTCP + \delta \cdot (1 - TCP) \cdot NTCP, \quad (2.85)$$

где δ – параметр, контролирующий статистическую независимость TCP и $NTCP$. Если $\delta = 1$, то

$$P_+ = TCP \cdot (1 - NTCP). \quad (2.86)$$

В другом крайнем варианте $\delta = 0$, и тогда

$$P_+ = TCP - NTCP. \quad (2.87)$$

Функция P_+ была использована при разработке алгоритма оптимизации ЛТМИ на основе модели обобщенного тонкого луча в работе [30]. БЦФ в этой работе имеет форму:

$$F = 1 - P_+ = 1 - [TCP - NTCP + \delta \cdot (1 - TCP) \cdot NTCP], \quad (2.88)$$

где выражение TCP было взято из работы [29] для модели, основанной на пуассоновской статистике и сигмоидальной форме функции чувствительности клоновых ячеек к облучению:

$$TCP = \prod_{i=1}^{n_t} \prod_{j=1}^{n_i} 2^{-\exp[C_{j,i}]}, \quad (2.89)$$

где $C_{j,i} = e \cdot \gamma_i \cdot (1 - D_{j,i} / D_{50,i}) - k_i \cdot n_i$; $D_{j,i}$ – доза в j -ом вокселе i -го мишенного объема; $D_{50,i}$ – 50-процентная доза в сигмоидальной кривой чувствительности ткани к облучению; γ_i – максимальное значение градиента для нормированной кривой чувствительности; k_i – масштабирующий фактор для учета часто уменьшающегося объема в зависимости от гетерогенности растущей опухоли; n_i – число вокселей в i -ом объеме мишени; n_t – полное число мишенных объемов.

Формула для $NTCP$ заимствована также из работы [29] для модели с относительной сериальностью S_i для i -органа. Она имеет вид:

$$NTCP = 1 - \prod_{i=1}^{n_0} \left\{ 1 - \left[1 - \prod_{j=1}^{n_i} [1 - (2^{-\exp(B_{j,i})})^{S_i}]^{1/n_i} \right]^{1/S_i} \right\}, \quad (2.91)$$

где n_0 – полное число органов риска.

В оптимизационном алгоритме работы [30] ищется минимум выражения (2.88), которое представляет собой вероятность серьезных осложнений и /или рецидива злокачественного процесса. Градиент БЦФ по отношению к флюенсу первичного излучения определяется по правилу цепочки:

$$\left(\frac{\partial F}{\partial \psi} \right)_k = - \frac{\partial P_+}{\psi_k} = - \frac{\partial(D_i)}{\partial \psi_k} \frac{\partial P_+}{\partial(D_i)} = -K_{i,k} \frac{\partial P_+}{\partial(D_i)}, \quad (2.92)$$

где $K_{i,k}$ – соответствующий член дозовой матрицы (ядра) ТЛ.

Подход к оптимизации на базе функции P_+ получил критические замечания со стороны авторов работы [31]. Они считают, что в этот алгоритм необходимо добавить нелинейную штрафную функцию, которая резко увеличивалась бы при превышении в нормальных тканях и органах толерантных доз. При этом они сослались на свой положительный опыт [32]. Добавим к этой критике еще одно замечание. Достаточно часто при планировании облучения необходимо щадить не один КО, а несколько. В этом случае клинически обоснованная целевая функция должна включать оценку не только вероятностей конечных состояний (т.е. TCP и $NTCP$), но также их относительную важность для каждого КО с точки зрения основной цели облучения.

Несколько иной подход к выбору БЦФ реализован в работе [33]. Авторы разработали два алгоритма для определения оптимального профиля первичного флюенса на основе поиска максимума целевой функции:

$$\begin{aligned} \max(P), \\ \psi \geq 0, \end{aligned} \quad (2.93)$$

где P – вероятность благоприятного исхода лучевого лечения в целом;

$$P = TCP \prod_{k=1}^m NTCP_k, \quad (2.94)$$

где $NTCP_k$ – $NTCP$ для k -го критического органа.

Расчет TCP выполнялся по формуле (2.89), для расчета $NTCP$ использовалась формула (2.31). В условиях неравномерного дозового распределения для расчета функций TCP , $NTCP$ применяется принцип геометрического среднего как для опухоли, так и для органов риска.

Во втором алгоритме задача оптимизации профиля флюенса первичного излучения с применением биологических целевых функций решалась как многокритериальная проблема, где роль целевых функций играют вероятности TCP , $NTCP_1, \dots, NTCP_m$. При таком подходе множество решений Парето искалось как решение однокритериальной задачи оптимизации с целевой функцией TCP и с ограничениями на остальные критерии $NTCP_1, \dots, NTCP_m$:

$$\begin{aligned} \max(TCP) \text{ для } \psi \geq 0, \\ NTCP_k \leq NTCP_k^*. \end{aligned} \quad (2.95)$$

5.3. Биологическая целевая функция на базе обобщенной эквивалентной однородной дозы

А. Нимирко обобщил в работе [34] понятие эквивалентной однородной дозы EUD на облучение нормальных тканей и органов и предложил новую формулу:

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_i D_i^a \right)^{1/a}, \quad (2.96)$$

где D_i – доза в i -вокселе; a – параметр, который меньше нуля для опухоли и больше нуля для нормальной ткани. Значения параметра a определяется на основе обработки клинических данных по дозовым функциям отклика тканей на облучение или сравнением с другими моделями [22]. На рис. 2.20 показан пример интегральной ГДО и зависимость EUD от параметра a для той же ГДО.

Целевая функция, предлагаемая в работе [35], записана как произведение компонент f_i для каждой структуры:

$$F = \prod_i f_i, \quad (2.97)$$

где для опухоли f_T равна:

$$f_T = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD_0}{EUD} \right)^n}; \quad (2.98)$$

для нормальной ткани f_{OAR} равна:

$$f_{OAR} = \frac{1}{\left(1 + \left(\frac{EUD}{EUD_0} \right)^n \right)}; \quad (2.99)$$

EUD_0 – желаемый дозовый параметр, равный дозовому ограничивающему параметру для нормальных тканей; n – параметр, который подобно весовой/штрафной функции указывает на важность структуры.

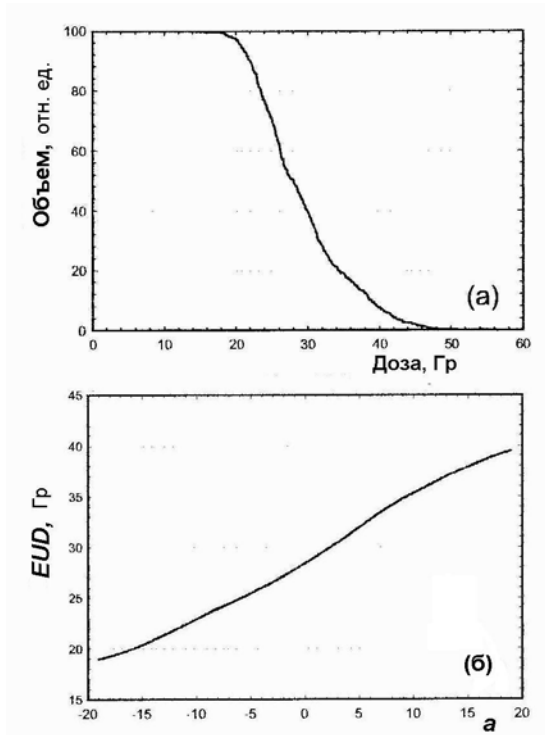


Рис. 2.20. Пример интегральной ГДО (а); зависимость EUD от параметра a для той же ГДО (б) [35]

На рис. 2.21 показаны компоненты целевой функции (2.97) с различной величиной штрафа. В расчетах использовалось значение $EUD = 50$ Гр. Форма кривых свидетельствует, что увеличение штрафа делает спад (или подъем) более резким.

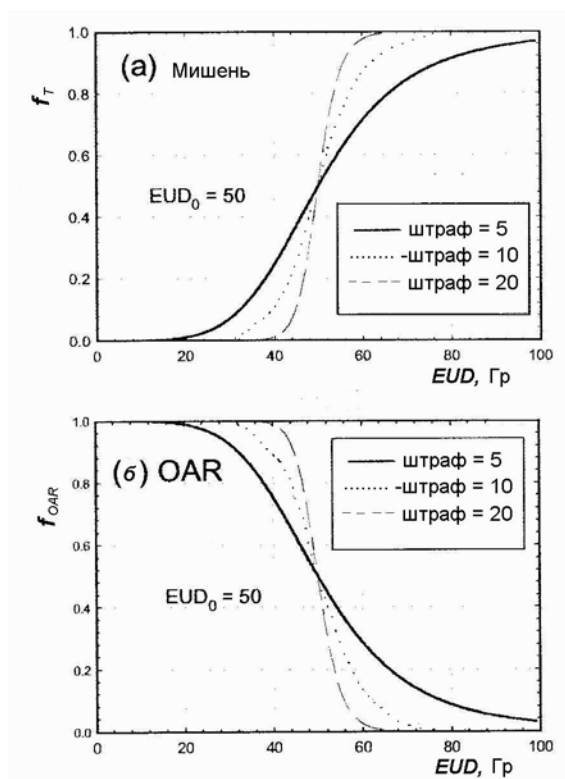


Рис. 2.21. Компоненты целевой функции (2.97) для мишени (а) и органа риска с различными штрафами (б) [35]

5.4. Физико-биологическая оптимизация

Несмотря на всю привлекательность БЦФ, в настоящее время в подавляющем большинстве клиник для практической оптимизации ЛТ и ЛТМИ применяются квадратичные ФЦФ в сочетании с весо-

выми множителями, штрафными функциями и ограничениями на величину доз и/или дозо-объемными ограничениями. Такой подход имеет ряд серьезных недостатков.

Например, предписанные ограничения могут быть физически недостижимы для выбранного способа облучения. Тогда оптимизированное дозовое распределение не будет соответствовать назначенным ограничениям и может оказаться клинически неприемлемым. Удовлетворительные оптимизированные планы обычно ищутся с помощью итеративных алгоритмов с непрерывной модификацией относительных весов в квадратичных ФЦФ. Для не очень опытных планировщиков ЛТМИ этот процесс часто оказывается слишком длинным и плохо управляемым, так как планировщик не имеет ясного представления о возможных улучшениях плана, которые можно достичь, варьируя различные ограничения и штрафные факторы.

Другой недостаток квадратичных ФЦФ заключается в том, что они одинаково оценивают различные ГДО, пока эти ГДО удовлетворяют одинаковым доза-объемным ограничениям. Поэтому исследователи пробуют использовать биологические функции, сочетающие учет архитектуры тканей и дозовую чувствительность, в качестве альтернативы к дозовым и дозо-объемным целевым функциям. Однако систематическое клиническое применение планов облучения, основанных целиком на радиобиологической оптимизации, в общем, оказывается обескураживающим вследствие неубедительности и упрощенности радиобиологических моделей [36]. Пока разрозненность и неполнота клинических данных [37,38] является главной причиной ненадежности радиобиологических параметров, входящих в различные модели [36,39,40], неправильной интерпретации формализма моделей и других смущающих факторов.

В качестве компромисса между физическим и биологическим подходами к оптимизации в работе [41] предложен метод, объединяющий БЦФ с ограничениями на величину доз в мишени. Обозначим, как и ранее целевую функцию

$$F(\vec{w}) = F(\vec{D}(\vec{w})), \quad (2.100)$$

где вектор дозового распределения $\vec{D}$ связан с вектором весов бимлетов $\vec{w}$ через дозовую матрицу бимлета $\hat{K}$:

$$\vec{D} = \hat{K} \cdot \vec{w}. \quad (2.101)$$

Оптимальная модуляция интенсивности, что тождественно оптимальному вектору $\vec{w}$, ищется через оптимизацию целевой функции $F(\vec{w})$ при ограничении на значение доз в вокселях мишени с помощью ограничивающих функций $g_i(\vec{w}) \equiv g_i(\vec{D}(\vec{w})) \leq 0$. Таким образом, ищется полномасштабное решение оптимизационной задачи:

$$\min \{F(\vec{w}) \mid g_i(\vec{w})\} \equiv g_i(\vec{D}(\vec{w})) \leq 0, \quad (2.102)$$

где i – индекс всех ограничений.

Целевая функция определяется как взвешенная сумма $NTCP$ всех рассматриваемых органов:

$$F(\vec{w}) = \sum_i \xi_i \cdot NTCP_i(\vec{D}(\vec{w})), \quad (2.103)$$

где ξ_i – веса, вводимые для учета различия в клинической важности различных осложнений.

Ограничивающие функции требуют, чтобы доза в каждом вокселе находилась в интервале между $D_{\min}$ и $D_{\max}$ или в математической форме:

$$\begin{aligned} g_i(\vec{w}) &\equiv \frac{D_i(\vec{w}) - D_{\max}}{D_{\max}} < 0, i \in T; \\ g_i(\vec{w}) &\equiv \frac{D_{\min} - D_i(\vec{w})}{D_{\min}} < 0, i \in T, \end{aligned} \quad (2.104)$$

где T – указывает, что последовательность индексов относится к вокселям мишени.

Выбор целевой функции в форме (2.103) основан на более общей БЦФ, предложенной в работе [42]:

$$\left(|TCP - 1|^k + \sum_i^N (\xi_i \cdot NTCP_i)^k \right)^{1/k}, \quad (2.105)$$

где N – число органов, учитываемых при оптимизации плана.

Отметим, что при $k = 2$ выражение (2.105) превращается в классическую евклидову метрику. Однако, при использовании физических ограничений на дозу в вокселях, член с TCP по мнению авторов работы [41] является лишним.

5.5. Сравнение дозиметрических планов облучения, использующих физические и биологические целевые функции

Практически во всех работах, посвященных применению для оптимизации БЦФ, проводится сравнение полученных результатов с планами облучения, рассчитанными на основе оптимизации ФЦФ. Назовем первые планами БЦФ, а вторые – планами ФЦФ. Из результатов сравнения делаются следующие выводы:

- интегральная доза в планах БЦФ заметно уменьшается по сравнению с планами ФЦФ;
- доза в нормальных тканях, окружающих опухоль, и КО, в планах БЦФ меньше, чем в планах ФЦФ, т.е. улучшается щажение КО;
- дозовое распределение в опухоли в планах БЦФ остается примерно таким же, как и в планах ФЦФ, но гомогенность дозового распределения несколько ухудшается.

В качестве примера приведем результаты работы [43]. На рис. 2.22 показано сравнение ГДО мишени и органов риска (легкие и спинной мозг), полученные в результате оптимизации с использованием ФЦФ и БЦФ. Представленные данные свидетельствуют, что при использовании БЦФ дозовая нагрузка на органы риска уменьшается, правда, при этом немного ухудшается гомогенность дозового распределения в мишени.

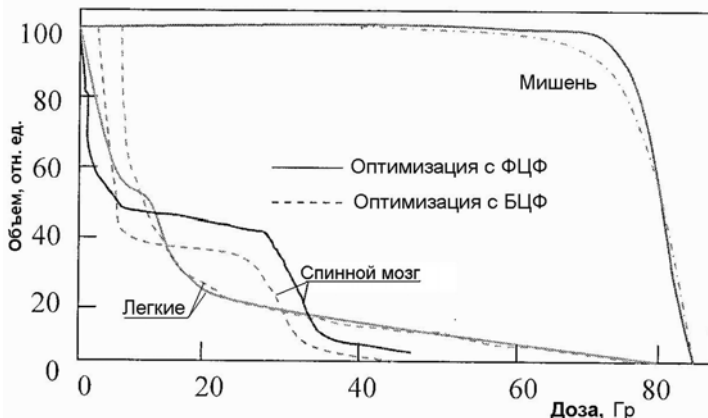


Рис. 2.22. Сравнение результатов планирования с использованием ФЦФ и БЦФ [43]

Похожие результаты наблюдаются при сравнении дозиметрических планов, полученных с использованием оптимизации на базе EUD, с планами ФЦФ. На рис. 2.23 показано ГДО для планов облучения опухоли головы и шеи, рассчитанных с применением EUD оптимизации и с применением доза-объем ограничений.

Таким образом, результаты сравнения показывают высокий потенциал ЛТ под управлением БЦФ. К сожалению, перечень локализаций, для которых выполнены такие сравнения ограничен, в основном, опухолями простаты, легких, головы и шеи.

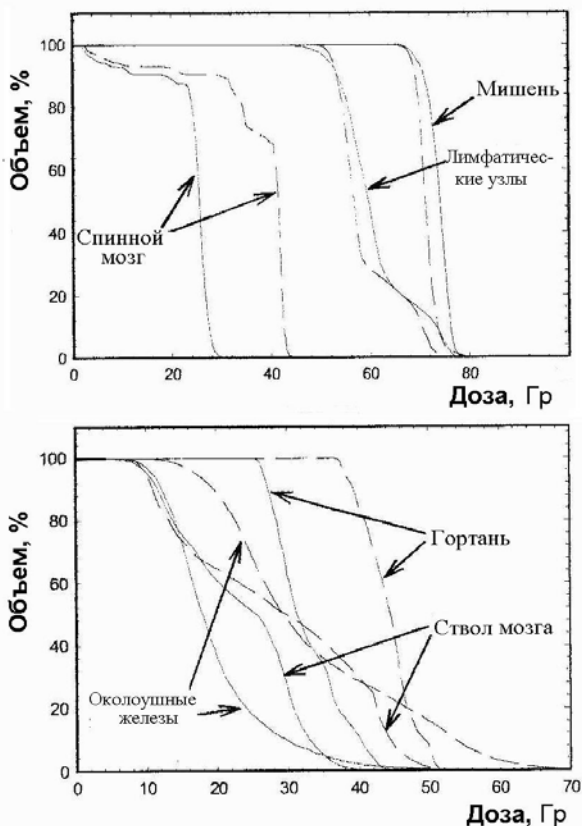


Рис. 2.23. Сравнение ГДО для мишенного объема, лимфатических узлов и различных критических органов: — — результаты, полученные с использованием EUD оптимизации; - - - - результаты, полученные с использованием оптимизации на базе доза-объем ограничений [35]

5.6. Лучевая терапия под управлением биологии – будущее быстро приближается

Именно под таким названием недавно опубликована статья двух известных медицинских физиков Р. Стьюарта и К. Ли в авторитетном американском журнале “Медицинская физика” [44]. Полезно обсудить некоторые проблемы, затронутые в этой публикации.

Как отмечалось нами неоднократно, одной из нерешенных проблем для применения БЦФ является определение параметров радиобиологических моделей. По многим причинам оценка этих параметров из клинических данных часто имеет высокий уровень неопределенности. Например, анализ клинических данных по раку простаты, сделанный Д. Фоулером и др. [45] дал следующие значения параметров радиочувствительности: $\alpha = 0,039 \text{ Гр}^{-1}$ ($0,0196 \text{ Гр}^{-1}$, $0,0587 \text{ Гр}^{-1}$), $\alpha/\beta = 1,49 \text{ Гр}$ ($1,25 \text{ Гр}$, $1,76 \text{ Гр}$), $\tau = 1,49 \text{ ч}$ ($1,42 \text{ ч}$, $2,86 \text{ ч}$) и T_d – эффективно бесконечное. Величины в скобках указывают на 95 % доверительный интервал. Так как эффективное время удвоения опухоли близко к бесконечности, то T_{lag} не оказывает влияния на расчет контроля опухоли. Подобный анализ клинических данных по раку простаты, сделанный Д. Вангом и др. [46], дал альтернативные значения для тех же параметров: $\alpha = 0,15 \pm \pm 0,04 \text{ Гр}^{-1}$, $\alpha/\beta = 3,1 \pm 0,5 \text{ Гр}$, $\tau = 0,267 \text{ ч}$ (но меньше, чем $1,5 \text{ ч}$), $T_d = 42 \text{ дня}$ и $T_{lag} = 0 \text{ дней}$. Такое положение, когда две разные группы, анализируя один и тот же набор клинических данных, приходит к совершенно различным значениям радиобиологических параметров, подрывает доверие к биологическим моделям как инструментам для предсказания результатов облучения. Вероятность выживания, полученная Д. Фоулером и др. для стандартного курса облучения в 37 ежедневных фракций по 2 Гр (с $T_1 = 10 \text{ мин}$), оказалась равна $1,36 \times 10^{-3}$, в то время как у Д. Ванга и др. получилось $1,53 \times 10^{-7}$.

Однако несмотря на такие громадные неопределенности в радиобиологических параметрах, многие вопросы, связанные с неадекватностью биологических моделей, могут быть уже сейчас преодолены при использовании изоэффективных расчетов. Рассмотрим как пример задачу биологической идентификации эквивалентной предписанной дозы при облучения простаты. Для идентификации

изоэффективных полных доз будем исходить из уравнения LQ -модели, записанной в виде:

$$SF(D) = \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{G \cdot D}{\alpha / \beta} \right) \right], \quad (2.106)$$

где G – фактор протрагирования.

Скорректируем уравнение (2.106), включив в него эффект репопуляции, и найдем из этого уравнения величину D :

$$\begin{aligned} D &= \frac{\alpha / \beta}{2G} \left\{ -1 + \sqrt{1 - \frac{4G(\ln SF - \gamma T)}{\alpha(\alpha / \beta)}} \right\} = \\ &= \frac{\alpha / \beta}{2G} \left\{ -1 + \sqrt{1 + \frac{4G}{\alpha / \beta} (BED + \frac{\gamma T}{\alpha})} \right\}, \end{aligned} \quad (2.107)$$

где $BED \equiv -\ln SF / \alpha$.

На рис. 2.24 показаны результаты расчета биологически эквивалентных (изовыживание) предписанных доз (из (2.107)), используя параметры Д. Фоулера и Д. Ванга. Несмотря на очень большую разницу в параметрах различие между кривыми невелики.

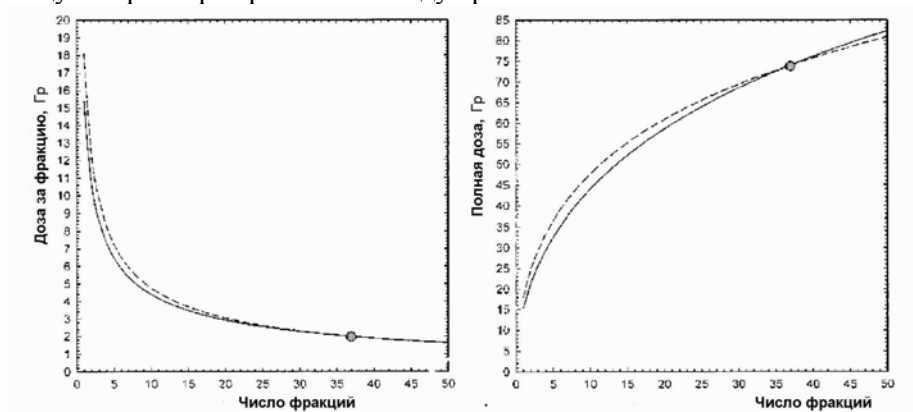


Рис. 2.24. Зависимости изоэффективной предписанной дозы за фракцию (а) и изоэффективной полной предписанной дозы (б) от числа фракций, полученные с использованием параметров радиочувствительности Д. Фоулера и др. (сплошные кривые) и параметров радиочувствительности Д. Ванга и др. (пунктир). Стандартный режим показан точкой [44]

Таким образом, различия в усредненных по популяции значениях радиобиологических параметров слабо влияют на изменения в

значениях изоэффективных предписанных доз. Несколько иначе обстоит дело с различиями в индивидуальных особенностях пациентов. Формула (2.107) была применена в работе [44] также для анализа влияния на изоэффективные дозы изменения в параметрах радиочувствительности пациентов. В результате оказалось, что при небольшом изменении числа фракций (например, от 37 стандартных до 30–40) изоэффективные предписанные дозы изменяются незначительно. Однако при более радикальном изменении числа фракций (например, до 5–10) изменения становятся значительными. Этот факт указывает на важность учета радиобиологических особенностей пациентов. Похожие результаты наблюдаются и при исследовании влияния других биологических факторов на выбор оптимального плана облучения.

Непрерывное и быстрое развитие технологий ЛТ, таких как ЛТМИ, ЛТМИ под управлением визуализации, новейшая брахитерапия, мишенная ЛТ, терапия протонами и тяжелыми ионами, технологии, описывающие геном человека, и поразительный прогресс в визуализации биологических и функциональных процессов существенно увеличивают потенциальную привлекательность и полезность внедрения лучевой терапии, управляемой биологией (ЛТУБ). Ожидается, что методы биологической визуализации, вводимые в настоящее время в клиниках, позволят значительно улучшить идентификацию и оконтуривание опухолевых мишеней и нормальных структур и предоставить специфическую информацию о пациенте, что будет использоваться при планировании облучения. Новые способы и разновидности получения изображений дадут новые возможности для количественного определения ответа опухоли и нормальных тканей на облучение в течение и после курса ЛТ.

В особенности это относится к позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магниторезонансной томографии (ФМРТ), широко распространившихся в клиниках за последние годы. В дополнение к меченой ^{18}F фтордезоксиглюкозе (fluorodeoxyglucose) в ПЭТ визуализации, которая является наиболее распространенным трассером и связывается с локальной радиочувствительностью тканей, включая клетки опухоли, и, следовательно, с плотностью клоногенов, внедряются трассеры гипоксии (мизонидазол), ангиогенезиса (angiogenesis) ($\text{AV}\beta 3$ integrin), метаболизма глюкозы (меченный *FDG*), аминокислотного метаболизма (меченный тиразином) и пролиферации клеток опухоли (меченная тимидином). Разра-

батываются несколько новых методик ФМРТ, которые, как ожидается, будут обеспечивать информацией о физиологии опухоли, таких характеристиках опухоли, как течение крови, ангиогенезис, гипоксия, рН, и о радиационной чувствительности нормальных тканей.

Умение оперативно оценивать с помощью моделей долгосрочные последствия облучения ускорит, в свою очередь, нашу способность извлекать полезную информацию о биологической эффективности альтернативных и усовершенствованных методах ЛТ.

Интеграция биологической визуализации, взаимоотношений ответов на облучение и знание молекулярной природы рака имеют высокий потенциал для существенного повышения эффективности ЛТ на базе управления процессом облучения, учитывающего индивидуальные характеристики пациентов. Объединение передовых методов ЛТ с научно обоснованным индивидуализированным выбором предписываемых доз является передним краем следующего десятилетия в ЛТ.

Несмотря на то, что разработка и освоение новых высоких технологий и методов, необходимых для полного перехода на планирование облучения, базирующегося на индивидуальных биологических параметрах пациентов, потребует достаточно длительного времени, даже частичное осуществление ЛТУБ имеет высокий потенциал для повышения контроля над опухолью без увеличения повреждения нормальных тканей. Валидация и внедрение обоснованного инструментария и технологий для предсказания специфического для каждого пациента результата также благоприятствует улучшению эффективности и уменьшению стоимости лучевого воздействия. Почему традиционное облучение проводится в течение 6 – 8 недель с ежедневными фракциями, в то время как альтернативное стереотаксическая или ускоренная малофракционная ЛТ выполняется за одну-две недели?

6. Алгоритмы оптимизации лучевой терапии

В настоящее время предложено много практических подходов к решению проблем оптимизации ЛТМИ и КЛТ (обратного планирования). В силу сложного взаимодействия между оптимизационным алгоритмом и массивом расчетных вокселей, биксельной картой флюенса, целевой функцией и предписаниями для анатомических структур разработано много десятков различных мето-

дов с множеством оттенков, которые могут быть применены для оптимизации распределения флюенса первичного излучения или весов бимлетов. Упомянем только некоторые из них: а) – метод градиента [47]; б) – исчерпывающий поиск [48]; в) – реконструкция изображений (обратное проектирование) [49]; г) – квадратичное программирование [50]; д) – моделирование отжига (англ. simulated annealing) [51]; е) – суперпозиционный алгоритм [52]; ж) – матричная инверсия [53]; з) – генетический алгоритм [54]; и) – адаптивный контрольный алгоритм [55]; к) – метод крупных элементов [33]; л) – метод молекулярной динамики [56]. У каждого метода имеется несколько модификаций, предложенных разными авторами, и каждый метод имеет свои достоинства и недостатки. Естественно, у нас нет возможности описать подробно все эти алгоритмы, тем более, что на практике наибольшее распространение получили метод градиента и метод стимулированного отжига. Рассмотрим поэтому два этих метода и несколько новых перспективных подходов.

6.1. Метод градиента

Целевую функцию можно рассматривать как функцию в многомерном пространстве, размерность которого равна числу переменных, для ЛТМИ это число весов бимлетов. В зависимости от поперечных размеров бимлетов, размеров поля и числа пучков размерность пространства в среднем составляет $\sim 10^4$. Тем не менее в любой точке многомерного пространства есть возможность рассчитать градиент целевой функции. В методе градиента имеется несколько алгоритмов. Они отличаются способом выбора направления оптимизации и величиной шага. Опишем более подробно метод Ньютона.

Пусть $\vec{w}^k$ – вектор весов бимлетов, оптимизированный после k -шага итерации. Оптимизационный процесс на $(k+1)$ -шаге для всех градиентных алгоритмов состоит в следующем:

1. Рассчитывается направление поиска $\vec{d}^{k+1}$ и величина шага α^{k+1} . В методе Ньютона

$$\vec{d}^k = -\nabla F(\vec{w}^k). \quad (2.108)$$

2. Корректируется вектор весов бимлетов согласно уравнению:

$$\vec{w}^{k+1} = \vec{w}^k + \alpha^{k+1} \vec{d}^{k+1}. \quad (2.109)$$

В методе Ньютона величина шага α^k берется равной:

$$\alpha^k = -r \cdot [\nabla(\nabla F(\vec{w}^k))]^{-1}, \quad (2.110)$$

где r – подгоночный параметр, контролирующий скорость сходимости алгоритма.

3. Проверяется удовлетворение критерия остановки итерационного процесса. Если он не удовлетворен, рассчитывается $\vec{w}^k = \vec{w}^{k+1}$ и процесс возвращается к шагу 1; иначе проводится выдача конечного решения.

Выражения для первой и второй производных, входящих в формулы (2.108) – (2.110), зависят от вида целевой функции. Рассмотрим некоторые примеры. Пусть доза в i -вокселе определяется в обозначениях формулы (2.2). Возьмем физическую целевую функцию для опухоли в простом квадратичном виде:

$$F_T = \sum_{i \in T} c_i (D_i - D_p)^2, \quad (2.111)$$

где c_i – константа. Тогда первая производная равна:

$$\frac{\partial F_T}{\partial w_j} = 2 \sum_{i \in T} c_i (D_i - D_p) K_{i,j}, \quad (2.112)$$

и вторая производная равна:

$$\frac{\partial^2 F_T}{\partial w_j \partial w_k} = 2 \sum_{i \in T} c_i K_{i,k} K_{i,j}. \quad (2.113)$$

Матрицу Хессияна (вторая производная) и обратную ей матрицу сложно рассчитать за приемлемое время из-за громадного размера вектора бимлетов. В то же время эти матрицы являются сильно разреженными. Причина в том, что каждый бимлет создает вклад в дозу для относительно небольшого количества точек (вокселей), расположенных в ближайшем к нему соседстве, в то же время недиагональные элементы отличны от нуля только в случае, когда два бимлета проходят через одну точку. Поэтому во многих работах (например, [47,57]) матрица второй производной аппроксимируется ее диагональю. Каждый диагональный член содержит вклады только тех точек, через которые бимлет проходит непосредственно, т.е. в этом приближении игнорируется рассеяние излучения.

Для иллюстрации вернемся к простому примеру, рассмотренному в разделе 5 главы 1. Геометрия объекта, состоящего из четырех вокселей и облучаемого с двух сторон двумя пучками, представлена на рис. 1.31. На рис. 2.25 показан поиск минимума целевой функции

этой системы, зависящей на рисунке от веса двух бимлетов (на самом деле она зависит от четырех переменных), для пучка 1. Вес пучка 2 на финальной стадии оптимизации поддерживается постоянным.

Рассмотрим теперь матрицу Хессiana для БЦФ, основанной на обобщенной концепции *EUD* (см. раздел 5.3). Используем выражение для БЦФ, примененное в работе [57]:

$$F = -\sum_{p \in T} \ln f_p^T - \sum_{m \in OAR} \ln f_m^{OAR}, \quad (2.114)$$

где f^T, f^{OAR}, EUD рассчитываются по формулам (2.98), (2.99), (2.96).

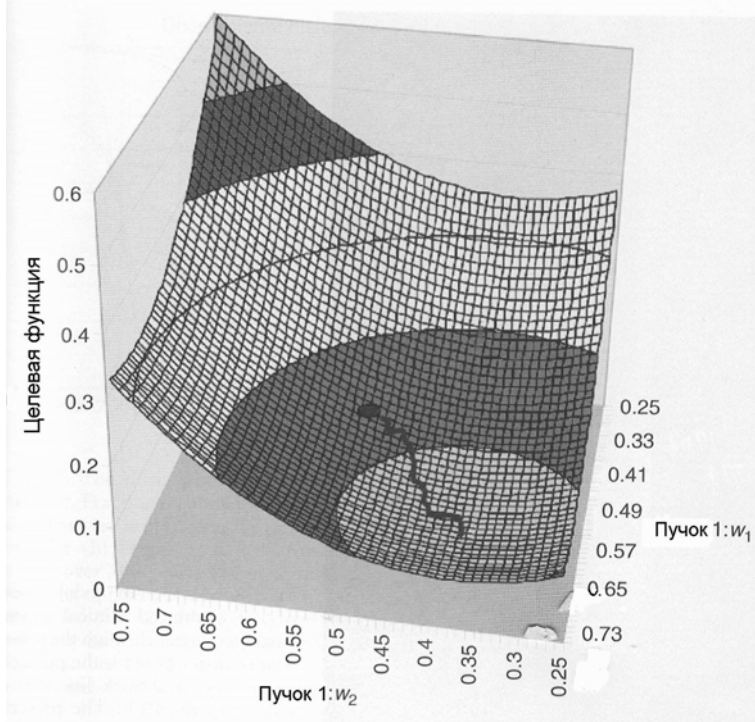


Рис. 2.25. Зависимость целевой функции от двух из четырех переменных биксельного пространства (геометрии облучения показана на рис. 1.31). Биксельные величины для пучка 2 были фиксированы при оптимальных значениях, часть поверхности целевой функции рассчитывалась в диапазоне биксельных величин для пучка 1 вблизи их оптимальных значений. Местоположение стартовой точки, используемой в итерациях для бикселей пучка 1 (0,5), указано в виде небольшого овала. Траектория итеративного процесса, показанная на рисунке, начинается в стартовой точке и продолжается до точки минимума ($w_{1,1} = 0,665$; $w_{1,2} = 0,368$), значение целевой функции в этой точке равно 0,06 [58]

Продифференцировав два раза члены формулы (2.114), получаем:

$$\begin{aligned}
 -\frac{\partial^2 \ln f^T}{\partial w_j \partial w_k} &= \frac{n}{N_T^2 \cdot EUD^2} (1 - f^T)(a + nf^T) \sum_i \left(\frac{D_i}{EUD} \right)^{a-1} \times \\
 &\times K_{i,k} \sum_i \left(\frac{D_i}{EUD} \right)^{a-1} K_{i,j} + \frac{n}{N_T \cdot EUD^2} (1 - f^T)(a - 1) \times \\
 &\times \sum_i \left(\frac{D_i}{EUD} \right)^{a-2} K_{i,j} K_{i,k}, \quad (2.115)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 -\frac{\partial^2 \ln f^{OAR}}{\partial w_j \partial w_k} &= \frac{n}{N_T^2 \cdot EUD^2} (1 - f^{OAR})(-a + nf^{OAR}) \sum_i \left(\frac{D_i}{EUD} \right)^{a-1} \times \\
 &\times K_{i,k} \sum_i \left(\frac{D_i}{EUD} \right)^{a-1} K_{i,j} + \frac{n}{N_{OAR} \cdot EUD^2} (1 - f^{OAR})(a - 1) \times \\
 &\times \sum_i \left(\frac{D_i}{EUD} \right)^{a-2} K_{i,j} K_{i,k}, \quad (2.116)
 \end{aligned}$$

где N_T и N_{OAR} – число вокселей в опухоли и органе риска соответственно.

Отметим, что в алгоритме работы [57] матрица Хессiana также аппроксимировалась диагональными членами.

В настоящее время используются четыре основных разновидности метода градиента: метод Ньютона, метод сопряженного градиента (СГ), метод масштабированного сопряженного градиента (МСГ) и метод скорейшего спуска (СС). В работе [57] исследовалась проблема сходимости этих вариантов метода градиента на примере оптимизации плана облучения опухоли в простате. Авторы [57] получили, что все четыре алгоритма сходятся к одному и тому же плану. Наиболее быстрым был метод Ньютона, затем МСГ, и наиболее медленным оказался метод СС.

Основное достоинство семейства градиентных методов заключается в высокой скорости расчета оптимальных планов. К сожалению, при использовании в методе градиента ограничений типа доза-

объем или БЦФ можно попасть не в глобальный, а в локальный минимум. Чтобы устранить эту опасность, рекомендуется проводить серию расчетов с разными начальными значениями весов бимлетов.

6.2. Метод “моделирования отжига”

Данное название метода является дословным переводом с английского “simulated annealing”. Метод впервые предложен для оптимизации ЛТ С. Веббом в работе [51]. Метод моделированного отжига (МО) является стохастическим итерационным методом, специально разработанным для нахождения глобального минимума у функции, которая может иметь локальные минимумы.

Пусть задача состоит в определении оптимального профиля флюенса первичного излучения или, что то же самое, вектора весов бимлетов $\vec{w} = (w_1, w_2, \dots, w_N)$, соответствующего минимуму целевой функции $F(\vec{w})$. Алгоритм МО вырабатывает последовательность решений, сходящихся к одному решению, которое минимизирует целевую функцию. В каждой итерации генерируется и оценивается одно решение. Процедура МО имеет четыре основных компонента:

- целевая функция $z_i = F(\vec{w}_i)$;
- начальное решение $z_0 = F(\vec{w}_0)$;
- генерирующая функция $\vec{w}_{i+1} = G(\vec{w}_i)$;
- расписание отжига $T = H(i)$,

где i – номер итерации (номер решения); z – значение целевой функции для i -решения.

Процесс стартует с начального решения, которое может быть получено любым путем. При каждой итерации новое решение создается из текущего решения с помощью генерирующей функции, которая квазислучайно выбирает направление и величину смещения вектора от текущего решения к новому решению согласно применяемой плотности распределения. Генерирующие функции обычно конструируются так, чтобы благоприятствовать близкому расположению нового решения к текущему решению. Одновременно имеется возможность широких скачков в пространстве решений, чтобы создать туннельный эффект выхода из локального минимума (рис. 2.26). В идеале с развитием процесса итераций генерирующая функ-

ция должна постепенно “сжимать” свое вероятностное распределение, потому что широкие смещения полезны для обследования широких площадей пространства решений, но являются неэффективными при исследовании небольшой области вблизи минимума.

В первой своей работе по МО [51] С. Вебб выбрал консервативную генерирующую функцию, которая изменяла только одну переменную в каждой итерации. Он случайно выбирал ТЛ и немного варьировал его вес в сторону увеличения или уменьшения. Величина вариации уменьшалась в процессе оптимизации в соответствии с определенным заранее режимом. Позднее были предложены более эффективные генерирующие функции, изменяющие все или многие переменные на каждой итерации.

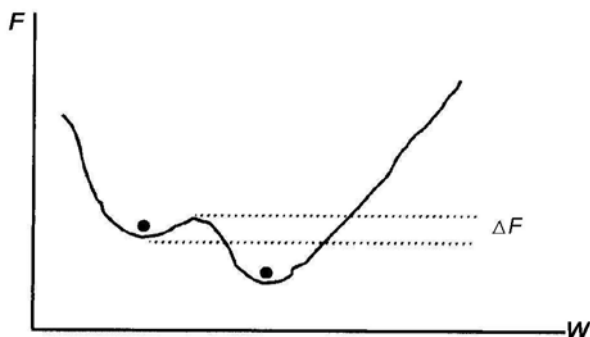


Рис. 2.26. Схематическое изображение целевой функции, зависящей от обобщенного вектора весов бимлетов, с двумя минимумами. При поиске минимума методом МО имеется вероятность вырваться из верхнего минимума и войти в нижний минимум

Каждое новое решение $\vec{w}'_{i+1}$ сравнивается с текущим наилучшим решением $\vec{w}_i$. Если значение целевой функции нового решения $F(\vec{w}'_{i+1}) < F(\vec{w}_i)$, то новое решение всегда принимается, т.е. становится текущим наилучшим решением $\vec{w}_{i+1} = \vec{w}'_{i+1}$. Если же $F(\vec{w}'_{i+1}) > F(\vec{w}_i)$, то новое решение принимается с вероятностью $p = \exp(-\Delta F / kT)$, где T — температурный параметр, уменьшающийся периодически с ростом числа итераций в соответствии с расписанием отжига; k — произвольная константа.

Подчеркнем, что вероятность принятия худшего решения зависит как от температуры, так и от качества решения. При высокой температуре может быть принято решение, которое много хуже, чем текущее. Но с уменьшением температуры уменьшается и вероятность принятия худшего решения. Эта особенность алгоритма МО позволяет при поиске минимума иногда “взбираться на холм” целевой функции, покидая, таким образом, область локального минимума.

Процедура МО заканчивается или после заранее заданного числа итераций, или когда величина целевой функции незначительно изменяется между двумя последовательными итерациями.

Основным недостатком МО является большой объем вычислений и, соответственно, значительная длительность расчетов, что, вообще говоря, типично для стохастических методов. Тем не менее метод достаточно популярен и применяется во многих коммерческих системах планирования ЛТ.

6.3. Генетический метод

Интерес к применению генетических алгоритмов (ГА) для оптимизации лучевой терапии в последние годы заметно повысился, что связано с возросшей мощностью компьютеров. Эти алгоритмы несут в практику новейшие идеи о компьютерной стратегии поиска в широких пространствах возможных решений. ГА базируются на Дарвинских принципах выживания и размножения. Эволюция в природе не является направляемым кем-то процессом. Процессы эволюции, похоже, в значительной степени сводятся к конкуренции между индивидуальностями за недостаточные ресурсы в окружающей среде. Те индивидуальности, которые лучше приспособились, имеют большие возможности для выживания и размножения их генетического материала в следующих поколениях.

При практическом использовании ГА принято вводить массив хромосом, называемый популяцией, который будет трансформироваться в новый массив. Этот новый массив может с определенной вероятностью оказаться лучше, чем старый. Определенный вид меры, называемый пригодностью, назначается каждому индивидууму в популяции. Она указывает, насколько хорошо данный индивидуум соответствует желаемому решению.

В простом ГА популяция эволюционирует от текущего поколения (родители) к новому поколению (дети) через фундаментальные операции: воспроизведение, в которой индивидуальные хромосомы целиком копируются в следующее поколение; и скрещивание, в которой две родительские хромосомы взаимно обмениваются своими отдельными частями, чтобы произвести потомство. Третья операция называется мутацией. Она не является ведущей, однако тоже оказывает влияние на процесс. ГА использует стохастические процессы, но приводит к определенно не случайному результату.

Рассмотрим ГА в применении к задаче определения оптимального распределения веса пучков (или бимлетов). Пусть общее количество пучков рано N . Представим вектор весов пучков как хромосому $\vec{X} = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, где x_i – действительное число в интервале $[0, x_{\max}]$; $x_{\max}$ – максимально допустимый вес пучков.

Скрещивание является видом структурированного и случайного обмена информацией между хромосомами в ГА. Один из вариантов скрещивания, использованный в работе [59], называется глобальным арифметическим скрещиванием. Применим эту операцию к родительским хромосомам $\vec{X}_m = (x_1^{(m)}, x_2^{(m)}, \dots, x_N^{(m)})$ и $\vec{X}_n = (x_1^{(n)}, x_2^{(n)}, \dots, x_N^{(n)})$. В результате образуются два потомка $\vec{C}_v = (v_1, v_2, \dots, v_N)$, $\vec{C}_z = (z_1, z_2, \dots, z_N)$, определяемые следующим образом:

$$\begin{aligned}\vec{C}_v &= \alpha \cdot \vec{X}_m + (1 - \alpha) \cdot \vec{X}_n, \\ \vec{C}_z &= (1 - \alpha) \cdot \vec{X}_m + \alpha \cdot \vec{X}_n,\end{aligned}\tag{2.117}$$

где α – случайное число в интервале $[0, 1]$.

С этой же целью обследования широкого пространства решений и поддержки многообразия в популяции применяется операция однородной случайной мутации для каждого гена x_i с изменяющейся вероятностью P_m . В работе [59] интервал изменения P_m составлял от 0,01 до 0,04. Например, пусть мутация происходит с геном x_m в родительской хромосоме $\vec{X} = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ с вероятностью P_m . Результирующего потомка родительской хромосомы обозначим $\vec{X}^* = (x_1, x_2, \dots, x_m^*, \dots, x_N)$, где x_m^* – случайное действительное число в интервале $[0, x_{\max}]$, заменяющее x_m в результате мутации.

В работе [59] использовалось еще несколько эвристических операций для еще большей максимизации функции пригодности и ускорения процедуры поиска. Одной из таких операций являлась “неожиданная гибель”, которая применялась к пучкам с очень малым весом. В результате вес пучка становился нулевым. В качестве функции пригодности $E(\vec{X})$ авторы [59] применили следующее выражение:

$$E(\vec{X}) = C - F(\vec{X}), \quad (2.118)$$

где C – положительная константа; $F(X)$ – выбранная целевая функция.

Процедуру применения ГА можно для рассматриваемой задачи разделить на следующие шаги:

Шаг 1: Инициализируем случайным образом популяцию из N_{ch} хромосом, каждая из которых содержит по N действительных чисел в интервале $[0, x_{\max}]$ и представляет вектор решения для весов пучков.

Шаг 2: Рассчитываем функцию пригодности каждой хромосомы в текущей популяции согласно уравнению (2.118).

Шаг 3: Создаем новые хромосомы, используя три операции и следуя стратегии элитарности:

- хромосомы с наилучшей пригодностью переводятся без изменения в следующее поколение;
- скрещивание: каждая хромосома конкурирует со своим соседом. Проигравшие выбрасываются, победители переводятся в пул, из которого $(N_{ch} - 1)/2$ хромосом создается с помощью операции скрещивания для следующего поколения;
- мутация: $(N_{ch} - 1)/2$ мутаций из наиболее пригодных хромосом переводятся в следующее поколение.

Шаг 4: Повторяются шаги 2 и 3 до достижения требуемой сходимости.

Описанный алгоритм был применен для оптимизации распределения весов 71 пучка в радиохирургии при облучении опухоли мозга. Вполне удовлетворительная сходимость наблюдалась после моделирования 1000 поколений. На рис. 2.27 показана зависимость функции пригодности от числа поколений. Несомненным достоинством метода является отсутствие опасности получить решение в локальном минимуме. К недостаткам отнесем достаточно

продолжительное время расчета, однако ГА хорошо приспособлен для параллельных расчетов.

6.4. Метод матричной инверсии без отрицательных весов бимлетов

Детерминистские оптимизационные алгоритмы такие, как например метод градиента, используя итеративный численный поиск с ограничением на положительность весов бимлетов, требуют большого числа итераций и могут приводить в ловушку локального минимума. Прямое решение обратной задачи, используя квадратичную целевую функцию (см. систему уравнений (2.112) с нулевыми правыми частями), без ограничения, что все веса должны быть положительны, в расчетном плане было бы значительно быстрее, но приводит к нереальным отрицательным весам.

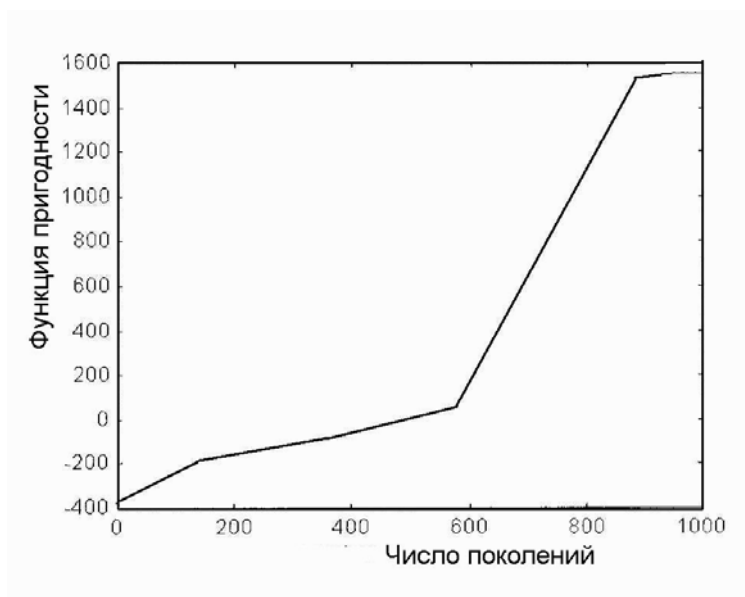


Рис. 2.27. Зависимость функции пригодности от числа поколений [59]

Авторы работы [60] предложили быстрый обратный оптимизационный алгоритм для прямого решения обратной задачи, не имеющий отрицательных весов и сохраняющий расчетную эффектив-

ность. Новизна подхода заключается в переформулировании проблемы внутри целевой функции в отличие от традиционного наложения ограничений. Для простоты рассмотрим проблему с одним объемом PTV , одним OAR , одним районом ATR и запишет традиционную квадратичную целевую функцию в виде (2.4), положив только $D_{p,i} = D_p$, т.е. предписанная доза не меняется внутри PTV . Данная целевая функция положительна и имеет абсолютный минимум, равный нулю, когда каждый член равен нулю. В этом случае доза равна D_p в каждой точке внутри PTV и нулю во всех остальных точках. Главной причиной появления отрицательных весов при оптимизации с подобной целевой функцией является, по мнению авторов [60], тот факт, что решение ищется при наложении двух конфликтующих условий: равенство нулю каждой отдельной суммы, входящей в (2.4); и требование, чтобы излучение проходило через ATR (и возможно через OAR) перед попаданием в PTV . Поэтому более корректным требованием к членам OAR и ATR в целевой функции было бы минимизация их до нуля только в случае, когда вес всех бимлетов, проходящих через эти районы, равен нулю. Чтобы удовлетворить такому требованию, авторы [60] предложили для этих членов новый вид целевой функции:

$$f_{ATR} = \sum_{j \in ATR} \sum_{i=1}^{N_b} w_i^2 \cdot K_{i,j}^2, \quad (2.119)$$

$$f_{OAR} = \sum_{j \in OAR} \sum_{i=1}^{N_b} w_i^2 \cdot K_{i,j}^2, \quad (2.120)$$

где N_b – полное число бимлетов.

Члены (2.119) и (2.120) не позволяют целевой функции обращаться в ноль через эффект “деструктивной интерференции” между бимлетами с весами разного знака. В качестве дополнения к такому преобразованию авторы [60] ввели в целевую функцию еще один так называемый симметричный член:

$$f_{sym} = \sum_{i=1}^{N_b} (w_i - 1)^2. \quad (2.121)$$

Этот член вводит ограничение на нулевые веса сразу для всех бимлетов. Результирующая ФЦФ имеет вид:

$$F = p_{PTV} f_{PTV} + p_{OAR} f_{OAR} + p_{ATR} f_{ATR} + p_{sym} f_{sym}. \quad (2.122)$$

Дифференцируя ФЦФ по весам бимлетов и приравнявая производные нулю, получаем систему из N_b уравнений для определения оптимальных весов бимлетов:

$$\frac{\partial F(\vec{w})}{\partial w_j} = 0 \text{ для всех } w_j. \quad (2.123)$$

Проводя преобразования системы (2.123), авторы [60] пришли к линейной системе уравнений:

$$\sum_i w_i \alpha_{i,j} = \beta_j, \quad (2.124)$$

где α_{ij} и β_j – матрица и вектор, зависящие от дозового распределения, создаваемого бимлетами с единичным весом в разных областях.

Отсюда с помощью прямой инверсии получаем систему уравнений для определения оптимального распределения весов бимлетов:

$$w_i = \sum_j \alpha_{i,j}^{-1} \cdot \beta_j. \quad (2.125)$$

Как показали разнообразные тестовые расчеты данный метод оказался на порядки быстрее, чем методы численного итеративного поиска минимума ФЦФ, и что очень важно, метод находит глобальный минимум.

6.5. Метод моделирования динамики

Метод моделирования динамики является ответвлением от классической молекулярной динамики, которая развилась в мощный расчетный метод, широко используемый в физике твердого тела. Метод впервые был предложен в работе [56] и получил дальнейшее развитие в работе [61].

Алгоритм метода основан на аналогии между процедурой поиска оптимального профиля флюенса в ЛТМИ и успокоением динамической системы, состоящей из большого количества частиц. Целевые функции ЛТМИ представляются в виде аналога полного потенциала динамической системы, а веса бимлетов считаются эквивалентами позиций частиц. Уравнения движения динамической системы получаются с помощью введения виртуального времени τ и массы виртуальных частиц M . Затем через среднюю кинетическую энергию вводится температура системы. Следуя уравнениям динамики и

применяя торможение, система релаксирует к своему равновесному состоянию. Это состояние соответствует оптимальному решению.

Дадим краткое описание уравнений и способа их решения для квадратичной целевой функции, связанной с PTV , и жестким ограничением на дозу в OAR . Стартуя с первоначальной позиции, частицы движутся в соответствии с уравнением динамики:

$$\begin{aligned}\frac{dI_i}{d\tau} &= v_i, \\ M_i \frac{dv_i}{d\tau} &= -\frac{\partial F(\bar{I}, \{\alpha\})}{\partial I_i} = f_i,\end{aligned}\tag{2.126}$$

где I_i , v_i , f_i и M_i – позиция, скорость, сила и масса частицы соответственно; α определяет различные параметры целевой функции

Уравнение динамики может быть решено различными разновидностями метода конечных разностей. В работе [61] для интегрирования применялась схема из работы [62]:

$$\begin{aligned}I_i(\tau + \delta\tau) &= I_i(\tau) + \delta\tau \cdot v_i(\tau) + \frac{1}{2M_i} \delta\tau^2 \cdot f_i, \\ v_i(\tau + \delta\tau) &= v_i(\tau) + \frac{1}{2M_i} \delta\tau \cdot [f_i(\tau) + f_i(\tau + \delta\tau)].\end{aligned}\tag{2.127}$$

Система, описываемая уравнением (2.126), имеет наименьшую свободную энергию в состоянии равновесия. Эта энергия будет равняться потенциалу, только когда температура системы упадет до нуля. Для охлаждения необходимо приложить торможение. Торможение реализуется включением силы трения, пропорциональной скорости в фазе, когда скорость и сила направлены в противоположных направлениях.

Упомянутая выше целевая функция имеет привычный вид (только w заменено на I):

$$F(I, \{\alpha\}) = \sum_{j \in PTV} \left(\sum_{i=1}^{N_b} I_i \cdot K_{j,i} - D_{p,j} \right)^2, \tag{2.128}$$

где j – индекс вокселя; i – индекс бимлета.

Жесткое ограничение на максимальную дозу в OAR ($D_j < D_p$ для всех $j \in OAR$) выражается с помощью введения полупроницаемого потенциального барьера. Это иллюстрируется на рис. 2.28.

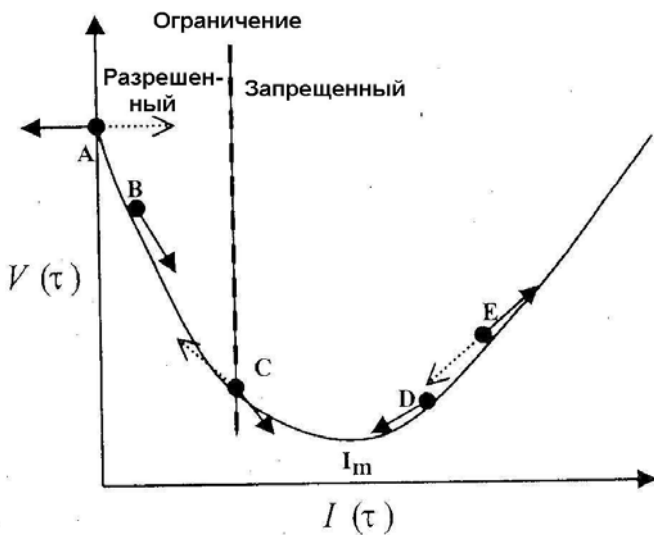


Рис. 2.28. Оптимизация флюенса по аналогии с релаксацией частиц в потенциальной яме V . Жесткое ограничение, наложенное на $D_{\max}$ в OAR , эквивалентно введению полупроницаемого барьера. Сплошные стрелки показывают направление движения частиц на данном временном шаге и точечные стрелки показывают направление движения в следующем шаге. Например, когда частица C подойдет к барьеру, она будет отражена и ее скорость изменит знак. Если же частица подойдет к барьеру из запрещенного района (частица E), то ее заставят пройти через барьер в разрешенный район [61]

Частицы, двигающиеся из разрешенного района, достигнув барьера, отражаются от него, в то время как частицы, пришедшие из запрещенного района, проходят через барьер. Математически это записывается в виде:

$$v_i(\tau) = -v_i(\tau), \text{ если } v_i(\tau) < 0 \text{ и } D_j(\tau) > D_{\max}, \text{ для } j \in OAR. (2.129)$$

Тестовые расчеты показали высокую эффективность и быстроту метода. Оптимизация сложных клинических случаев на компьютерах с процессором типа Пентиум 3 занимала ~ 1 мин.

7. Оптимизация облучения в брахитерапии

7.1. Особенности оптимизации в брахитерапии

В отличие от относительно хорошо устоявшихся критериев в области оптимизации 3М дозовых распределений, создаваемых дистанционной ЛТ, в брахитерапии практически не имеется общепринятых критериев для оптимизации дозовых распределений. Главное отличие брахитерапии от дистанционной заключается в невозможности устранить высокую дозовую негетогенность в районах, расположенных вблизи источников. Ко всему прочему, в брахитерапии существует несколько направлений, различающихся по типу имплантации источников, продолжительности облучения, способу введения источников и мощности дозы (см. часть 2 глава 4). Каждое направление имеет свою специфику, свои переменные, которые можно варьировать в процессе оптимизации, и свои правила размещения источников. Соответственно этим особенностям определяются целевые функции оптимизации и разрабатываются алгоритмы решения оптимизационных задач.

К примеру, целью оптимизации может быть обеспечение минимальной дозы в объеме мишени при заданной гетогенности. При применении постоянной имплантации в простату оптимизация обычно определяет локализацию источников, которая создает 90 % предписанной дозы во всем объеме *CTV*, ограничивает объем, в котором доза доходит до 300 % от предписанной дозы, и не допускает превышения толерантных доз в прямой кишке и уретре. В *HDR* брахитерапии чаще всего с помощью оптимизации находят время нахождения источников в ряде фиксированных позиций в катетерах. В редких случаях определяют локализацию катетеров, так как эта задача решается, как правило, на предыдущем этапе.

Оптимизационная проблема в *HDR* брахитерапии представляется более простой, чем в случае постоянной имплантации источников одинаковой силы, и для нее может быть получено решение, достаточно близко соответствующее целям оптимизации. В то время как оптимизационный процесс при постоянной имплантации может определить, помещать или нет источник в данное место, в *HDR* брахитерапии можно выбрать локализацию источника из большого набора возможных местоположений и варьировать время нахождения в нем

источника. В настоящее время разработан ряд различных подходов к решению проблемы оптимизации в брахитерапии. Хороший обзор и критический анализ этих подходов представлен в работах [63,64].

7.2. Целевые функции оптимизации в брахитерапии

При решении оптимизационной проблемы обычно ставится цель. В простейшем случае такой целью может являться обеспечение конкретного значения дозы в конкретном месте. В более сложном случае цель может заключаться в создании одинаковой дозы в ряде точек или на поверхности. Еще сложнее задача состоит не только в передаче одинаковой дозы ряду точек, но и в требовании гомогенности дозы в пределах заданного объема и неперевышении толерантных доз в критических органах или нормальных тканях. В самой общей постановке основной задачей оптимизации брахитерапии так же, как и остальных видов лучевой терапии, является обеспечение контроля над опухолью при отсутствии осложнений со стороны нормальных органов и тканей.

Оптимизационный процесс в большинстве случаев, как обсуждалось выше (раздел 1), управляется целевой функцией. В настоящее время при оптимизации брахитерапии используются, главным образом, физические целевые функции (ФЦФ). ФЦФ можно разделить на три вида: линейные ФЦФ; квадратичные ФЦФ и специальные ФЦФ, ориентированные на анатомию.

7.2.1. Линейные целевые функции

Линейные ФЦФ для оптимизации брахитерапии впервые были предложены и использованы в оптимизационных расчетах Л.Я. Клеппером в работе [7] и позднее им же усовершенствованы применительно к разным задачам брахитерапии в работе [65]. Конкретный вид линейных ФЦФ зависит от специфики поставленной задачи.

Рассмотрим, к примеру, оптимизационную проблему *HDR* брахитерапии, которая включает как дозовое предписание (включая гомогенность), так и дозовые ограничения. Пусть $D_{i,p}$ – предписанная доза в i -точке, $c_{i,j}$ – мощность дозы, создаваемая в i -точке источником, находящимся в j -позиции, и t_j – время пребывания источника в j -позиции (англ. dwell time). В этих обозначениях полная доза, созда-

ваемая в i -точке будет равна $\sum_j t_j c_{i,j}$. Поставим задачу минимизации среднего отклонения между предписанными дозами и достигнутыми дозами в выбранных точках.

С точки зрения оптимизации, эту задачу можно интерпретировать как минимизацию максимального отклонения между предписанными и рассчитанными дозами. Математически это требование выражается в два ряда неравенств:

$$\sum_j t_j c_{i,j} > (1 - q) D_{i,p}, \quad i = 1, \dots, N, \quad (2.130)$$

и

$$\sum_j t_j c_{i,j} < (1 + q) D_{i,p}, \quad i = 1, \dots, N,$$

где N – число выбранных точек; q – отклонение между предписанной дозой и рассчитанной дозой, выраженной в долях от предписанной дозы. Задача заключается в минимизации q .

Дозовые ограничения можно включить в процесс оптимизации простым добавлением новых неравенств в систему. Тогда задача ставится следующим образом: минимизация q с ограничениями:

$$\sum_j t_j c_{i,j} + q D_{i,p} > D_{i,p}, \quad i = 1, \dots, N, \quad (2.131)$$

$$\sum_j t_j c_{i,j} - q D_{i,p} < D_{i,p}, \quad i = 1, \dots, N, \quad (2.132)$$

$$\sum_j t_j c_{k,j} < D_{k,\max}, \quad k = 1, \dots, N_{upper \ limit \ points}, \quad (2.133)$$

$$\sum_j t_j c_{m,j} < D_{m,\min}, \quad m = 1, \dots, N_{lower \ limit \ points}, \quad (2.134)$$

$$\sum_j t_j c_{n,j} = D_{n,exact}, \quad k = 1, \dots, N_{exact \ dose \ points}, \quad (2.135)$$

где $N_{upper \ limit \ points}$ – число контрольных точек, в которых установлен предел максимальной дозы $D_{k,\max}$; $N_{lower \ limit \ points}$ – число контрольных точек, в которых установлен предел минимальной дозы $D_{m,\min}$; $N_{exact \ dose \ points}$ – число контрольных точек, в которых должно выполняться равенство предписанных и рассчитанных доз.

Оптимизационные задачи с линейными ФЦФ, как правило, решаются методами линейного программирования, в частности, симплекс-методом.

7.2.2. Квадратичные целевые функции

Квадратичные целевые функции в брахитерапии имеют много общего с таковыми в дистанционной лучевой терапии. Как отмечалось выше, перед оптимизацией ставится обычно несколько целей. В большинстве случаев эти цели конфликтуют друг с другом, например, для повышения вероятности контроля над опухолью желательно облучить ее более высокой дозой, однако при этом прилежащие к опухоли нормальные ткани тоже получают высокую дозу и, следовательно, повысится вероятность появления в них постлучевых осложнений. Тем не менее с вычислительной точки зрения предпочтительно объединить различные цели в единую целевую функцию, и с помощью коэффициентов важности (или весовых множителей) направлять решение в ту или иную сторону. К сожалению, желаемый компромисс достигается обычно через повторные расчеты с разными значениями коэффициентов важности, а может и вообще не достигаться.

Для примера рассмотрим квадратичную целевую функцию для оптимизации облучения простаты с помощью имплантации, предложенную в работе [66]. Квадратичную ФЦФ в этом случае возможно использовать в следующем виде:

$$\begin{aligned}
 F = & p_t \cdot \sum_{\text{вся мишень}} [(D_p - D_t)^2 \text{ если } (D_t < D_p)] + \\
 & + p_h \cdot \sum_{\text{вся мишень}} [(2D_p - D_t)^2 \text{ если } (D_t > D_p)] + \\
 & + p_r \cdot \sum_{\text{прямая кишка}} [(D_{r,\max} - D_r)^2 \text{ если } (D_r > D_{r,\max})] + \\
 & + p_u \cdot \sum_{\text{уретра}} [(D_{u,\max} - D_u)^2 \text{ если } (D_u > D_{u,\max})],
 \end{aligned} \tag{2.136}$$

где p_t , p_h , p_r и p_u – коэффициенты важности: для вокселей мишени, где доза меньше, чем предписанная доза D_p ; для гомогенности дозового распределения в мишени; для непревышения толерантной дозы $D_{r,\max}$ в прямой кишке и для непревышения толерантной дозы $D_{u,\max}$ в уретре соответственно.

Таким образом, первый член в формуле (2.136) предназначен для обеспечения предписанной дозы в мишени. Все воксели мишени, доза в которых окажется ниже предписанной, дадут положительный

вклад в первый член целевой функции. В процессе же оптимизации ищется минимум для целевой функции. Второй член в (2.136) влияет на однородность дозового распределения в мишени. Все воксели мишени, где доза вдвое превысит предписанную дозу, дадут положительный вклад в целевую функцию. И наконец, третий и четвертый члены дают положительный вклад в целевую функцию при превышении толерантных доз в критических органах, которыми являются в данном случае прямая кишка и уретра.

Анализ ФЦФ в виде (2.136) показывает, что имеется много комбинаций положений источников и времени нахождения в них источников (или времени нахождения источников в заранее выбранных для них позициях, если решается такая задача), которые могут удовлетворять всем требованиям, т.е. задача имеет не одно решение. Если разница в решениях приводит к ощутимому различию в качестве плана облучения, то необходимо модифицировать целевую функцию, чтобы отразить дополнительные требования или ужесточение каких-то условий. Если же различие несущественно, то можно выбрать первое решение.

7.2.3. Целевые функции, ориентированные на анатомию

В ряде работ авторы предложили целевые функции, которые не относятся к первым двум рассмотренным видам. Так например, в работе [67] использована целевая функция в виде так называемого *COIN* распределения. Конформный индекс (*COIN*) был введен для оценки качества имплантации и дозовых распределений в брахитерапии в работе [68]. Значение *COIN* определяется как

$$COIN = c_1 \cdot c_2, \quad (2.137)$$

где c_1 – доля *PTV*, которая получает заданную дозу D_{ref} , и мера точности, с которой *PTV* покрывается дозой D_{ref} ;

$$c_1 = \frac{PTV_{ref}}{PTV}; \quad (2.138)$$

PTV_{ref} – часть *PTV*, которая покрывается дозой D_{ref} ; c_2 – доля от объема V_{ref} , которая находится в *PTV*; V_{ref} – полный объем, покрываемый заданной дозой D_{ref} ;

$$c_2 = \frac{PTV_{ref}}{V_{ref}}. \quad (2.139)$$

В идеальном случае $c_1=1$ и $c_2=1$.

Значение c_1 находится из ГДО для PTV как ордината, соответствующая D_{ref} . Величина PTV_{ref} рассчитывается из выражения:

$$PTV_{ref} = c_1 \cdot PTV. \quad (2.140)$$

Величину V_{ref} можно рассчитать из ГДО для всего тела по формуле:

$$V_{ref} = ГДО_{body} \cdot V_{body}, \quad (2.141)$$

где $ГДО_{body}$ – значение ординаты ГДО, соответствующее D_{ref} .

Таким образом, значение $COIN$ можно определить по формулам ((2.137) – (2.141)) для любой величины D_{ref} . Результирующая зависимость $COIN$ от дозы называется $COIN$ распределением. Обычно дозы нормируются на предписанное значение D_{ref} и даются как доли или проценты от D_{ref} .

“Идеальное” $COIN$ распределение показано на рис. 2.29. Оно характеризуется следующими особенностями:

- $COIN = 1$ при $D = D_{ref}$, что означает полную идентичность 3М объема, где доза равна D_{ref} , и мишенного объема (PTV). Этот критерий сильнее, чем требование нулевой дисперсии на поверхности PTV ;
- для $D < D_{ref}$ наблюдается очень быстрый спад величины $COIN$, что соответствует быстрому спаду дозы за пределами PTV ;
- $COIN \approx 0$ для $D > D_{ref}$ – означает, что объем, в котором доза превышает D_{ref} , является пренебрежимо малым.

Исходя из свойств идеального $COIN$ распределения, в работе [67] предлагаются следующие цели (целевая функция) для $COIN$ оптимизации:

максимизация $COIN$ при $D = D_{ref}$;

минимизация интеграла I_1 от $COIN$ распределения в интервале $[0, D_{ref})$ (см. рис. 2.30);

минимизация интеграла I_3 от $COIN$ распределения в интервале $(c \cdot D_{ref}, \infty]$.

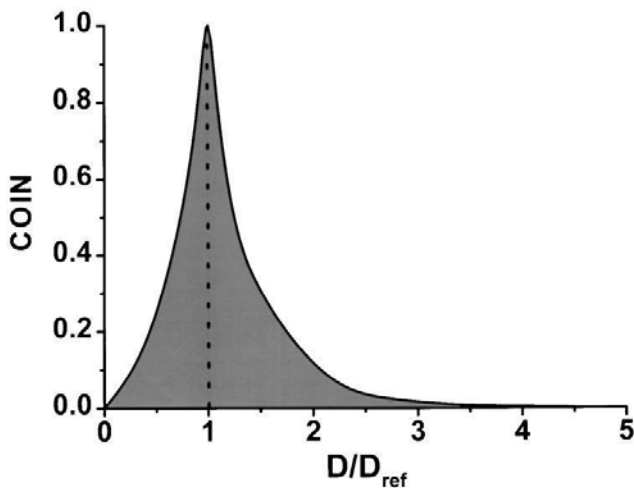


Рис. 2.29. Идеальное COIN распределение [67]

Коэффициент c представляет пропорцию от D_{ref} , которая клинически считается высокой дозой. В литературе ее предлагают брать равной $c = 1,5$. При наличии критических органов добавляется еще одна цель – минимизация интеграла I_{crit} от дифференциальной ГДО в интервале $[D_{crit}, \infty]$.

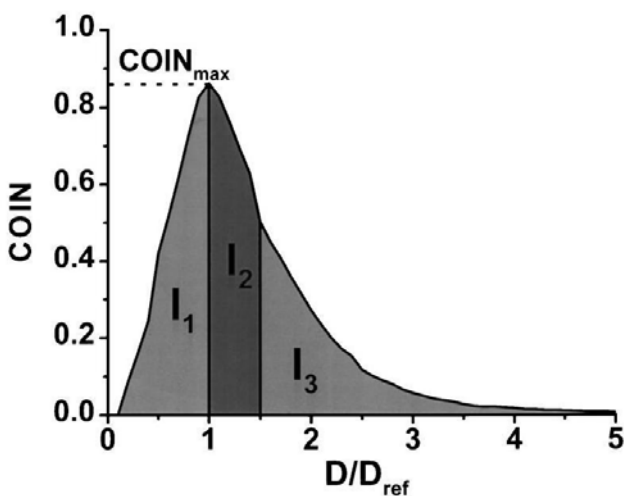


Рис.2.30. Определение COIN интегралов I_1, I_2, I_3 [67]

Описанная целевая функция была применена для многокритериальной 3М оптимизации облучения рака простаты и молочной железы с помощью генетического алгоритма. Получены очень обнадеживающие результаты, однако время расчета достаточно велико.

7.3. Алгоритмы оптимизации в брахитерапии

Алгоритмы, используемые для решения задач оптимизации в брахитерапии, во многих отношениях похожи на оптимизационные алгоритмы, применяемые в дистанционной ЛТ. Главное отличие между алгоритмами связано с тем, что в брахитерапии применяются сосредоточенные источники (точечные и линейные), находящиеся к тому же в облучаемом объеме, поэтому при приближении расчетных точек к источникам доза резко возрастает. Отсюда вытекает необходимость в разработке особых подходов к выбору множества расчетных точек, тем более, что для построения ГДО требуются значения доз не в одной тысяче точек. В то же время в брахитерапии применяются некоторые специфические подходы к оптимизации, использующие упрощенные формы дозовых функций для точечных и линейных источников. Рассмотрим некоторые из таких подходов, ориентируясь на работу [66].

7.3.1. Эвристические подходы

Эвристические подходы применяют технику прагматического поиска для конструирования решения оптимизационной проблемы. Методика поиска в каких-то случаях (если это приносит пользу) использует некоторые суррогаты вместо оптимизационных количественных значений. Оптимизационные пуристы могут утверждать, что эвристика не является истинным оптимизационным подходом, так как не направлена к определению истинного оптимума, а только дает удовлетворительное решение. Однако в условиях клиник удовлетворительное решение часто является неплохим выходом.

Для HDR брахитерапии наиболее широко используемым эвристическим подходом является “геометрическая оптимизация”, предложенная в работе [69]. Цель геометрической оптимизации заключает-

ся в создании однородного дозового распределения, и далее предполагается, что такое распределение образуется при равномерном пространственном распределении источников по облучаемому объему.

На первом шаге в оптимизационном процессе признается, что доза в области мишени вокруг источника обусловлена не только излучением этого источника, но и всех остальных источников (или тем же источником, но помещенным в другие позиции). Весовой коэффициент источника w_i в i -позиции (пропорциональный времени нахождения источника в конкретной локализации при одинаковой силе источников) считается обратно пропорциональным дозе, создаваемой в этом месте другими источниками. Поэтому те положения источников, в которых доза от других источников велика, получают короткое время пребывания в заданной позиции и наоборот. Математически получается, что

$$w_i = \left(\sum_{\substack{\text{все} \\ j \neq i}} D_{j \rightarrow i} \right)^{-1}, \quad (2.142)$$

где $D_{j \rightarrow i}$ — доза, создаваемая в i -позиции источником, находящимся в j -позиции.

Коммерческие программы планирования часто для ускорения расчетов аппроксимируют $D_{j \rightarrow i}$ законом обратных квадратов, т.е.

$$w_i = \left[\sum_{\substack{\text{все} \\ j \neq i}} (1/r_{j \rightarrow i})^2 \right]^{-1}. \quad (2.143)$$

При такой форме уравнения (2.143) для $D_{j \rightarrow i}$ в процессе геометрической оптимизации при расчете весов предполагается равное время нахождения источников в заданных позициях. Поэтому облучение с такими весами не отвечает условиям оптимизации. Эта проблему можно исправить с помощью итеративной процедуры, при которой весовые факторы, найденные для текущей итерации, используются для расчета в следующей, т.е.

$$\text{итерация}_{k+1} w_i = \left[\sum_{\substack{\text{все} \\ j \neq i}} \left(\text{итерация}_k w_i / r_{j \rightarrow i} \right)^2 \right]^{-1}. \quad (2.144)$$

Итерации продолжаются до тех пор, пока изменения весов позиций источников не окажутся меньше заданных значений. Геометрическая оптимизация имеет тенденцию к уменьшению весов имплантатов, находящихся на периферии. Итеративная процедура могла бы скорректировать этот недостаток. Кроме того, применяются различные неитерационные подходы для корректировки эффекта различия между весами, использованными для расчета выражения (2.144), и весами, которые использовались в приближении игнорирования позиций источников, заключенных внутри заданного радиуса вокруг расчетной точки.

Для позиций источников в середине объема соседние позиции вносят очень большой вклад в дозу, и тем самым понижают вес этих позиций. При итерационном процессе вторая итерация будет, как правило, понижать время пребывания источника для других срединных позиций, но иногда и увеличивать. Простое игнорирование соседних позиций источников при расчете выражения (2.144) производит такой же эффект, но без итераций. Такая методика, связанная с игнорированием соседних позиций источников, называется “объемной оптимизацией”. Когда оптимизируются несколько направлений перемещения источников, то в уравнение (2.144) включаются все позиции источников, и процесс называется “дистанционной оптимизацией”.

7.3.2. Точечная дозовая оптимизация

Метод геометрической оптимизации работает вне всякой связи с действительным дозовым распределением. Альтернативно в методе точечной дозовой оптимизации применяется простейший оптимизационный подход к действительным значениям дозы. В этом методе вводится оператор определения дозы, которая поглощается в выбранных точках (оптимизационных точках), и устанавливается ряд уравнений для расчета доз в этих точках:

$$D_a = \sum_i f_{i \rightarrow a} \cdot t_i, \quad (2.145)$$

где $f_{i \rightarrow a}$ — обозначает функцию, которая определяет дозу за единицу времени в точке оптимизации a , создаваемую источником, находящимся в i -позиции.

Неизвестным в этом уравнении является время пребывания источника в i -позиции. Для каждой точки оптимизации записывается свое уравнение. Все вместе они образуют систему уравнений. К сожалению, при решении системы возникают две проблемы. Первая проблема – это нефизические решения. Рассмотрим задачу с одинаковым числом точек оптимизации и временами пребывания источников в фиксированных позициях – определенная система уравнений.

Для очень простого случая, показанного на рис. 2.31, с 12 позициями источников, находящимися на расстоянии 1 см друг от друга, и 12 точками оптимизации, расположенными над источниками на высоте 3 см. Для упрощения задачи аппроксимируем источники как точечные с силой S_k , константой мощности дозы Λ и обратным расстоянием r . Пусть во всех точках оптимизации требуется создать одинаковые дозы. Система уравнений теперь будет следующая:

$$D_i = S_k L \sum_{j=1}^{12} \frac{t_j}{(j-i)^2 + (3 \text{ см})^2}, \quad (2.146)$$

где D_i – доза в i -точке, равная предписанной дозе.

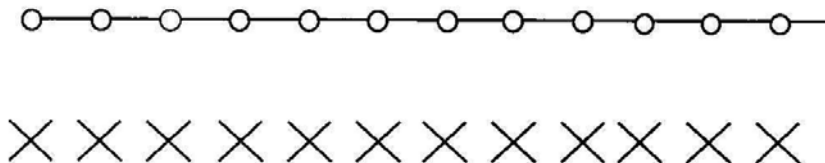


Рис. 2.31. Геометрия задачи с катетером, имеющим 12 позиций на расстоянии 1 см друг от друга ($\circ$), и 12-ю точками оптимизации ($\times$) [66]

Решая систему уравнений (1.146), получаем следующие относительные веса для источников: 1,00; 0,08; -0,18; 0,26; 0,50; -0,02; -0,02; 0,50; 0,26; -0,18; 0,08; 1,00. Таким образом, возникли отрицательные веса. Если их просто приравнять нулю, или увеличить все веса на модуль минимального отрицательного веса, то однородного дозового распределения не получится.

Метод решения этой проблемы был развит в работе [70]. Авторы предложили добавить в алгоритм ограничение на дисперсию между соседними временами (для соседних источников). С этим контролем на дисперсию оптимизационное уравнение принимает вид:

$$\chi^2 = \sum_{\substack{\text{все} \\ \text{точки } a}} \left[\sum_i (D_a - f_{i \rightarrow a} \cdot t_i)^2 \right] + w_i \times \sum_{\substack{\text{все времена} \\ i < n \text{ вдоль катетера}}} (t_i - t_{i+1})^2, \quad (2.147)$$

где w_i – фактор важности для минимизации различия между соседними временами. Первый член нацелен на минимизацию разности между желаемыми дозами в точках оптимизации и рассчитанными дозами. Оптимизационный процесс теперь заключается в минимизации хи-квадрат χ^2 .

Наилучшая корреляция между желаемыми и рассчитанными дозами наблюдается при наименьшем значении w_i , которое в то же время устраняет отрицательные времена. Максимальное значение w_i не лимитируется, однако опыт показывает, что увеличение w_i выше 0,8 уже мало влияет на дозовое распределение. После добавления члена, контролирующего градиент времени пребывания источников в заданных положениях с множителем $w_i = 0,01$, были получены следующие веса источников для задачи, показанной на рис. 2.31: 1,00; 0,31; 0,04; 0,10; 0,37; 0,22; 0,37; 0,10; 0,04; 0,31; 1,00.

Однородность дозового распределения с этими весами несколько ухудшилась по сравнению с вариантом, допускающим отрицательные веса. Так в первом случае (с отрицательными весами) расхождения между желаемыми и рассчитанными дозами было в пределах ± 1 % за исключением точек на концах, где расхождение увеличилось до -4 %. Во втором случае расхождение на концах немного уменьшилось (до -3 %), однако в других точках различие увеличилось (от -1 до $+3$ %).

В рассмотренном примере число точек оптимизации равнялось числу позиций источников. Но бывают и другие варианты, когда число точек оптимизации меньше, чем число позиций. Тогда система уравнений, вытекающая из минимизации χ^2 , становится недоопределенной. В обратном варианте она становится переопределенной. В этих случаях единственное решение отсутствует. Тем не менее метод хи-квадрат минимизации дает наилучшее приближение к решению. Полезным критерием для выбора наилучшего решения является контроль общего времени облучения. Выбор решения, которое минимизирует сумму всех времен, является приемлемым вариантом. В то время как решение, минимизирующее сумму квад-

ратов времен, имеет тенденцию приводить к более однородному дозовому распределению.

Результат оптимизации всегда требует анализа. Алгоритмы, конечно, всегда выполняют то, на что они настроены. Но инструкции могут не точно соответствовать намерениям. Для примера рассмотрим задачу с тремя позициями источников и одной точкой оптимизации, изображенной на рис. 2.32. Метод точечной оптимизации с простым заданием дозы в одной точке может привести к результату, когда после оптимизации останется только один источник. В то время как намерение было использовать три источника, чтобы покрыть больший объем. Добавление в этом случае градиентного члена или еще одной точки оптимизации решит проблему в нужном варианте.

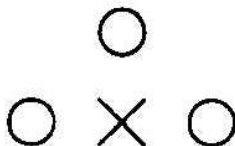


Рис. 2.32. Геометрия задачи Ван дер Ларса с тремя позициями источников (○) и одной точкой оптимизации (×) [66]

Другой причиной для тщательного анализа результатов оптимизации является то, что оптимизационные задачи не всегда имеют решение. Так линейная задача, показанная на рис. 2.31 не имеет решения, приводящего к предписанной дозе во всех точках. В зависимости от специфики, решение может быть близко к желаемому, а может и нет. Особенно сложно бывает с недоопределенными задачами. В этом случае вероятность получения желаемого решения сильно уменьшается.

В современной брахитерапии проявляется тенденция задавать точки на поверхности объема мишени, а не в нескольких точках. Программа часто аппроксимирует поверхность в виде множества близко расположенных точек. Контролирование дозы внутри объема добавляет еще точки. Такое распространение точек оптимизации (а следовательно и уравнений) очень повышает требования к ресурсам

компьютеров. Прямой алгебраический подход к подобным задачам становится проблематичным.

7.3.3. Полиномиальная оптимизация

Типичная внутритканевая имплантация включает примерно 25 катетеров, каждый катетер имеет 15 фиксированных позиций для источников, в результате получаем 375 позиций источников. Число точек оптимизации должно соответствовать, как объяснялось выше, числу позиций источников. Таким образом, система должна иметь 375 уравнений, каждое с большим количеством неизвестных. Такая задача требует достаточно длинного расчетного времени.

Ван дер Ларсе в работе [71] предложил, чтобы при использовании градиентного весового фактора времени нахождения источников в катетере аппроксимировать с помощью полинома. Преимущество подгонки времени пребывания вдоль катетера с помощью полинома заключается в уменьшении числа неизвестных. Если число фиксированных положений источников в катетере равно n , порядок полинома равен $p = 2\sqrt{n} - 1$. При использовании полиномиальной аппроксимации время нахождения источника в i -позиции вдоль катетера на расстоянии x_i от его начала определяется по формуле:

$$t_i(x_i) = \sum_{j=1}^p a_j \cdot x_i^j. \quad (2.148)$$

При оптимизации выражение (2.148) подставляется в (2.147), производные хи-квадрат приравняются нулю и получается система уравнений

$$\frac{\partial \chi^2}{\partial a_j} = 0, \quad j = 1, \dots, p \quad (2.149)$$

для определения оптимального подгоночного полинома.

Полиномиальная оптимизация при объемной имплантации используется в планирующей системе Nucletron BV в сочетании с геометрической оптимизацией для определения первого приближения для времен нахождения источников.

7.3.4. Стохастические подходы

Стохастические алгоритмы для поиска оптимальных решений в брахитерапии стартуют с возможного решения проблемы, но не обязательно близкого к оптимальному. Для этого решения рассчитывается целевая функция (или функция пригодности). Затем делаются изменения в решении и снова рассчитывается целевая функция для нового решения. Затем формируется новое решение, вид которого зависит от того, как изменилось значение целевой функции (улучшилось или ухудшилось) на предыдущем шаге.

Методика поиска образца отличается в разных стохастических алгоритмах, но все имеют элемент случайности. Поэтому программа при каждом прогоне может приходить к разным решениям. Еще один недостаток связан со значительно большим временем расчета, чем в случае использования детерминистских методов, так как в процессе поиска подавляющее большинство решений отбрасывается. Достоинство стохастических методов заключается в том, что они дают решение в глобальном минимуме целевой функции. Основными стохастическими методами являются метод моделирования отжига и генетический метод. Так как они были достаточно подробно рассмотрены в разделе 6 настоящей главы, то здесь мы ограничимся кратким изложением.

В оптимизации *HDR* брахитерапии из стохастических методов в настоящее время в коммерческих системах применяется только метод моделирования отжига [72,73]. При оптимизации постоянной имплантации применяются и другие методы, в частности, генетический метод. Хороший обзор большинства оптимизационных методов брахитерапии дается в работе [63].

В методе стимулированного отжига при поиске оптимального решения проводятся существенные случайные изменения в значениях времен нахождения источников в заданных позициях. Однако эти изменения не являются истинно случайными. Первоначально изменения могут быть большими, но с каждой итерацией величина изменений уменьшается. Если после изменения целевая функция улучшается, то следующее изменение делается в том же направлении. В обратном случае, делается новое случайное изменение. Процесс может привести к локальному минимуму. Чтобы избежать такой ловушки, программа изредка проводит большое изменение. Если новая область решений после нескольких

пробных шагов не кажется перспективной, то программа возвращает процесс поиска к старому месту (откуда произошел скачок).

7.3.5. Ручная реоптимизация

Оптимизационные программы чаще всего удовлетворяют заданным критериям, но иногда не добиваются успеха в конструировании дозового распределения, которое хотел получить планировщик. В такой ситуации может помочь ручная реоптимизация. В каждой коммерческой системе планирования HDR брахитерапии имеется программное средство для подгонки изодозовых поверхностей. С помощью этого инструмента планировщик захватывает курсором изодозовую кривую на конкретном срезе изображения и передвигает ее в нужном направлении. Программа в ответ пересчитывает времена пребывания источников в заданных позициях. При этом можно выбрать, изменять ли время для одного источника (локально) или пересчитать все времена (глобально), или какой-либо промежуточный вариант. Рис. 2.33 демонстрирует пример ручной оптимизации.

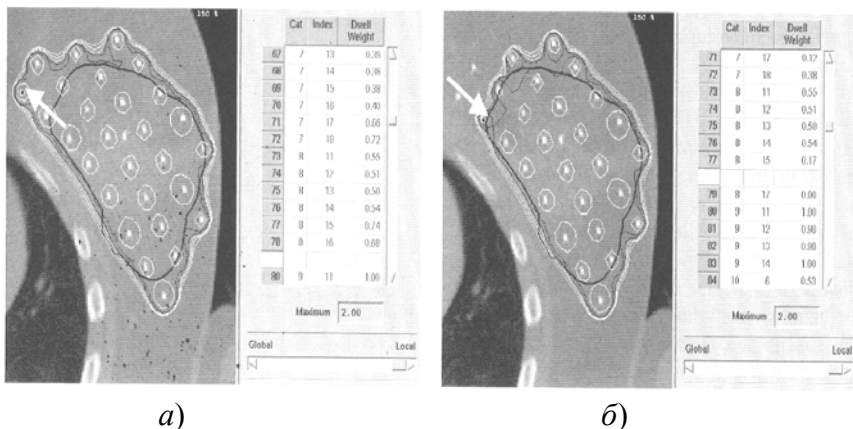


Рис. 2.33. Пример ручной оптимизации: *а* – изодозовое распределение перед корректировкой; *б* – изодозовое распределение после корректировки. Стрелка показывает 100 %-ную изодозовую кривую до и после корректировки [66]

На рис. 2.33,а показано изодозовое распределение перед корректировкой, когда 100-процентная изодоза выходит за пределы объема мишени. Рис. 2.33,б показывает результат передвижения 100-

процентной изодозовой кривой в мишень. В данном примере уровень изменения был задан “локально”, но это изменение отразилось на дозовых распределениях на других срезах. Поэтому ручная реоптимизация должна выполняться итеративно, изменяя дозовое распределение последовательно в серии срезов и возвращаясь назад для корректировки первого изменения, пока изменения не станут незначительными.

Ручную реоптимизацию следует проводить с осторожностью и, главным образом, в области высоких изодоз.

Контрольные вопросы

1. Какая цель ставится при оптимизации ЛТ?
2. Какими средствами и приемами располагают медицинские физики при поиске и реализации оптимальных планов облучения?
3. Что такое физическая целевая функция?
4. Назовите и охарактеризуйте основные классы ФЦФ.
5. Какие недостатки имеют ФЦФ?
6. Что такое решение Парето?
7. Охарактеризуйте ограничения типа доза-объем.
8. В какой математической форме выражаются дозовые ограничения?
9. Чем отличаются мягкие дозовые ограничения от жестких ограничений?
10. Дайте определение понятий *TCP* и *NTCP*.
11. Чем привлекательны биологические целевые функции?
12. Какие недостатки имеет использование БЦФ?
13. На какой особенности в зависимости реакции опухолевых клеток от дозы облучения основаны модели *TCP*?
14. Какой радиобиологический смысл имеют первый и второй члены в линейно-квадратичной модели?
15. В какой математической форме выражается фундаментальная модель *TCP*?
16. Как производится усреднение фундаментальной модели *TCP* по популяции?
17. Опишите эмпирические модели *NTCP*.
18. Сформулируйте степенной закон для определения D_{50} при облучении части объема органа.
19. Что такое “архитектура” органа?

20. Опишите фундаментальную модель для органов с параллельной архитектурой.

21. Как проводится усреднение *NTCP* по популяции?

22. Какие существуют методы сжатия гистограммы доза-объем для негомогенного дозового распределения?

23. Как проводится обобщение фундаментальной модели *NTCP* на негомогенное дозовое распределение?

24. Дайте определение *EUD* и напишите формулу для ее расчета.

25. Как проводится обобщение *EUD* на негомогенное дозовое распределение?

26. Как проводится обобщение *EUD* на негомогенное распределение клоновых ячеек?

27. Какие дополнительные эффекты учитываются в концепции *EUD*?

28. При каких дополнительных предположениях проводится определение адекватной дозы в модели Л. Клеппера?

29. Приведите примеры БЦФ на базе *TCP* и *NTCP*.

30. Как вводится БЦФ на базе *EUD*?

31. Дайте пример физико-биологической оптимизации.

32. Какое различие обычно наблюдается между дозиметрическими планами, полученными с использованием БЦФ и полученными на основе ФЦФ?

33. Какие проблемы требуется решить, прежде чем начнется активное внедрение БЦФ в клиническую практику?

34. Почему рекомендуется при использовании БЦФ переходить на изоэффективные величины?

35. Какие достоинства и недостатки имеет метод градиента при решении задач оптимизации?

36. Опишите метод Ньютона как вариант метода градиента.

37. Какие особенности имеет метод “моделирования отжига”?

38. Опишите основные шаги в алгоритме генетического метода.

39. Какие операции применяются при поиске решения генетическим методом?

40. Как можно избежать отрицательных весов при использовании для оптимизации метода матричной инверсии?

41. Какие особенности имеет метод моделирования молекулярной динамики применительно к оптимизации ЛТ?

42. Какие особенности имеет оптимизация в брахитерапии?

43. Чем принципиально отличаются дозовые распределения в брахитерапии от таковых в дистанционной ЛТ?

44. Приведите примеры линейных целевых функций оптимизации в брахитерапии.

45. Приведите примеры квадратичных целевых функций оптимизации в брахитерапии.

46. Что такое *COIN* распределение и в чем его достоинства?

47. Как формулируется задача оптимизации на базе *COIN* распределения?

48. В чем особенность геометрической оптимизации?

49. Как аппроксимируются пространственные распределения дозы в методе геометрической оптимизации?

50. Как формулируется задача в точечной дозовой оптимизации?

51. Как можно бороться с проблемой отрицательных весов в методе точечной дозовой оптимизации?

52. Когда в методе точечной дозовой оптимизации применяется минимизация суммы всех времен или суммы квадратов всех времен?

53. В чем смысл полиномиальной оптимизации?

54. Какие особенности имеют стохастические методы оптимизации?

55. Зачем и как применяется ручная реоптимизация?

Список литературы

1. C.M. Newton, "What next in radiation radiotherapy? Computers in radiotherapy," (Proc. 3rd Int. Conf. on computers in radiotherapy (Glasgow, 1970)), Br. J. Radiol., Special Report, v. 5, p. 83 – 89, 1970.

2. S. Webb, "The physics of conformal radiotherapy. Advances in thechnology," Institute of Physics Publishing, (Bristol and Philadelphia, 1997).

3. A. Brahme, "Inverse radiation therapy planning: principle and possibilities." *In: The use of computers in radiation therapy: Proc. 11th Conf. ed. A.R. Hounsell* (Manchester, ICCR, 1994), p. 6 –7.

4. A. Brahme, J.E. Roos, I. Lax, "Solution of an integral equation encountered in rotation therapy," Phys. Med. Biol., v. 27, p. 1221–1229, 1982.

5. A.M. Cormack, E. Quinto, "On a problem in radiotherapy: questions on non-negativity," *Int. J. Imaging. Syst. Technol.*, v. 1, p. 120 – 124, 1989.
6. N.H. Barth, "An inverse problem in radiation therapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 18, p. 425 – 431, 1990.
7. Клеппер Л.Я. Применение методов линейного программирования и ЭВМ для выбора оптимальных условий облучения в дистанционной лучевой терапии злокачественных опухолей. М.: ЦЭМИ АН СССР, 1965.
8. Крянев А.В., Климанов В.А. Постановка задачи оптимизации планирования радиационной терапии.// *Мед. Физика*, 2000, № 7, С. 34 – 43.
9. M. Iori, "Methods for physical and radiobiological optimization in radiotherapy with intensity modulation," *Physica medica*, v.XVII, supplemental 2, p. 55 – 73, 2001.
10. G.G. Steel, "The radiobiology of tumours," *In: Basic Clinical Radiobiology for radiation oncologist*, ed. G.G. Steel, p. 108 – 119, (London:Arnold, 1993).
11. S. Webb, A.E. Nahum, "A model for calculating tumor control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density," *Phys. Med. Biol.*, v. 38, p. 653 – 666, 1993.
12. AAPM Report No. 43, "Quality assessment and improvement of dose-response models: some effects of study weaknesses on study findings. "c'est magnifique?" A report of Task Group 1 of the AAPM Biological Effect Committee, *Med. Phys. Pub.* (Madison, 1993).
13. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1986.
14. J.T. Lyman, "Complication probability as assessed from dose volume histograms," *Rad. Res.*, v. 104, p. S-13 – S-19, 1985.
15. G.J. Kutcher, C. Burman, "Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 16, p. 1623 – 1630 (1989).
16. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма.// *Мед. физика.*, 2002, № 1 (13), С. 23 – 39.

17. V.A. Klimanov, "Optimization of radiation therapy," *In: Nuclear physics methods and accelerators in biology and medicine. International summer student school*, p. 41 – 65 (Dubna, June 27 – July 11, 2001).
18. E.D. Yorke et al., "Probability of radiation induced complication in normal tissues with parallel architecture under conditions of uniform whole or partial organ irradiation," *Radiother. Oncol.*, v. 26, p. 226 – 237, 1993.
19. G.J. Kutcher et al., "Histogram reduction methods for calculating complication probabilities for 3-D treatment planning evaluation," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 21, p. 137 – 146, 1991.
20. A. Niemierko, M. Gotein, "Calculation of complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissue with critical element architecture," *Radiother. Oncol.*, v. 20, p. 166 – 176, 1991.
21. A. Jackson, G.J. Kutcher, E.D. Yorke, "Probability of radiation induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation," *Med. Phys.*, v. 20, p. 1375 – 1376, 1993.
22. A. Niemirko, "Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose," *Med. Phys.*, v. 24 (1), p. 103 – 110, 1997.
23. H.D. Thames, J.H. Hendry, *Fractionation in Radiotherapy* (Taylor & Francis Ltd., London, 1987).
24. A. Brahme, "Which parameters of the dose distribution are best related to the radiation response of tumors and normal tissue," *In: IAEA, "Radiation dose in radiotherapy from prescription to delivery," Proceedings of the Interregional Seminar for Europe, the Middle East and Africa Organized by IAEA*, (Leuven, 1994).
25. M. Gotein, A. Niemierko, P. Okunieff, "The probability of controlling an inhomogeneously irradiated tumor: A stratagem for improving tumor control through partial tumor boosting," *Br. J. Radiol.*, 1997.
26. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Математические модели для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в органах и тканях организма при планировании лучевой терапии.// *Мед. физика*, 2001, №10, С.30 – 41.
27. Кеирим-Маркус И.Б. Эквидозиметрия. М.: Атомиздат, 1980.
28. S. Webb et al. "A proof that uniform dose gives the greatest TCP for fixed integral dose in planning target volume," *Phys. Med. Biol.*, v. 39, p. 2091 – 2098, 1994.

29. P. Kälman, A.K. Agren, A. Brahme, "Tumor and normal tissue responses to fractionated non uniform dose delivery," *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, v. 62, p. 249 – 262, 1992.
30. A. Gustafsson, B.K. Lind, A. Brahme, "A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy," *Med. Phys.*, v. 21 (3), p. 343 – 356, 1994.
31. R. Mohan, C.C. Ling, "When becometh less more?" *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 33, p. 235– 237, 1995.
32. R. Mohan et al., "Clinically relevant optimization of 3D conformal treatments," *Med. Phys.*, v. 19, p. 933 – 934, 1992.
33. A. Kryanev, V. Klimanov, S. Klimanov et al., "Profiles Beams Optimization Problems for Remote Radiation Therapy as Multicriterion Problem," *In: Proceedings of World Congress 2000 on Medical Physics and Biomedical Engineering*, 2000.
34. A. Niemierko, "A generalized concept of Equivalent Uniform Dose (EUD) (Abstract)," *Med. Phys.*, v. 26 (6), p. 1100, 1999.
35. Q. Wu, R. Mohan, A. Niemierko, "IMRT optimization based on the generalized Equivalent Uniform Dose (EUD)," *In: Proceedings of World Congress 2000 on Medical Physics and Biomedical Engineering*, MO-G313-05, 2000.
36. V. Moiseenko, J. Battista, J. Van Dyk, "Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 46, p. 983 – 993, 2000.
37. B. Emami et al., "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 21, p. 109 – 122, 1991.
38. C. Burman et al., "Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 21, p. 123 – 135, 1991.
39. M. Zaider, H.I. Amols, "Practical considerations using calculated healthy-tissue complication probabilities for treatment-plan optimization," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 44, p. 439 – 447, 1999.
40. L. Cozzi, F.M. Buffa, A. Fogliata, "Comparative analysis of dose volume histogram reduction algorithms for normal tissue complication probability calculations," *Acta. Oncol.*, v. 39, p. 165 – 171, 2000.
41. P. Stavrev et al., "Inverse treatment planning by physically constrained minimization of a biological objective function," *Med. Phys.*, v. 30 (11), p. 2948 – 2958, 2003.

42. P.V. Stavrev, "Radiobiological optimization of treatment taking tumor mobility into account," Ph.D. thesis, Waikato, 1997.
43. Y. Wang et al., *Radiotherapy & Oncology*, v. 37, p. 140 – 152, 1995.
44. R.D. Stewart, X.A. Li, "BGRT: Biologically guided radiation therapy – The future is fast approaching!" *Med. Phys.*, v. 34 (10), p. 3739 – 3751, 2007.
45. J.F. Fowler, R. Chappell, M. Ritter, "Is alfa/beta for prostate tumors really low?" *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 50, p. 1021 – 1031, 2001.
46. J. Z. Wang, M. Guerrero, X.A. Li, "How low is alfa/beta ratio for prostate cancer?" *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 55, p. 194 – 203, 2003.
47. Q. Wu, R. Mohan, "Algorithm and functionally of an intensity modulated radiotherapy optimization system," *Med. Phys.*, v. 27 (4), p. 701 – 711, 2000.
48. N.H. Barth, "Inverse problem in radiation therapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 18, p. 425 – 431, 1990.
49. A. Brahme, "Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques," *Radiother. Oncol.*, v. 12, p. 129 – 140, 1988.
50. A. Djordjevich et al., "Optimal design of radiation compensator," *Med. Phys.*, v. 17, p. 397 – 404, 1990.
51. S. Webb, "Optimization of conformal radiotherapy dose distribution by simulated annealing," *Phys. Med. Biol.*, v. 34, p. 1349 – 1370, 1989.
52. C. Scholz, S. Nill, U. Oelfke, "Comparison of IMRT optimization based on a pencil beam and a superposition algorithm," *Med. Phys.*, v. 30, p. 1909 – 1913, 2003.
53. S.P. Goldman, J.Z. Chen, J.J. Battista, "Feasibility of fast inverse dose optimization algorithm for IMRT via matrix inversion without negative beamlet intensities," *Med. Phys.*, v. 32, p. 3007 – 3016, 2005.
54. C. Cotrutz, L. Xing, "Segment-based dose optimization using a genetic algorithm," *Phys. Med. Biol.*, v. 48, p. 2987 – 2998, 2003.
55. J. Lof, B.K. Lind, A. Brahme, "An adaptive control algorithm for optimization of intensity modulated radiotherapy considering uncertainties in beam profiles, patient set-up and internal organ motion," *Phys. Med. Biol.*, v. 43, p. 1605– 1628, 1998.

56. Q. Hou, Y. Wang, "Molecular Dynamics Used in Radiation Therapy," *Physical Review Letters*, v. 87 (16), p. 168101-1 – 168101-4, 2001.
57. X.Zhang et al., "Speed and convergence properties of gradient algorithms for optimization of IMRT," *Med. Phys.*, v. 31 (5), p. 1141 – 1152, 2004.
58. A. Boyer "Intensity-modulated radiation therapy," In: *"Treatment planning radiation oncology. Second edition," ed. F.M. Khan*, p. 142 – 165, (Lippencott Williams & Wilkins, 2007).
59. X. Wu, Y. Zhu, "A Beam Weight Determination Method based on Genetic Algorithms for 3-D Radiotherapy Planning," In: *Proceedings of World Congress 2000 on Medical Physics and Biomedical Engineering*, WE-CXH-68, 2000.
60. S.P. Goldman, J.Z Chen, J.J. Battista, "Feasible of fast inverse dose optimization algorithm for IMRT via matrix inversion without negative beamlet intensities," *Med. Phys.*, v. 32 (9), p. 3007 – 3016, 2005.
61. Q. Hou et al., "An optimization algorithm for intensity modulated radiotherapy – The simulated dynamics with dose-volume constraints," *Med. Phys.*, v. 30 (1), p. 61 – 68, 2003.
62. W.C. Swope et al., "A computer simulation method for calculation of equilibrium constants for formation of physical clusters of molecules: application to small water clusters," *J. Chem. Phys.*, v. 76, p. 637 – 649, 1982.
63. G. Ezzell, "Optimization in Brachytherapy," In: *"Brachytherapy physics," 2nd ed., B.R. Thomadsen, M.J. Rivard, W. Butler, eds.,*Madison, WI: Medical physics Publishing, 2005.
64. G Ezzell, R.W. Luthman, " Clinical implementation of dwell time optimization technique," In: *"Brachytherapy physics," 1st ed., B.R. Thomadsen, M.J. Rivard, W. Butler, eds.,*Madison, WI: Medical physics Publishing, 2005.
65. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными препаратами и аппликаторами. М.: Энергоатомиздат, 1983.
66. B.R. Thomadsen, "High dose-rate brachytherapy," In: *"Treatment planning radiation oncology. Second edition," ed. F.M. Khan*, p. 240 – 257, (Lippencott Williams & Wilkins, 2007).
67. M. Lahanas, D. Baltas, N. Zamboglou, "Anatomy-based three-dimensional dose optimization in brachytherapy using multiobjective genetic algorithms," *Med. Phys.*, v. 26 (9), p. 1904 – 1918, 1999.

68. D. Baltas et al., "A conformal index (COIN) to evaluate implant quality," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 40, p. 512 – 524, 1998.
69. G.K. Edmundson, "Geometry based +optimization for stepping source implants," In: "Brachytherapy HDR and LDR," eds.:A.A. Martinez, C.G. Orton, R.F. Mould, p. 184 – 192, Nucletron Corporation, 1990.
70. R. van der Laarse et al., "Treatment planning and optimization," In: *"Textbook and high dose rate brachytherapy," ed. S. Nag*, Armonk, New York: Futura Publishing, 1994.
71. R. van der Laarse et al., "Optimization of HDR brachytherapy dose distribution," *ACT Selectron User's Newsl*, v. 5 (2), p. 94 – 101, 1991.
72. R.S. Sloboda, "Optimization of brachytherapy dose distributions by simulated annealing," *Med. Phys.*, v. 19 (4), p. 955 – 964, 1992.
73. E. Lessard, J. Pouliot, "Inverse planning anatomy based dose optimization for HDR-brachytherapy of the prostate using fast simulated annealing algorithm and dedicated objective function," *Med. Phys.*, v. 28, p. 773 – 780, 2001.

Климанов Владимир Александрович

Дозиметрическое планирование лучевой терапии

Часть 3. Лучевая терапия пучками с модулированной интенсивностью. Оптимизация облучения

Учебное пособие

Редактор Н.В. Шумакова

Подписано в печать 27.10.2008. Формат 60х84 1/16
Печ. л. 11,0. Уч.-изд. л. 11,0. Тираж 150 экз.
Изд. № 1/15. Заказ №

*Московский инженерно-физический институт
(государственный университет).
115409, Москва, Каширское ш., 31*

*Типография издательства «Тровант».
г. Троицк Московской области*