

Биологическая оптимизация распределения дозы для снижения лучевой нагрузки на пациента при облучении в гипофракционированном режиме

Аннотация

Представлены результаты инверсного дозиметрического планирования для модулированной по интенсивности излучения фотонной лучевой терапии, полученные с использованием физических и биологических весовых функций оптимизации распределения дозы. Планы облучения с использованием биологических функций оптимизации показали преимущества перед физическими функциями по достижению цели лучевой терапии, а также меньшей лучевой нагрузки и меньшего времени расчета распределения дозы.

Введение

Планирование распределения дозы в объемах опухоли и критических органов для лучевой терапии с модуляцией интенсивности (VMAT и IMRT) основано на инверсной дозиметрической оптимизации. Управление алгоритмом оптимизации происходит с использованием физических и биологических весовых функций, которые задают ограничения системе планирования в соответствии с требованиями предписания лучевой терапии (ЛТ) [1], [2].

Влияние физических или, как их еще называют, доз-объемных весовых функций на результат дозиметрического планирования в настоящее время хорошо изучено и понятно. Однако при оценке дозиметрических планов облучения пациентов, основанной на доз-объемных ограничениях, есть существенный недостаток: дозиметрические планы одинаково оцениваются, пока они удовлетворяют одинаковым доз-объемным ограничениям, несмотря на то что эти планы могут привести к различным биологическим последствиям [1]-[3].

Биологические весовые функции оптимизации, в свою очередь, показывают биологический эффект в зависимости от величины полученной дозы и основаны на концепции равномерной однородной дозы (equivalent uniform dose, EUD). Их использование может иметь некоторые преимущества перед доз-объемными функциями, позволяя более эффективно управлять доз-объемными ограничениями, что может привести к наиболее благоприятному общему результату лечения, а не только удовлетворять применяемым ограничениям [1]-[4].

При выборе оптимального плана с одинаковым уровнем дозы в мишени важным является учет количества мониторных

единиц (ME), т. е. дозы, которую должен сгенерировать ускоритель. Минимизация требуемого количества ME повышает коэффициент полезного действия системы.

В рамках данной работы было проведено исследование влияния различных комбинаций физических и биологических весовых функций на время расчета и результат распределения дозы на примере рака предстательной железы при облучении в режиме крупнодозового гипофракционирования с суммарной дозой 36,25 Гр, доставляемой за 5 фракций (7,25 Гр/фракция).

Материалы и методы

Используемые томографические данные пациента были получены на компьютерном томографе «Toshiba Aquilion LB» при толщине среза 2 мм. При оконтуривании были выделены: клинический объем опухоли (CTV) и объем планируемого облучения (PTV), который имел отступы 5 мм от CTV в направлениях справа, слева и в направлении мочевого пузыря, а также отступ 2 мм в направлении стенки прямой кишки; критические органы, такие как мочевой пузырь с дополнительным контуром нижней стенки, прилегающей к предстательной железе, прямая кишка с дополнительным контуром передней стенки, прилегающей к предстательной железе.

Дозиметрическое планирование выполняли в системе дозиметрического планирования «Мопас» (версия 5.11, компания «Elekta AB», Швеция) для объема предстательной железы в режиме крупнодозового гипофракционирования с суммарной дозой 36,25 Гр, доставляемой за 5 фракций (7,25 Гр/фракция). Все планы облучения имели следующие общие характеристики: энергия фотонов – 10 МВ, две взаимобратные час-

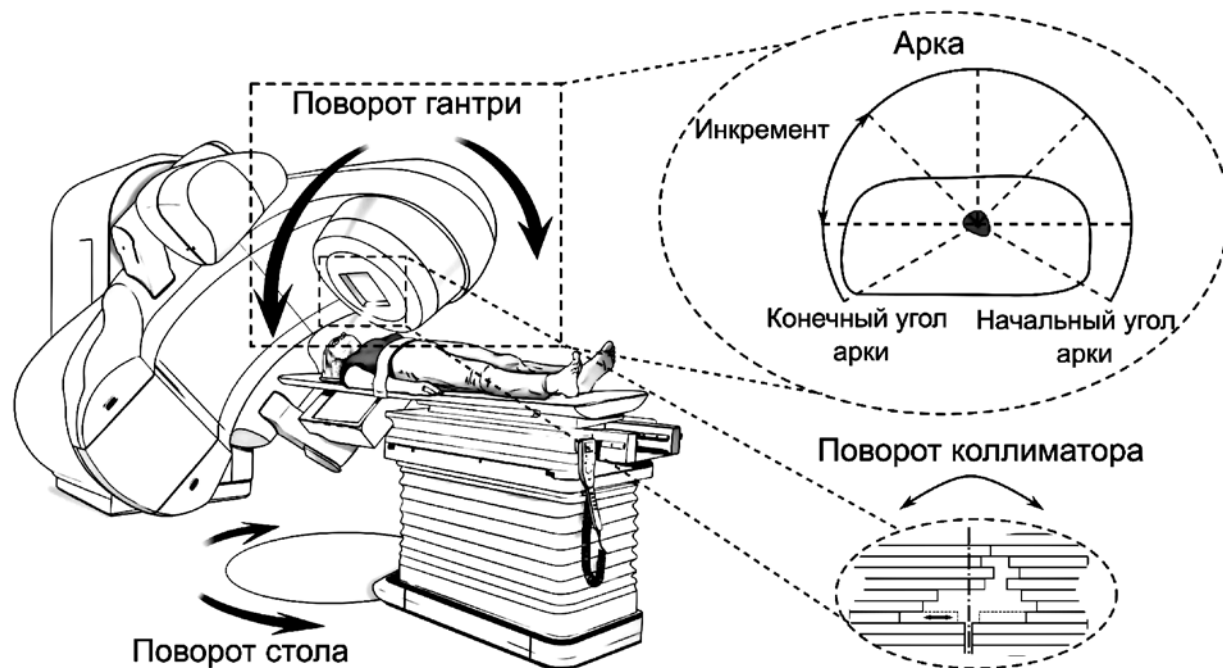


Рис. 1. Схематическое представление геометрических параметров плана облучения на терапевтическом аппарате

тичные арки длиной 300° (1-я полуарка – от 210 до 150° по часовой стрелке; 2-я полуарка – от 150 до 210° против часовой стрелки), угол коллиматора первой арки 315°, второй арки – 45°, угол стола – 0°, инкремент – 25° (см. рис. 1), размер расчетной сетки – 2 мм. Неопределенность на весь расчет составляла 0,8 %, расчет дозы проводился в среде при помощи алгоритма Монте-Карло для фотонных пучков и минимальной ширины сегмента 8 мм и ширины бимлета 2 мм. При сегментации применялось среднее сглаживание флюенса.

В системе дозиметрического планирования «Мопасо» версии 5.11 определены семь физических весовых функций, описание основных из которых приведено ниже.

1. Функция «Target Penalty» задает нижнюю границу распределения дозы в контуре и используется для мишени. Параметром данной функции является минимальная доля объема. При помощи данной весовой функции устанавливается целевое минимальное значение дозы, которая должна быть доставлена до доли объема не менее заданной. Например, для контура CTV разумно задавать требование доставки не менее 98 % предписанной дозы к 98 % объема контура.

2. Функция «Maximum Dose» задает «жесткое» ограничение на максимальную дозу в контуре и может использоваться как для мишени, так и для здоровых органов и тканей.

3. Функция «Quadratic Overdose» (QO) задает «мягкое» ограничение на максимальную дозу в контуре и используется как для мишени, так и для критических органов для ограничения высоких значений дозы в контуре. Параметром данной функции является максимальная доза. Для получившегося в результате расчета распределения дозы в контуре для каждого воксела рассчитывается превышение дозы над заданным максимальным значением.

К функциям биологической оптимизации дозового распределения в системе дозиметрического планирования «Мопасо» относятся следующие функции.

1. Функция «Target EUD» служит для получения заданного распределения дозы в контурах мишеней. Данная функция отражает концепцию EUD, которой можно заменить фактическое неоднородное дозовое распределение в мишени, приводящее к гибели такого же количества опухолевых клеток. Значение функции задается в грэях, а параметром функции является клеточная чувствительность, измеряемая от 0 до 1 Гр⁻¹. В системе дозиметрического планирования «Мопасо» значение EUD рассчитывается следующим образом:

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

где α – средняя чувствительность клеток (параметр функции); V – суммарный объем контура; $D(x)$ – поглощенная доза в вокселе контура. Интегрирование идет по всем вокселям контура. Уравнение (1) представляет собой упрощение линейно-квадратичной модели, так как учитывается только линейная составляющая экспоненциального закона, описывающего гибель

клеток. Если полученное распределение поглощенной дозы в контуре однородно, то значение EUD близко к величине средней дозы в контуре. Если в контуре присутствуют «холодные пятна», то значение EUD стремится к значению минимальной дозы в контуре. Степень нелинейности влияния холодных пятен задается параметром клеточной чувствительности. Чем больше значение этого параметра, тем сильнее холодные пятна снижают значение EUD в контуре и тем сильнее система стремится их убрать при расчете.

2. Функция «Serial» служит для ограничения дозы в контурах критических органах в предположении того, что архитектура органа является последовательной. Для последовательной архитектуры критическим является поражение любого из элементов, поэтому для нее ограничением является значение максимальной дозы.

В системе дозиметрического планирования функция «Serial» задает значение эквивалентной равномерной дозы в критическом органе, а параметром является коэффициент «степень экспоненты», меняющийся от $k = 1$ до $k = 12 \dots 16$ (на практике). Значение EUD для критических органов рассчитывается по модели Ниемирко

$$EUD = \left\{ \frac{1}{V} \int [D(x)]^k d^3x \right\}^{\frac{1}{k}}. \quad (2)$$

При $k > 1$ даже небольшие объемы контура, имеющие высокое значение поглощенной дозы, приводят к росту значения EUD. Руководство по работе с дозиметрической системой «Мопасо» рекомендует использовать для формулы (2) соотношение $k = 0,15D_{50}$, где D_{50} – доза, приводящая к значению NTCP, равному 50 % [1]-[3].

Набор весовых функций для всех вариантов планов приведен в табл. 1.

Результаты

Результаты выходных параметров всех планов при проведении SBRT предстательной железы в режиме гиподифракционирования, полученные по результатам расчета для различных наборов функций оптимизации при постоянной геометрии облучения, приведены в табл. 2.

По результатам, приведенным в табл. 2, можно сделать вывод, что использование комбинации физических и радиобиологических функций позволяет существенно сократить время расчета, снизить количество МЕ, т. е. лучевую нагрузку. С точки зрения времени доставки дозы и количества мониторинговых единиц, оптимальными являются планы № 3 и 7.

Для анализа результатов планирования были рассмотрены полученные дифференциальные и кумулятивные гистограммы дозы-объема (ГДО), по которым были рассчитаны параметры покрытия мишеней и поражения критических органов.

На рис. 2 представлены результаты анализа ГДО, полученных при планировании облучения с использованием всех вариантов. Номера планов даны в соответствующих столбцах.

Таблица 1

Набор весовых функций для всех вариантов планов

Наименование контура/анатомической структуры	Набор весовых функций оптимизации для различных вариантов VMAT-планов						
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
CTV	Target Penalty, QO	Target Penalty, QO	Target EUD, QO	Target EUD, QO	Target EUD, QO	Target EUD, QO	Target EUD, Serial
PTV	Target Penalty, QO	Target Penalty, QO	Target Penalty, QO	Target Penalty, QO	Target Penalty, QO	Target Penalty, QO	Target EUD, Serial
Bladder wall	Maximum Dose	QO	Serial	Serial	Serial	Serial	Serial
Rectum wall	Maximum Dose	QO	Serial	Serial	Serial	Serial	Serial
Patient	Maximum Dose	QO	Serial	Serial	Serial QO	Serial	Serial

Результаты расчета коэффициентов корреляции Пирсона для наборов характеристик разработанных планов приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что лучевые нагрузки на мочевой пузырь слабо коррелируют с дозой в контуре CTV, но достаточно сильно коррелируют с дозой в контуре PTV. Лучевые нагрузки на стенку прямой кишки и средняя доза в неоконтуренных тканях сильно коррелируют с дозами в мишенях.

Анализируя результаты, представленные на рис. 1, с учетом коэффициентов корреляции и с тем, что для предписан-

ной суммарной дозы 36,25 Гр при фракционной дозе 7,25 Гр $EQD_2 = 90,625$ Гр значении радиобиологического параметра $\alpha / \beta = 1,5$ Гр, набор функций № 3, основанных на комбинации биологических и физических функций, позволяет достичь требуемого уровня облучения контуров CTV и PTV при приемлемой нагрузке на здоровые органы и ткани. Для этого набора функций также характерно минимальное требуемое количество ME и наибольшее число контрольных точек. В качестве функций для мишеней в наборе № 3 используют «Target EUD» с параметром клеточной чувствительности 0,25. Повышение

Таблица 2

Выходные параметры для всех планов SBRT предстательной железы в режиме гиподифракционирования, полученные по результатам расчета для различных наборов функций оптимизации

Параметр	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
Время расчета, мин	360	360	30	30	30	30	25
ME	2059	2046	1295	1362	1385	1385	1466
Время облучения, с	359	358	236	252	253	255	277
Макс. доза, Гр	41,5	41,9	40,1	40,0	40,6	40,6	40,6

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Пирсона (%) между различными контурами для рассчитанных планов

	CTV98	PTV95	Стенка мочевого пузыря	Передняя стенка прямой кишки	Средняя доза в неоконтуренных тканях
CTV98	100	83,3	47,3	89,7	79,6
PTV95	-	100	75,6	96,1	93,7
Стенка мочевого пузыря	-	-	100	70,2	86,6
Передняя стенка прямой кишки	-	-	-	100	93,8
Средняя доза в неоконтуренных тканях	-	-	-	-	100

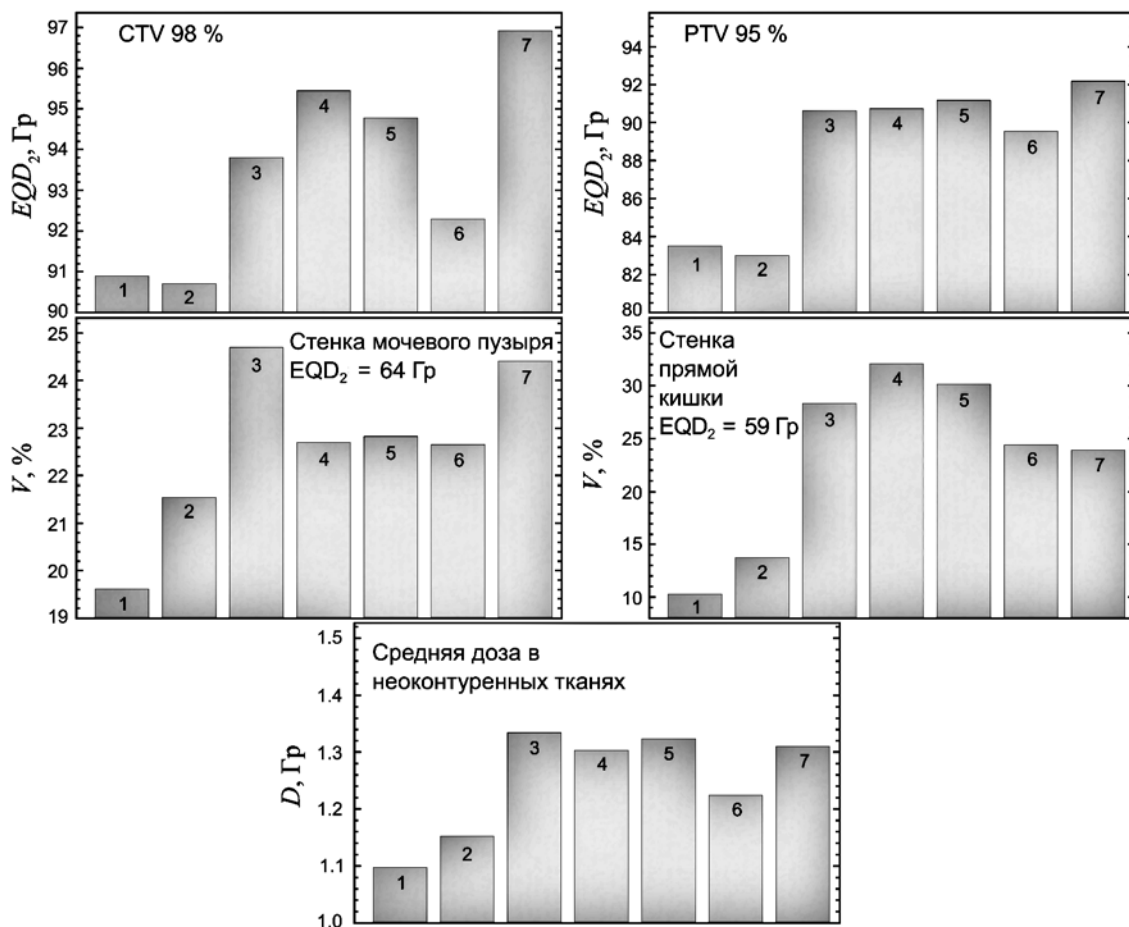


Рис. 2. Результаты анализа ГДО для рассчитанных планов

данного параметра в наборе функций № 4 приводит к повышению количества горячих пятен в контуре СТВ при сохранении уровня облучения РТВ на уровне плана № 3. Снижение лучевой нагрузки на стенку мочевого пузыря и переднюю стенку прямой кишки успешно достигается применением биологической функций «Serial», как видно из планов № 3-7. При этом уровень покрытия мишеней снижается. Применение физических весовых функций для данной, достаточно простой, анатомии приводит к снижению уровня покрытия мишеней и существенному увеличению количества требуемых МЕ и времени облучения.

Также следует отметить план № 7, основанный только на биологических функциях оптимизации для мишеней. Для этого плана характерны быстрый расчет и высокое значение дозы в контуре СТВ, которое, однако, не выходит за пределы 110 % от величины предписанной дозы, доставленной в 2 % объема. Недостатком плана № 7 по сравнению с планом № 3 является увеличение на 13 % количества требуемых мониторинговых единиц.

Использование при планировании только физических функций оптимизации (планы № 1 и 2) приводит к существенной неэффективности разработанных планов, которые требуют почти в 1,6 раза больше мониторинговых единиц и при этом дают очень низкую дозу в контуре СТВ.

Заключение

Использование биологических функций оптимизации при дозиметрическом планировании объемно-лучевой терапии в системе «Мопасо» позволяет в 1,5...2 раза снизить количество требуемых мониторинговых единиц, время облучения и время планирования с одновременным повышением уровня покрытия мишеней и снижением лучевой нагрузки на критические органы. Применение биологических функций оптимизации помогает повысить эффективность работы оборудования, снижая энергозатраты при одновременном повышении качества получаемых планов.

Список литературы:

1. Diot Q., Kavanagh B., Timmerman R., Miften M. Biological-based optimization and volumetric modulated arc therapy delivery for stereotactic body radiation therapy // *Medical Physics*. 2012. Vol. 39 (1). PP. 237-245.
2. Pyshniak V., Fotina I., Zverava A., Siamkouski S., Zayats E., Kopanitsa G., Okuntsau D. Efficiency of biological versus physical optimization for single-arc VMAT for prostate and head and neck cases // *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2014. Vol. 15 (4). PP. 39-53.
3. Wang H., Cooper B.T., Schiff P., Sanfilippo N.J., Wu S.P., Hu K.S., Das I.J., Xuel J. Dosimetric assessment of tumor control probability in intensity and volumetric modulated radiotherapy plans // *British Journal of Radiology*. 2018. Vol. 92. Iss. 1094. Art. № 20180471.
4. Chidume C.E., Okereke L.C. Split Common Coincidence Point Problem: A Formulation Applicable to (Bio)Physically-Based Inverse Planning Optimization // *Symmetry*. 2020. Vol. 12 (12). Art. № 2086. PP. 1-16.

Евгения Сергеевна Сухих,
канд. физ.-мат. наук, начальник отдела,
отдел медицинской физики
радиотерапевтического отделения,
ОГАУЗ «Томский областной
онкологический диспансер»,
доцент,
Инженерная школа ядерных технологий,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
Леонид Григорьевич Сухих,
д-р физ.-мат. наук, доцент,
Исследовательская школа физики
высокоэнергетических процессов,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
г. Томск,
e-mail: e.s.sukhikh@gmail.com

*И.О. Грицков, А.А. Витославский, К.А. Кряжева, А.О. Васильев,
К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкарь*

Роботические системы в хирургии

Аннотация

Продемонстрированы результаты исследований, доказывающие, что хирургические вмешательства при помощи робота «Da Vinci» («Intuitive Surgical», США) имеют преимущество над традиционными методами радикального лечения рака предстательной железы. Собрана актуальная информация, связанная с роботическими технологиями в медицине на примере радикальной простатэктомии. Перечислены системы, находящиеся на стадии разработки модели хирургических систем. Рассмотрены достоинства, недостатки и предложенные пути улучшения самой распространенной хирургической системы, а также сделаны выводы о будущем внедрения принципа телемедицины в хирургию.

Преимущества робот-ассистированных операций при радикальной простатэктомии

На сегодняшний день в мире существует большое количество роботических технологий, способных облегчить труд многих специалистов, в том числе из области медицины. Самым знаменитым на данный момент роботом, созданным по принципу телемедицины, является «Da Vinci», разработанный компанией «Intuitive» (США) – монополиста в области робот-ассистированных операций. Роботические операции пользуются популярностью в области пульмонологии, офтальмологии, кардиологии, неврологии, а также абдоминальной хирургии, где основная масса операций приходится на урологические патологии, связанные с онкологическими заболеваниями.

Хирургические вмешательства при помощи «Da Vinci» («Intuitive», США) имеют преимущество над традиционными методами радикального лечения рака предстательной железы [1], [2].

Ретроспективное исследование, проведенное на кафедре урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова в Москве в 2017 году, сравнило функциональные результаты после проведения билатеральных нервосберегающих операций, таких как робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) и радикальная позадилоная простатэктомия (РПП). Критериями оценки состояния здоровья пациентов стали следующие показатели: количество пациентов, удерживающих мочу, динамика восстановления удержания мочи (континен-