

<http://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-263-269>

Радиобиологическая оценка дозиметрических планов для стереотаксической радиотерапии рака предстательной железы в зависимости от режима фракционирования

Сухих Е.С.^{1,2,*}, Шейно И.Н.³, Сухих Л.Г.¹, Талецкий А.В.², Вертинский А.В.², Ижевский П.В.³

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», пр-т Ленина, 30, Томск, 634050, Российская Федерация

²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», пр-т Ленина, 115, Томск, 634050, Российская Федерация

³ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, ул. Живописная, 46, Москва, 123182, Российская Федерация

Резюме

Цель. Определение наиболее эффективного режима облучения пациента (общая доза и доза за фракцию) для гипофракционированного лечения карцином предстательной железы на основе радиобиологических критериев вероятности локального контроля опухоли (ТСР) и вероятности осложнений в нормальных тканях (НТСР).

Материал и методы. На примере томографической информации 5 пациентов с аденокарциномой предстательной железы низкого риска созданы дозиметрические планы облучения с использованием методики объемной модуляции интенсивности излучения. Рассмотрен диапазон общих доз от 33,5 до 38 Гр, подводимых за 4 и 5 фракций. На основе концепции эквивалентной равномерной дозы А. Niemierko на базе рассчитанных дифференциальных гистограмм «доза–объем» смоделированы величины ТСР с учетом неопределенностей основных радиобиологических параметров и рассчитаны показатели НТСР для передней стенки прямой кишки как наиболее облучаемого органа риска. Отбор эффективного дозиметрического плана проводился по критерию вероятности контроля опухоли без лучевых осложнений (УТСР), то есть $ТСР \times (1 - НТСР)$.

Результаты. Результаты моделирования критерия УТСР показывают, что при увеличении суммарной дозы растет величина ТСР, но возрастает и величина НТСР, поэтому оптимальными планами облучения являются облучение суммарной дозой 34 Гр за 4 фракции или дозой 36–37 Гр за 5 фракций. Разница между режимами фракционирования заключается в том, что при 4 фракциях значение критерия УТСР достигается за счет большего значения ТСР, а при 5 фракциях – за счет меньшей нагрузки на стенку прямой кишки.

Заключение. Выбор конкретного режима фракционирования должен определяться на основе рассчитанных значений дифференциальных гистограмм «доза–объем» для каждого пациента, а также из радиобиологических критериев, таких как ТСР, НТСР и УТСР.

Ключевые слова: лучевая терапия; карцинома предстательной железы; гипофракционирование; вероятность локального контроля над опухолью; вероятность осложнений в нормальной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа была выполнена при частичной поддержке программы повышения конкурентоспособности Томского политехнического университета.

Для цитирования: Сухих Е.С., Шейно И.Н., Сухих Л.Г., Талецкий А.В., Вертинский А.В., Ижевский П.В. Радиобиологическая оценка дозиметрических планов для стереотаксической радиотерапии рака предстательной железы в зависимости от режима фракционирования. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (5): 263–9. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-263-269>

Статья поступила 23.04.2018

После доработки 25.06.2018

Принята к печати 03.07.2018

Radiobiological Evaluation of Dosimetric Plans for Stereotactic Radiotherapy for Prostate Cancer According to Fractionation Regimen

Evgeniya S. Sukhikh^{1, 2, *}, Igor' N. Sheyno³, Leonid G. Sukhikh¹, Aleksandr V. Taletskiy², Andrey V. Vertinskiy², Pavel V. Izhevskiy³

¹National Research Tomsk Polytechnic University, prospekt Lenina, 30, Tomsk, 634050, Russian Federation

²Tomsk Regional Oncology Dispensary,

prospekt Lenina, 115, Tomsk, 634050, Russian Federation

³State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency of Russia, ul. Zhivopisnaya, 46, Moscow, 123182, Russian Federation

Abstract

Objective. To determine the most effective irradiation regimen (total dose and dose per fraction) for hypofractionated treatment for prostate carcinomas according to the TCP/NTCP radiobiological criteria.

Material and methods. Using the tomographic information of five patients with low-risk prostate adenocarcinoma as an example, the authors devised dosimetric radiation therapy plans using the volumetric modulated arc therapy (VMAT) procedure. They considered the range of total doses of 33.5 to 38 Gy administered in 4 and 5 fractions. Based on the equivalent uniform dose concept proposed by A. Niemierko and on the computed differential dose volume histograms, the investigators modeled local tumor control probability (TCP) values, by taking into account the uncertainties of main radiobiological parameters, and estimated normal tissue complication probabilities (NTCP) for the anterior rectal wall as the organ most at risk of irradiation. An effective dosimetric plan was selected according to the UTCP criterion and the probability of complication-free tumor control, i.e. $TCP(1 - NTCP)$.

Results. The results of modeling the UTCP criterion show that with a higher total dose, the TCP value increases and so does the NTCP value, therefore the optimal radiation therapy plans are to irradiate with a total dose of 34 Gy over 4 fractions or with a dose of 36–37 Gy over 5 fractions. The difference between the fractionation regimens is that the UTCP value is achieved with a higher TCP value over 4 fractions and with a lower load on the rectal wall over 5 fractions.

Conclusion. The choice of a specific fractionation regimen should be determined from the calculated values of differential dose volume histograms for each patient, as well as from radiobiological criteria, such as TCP, NTCP and UTCP.

Keywords: radiation therapy; prostate carcinoma; hypofractionation; tumor control probability; normal tissue complications probability.

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

Funding. The study was partly supported by Competitiveness Enhancement Program of Tomsk Polytechnic University.

For citation: Sukhikh E.S., Sheyno I.N., Sukhikh L.G., Taletskiy A.V., Vertinskiy A.V., Izhevskiy P.V. Radiobiological evaluation of dosimetric plans for stereotactic radiotherapy for prostate cancer according to fractionation regimen. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100 (5): 263–69 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-263-269>

Received 23.04.2018

Revised 25.06.2018

Accepted 03.07.2018

Введение

За последние годы развитие технологий в области радиотерапевтического оборудования (методики доставки дозы с объемной модуляцией (volumetric modulated arc therapy – VMAT) и др.), компьютерного дозиметрического планирования, а также иммобилизирующих устройств привело к бурному внедрению гипофракционированного облучения в клиническую практику. Техника стереотаксического облучения тела (stereotactic body radiotherapy – SBRT) наиболее часто сочетается с режимом гипофракционирования, позволяя точно доставить аблационную дозу до экстракраниальных мишеней. В большинстве случаев излучение доставляется в 1–5 фракциях [1].

Радикальная дистанционная лучевая терапия на основе методики SBRT высокоэффективна для лечения локализованного рака предстательной железы. Мировая практика в последние годы была сосредоточена на улучшении результатов лечения путем эскалации дозы и/или гипофракционирования.

«Планирование лучевой терапии злокачественных опухолей заключается в определении таких физико-технических параметров облучения, использование которых приведет к максимальному лечебному эффекту при минимальном лучевом воздействии на нормальные органы и ткани. Решение этой задачи невозможно без учета количественных характеристик лучевого воздействия на опухоль и на нормальные органы и ткани» [2]. Эффективность гипофракционированного режима радиотерапии рака простаты (доза за фракцию $d > 2$ Гр – стандартная для конвенционального облучения) основана на факте, что соотношение параметров α/β линейно-квадратичной модели существенно ниже для рака предстательной железы, чем для критических органов. Это определяет повышенную биологическую эффективность увеличения дозы за фракцию, что непосредственно следует из определения биологически эффективной дозы (biologically effective dose – BED) фракционированного облучения: $BED = n \times d [1 + d/(\alpha/\beta)]$, где n – число фракций [3]. В конечном итоге увеличи-

Данные пациентов (показатели отбора), входящие в лечебный протокол для гипофракционированной SBRT

| Параметр | Пациент | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Возраст, лет | 72 | 64 | 65 | 76 | 70 |
| ПСА, нг/мл | 8,7 | 4,8 | 5,1 | 16,7 | 8,5 |
| Показатель по шкале Глисона, баллов | 5 | 4 | –* | 7 | 5 |
| Стадия | T ₂ N ₀ M ₀ | T ₂ N _x M ₀ | T ₂ N ₀ M ₀ | T ₂ N _x M ₀ | T ₂ N ₀ M ₀ |
| PTV/CTV, см ³ | 33,59/22,97 | 60,93/42,56 | 98,43/67,75 | 110,233/64,95 | 65,58/47,48 |

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; CTV – клинический объем опухоли; PTV – планируемый объем мишени.

* Не подлежит определению.

вается терапевтический индекс режима гипофракционирования, определяемый соотношением вероятности контроля опухоли (tumor control probability – TCP) и вероятности лучевых осложнений в нормальных тканях (normal tissue complication probability – NTCP) [3–4].

Методика SBRT, реализуемая через VMAT, позволяет существенно улучшить равномерность покрытия мишени и снизить нагрузку на критические органы (мочевой пузырь и прямую кишку) по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией и режимом облучения с поперечной модуляцией (intensity-modulated radiation therapy – IMRT) в режиме step-and-shoot. Поэтому SBRT обеспечивает максимальное гипофракционирование для улучшения контроля над опухолью без существенных осложнений для органов риска. Для локализованного рака предстательной железы использование SBRT и гипофракционирования предполагает облучение предписанной дозой 33,5–38 Гр за 4–5 фракций для стадий T₁ и T₂ [1, 5–6].

Для определения наиболее эффективных дозиметрических планов облучения с физико-радиобиологической точки зрения могут использоваться не только дозиметрические характеристики (конформность, равномерность и т. д.), но и критерий вероятности контроля опухоли без лучевых осложнений (uncomplicated tumor control probability – UTCP): $UTCP = TCP \times (1 - NTCP)$. Для определения этого показателя используются такие параметры, как TCP и NTCP, которые рассчитываются на основе распределения дозы по объему опухоли и нормальных тканей [7].

В настоящей работе мы представляем сравнение дозиметрических планов облучения аденокарциномы предстательной железы для 5 пациентов суммарными дозами в диапазоне 33,5–38 Гр за 4 или 5 фракций на основе критериев радиобиологической эффективности TCP и NTCP, для расчета которых использовались модели A. Niemierko [8–9].

Материал и методы

Оборудование и дозиметрическое планирование

В нашем модельном исследовании использованы данные 5 реальных пациентов, проходивших лечение в Томском областном онкологическом диспансере. Непосредственно перед началом лечения больным проводили топометрическую подготовку в лечебном положении на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с помощью соответствующих внешних иммобилизирующих устройств (вакуумный матрас, турник и абдоминальный пресс (CIVCO Medical Solution, Нидерланды)) с толщиной среза 3 мм. Внутреннюю фиксацию критических органов при раке предстательной железы осуществляли через наполнение мочевого пузыря одинаковым объемом жидкости и введение в прямую кишку ректального баллона (катетер Фолея), который далее наполняли физиологическим раствором объемом 60 см³ [1, 5–6, 10].

Для выделения объемов облучения применяли показатели клинического объема (clinical tumor volume – CTV) и планируемого объема мишени (planning target volume – PTV) с соответствующими отступами [1]. Данные по параметрам отбора [11], согласно которым пациентам проводили гипофракционированную SBRT, приведены в таблице 1.

Дозиметрическое планирование осуществляли в среде Monaco версии 5.1 (Elekta AB)¹ с использованием модели пучка для линейного ускорителя Elekta Synergy в Томском областном онкологическом диспансере.

Для всех дозиметрических планов облучения использовали одинаковый набор технических параметров [10, 12], которые отражены в таблице 2.

¹Elekta Synergy®. Digital accelerator for advanced IGRT. URL: <https://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-delivery-systems/elekta-synergy/> (дата обращения 14.10.2019).

Таблица 2

Технические параметры дозиметрических планов облучения для гипофракционированной SBRT предстательной железы

| № | Параметр | Описание/значение |
|---|--|-------------------|
| 1 | Энергия фотонного излучения, МВ | 10 МВ |
| 2 | Методика доставки дозы | VMAT |
| 3 | Количество полных арок, n | 4 |
| 4 | Размер расчетной решетки, см | 0,3 |
| 5 | Статистическая неопределенность расчета, % | 0,8 |
| 6 | Минимальная ширина сегмента, см | 1 |
| 7 | Ширина бимлета (сегмента виртуального пучка), см | 0,3 |
| 8 | Алгоритм расчета | Монте-Карло |

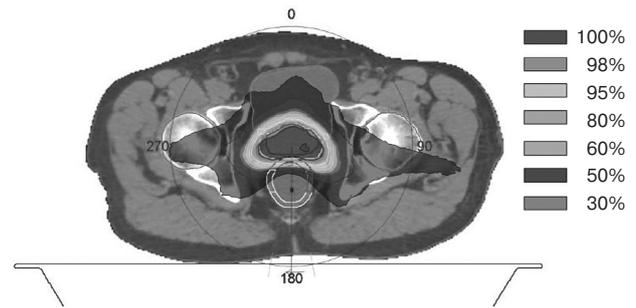


Рис. 1. Распределение поглощенной дозы в области малого таза при проведении SBRT предстательной железы (поперечное сечение). Представлены контуры для: CTV (красный цвет) и PTV (зеленый), всего объема (голубой) и задней стенки (светло-зеленый) мочевого пузыря, передней стенки (темно-фиолетовый), боковых стенок (голубой и лиловый) и задней стенки (желтый) прямой кишки, головки тазобедренной кости (темно-зеленый)

Таблица 3

Основные ограничения по толерантным уровням доз для критических органов, которые применялись при проведении гипофракционированной SBRT предстательной железы

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

В связи с изменением суммарной дозы облучения от 33,5 Гр до 38 Гр и количества фракций от 4 до 5 количество мониторинговых единиц варьировало от 1552,8 до 1628,88.

Для оценки приемлемых дозовых нагрузок на критические органы согласно литературным данным [1, 13] были выбраны ограничения для прямой кишки и мочевого пузыря, которые указаны в таблице 3. Эти ограничения использовали для оптимизации распределения дозы путем задания параметров функций ограничения (IMRT constraints) с учетом особенностей работы системы планирования Monaco [10, 12, 14, 15].

Физическая оценка дозиметрического плана облучения

Оценку дозиметрических планов облучения проводили по критериям конформности (conformal index – CI) и гомогенности (homogeneity index – HI) [16, 17] для покрытия мишени, а также по распределению дозы в объеме с помощью гистограмм «доза–объем» (ГДО) для мишени и критических органов. На рисунке 1 приведен пример рассчитанного дозного распределения.

Оценка плана в зависимости от радиобиологических моделей (радиобиологическая оценка плана)

В среде Wolfram Mathematica² был написан код по расчету параметров TCP, NTCP, а также вероятности контроля опухоли без лучевых осложнений – UTCP, по оценке которого проводили отбор наиболее эффективных планов лучевой терапии. Значение UTCP рассчитывали по формуле:

$$UTCP = TCP(1 - NTCP), \quad (1)$$

где TCP – вероятность контроля опухоли, NTCP – вероятность лучевых повреждений в нормальных тканях.

Для расчета параметров TCP и NTCP использовали подход А. Niemierko, основанный на концепции равномерной однородной дозы (equivalent uniform dose – EUD), которая для фракционированного облучения определяется как [4, 8–9]:

²Wolfram Mathematica. Наиболее полная система для современных технических вычислений в мире. URL: <https://www.wolfram.com/mathematica/> (дата обращения 14.10.2019).

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

где α – параметр модели, специфичный для опухоли или нормальной ткани, V_i – доля объема, облучаемого дозой D_i ($\sum_i V_i = V$), α/β – параметры линейно-квадратичной модели для опухоли или нормальной ткани, d_i – доза за фракцию. В рамках представленной концепции значения TCP и NTCP могут быть рассчитаны следующим образом:

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

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

При облучении предстательной железы с применением катетера Фолея здоровым органом, получающим максимальную дозу облучения, является передняя стенка прямой кишки, поэтому расчет параметров NTCP был выполнен для нее. В таблице 4 представлены основные радиобиологические параметры, используемые при расчете значений TCP и NTCP [18].

Согласно данным работ А. Dasu и I. Toma-Dasu [18], а также D.J. Brenner и E.J. Hall [19], посвященных анализу значения параметра α/β для карцином предстательной железы на основе данных 14 168 пациентов, этот параметр лежит в диапазоне значений Гр с центральным значением $\alpha/\beta = 1 \div 2$ Гр. В нашем расчете мы предполагали, что параметр α/β распределен нормально со средним значением 1,5 Гр и стандартным отклонением $\pm 0,31$ Гр, что делает 5% квантиль распределения равным 1 Гр, а 95% квантиль – 2 Гр. Таким образом, в нашем исследовании предполагалось, что $\alpha/\beta = (1 \div 2)$ Гр, что согласуется с данными литературы [18, 19].

Следует отметить, что S. Levegrün et al. [20] приводят данные по параметрам TCD_{50} , γ_{50} , которые отличаются от данных А. Dasu и I. Toma-Dasu [18]. На основе результатов 103 пациентов TCD_{50} оценивается как 68–76 Гр, а параметр γ_{50} лежит в диапазоне 2,6–5,2. Из формулы (3) видно, что увеличение TCD_{50} и снижение γ_{50} приводит к сни-

жению величины TCP. Однако изменение исходных параметров TCD_{50} и γ_{50} в модели приведет лишь к изменению (снижению) абсолютного значения величины UTCP, но не повлияет на выводы об оптимальном режиме фракционирования в рассматриваемых рамках разовых очаговых доз и количества фракций.

Результаты

Для учета неопределенностей параметров радиобиологических моделей проводился расчет 10 тыс. вариантов для каждого из дозиметрических планов, где параметры, представленные в таблице 1, предполагались случайными в указанных рамках. Для параметров TCD_{50} и γ_{50} строилось распределение вероятности на основе суммирования нормальных распределений для каждого из уровней риска. С помощью моделирования методом Монте-Карло определялось среднее значение параметра TCP и ширина распределения, которая представлена как разница между 5% и 95% квантилями распределения.

Для расчета равномерной эквивалентной дозы используется рассчитываемая системой дозиметрического планирования дифференциальная гистограмма «доза–объем» (дГДО). Пример дГДО и кумулятивной ГДО (кГДО) для одного из пациентов и предписанной дозы 34 Гр показан на рисунке 2. На рисунке 3 представлено смоделированное распределение значений критерия TCP. Приведены критерии TCP для 4 и 5 фракций облучения предписанной дозой 34 Гр на основе дГДО (см. рис. 1), а также средние значения и квантили распределения.

Для всех 5 пациентов были рассчитаны значения критерия TCP с неопределенностями, а также значения критерия NTCP (в виде $1 - NTCP$) для передней стенки прямой кишки и значения суммарного эффекта UTCP. Результаты, полученные для одного из пациентов, представлены на рисунке 4.

Обсуждение

Как можно видеть из рисунка 3, с ростом дозы облучения растет контроль над опухолью и снижается неопределенность. В случае облучения 4 фракциями критерий TCP для всех доз облучения лежит в диапазоне от 98,5% до 99,9%, что является очень хорошим показателем. В случае

Таблица 4

Параметры для радиобиологических моделей TCP и NTCP

| Орган | Уровень риска | TCD_{50}/TD_{50} , Гр | γ_{50} | α | $\frac{\alpha}{\beta}$, Гр |
|---------------------------------|---------------|-------------------------|---------------|----------|-----------------------------|
| Карциномы предстательной железы | смешанный | 61,7 ± 1,1 | 1,9 ± 0,26 | | |
| | низкий | 59,1 ± 3,9 | 3,48 ± 1,85 | -10 | 1,5 ± 0,31 |
| | средний | 61,8 ± 1,3 | 2,53 ± 0,49 | | |
| Стенка прямой кишки | | 80 | 4 | 8,33 | 3,9 |

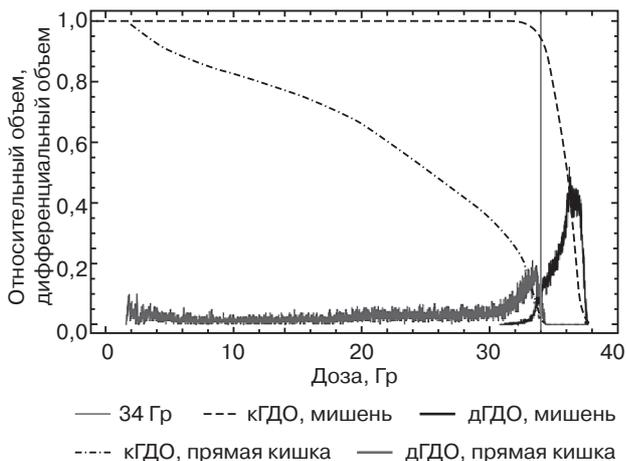


Рис. 2. Примеры кГДО и дГДО для мишени облучения и передней стенки прямой кишки при предписанной дозе 34 Гр

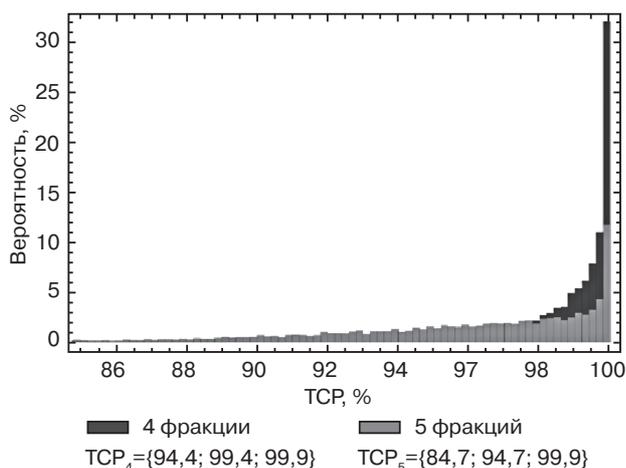


Рис. 3. Пример распределения рассчитанных методом Монте-Карло значений критерия TCP для предписанной дозы 34 Гр

облучения 5 фракциями значения критерия TCP лежат в диапазоне от 94,5% до 99%. Однако, так как с ростом дозы ожидаемо усиливается негативный эффект на стенку прямой кишки, оптимальными планами для данного пациента можно считать облучение суммарной дозой 34 Гр за 4 фракции (UTCP=98,6%) и 37 Гр за 5 фракций (UTCP=98,6%). Соответственно, эти два плана могут в дальнейшем рассматриваться для практической верификации и применения.

В таблице 5 представлены наилучшие планы облучения для всех пациентов по значению критерия UTCP. Видно, что во всех случаях существуют два варианта, которые дают максимальное значение терапевтического эффекта.

Литература [References]

1. Lo S.S., Teh B.S., Lu J.J., Schefter T.E. (Eds.). Stereotactic body radiation therapy. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
 2. Харченко В.П., Клеппер Л.Я., Панышин Г.А., Сотникова В.М., Даценко П.В. Математическое моделирование зависимос-

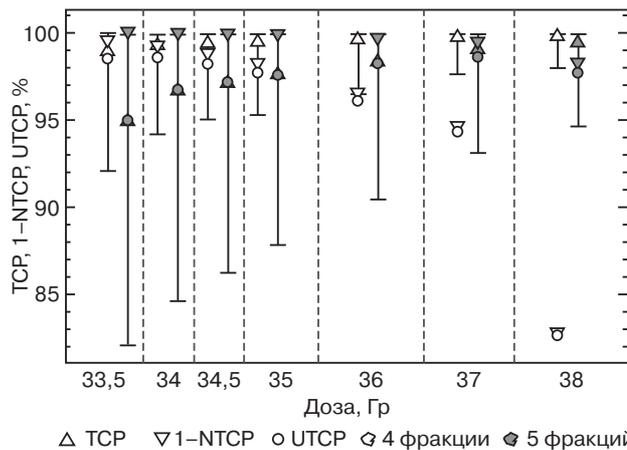


Рис. 4. Пример зависимости рассчитанных критериев TCP, 1-NTCP, UTCP от дозы облучения и фракционирования. Показаны неопределенности критерия TCP как 5% и 95% квантили распределения

Таблица 5

Оптимальные планы облучения всех пациентов на основе рассчитанного критерия UTCP

| Пациент | 4 фракции | | 5 фракций | |
|---------|-----------|---------|-----------|---------|
| | Доза, Гр | UTCP, % | Доза, Гр | UTCP, % |
| 1 | 34 | 99,1 | 37 | 98,9 |
| | 34,5 | 99,1 | | |
| 2 | 34 | 98,6 | 37 | 98,6 |
| 3 | 33,5 | 97,4 | 36 | 97,5 |
| 4 | 33,5 | 97,3 | 36 | 97,3 |
| 5 | 34 | 98,6 | 37 | 98,6 |

Заключение

Проведенный анализ рассчитанных планов облучения показывает, что с точки зрения рассматриваемых моделей TCP и NTCP наиболее оптимальными планами для всех пациентов являются планы облучения суммарной дозой 33,5–34,5 Гр за 4 фракции или 36–37 Гр за 5 фракций. В этом случае при достаточно высоком уровне TCP наблюдается приемлемый уровень вреда органам риска (передняя стенка прямой кишки). Разница между режимами фракционирования заключается в том, что при 4 фракциях значение критерия UTCP достигается за счет большего значения TCP, а при 5 фракциях – за счет меньшей нагрузки на стенку прямой кишки. Выбор конкретного плана должен определяться из дополнительных критериев, к которым относятся, в том числе, и требования к точности укладки пациента (доставки дозы).

ти вероятности лимфомы Ходжкина от суммарной очаговой дозы. *Медицинская физика*. 2005; 4 (28): 28–35.
 [Kharchenko V.P., Klepper L.Ya., Panyshin G.A., Sotnikova V.M., Datsenko P.V. Mathematical simulation of Hodgkin

- lymphoma probability dependence on total dose. *Meditssinskaya Fizika (Medical Physics)*. 2005; 4 (28): 28–35 (in Russ.).]
- Brenner D.J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin. Radiat. Oncol.* 2008; 18 (4): 234–9. DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004
 - Li X.A., Alber M., Deasy J.O., Jackson A., Jee K.W., Marks L.B. et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. *Med. Phys.* 2012; 39 (3): 1386–409. DOI: 10.1118/1.3685447
 - National Radiotherapy Implementation Group Report. Stereotactic Body Radiotherapy Clinical Review of the Evidence for SBRT. NHS. National Cancer Action Team. Part of the National Cancer Programme. 2010: 13–25. Available at: http://www.academia.edu/978819/National_Radiotherapy_Implementation_Group_Report_Stereotactic_Body_Radiotherapy_Clinical_Review_of_the_Evidence_for_SBRT (accessed October 14, 2019).
 - Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med. Phys.* 2010; 37 (8): 4078–101. DOI: 10.1118/1.3438081
 - Chatterjee S., Willis N., Locks S.M., Mott H., Kelly C.G. Dosimetric and radiobiological comparison of helical tomotherapy, forward-planned intensity modulated radiotherapy and two-phase conformal plans for radical radiotherapy treatment of head and neck squamous cell carcinomas. *Br. J. Radiol.* 2011; 84 (1008): 1083–90. DOI: 10.1259/bjr/53812025
 - Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.* 1997; 24 (1): 103–10. DOI: 10.1118/1.598063
 - Niemierko A.A. Unified model of tissue response to radiation. In: Proceedings of the 41th AAPM annual meeting. Nashville, Tennessee, 1999. *Med. Phys.* 1999: 1100.
 - Diot Q., Kavanagh B., Timmerman R., Miften M. Biological-based optimization and volumetric modulated arc therapy delivery for stereotactic body radiation therapy. *Med. Phys.* 2012; 39 (1): 237–45. DOI: 10.1118/1.3668059
 - Geinitz H., Roach M. 3rd, van As N. (Eds.) Radiotherapy in prostate cancer innovative techniques and current controversies. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
 - Kang S.W., Chung J.B., Kim J.S., Kim I.A., Eom K.Y., Song C. et al. Optimal planning strategy among various arc arrangements for prostate stereotactic body radiotherapy with volumetric modulated arc therapy technique. *Radiol. Oncol.* 2017; 51 (1): 112–20. DOI: 10.1515/raon-2017-0005
 - RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Available at: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx> (accessed October 14, 2019)
 - Semenenko V.A., Reitz B., Day E., Qi X.S., Miften M., Li X.A. Evaluation of a commercial biologically based IMRT treatment planning system. *Med. Phys.* 2008; 35 (12): 5851–60. DOI: 10.1118/1.3013556
 - Ghandour S., Matzinger O., Pachouda M. Volumetric-modulated arc therapy planning using multicriteria optimization for localized prostate cancer. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2015; 16 (3): 5410. DOI: 10.1120/jacmp.v16i3.5410
 - Gregoire V., Mackie T.R., De Neve W., Gospodarowicz M., Purdy J.A., van Herk M., Niemierko A. Prescribing, recording, and reporting photon beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report No. 83. *J. ICRU.* 2010; 10 (1): 92. DOI: 10.1093/jicru/10.1.Report83
 - Landberg T., Chavaudra J., Dobbs J., Gerard J.P., Hanks G., Horiot J.C. et al. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report No. 62. *J. ICRU.* 1999; 32 (1): 52. DOI: 10.1093/jicru/os32.1.Report62
 - Dasu A., Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14168 patients. *Acta Oncologica.* 2012; 51 (8): 963–74. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635
 - Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43 (5): 1095–101. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00438-6
 - Levegrün S., Jackson A., Zelefsky M.J., Venkatraman E.S., Skwarchuk M.W., Schlegel W. et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2002; 63 (1): 11–26. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00062-2

Сведения об авторах | Information about the authors

Сухих Евгения Сергеевна*, к. ф.-м. н., доцент ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; начальник отдела медицинской физики радиотерапевтического отделения ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»

E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com

Шейно Игорь Николаевич, к. ф.-м. н., заведующий лабораторией методов и технологий лучевой терапии ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

Сухих Леонид Григорьевич, д. ф.-м. н., директор исследовательской школы физики высокоэнергетических процессов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Талецкий Александр Владимирович, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»

Вертинский Андрей Владимирович, медицинский физик отдела медицинской физики радиотерапевтического отделения ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»

Ижевский Павел Владимирович, к. м. н., доцент, вед. науч. сотр. лаборатории методов и технологий лучевой терапии ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

Evgeniya S. Sukhikh*, Cand. Phys.-Math. Sc., Associate Professor, National Research Tomsk Polytechnic University; Head of Medical Physics Division, Radiotherapy Department, Tomsk Regional Oncology Dispensary

E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com

Igor' N. Sheyno, Cand. Phys.-Math. Sc., Head of Laboratory for Methods and Technologies Radiation Therapy, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency of Russia

Leonid G. Sukhikh, Dr. Phys.-Math. Sc., Director, Research School of Physics of High-Energy Processes, National Research Tomsk Polytechnic University

Aleksandr V. Taletskiy, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Tomsk Regional Oncology Dispensary

Andrey V. Vertinskiy, Medical Physicist, Medical Physics Division, Radiotherapy Department, Tomsk Regional Oncology Dispensary

Pavel V. Izhevskiy, Cand. Med. Sc., Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory for Methods and Technologies of Radiation Therapy, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency of Russia