



Wpływ algorytmów obliczających rozkłady dawek w radioterapii na prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia

The influence of dose calculation algorithms on TCP in radiotherapy

Krzysztof Ślosarek^{1, 2}, Małgorzata Stąpór-Fudzińska¹, Wojciech Osewski³, Paweł Paściak¹, Marta Szlag¹

¹ Zakład Planowania Radioterapii, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice, tel. +48 32 278 86 66, e-mail: Krzysztof.Slosarek@io.gliwice.pl

² Wyższa Szkoła Humanitas, Elekroradiologia, ul. Kilińskiego 43, 41-200 Sosnowiec

³ Dział Informatyki, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice

Streszczenie

Abstract

W planowaniu rozkładu dawki w radioterapii stosowane są różne algorytmy obliczające. Najprostsze z nich, stosowane od wielu lat, dają dobrą zgodność: obliczenia – pomiar, ale tylko w przypadku najprostszycy modeli, np. w ośrodku o jednorodnej gęstości. Wraz z rozwojem technik obliczeniowych pojawiły się algorytmy, które uwzględniały coraz więcej zjawisk fizycznych oddziaływania promieniowania z materią. Różnice pomiędzy dawkami obliczonymi i zmierzonymi, dla bardzo wyrafinowanych sytuacji klinicznych, są coraz mniejsze, mieszczą się granicach niepewności metody. Czy zatem dokładność obliczeń może mieć wpływ na wyniki radioterapii? Aby odpowiedzieć na to pytanie, należy rozkłady dawek fizycznych połączyć z dawkami biologicznie równoważnymi i obliczyć prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia. Skorzystano z modelu liniowo-kwadratowego oraz modelu Poissona. Wykonane obliczenia wskazują, że istnieje wpływ algorytmu obliczającego na prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia. Jednak jest on uzależniony od lokalizacji guza nowotworowego. W sytuacji, kiedy różnice gęstości w napromienianej objętości nie są zbyt duże – najprostsze i najbardziej zaawansowane modele wyliczają podobne dawki, czyli nie wykazują wpływu na prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia. Jednak w sytuacji dużych różnic w gęstościach, prostsze modele mogą znacznie zafałszować rozkłady dawek, co przekłada się na TCP.

In the radiotherapy treatment planning, different calculation algorithms are used. Can the accuracy of calculations affect the results of radiotherapy? Physical dose distributions should be combined with biologically equivalent doses and calculated the local control probability. The Linear-Quadratic model and the Poisson model were used. The dose calculations indicates that there is an effect of a computing algorithm on the local control probability. However, it depends on the location of the tumor. In the case of large differences in densities, more simple models can significantly distort dose distribution, which affects the TCP.

Słowa kluczowe: algorytmy, TCP/NTCP, dawki równoważne

Key words: algorithms, TCP/NTCP, equivalent doses

otrzymano / received:

02.01.2019

poprawiono / corrected:

14.01.2019

zaakceptowano / accepted:

24.01.2019



Wprowadzenie

Czy algorytmy obliczeń rozkładu dawki mogą wpłynąć na poprawę wyników leczenia? Na tak postawione pytanie odpowiedź może być tylko jedna. Tak, mogą wpływać, ale czy wpływają? Spróbujmy na to pytanie odpowiedzieć. Rozkłady dawek, obliczone w systemach planowania leczenia, przedstawiają rozkład zaabsorbowanej energii – wielkości „czysto” fizycznej. Wiemy, że wielkość dawki ma wpływ na powodzenie prowadzonego leczenia. Ale nie tylko, bowiem również na: sposób frakcjonowania dawki, całkowity czas leczenia, moc dawki... i wiele innych czynników radiobiologicznych, których nie znamy dla konkretnego chorego [1]. Tych parametrów współczesne systemy planowania nie uwzględniają. Wiemy jednak z doświadczenia klinicznego, że aby uzyskać powodzenie radioterapii, należy podać taką, a nie inną dawkę. Problem w tym, że jest ona wyliczana przez algorytmy, które nie zawsze uwzględniają wystarczająco dużo różnych zjawisk fizycznych, co powoduje, że dawka wyliczona, nie jest zgodna z rzeczywistym rozkładem dawki. A zatem dawka, którą otrzymuje pacjent, nie wywoła takich pozytywnych efektów, jakich byśmy oczekiwali. Dawka wyliczona może być mniejsza lub większa od zaplanowanej. Klasycznym przykładem jest wyliczenie dawki w ośrodku jednorodnym (równoważnym wodzie), podczas gdy guz znajduje się w płucach, które mają zdecydowanie mniejszą gęstość niż woda (taka sytuacja jest najbardziej prawdopodobna). Wówczas dawka rzeczywiście pochłonięta będzie większa niż zaplanowana. Można uznać, że to dobry efekt, ponieważ większa dawka w guzie, to większe prawdopodobieństwo zniszczenia komórek nowotworowych. To poniekąd prawda, lecz większa dawka będzie też w zdrowej tkance, a to już jest bardzo niekorzystny efekt.

Aby ocenić, jaki jest wpływ różnic pomiędzy dawkami na efekty leczenia, należy postawić się modelowaniem dawek biologicznie równoważnych, a następnie obliczyć prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia TCP (TCP – *Tumour Control Probability*) i prawdopodobieństwo pojawienia się komplikacji w tkankach zdrowych (NTCP – *Normal Tissue Control Probability*). Warto przypomnieć, jak wygląda modelowanie dawek biologicznie równoważnych i jak wpływają one na TCP/NTCP [2, 3].

Modelowanie i obliczanie dawki

W celu wyliczenia dawek biologicznie równoważnych, czyli takich, których wywołany efekt biologiczny jest „porównywalny”, możemy zastosować różne modele. Od wielu lat powszechnie stosowany jest model liniowo-kwadratowy (L-Q – *Linear-Quadratic*) [4, 5]. Jest on prosty w zastosowaniach klinicznych, ale dużym utrudnieniem jest brak uwzględnienia wpływu czasu. Różne modyfikacje tego modelu wprowadzają dodatkowo: czas leczenia, moce dawek, ale nie to jest przedmiotem tego opracowania. Model L-Q był w latach 50. ubiegłego wieku stosowany do opisu krzywej przeżycia komórkowego w funkcji podanej dawki promieniowania. Krzywą SF (*Survival Fraction*) przeżycia

komórkowego można opisać wieloma funkcjami [7, 8], jednak największe zainteresowanie radioterapeutów zyskał model L-Q:

$$SF(d) = \exp[-(\alpha d + \beta d^2)] \quad (1)$$

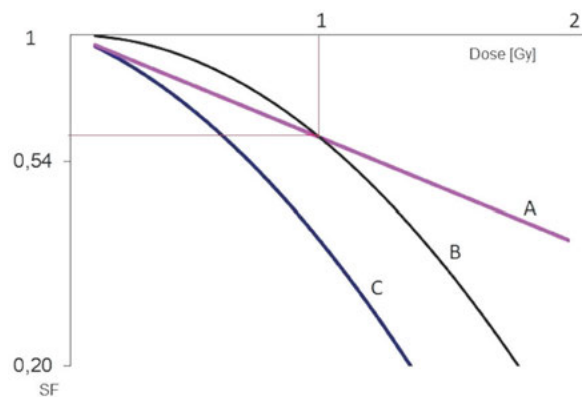
gdzie:

d – dawka,

α, β – współczynniki charakteryzujące linię komórkową.

Odpowiedź na napromienianie jest liniowa (α) i kwadratowa (β). Dawka, która powoduje równe zniszczenie komórek w wyniku efektu liniowego i kwadratowego, to powszechnie stosowany iloraz α/β .

Na rysunku 1 przedstawiono frakcje komórek SF(d), które przeżyły dawkę d .



Rys. 1 Krzywe przeżycia komórkowego po zaabsorbowaniu dawki d (A – zależność liniowa od dawki, B – od kwadratu dawki, C – model L-Q; dawka, dla której krzywe A i B przecinają się, nazywana jest współczynnikiem α/β , w tym przypadku będzie on równy 1)

Źródło: Opracowanie własne.

Zaletą tego modelu jest możliwość wyznaczenia ilorazu α/β , korzystając z danych klinicznych – dlatego zyskał on tak duże zastosowanie w praktyce klinicznej (radioterapii).

Wiemy, że mała wartość α/β jest charakterystyczna dla tkanek późno reagujących na napromienienie, np. układ nerwowy, α/β zawarta jest w przedziale 1-3(4) Gy. Dla guzów nowotworowych α/β : 6-25 Gy, oczywiście są wyjątki, a dla tkanek zdrowych wcześniej reagujących na napromienianie, np. śluzówka jelita grubego α/β wynosi około 13 Gy [3]. Model L-Q pozwala w swej najprostszej formie wyliczyć dawkę całkowitą dla wybranego sposobu frakcjonowania w stosunku do dawki całkowitej, która była podana w dawce „dwugrejowej” – D_{2Gy} .

$$D_{2Gy} = D_x (\alpha/\beta + x)/(\alpha/\beta + 2) \quad (2)$$

gdzie:

D_{2Gy} – dawka równoważna dawce całkowitej, podanej w dawkach frakcyjnych równych 2 Gy,

D_x – dawka całkowita podana w dawkach frakcyjnych równych x Gy,

α/β – współczynnik, który charakteryzuje daną tkankę (narząd).

Załóżmy, że dla narządu „A” dawka tolerancji wynosi 40 Gy, jest ona podawana w dawkach dwugrejowych (jedna frakcja na dzień, z przerwą sobotnio-niedzielną). Dla uproszczenia, nie mówimy nic na temat objętości tego narządu, choć zazwyczaj



dawki tolerancji odnoszą się do objętości narządu. Zaplanowano podanie dawki całkowitej 40 Gy, ale w 4 frakcjach. Pytanie: jaka będzie dawka całkowita równoważna frakcjonowaniu dwugrebowemu? Zakładamy, że $\alpha/\beta = 2$ Gy. Na podstawie wzoru 2 wyliczamy dawkę równoważną:

$$D_{2Gy} = 40 (2 + 4)/(2 + 2)$$

$$D_{2Gy} = 60 \text{ Gy}$$

A zatem podanie dawki całkowitej 40 Gy w 10 frakcjach spowoduje, że dawka będzie równoważna dawce 60 Gy podanych w 20 frakcjach. W tym sposobie podawania dawki, dawka tolerancji narządu „A” została przekroczona. Oczywiście to bardzo duże uproszczenie, które ma pokazać, że sposób podawania dawki wpływa na dawkę biologicznie równoważną, czyli na wyniki leczenia.

Wróćmy do wzoru 1, który opisuje frakcję komórek, które przeżyły dawkę promieniowania d . Wzór ten mówi o frakcji komórek, czyli są to wartości względne. To, ile komórek przeżyje, zależy od początkowej liczby komórek nowotworowych (N_0). Po podaniu dawki d ich liczba będzie wynosiła [6]:

$$N_d = N_0 SF(d) \quad (3)$$

czyli, korzystając ze wzoru:

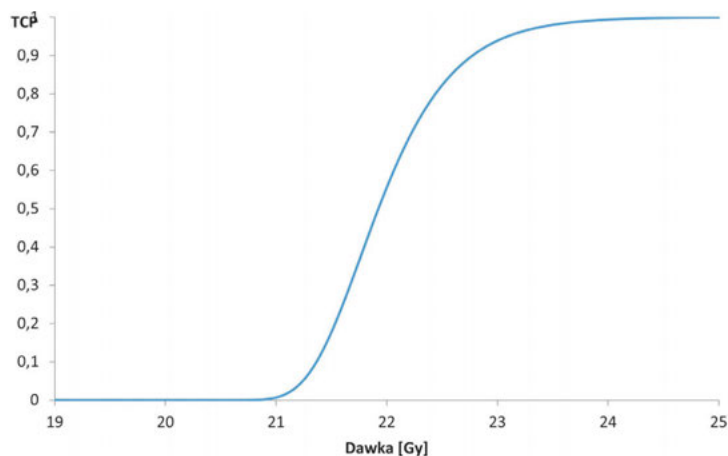
$$N_d = N_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)] \quad (4)$$

Wzór 4 pozwala na wyliczenie prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia (TCP) lub powikłań (NTCP) [6]:

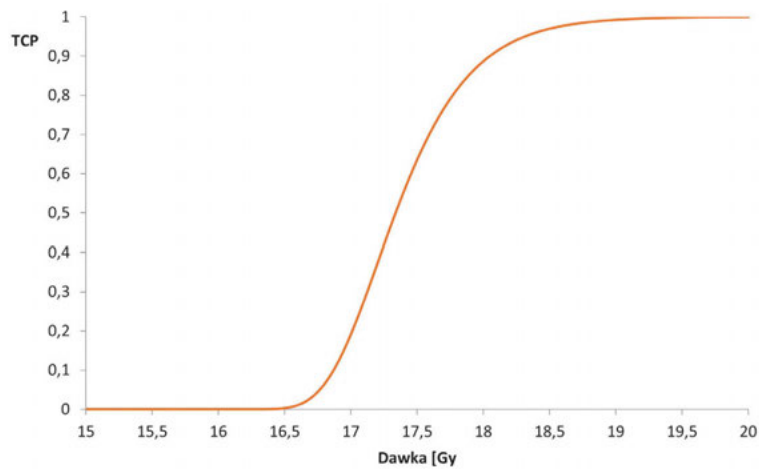
$$TCP(d) = \exp(-N_d) \quad (5)$$

$$TCP(d) = \exp\{-N_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)]\} \quad (6)$$

Na rysunku 2 przedstawiono krzywą TCP w zależności od podanej dawki promieniowania, dla linii komórkowej TSU, raka gruczołu krokowego ($\alpha = 0,06 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0,048 \text{ Gy}^{-2}$, $\alpha/\beta = 1,24 \text{ Gy}$). Jeżeli jednak popatrzymy na funkcję TCP, to dla linii PC-3 ($\alpha = 0,24 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0,068 \text{ Gy}^{-2}$, $\alpha/\beta = 3,55 \text{ Gy}$), również dla raka gruczołu krokowego (Rys. 3), zauważymy, że aby uzyskać prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia, można podać „tylko” 19 Gy.



Rys. 2 Zależność prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia (TCP) w zależności od dawki, dla linii komórkowej TSU raka gruczołu krokowego. Wynika z niej, że podanie jednorazowej dawki wynoszącej 24 Gy powoduje 99% prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia
Źródło: Opracowanie własne.



Rys. 3 Prawdopodobieństwo 99% miejscowego wyleczenia dla linii komórkowej PC-3 raka gruczołu krokowego wymaga podania dawki 19 Gy. Jest to dawka mniejsza niż dla linii komórkowej TSU prostaty
Źródło: Opracowanie własne.

W praktyce klinicznej problem polega na tym, że nie wiemy, jak liczne są komórki linii TSU, a jak liczne linii PC-3. Oprócz tych linii w prostatce, mogą znajdować się linie komórkowe o innych współczynnikach α i β [7]. Jest to indywidualny parametr dla każdego pacjenta.

Dlaczego o tym piszę, jeżeli tematem artykułu jest próba odpowiedzi na pytanie: czy algorytmy obliczeń rozkładu dawki mogą wpłynąć na poprawę wyników leczenia? Pamiętajmy, że systemy planowania leczenia wyliczają rozkłady dawek „fizycznych”. Nie uwzględniają one zjawisk związanych z radiobiologią. W systemie planowania leczenia dawka 20 Gy plus 30 Gy będzie wynosiła 50 Gy. Tymczasem podanie dawki 20 Gy w dawkach dwugrebowych i 30 Gy w dawkach pięciogrebowych spowoduje, że dawka biologicznie równoważna będzie większa od 50 Gy. O ile? To zależy od wielu parametrów, α , β , czasu podwojenia liczby komórek nowotworowych itd. [8].

Są co prawda systemy planowania leczenia, które oferują możliwość oceny planu leczenia, korzystając z modeli radiologicznych (np. TPS Eclipse VMS), musimy jednak pamiętać, że wyniki są uzależnione od współczynników, które zostaną zastosowane w procesie obliczeń.

Algorytmy dedykowane do obliczeń rozkładów dawek w radioterapii stosowane są od lat 60. ubiegłego wieku (w naszym kraju od lat 70.). Jednym z pierwszych programów wyliczających rozkład dawki był algorytm napisany przez Włodzimierza Łobodźca i Jurka Szendera z Instytutu Onkologii w Gliwicach. Program ten działał na komputerze IBM (w jednym z dużych centrów obliczeniowych, które znajdowały się w Gliwicach). Druga potowa lat 80. XX wieku to pierwszy program działający na komputerach „przenośnych” (jak je wówczas nazywano). W późniejszych latach zainstalowany został w kilku polskich ośrodkach onkologicznych



system planowania leczenia – „Alfard” (Tadeusz Jedynak, Krzysztof Ślosarek, Włodzimierz Łobodziec).

Należy wspomnieć również o Wojciechu Bulskim, który w tamtych latach bardzo silnie współpracował z firmą Siemens, opracowując algorytmy obliczeniowe dla systemu planowania leczenia „MevaPlan”. Własne rozwiązania i oprogramowanie wprowadzał również ośrodek krakowski Instytutu Onkologii. Oczywiście stosowane wówczas algorytmy były bardzo proste, było to złożenie funkcji spadku dawki w funkcji głębokości (PDG – procentowa dawka głębokościowa) i funkcji profilu. Były one modyfikowane poprzez współczynniki zmiany PDG z odległością od źródła promieniowania i wymiarem pola. Obliczenia

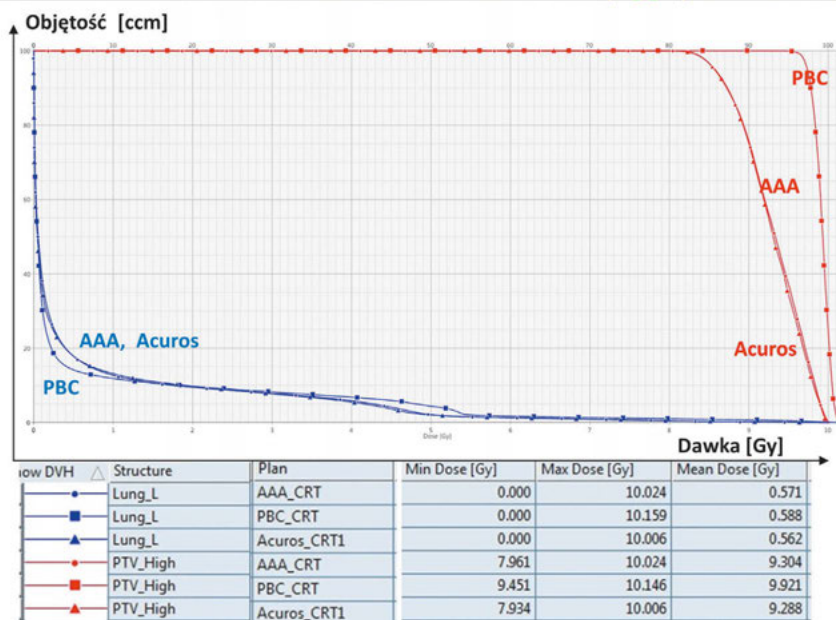
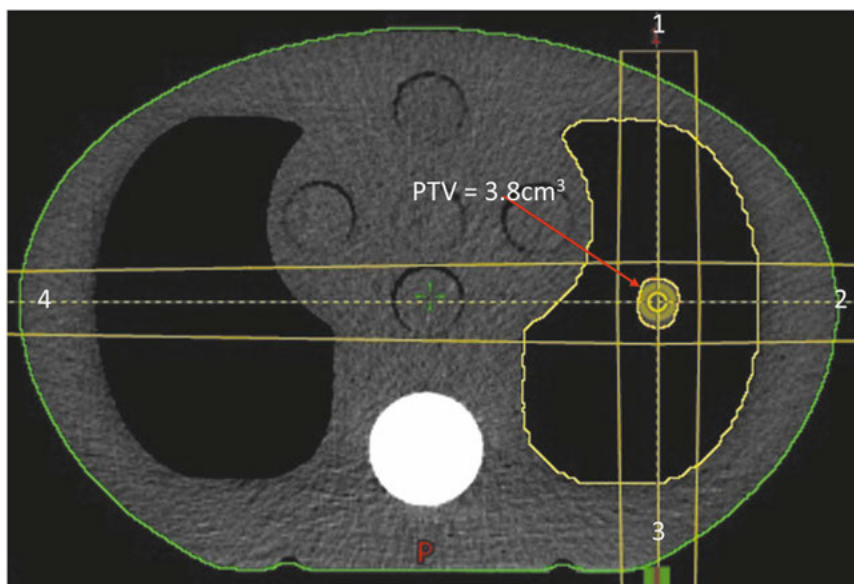
były wykonywane w jednej płaszczyźnie, w pierwszej wersji tylko w jednorodnym środowisku (woda). Pamiętajmy, że tomografy komputerowe w naszym kraju należały do rzadkości, planowanie rozkładu dawki odbywało się na podstawie konturów zewnętrznych. Struktury – narządy wewnętrzne były rysowane przez lekarza na podstawie jego wiedzy o anatomii pacjenta.

Kolejnym etapem było dodanie niejednorodności ośrodka do obliczeń rozkładu dawki (metoda Batho) [9]. Dużym krokiem w kierunku poprawy zgodności obliczeń z pomiarami było wprowadzenie algorytmu PBC (*Pencil Beam Convolution*). Pierwotnie dla wiązek elektronowych, następnie fotonowych. Algorytm ten pozwala na modelowanie, dopasowanie obliczeń do danych pomiarowych. Dokładność obliczeń znacznie się poprawiła. Działały one dobrze w obszarach o różnych gęstościach, uwzględniały rozproszenie wzdłuż toru rozchodzenia się wiązki. Niestety praktyka kliniczna, czyli anatomia pacjenta, to objętości o różnej gęstości, a w szczególności granica pomiędzy nimi, powodują największe problemy. Z fizyki wiemy, że zjawiska brzegowe są najtrudniejsze w modelowaniu. Kolejnym etapem rozwoju algorytmów obliczeniowych były właśnie algorytmy modelujące. Najpopularniejsze to CCC – *Collapse Cone Convolution* oraz AAA – *Analytical Anisotropic Algorithm* [10]. Uporały się one z największym problemem – efektami brzegowymi. Nasuwa się pytanie: kiedy w praktyce klinicznej musimy brać pod uwagę efekty brzegowe? Chociażby w napromienianiu nowotworów płuc: lity guz o większej gęstości niż tkanka płucna, która go otacza. Inny przykład to napromienianie piersi polami naprzeciwległymi: tkanka miękka i otaczające je powietrze.

Naturalny rozwój algorytmów obliczeniowych doprowadził do opracowania algorytmów symulujących, czyli *Monte Carlo* i *Acuros*, które bazują na równaniach transportu Boltzmanna [10-13].

Jak wyglądają różnice pomiędzy rozkładami dawek, można zobaczyć, symulując rozkład dawki w fantomie o różnych gęstościach: guz znajdujący się w płucach. Zastosowano cztery wiązki promieniowania (technika *box*), X-6MV, definiując dawkę referencyjną w punkcie przecięcia wiązek. Obliczono rozkłady dawek dla trzech algorytmów: PBC, AAA oraz Acuros (Rys. 4).

Z rysunku 4 wynika, że rozkład dawki wyliczony przy pomocy algorytmu PBC jest zdecydowanie najlepszy: planowana dawka 10 Gy jest osiągnięta – dawka średnia 9,92 Gy oraz bardzo jednorodny rozkład dawki w PTV (duży gradient dawki). Dawka minimalna w PTV wyliczona algorytmem PBC jest największa (9,45 Gy), podczas gdy wartości średnie dawek obliczone różnymi algorytmami są bardzo porównywalne (9,3-9,9 Gy). Podobnie jak



Rys. 4 Rozkłady dawek w fantomie o różnej gęstości: guz znajduje się w płucu lewym (PTV – kolor czerwony, płuco lewe – kolor niebieski). Rozkład dawki w PTV wyraźnie różni się pomiędzy algorytmami: odchylenie standardowe dawki w PTV jest najmniejsze dla algorytmu PBC. Oznacza to, że z punktu widzenia planowania leczenia ten rozkład jest najlepszy. W zdrowej tkance płuca lewego brak jest różnic w rozkładach dawek obliczonych różnymi algorytmami.

Źródło: Opracowanie własne.



dawki maksymalne (10,00-10,15 Gy). Różnice pomiędzy rozkładami dawek obliczonymi algorytmami AAA i Acuros są bardzo małe. Również rozkład dawki w zdrowej tkance płucnej jest nieznacznie, ale jednak korzystniejszy, w stosunku do obliczeń wykonanych algorytmami AAA i Acuros.

Czy rzeczywiście rozkład dawki wygląda tak, jak został on wyliczony przez algorytm PBC? Otóż nie! Algorytm ten nie uwzględnia bowiem efektów brzegowych. A w tej lokalizacji efekty brzegowe odgrywają bardzo istotną rolę. Spróbujmy oszacować, jak zmieniłoby się TCP, jeżeli dysponowalibyśmy tylko takim algorytmem, w stosunku do naszych założeń terapeutycznych. Z wcześniejszych rozważań radiobiologicznych wynika, że wyliczenie TCP/NTCP wymaga znajomości bardzo wielu parametrów, których my oczywiście dla konkretnego pacjenta nie znamy. Można uprościć obliczenia, ale musimy jednak założyć, bazując na wiedzy i doświadczeniu klinicznym, że podanie dawki całkowitej „A” w referencyjnym sposobie frakcjonowania spowoduje, że spodziewamy się wartości TCP wynoszącej np. 95%. Jeżeli zmieni się dawka całkowita lub sposób jej frakcjonowania, to zmieni się również TCP, co można obliczyć [14]. Wartość dawki obliczona algorytmem PBC znacznie różni się od dawek obliczonych algorytmami AAA i Acuros. Jeżeli przyjmiemy, że wartość $\alpha/\beta = 15$ Gy (dla PTV), wówczas TCP dla dawek obliczonych algorytmem Acuros zmniejszy się do 92% [15]. Jeżeli jednak przyjmiemy, że $\alpha/\beta = 2$ Gy, wówczas TCP dla rzeczywistego rozkładu dawki (przyjmujemy, że jest to ten obliczony algorytmem Acuros) zmniejszy się do 77%(!).

Czy ten prosty przykład nam coś mówi i czy obliczenia są zgodne z naszą wiedzą fizyczną? Czy dawka obliczona przez algorytm Acuros jest mniejsza niż algorytm PBC? Tak – obliczenia są prawidłowe. Algorytm Acuros uwzględnia rozproszenia pochodzące od tkanki płucnej o mniejszej gęstości, a zatem dawka rozproszona pochodząca od tej objętości będzie mniejsza niż „przewiduje” to algorytm PBC. Czy różnica w wartości TCP ma znaczenie? Tak jak wcześniej wspomniano, obliczenia bazujące na modelu radiobiologicznym powinny nam wskazywać kierunek zmian. Z tych rozważań wynika, że bazując na rozkładzie dawki obliczonej algorytmem PBC, dawka byłaby

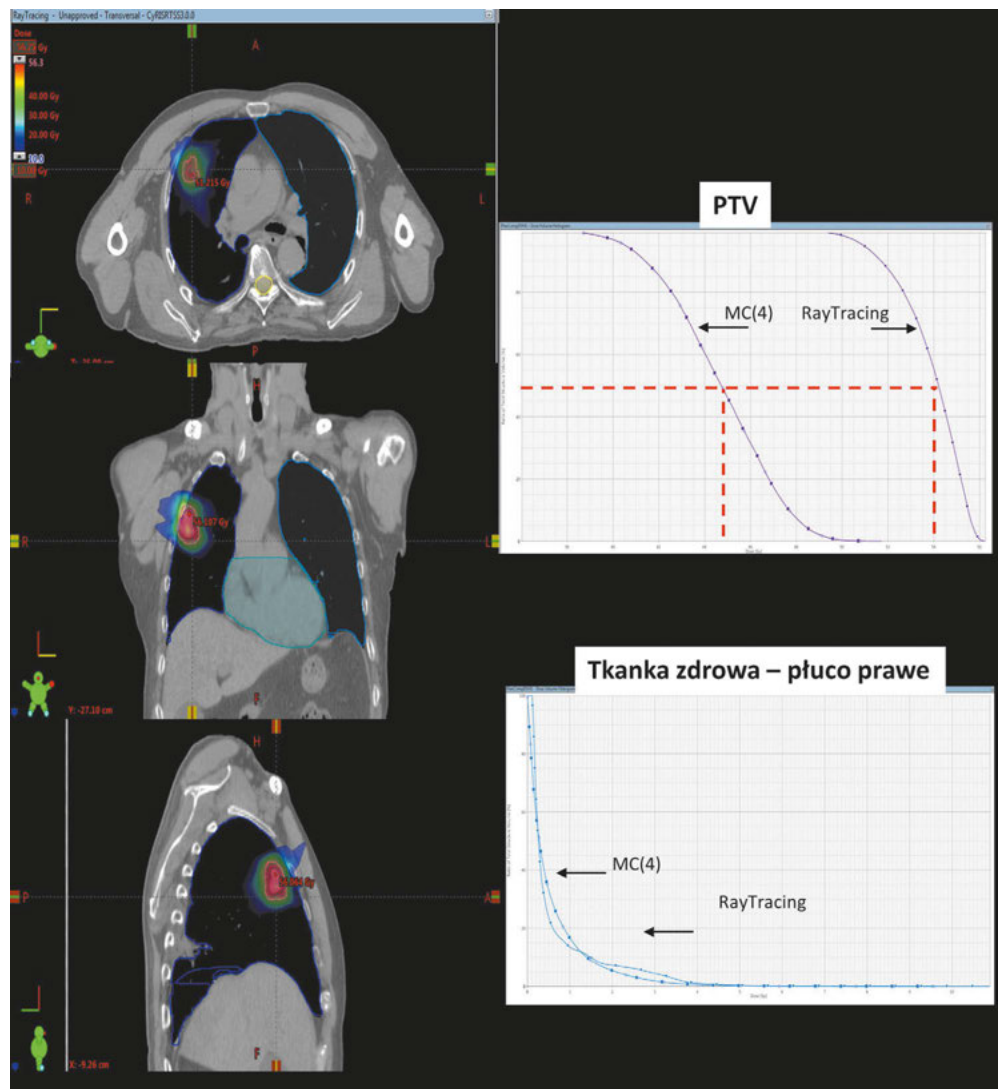
mniejsza od zakładanej, a w konsekwencji prawdopodobieństwo powodzenia prowadzonej terapii byłoby mniejsze od naszych założeń. Oznacza to, że algorytmy obliczające rozkłady dawek wpływają na prawdopodobieństwo powodzenia prowadzonej terapii. Czy zatem w praktyce klinicznej możemy się jeszcze spotkać z opisywanymi sytuacjami?

Przykłady kliniczne

Dwa przykłady kliniczne, pokazujące zastosowanie algorytmu RayTracing (prosty algorytm nieuwzględniający rozproszeń) i MonteCarlo (Accuray).

Pierwszy to guz płuca, dawka całkowita 36 Gy, zdefiniowana na izodozie 75%.

Niewątpliwie, gdyby leczyć pacjenta, bazując na rozkładzie dawki obliczonej algorytmem RayTracing, prawdopodobieństwo



Rys. 5 Rozkład dawki w PTV wyliczony algorytmem RayTracing znacznie różni się od dawki wyliczonej algorytmem MonteCarlo (dawka średnia 54 vs 46 Gy). Rozkłady dawek w płucach są bardzo zbliżone do siebie. Objętość płuc objęta dawką 20 Gy obliczona algorytmem RT wynosi 77 cm³, podczas gdy algorytmem MC – 99cm³.

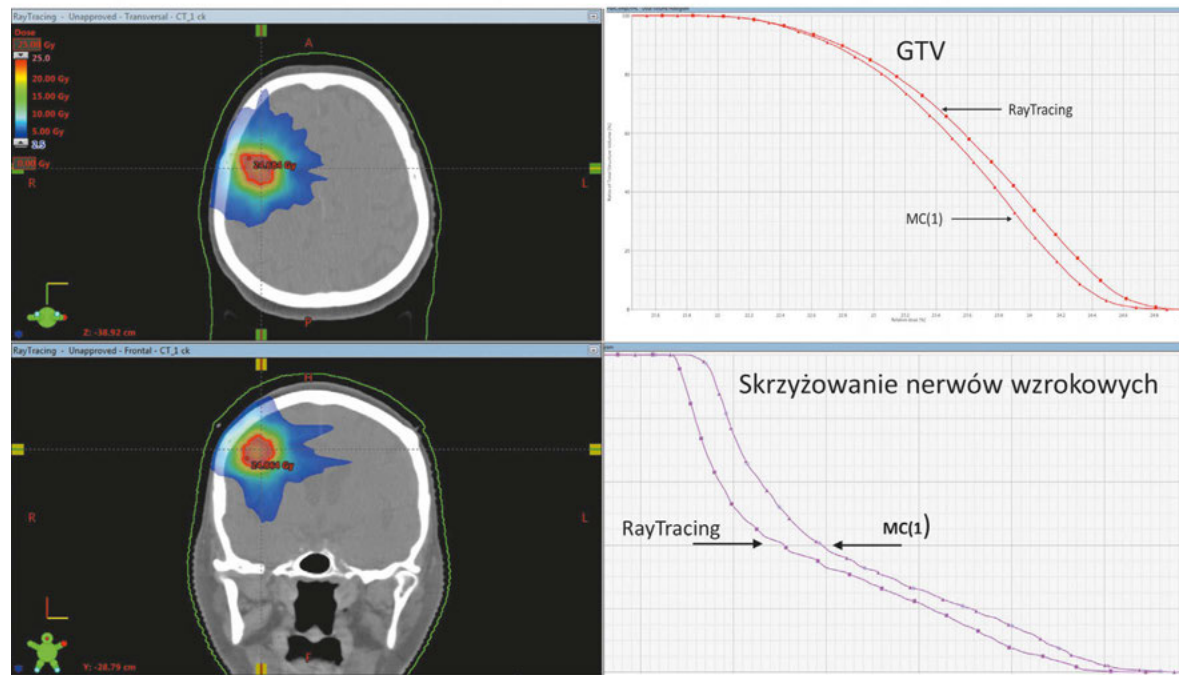
Źródło: Opracowanie własne.



powodzenia terapii byłoby mniejsze od zakładanego. Planowana dawka terapeutyczna nie zostałaby zdeponowana. Stosując algorytm MonteCarlo, niewątpliwie zbliżamy się do założonych przez nas wartości.

Drugi przykład to napromienianie guza mózgu, dawka całkowita 20 Gy zdefiniowana na izodozie 80% (Rys. 6).

Dlaczego w drugim przypadku różnice pomiędzy dawkami obliczonymi różnymi algorytmami są mniejsze? Wynika to z faktu,



Rys. 6 Rozkład dawki i DVH dla dwóch algorytmów: RayTracing i MonteCarlo, dla guza mózgu. W tym przypadku różnica dawek obliczona różnymi algorytmami jest statystycznie nieistotna. Choć w przypadku struktury krytycznej, jakim jest skrzyżowanie nerwów wzrokowych, mniejsza dawka obliczona przy pomocy algorytmu RayTracing może negatywnie wpłynąć na efekty leczenia.

Źródło: Opracowanie własne.

że w tym przypadku różnice gęstości pomiędzy poszczególnymi tkankami są mniejsze niż w pierwszym przypadku. Proste algorytmy, które nie uwzględniają wszystkich zjawisk fizycznych związanych z oddziaływaniem promieniowania z materią, „działają” zupełnie poprawnie w „prostych” sytuacjach, kiedy efekty brzegowe są do pominięcia.

Podsumowanie

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że modelowanie radiobiologiczne dawek równoważnych, obliczanie prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia czy powikłań popromiennych, wskazuje kierunek zmian, które spowodowane są zmianą dawki całkowitej, frakcyjnej lub czasu leczenia. Algorytmy obliczające rozkłady dawek uwzględniają coraz więcej zjawisk fizycznych oddziaływania promieniowania jonizującego z materią. Dlatego zmiana algorytmu obliczeń może prowadzić do zmiany „techniki” napromieniania. Nieuwzględnienie tej zmiany wpływa na wyniki leczenia. ^B

1. M. Konopacka, J. Rogoliński, K. Ślosarek: *Bystander effects induced by direct and scattered radiation generated during penetration of medium inside a water phantom*, Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 16, 2011, 256-261.
2. D.S. Chang, F.D. Lasley, I.J. Das, M.S. Mendonca, J.R. Dynlacht: *Basic Radiotherapy Physics and Biology*, Springer, 2014.
3. A. Brahme: *Biologically Optimized Radiation Therapy*, World Scientific, 2014.
4. H.R. Withers: *Podstawy biologiczne Radioterapii*, Raport No. 1560/B, IFJ, Kraków 1991.

5. B. Maciejewski, K. Ślosarek: *Wykorzystanie izodoz biologicznych „IZO-BIOGY-2” w planowaniu radioterapii nowotworów złośliwych*, skrypt Centrum Onkologii – Instytut im. MSC o. w Gliwicach, Gliwice 1988.
6. E.C. Halperin, L.W. Brady, C.A. Perez, D.E. Wazer: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, LWW, 2013.
7. J.D. Chapman, A.E. Nahum: *Radiotherapy treatment Planning Linear – Quadratic Radiobiology*, CRC Press Taylor&Francis Group, 2015.
8. J. Malicki, K. Ślosarek: *Planowanie leczenia i dozimetrija w radioterapii*, T2, Via Medica, Gdańsk 2018.
9. K. Ślosarek: *Podstawy planowania leczenia w radioterapii*, PTO Oddział Śląski, Gliwice 2007.
10. T. Han, J.K. Mikell, M. Salehpour, F. Mourtada: *Dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with Monte Carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media*, Med Phys, 38(5), 2011, 2651-2664.
11. S. Rana, K. Rogers, S. Pokharel, T. Lee, D. Reed, Ch. Biggs: *Acuros XB Algorithm vs. Anisotropic Analytical Algorithm: A Dosimetric Study Using Heterogeneous Phantom and Computed Tomography (CT) Data Sets of Esophageal Cancer Patients*, Journal of Cancer Therapy, 4, 2013, 138-144.
12. B. Vanderstraeten, N. Reynaert, L. Paelinck, I. Madani, C. De Wagter, W. De Gerssem, W. De Neve, H. Thierens: *Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: A comparison of Monte Carlo, convolution/superposition and pencil beam computations*, Medical Physics, 33(9), 2006, 3149-3158.
13. A. Pennington: *Comparison of treatment plans calculated using RAY TRACING and Monte Carlo algorithms for lung cancer patients having undergone radiotherapy with CyberKnife*, A Thesis Submitted to the Faculty of The Charles E. Schmidt College of Science, 2014.
14. M. Szlag, K. Ślosarek: *Two-dimensional imaging of tumour control probabilities and normal tissue complication probabilities*, Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2010, 15(2), 31-39.
15. P. Paściak, W. Osewski, K. Ślosarek: *New opportunities to evaluate treatment plans*, Medical Physics, AAPM, Nashville, 29.07-02.08.2018.