

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ЭКОНОМИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ РАН
CENTRAL ECONOMICS AND MATHEMATICS INSTITUTE RAS

РОССИЙСКАЯ
АКАДЕМИЯ НАУК



RUSSIAN
ACADEMY OF SCIENCES

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Л.Я. Клеппер, И.А. Гладилина

**ОЦЕНКА ЛУЧЕВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ
НА НОРМАЛЬНЫЕ И ОПУХОЛЕВЫЕ ТКАНИ
ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОДНОРОДНЫМИ
И НЕОДНОРОДНЫМИ ДОЗОВЫМИ ПОЛЯМИ**

Москва
2023

Клеппер Л.Я., Гладилина И.А. Оценка лучевых воздействий на нормальные и опухолевые ткани при лучевой терапии однородными и неоднородными дозовыми полями [Текст]: монография. – М: ЦЭМИ РАН, 2023. – 46 с. (Рус.)

Введение. Работа посвящена разработке ММ для планирования ЛТ злокачественных опухолей однородными и неоднородными дозовыми полями.

Материал и методы. Для расчета ВЛО в нормальных тканях и ВЛИ в опухолевых тканях при их однородном или неоднородном облучении, была разработана ММ, созданная на основе ММ МРВ.

Результаты и обсуждение. Разработана ММ АД.ВЛОр, которая позволяет от заданного редуцированного неоднородного распределения дозы в ткани, описанного в виде ДГДО, перейти к эквивалентной по редуцированным неоднородным вероятностям возникновения лучевого осложнения ВЛОр, к Адекватной Дозе (АД), «однородного» облучения нормальной или опухолевой ткани.

Заключение. Работа посвящена перспективам использования однородных и неоднородных распределений дозы в ЛТ опухолевых заболеваний.

Ключевые слова. ДГДО, ИГДО; (АД) – редуцированное значение неоднородного распределения дозы; (ВЛОр) – редуцированное значение неоднородного распределения ВЛО в элементарных объемах облученной ткани.

Klepper L.Ia., Gladelina I.A. Estimation of beam influences on normal and tumoral tissues at their irradiation homogeneous and non-homogeneous doses fields [Text]: monograph. Moscow, CEMI RAS, 2023. – 46 p. (Rus.)

Introduction. Work is devoted to development of MM for planning RT of malignant tumours uniform and non-uniform doses distrybution.

Material and methods. For calculation NTCP in normal tissues and TCP in tumoral tissue at their uniform or non-uniform irradiation, was are developed by the MM, created on the basis of MM MDV.

Results and discussion. Developed in MM AD.NTCPr, allows from the set non-uniform distribution of a doze in a tissue, described as DGDV, to proceed to equivalent on the reduced probability of occurrence of the beam complication NTCPr, the Adequate Dose (AD), a “homogeneous” irradiation of a normal or tumoral tissues.

The conclusion. Work is devoted to prospects of use of uniform and non-uniform distributions of a doze in RT tumoral diseases.

Keywords: DGDV, IGDV; (RD), the reduced value of non-uniform distribution of a doze; (TCPPr), the reduced value of non-uniform distribution TCP).

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. МОДИФИЦИРОВАННАЯ ММ ВЕЙБУЛА (МРВ) ДЛЯ РАСЧЕТА ОПТИМАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ	11
1.1. Модифицированное распределение Вейбула (МРВ) для планирования ЛТ злокачественных опухолей.....	11
1.2. Толерантные дозы для относительных объемов облученных органов и тканей Kehware et al. с 95% доверительным интервалом (ДИ), систематизированные Kehwar et al.	12
ГЛАВА 2. ЗАДАЧИ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ+ЛОЖЕ ОПУХОЛИ»	18
2.1. Основная задача планирования ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли»	18
2.2. ММ СММ-3 (синтез ММ MLQ и ММ МРВ) для описания ВЛО в органе или в ткани как функции от объема облучения, суммарной и разовой дозы.....	19
2.2.1. Описание ММ MLQ.....	19
2.2.2. ММ СММ-3 (синтез ММ MLQ и ММ МРВ)	21
2.3. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных условий ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» (распределения дозы в опухоли и в ложе опухоли однородны).....	22
2.3.1. ВЛИ опухолевого образования.....	23
2.3.2. ВЛО в ложе опухоли.....	23
2.3.3. Радиобиологические параметры $\tau_o \neq \tau_L$	24
2.3.4. Радиобиологические параметры $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$	26
2.4. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + здоровая ткань организма»	28
2.5. Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» при $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$	29
2.6. О математической интерпретации задачи поиска оптимальных неоднородных условий облучения	30
ГЛАВА 3. ОПИСАНИЕ НЕОДНОРОДНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ДОЗЫ В ОБЛУЧЕННЫХ ОРГАНАХ И ТКАНЯХ В ВИДЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ И ИНТЕГРАЛЬНЫХ ГИСТОГРАММ ДОЗА–ОБЪЕМ (ДГДО и ИГДО)	32
3.1. Описание неоднородного распределения доз в виде ДГДО	32
3.2. Описание неоднородного распределения доз в виде интегральной гистограммы доза объем (ИГДО)	33
3.3. Анализ свойств неоднородных дозовых распределений в форме множеств ДГДО и ИГДО	34

ГЛАВА 4. ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕОДНОРОДНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ	36
4.1. Краткая история использования неоднородных распределений доз рентгеновского и гамма-излучения для ЛТ злокачественных опухолей	36
4.2. О применении неоднородных распределений дозы для ЛТ з локачественных опухолей.....	37
4.3. Цели и задачи планирования лт опухолевых образований однородными и неоднородными дозовыми полями	42
4.3.1. О неоднородном планировании внутритканевой ЛТ опухолевых образований	43
4.4. О формировании оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» однородными и неоднородными дозовыми полями	47
4.5. ММ Schultheiss, Orton, Peck (1983)	49
4.6. ММ Кейрим-Маркуса [1] для описания вероятности кроветворной гибели животных при их неоднородных облучениях.....	50
4.7. Две ММ для расчета редуцированного неоднородного распределения дозы в ткани в АД ее «однородного» облучения, и ММ для расчета редуцированного неоднородного распределения ВЛО в элементарных объемах ткани в ВЛОр (или ВОЛОр = 1 – ВЛОр).	51
4.8. ММ АД.ВОЛОр предназначенная для расчета редуцированного значения ВОЛОр, полученной на основе редуцированного неоднородного распределения дозы в АД	53
ГЛАВА 5. ОПТИМАЛЬНЫЕ НЕОДНОРОДНЫЕ УСЛОВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ»	57
5.1. Основная задача планирования ЛТ злокачественных опухолей.....	57
5.2. ММ СММ-3 для описания ВЛО в ткани как функции от объема облучения, суммарной и разовой дозы.....	58
5.2.1. Модифицированная ММ LQ, (ММ MLQ).....	58
5.2.2. ММ СММ-3 (синтез ММ MLQ и ММ MPB)	60
5.3. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных условий ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» (однородные распределения дозы в опухоли и в ложе опухоли)	61
5.3.1. ВЛИ опухолевого заболевания.....	62
5.3.2. ВЛО в ложе опухоли.....	62
5.3.3. Радиобиологические параметры $\tau_o \neq \tau_L$	63
5.3.4. Радиобиологические параметры $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$	65
5.4. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + здоровая ткань организма».....	67
5.5. Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» при $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$	68

5.6. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных неоднородных условий облучения	69
ГЛАВА 6. РЕДУКЦИЯ НЕОДНОРОДНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ В ТКАНИ В АД ЕЕ «ОДНОРОДНОГО» ОБЛУЧЕНИЯ, ЭКВИВАЛЕНТНОГО РЕДУЦИРОВАННОМУ ЗНАЧЕНИЮ ВЛО _р	71
6.1. Адекватные и средние дозы в облученной ткани.....	71
6.2. Здоровые ткани организма	72
6.3. Опухолевые ткани	72
6.4. Оценка меры связанности клеток в ткани (радиобиологическая оценка тканевой структуры клеток)	73
6.5. Клинические данные о лучевых реакциях органов и тканей на облучение и характеристика тканевой организации клеток	75
6.6. Функция $P(D, V)$ и мера связанности клеток $\Psi = b \times A_2$ в тканевую систему	76
6.7. Зависимость ВОЛО _р и АД от параметра A_2	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	81

ВВЕДЕНИЕ

Выбор эффективного плана ЛТ для облучения очага опухолевого заболевания, (мишени), на множестве альтернативных планов облучения в значительной степени зависит от корректности оценок лучевого воздействия на опухоль, ложе опухоли и здоровые органы и ткани организма, которые попадают в зону интенсивного лучевого воздействия.

Одно из основных современных требований к планированию ЛТ – образовать в объеме мишени однородное, (в заданных пределах), терапевтическое дозовое поле требуемого уровня, повторяющего конфигурацию мишени. Если это требование выполняется, тогда однородное дозовое поле в мишени можно охарактеризовать одним числом, значением дозы в любой точке облучаемой мишени.

Сложнее обстоит дело с оценкой лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани организма, когда распределение доз является неоднородным. Подобная ситуация затрудняет использование традиционных методов математического моделирования и оптимизации планов ЛТ, выбор эффективного плана ЛТ опухолевого образования на множестве альтернативных планов облучения и для оценки, (прогнозирования), вероятности излечения опухолевого заболевания, а также вероятностей возникновения лучевых осложнений в здоровых органах и тканях облученного организма. Связано это с тем, что для большинства существующих в настоящее время ММ, оценка планов ЛТ в большинстве случаев основаны на предположении, что дозовые поля в органах и тканях однородны, или близки к однородным, и, следовательно, могут быть описаны одним числом, значением дозы.

Иначе обстоит дело при неоднородном распределении дозы. В настоящее время оценка неоднородного лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани организма носит в основном приближенный, описательный характер. Растет интерес к описанию неоднородного распределения дозы в опухоли и в здоровых органах и тканях организма в виде дифференциальных и интегральных гистограмм доза–объем, (ДГДО и ИГДО). Их можно рассматривать как упорядоченные векторные характеристики неоднородных дозовых распределений [2].

Растет также интерес к созданию ММ, которые позволят от неоднородных дозовых распределений, описанных в виде ДГДО, или ИГДО, переходить к эквивалентным, по редуцированным значениям ВЛО, ВЛОр, или ВЛИ, ВЛИр, к редуцированным значениям дозы (в дальнейшем будем называть ее Адекватной дозой (АД)). Также представляет большой интерес расчет редуцированного значения ВЛОр и ВЛИр, определенных на множестве значений ВЛО и ВЛИ, связанных с неоднородным распределением доз в элементарных объемах облученной ткани и анализ связи, который возникает между значениями АД и ВЛОр, или АД и ВЛИр.

Мы полагаем, что лучевому терапевту будет полезно получить не только редуцированную дозу облучения ткани, АД, но и установить взаимосвязь между редуцированной дозой, АД, и редуцированными значениями ВЛО (ВЛОр = 1 – ВОЛОр), и использовать полезную для планирования ЛТ злокачественных опухолей функциональную зависимость ВЛОр = Ф(АД), где Ф обозначает искомую функцию. Заметим, что АД измеряется в Гр и описывает эффект обобщенного неоднородного лучевого воздействия на облучаемую ткань. Этот совокупный эффект, эффект обобщенного неоднородного лучевого воздействия на ткань, будет оцениваться редуцированным значением ВЛО в элементарных объемах облученной ткани, в ВЛОр (или ВОЛОр = 1 – ВЛОр). Аналогичные рассуждения можно привести и для опухолевой ткани.

В четвертой главе будет описана построенная нами ММ АД.ВЛОр, которая включает в себя как расчет АД, так и расчет ВЛОр, как функцию от АД, и, как мы полагаем, эта ММ может быть эффективно использована для оценки планов ЛТ неоднородными дозовыми полями.

Мы предлагаем читателю попробовать, в качестве упражнения, использовать ММ АД.ВЛОр для оценки планов неоднородной внутритканевой ЛТ опухолей радиоактивными гранулами или линейными источниками излучения.

Следует отметить, что большой вклад в развитии нового научного направления в радиационной биофизике, связанного с оценкой неоднородных лучевых воздействий на животных и человека, внесли работы И.Б. Керим-Маркуса и его сотрудников [1]. Надо полагать, что они одни из первых предложили метод редукции, неоднородных дозовых распределений при по-

мощи полиномиальной функции, которая была предназначена для описания вероятности кроветворной гибели животных при их неоднородных облучениях.

Для оценки редуцированных неоднородных дозовых распределений в работе [1] использовалась «Равноценная доза» (предложенная нами ММ для расчета АД является аналогом Равноценной дозы), т.е. *дозы редуцированного «однородного» облучения ткани организма, которая приводит к такой же вероятности гибели животного, как и рассматриваемое неоднородное распределение дозы*. Поскольку термин «Равноценная доза» был использован МКРЗ, то по договоренности с И.Б. Кеирим-Маркусом, в своих работах мы стали использовать термин Адекватная доза (АД).

Применение неоднородных дозовых распределений для создания эффективных планов ЛТ злокачественных опухолей дистанционными источниками излучения была предпринята в 1933 г. в Германии, а затем в России, в 1973 г.

Первая работа, посвященная использованию неоднородного рентгеновского излучения для ЛТ опухолевых образований путем их облучения через решетчатые диафрагмы, была опубликована F. Liberson в 1933 г. Она называлась «The value of a multiperforated screen in deep x-ray therapy» [3]. В ней сообщалось об удачных результатах применения неоднородного рентгеновского излучения для ЛТ опухолевых образований через решетчатые диафрагмы.

В России этой проблемой заинтересовались в РОНЦ АМН. В 1973 г. на эту тему была защищена диссертация Б.М. Алиевым «Лучевая терапия запущенных форм злокачественных новообразований», и в 1978 г. им была опубликована монография «Лучевая терапия запущенных форм злокачественных новообразований» [4, 5]. В дальнейшем различным клиническим и техническим вопросам использования неоднородных распределений доз для ЛТ злокачественных опухолей были посвящены работы: Л.С. Галиной, В.М. Кодюкова, А.Г. Сулькина [6]; И.А. Переслегина [7]; М.Б. Пиртузилова [8], Н.Т. Харитоновой [9]; Т.В. Юрьевой [10]; Н.Н. Новицкой, Г.П. Снегирева, Р.В. Ставицкого [11]; Л.Я. Клеппера [12–15].

Но со временем это направление планирования ЛТ «заглохло», и не получило своего дальнейшего развития. На наш взгляд, это случилось потому, что:

1) у лучевых терапевтов и медицинских физиков не было возможности осуществлять целенаправленное формирование неоднородных дозовых распределений и в должной мере исследовать возможности их использования в лучевой терапии;

2) не была решена основная задача планирования ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» однородными и неоднородными распределениями доз;

3) не были в должной мере разработаны методы расчета и оценки распределения доз в Системе «опухоль + ложе опухоли», ВЛИ опухолевого образования и ВЛО в ложе опухоли в зависимости от суммарной и разовой дозы облучения. (Отметим, что достаточно полную математическую интерпретацию задачи решения этой проблемы мы предложили впервые в 2015 г. [16–18] для однородных терапевтических дозовых распределений.)

В результате анализа ММ, которые описывают редуцированные неоднородные дозовые поля в Системе «опухоль+ложе опухоли», Адекватную дозу однородного облучения ткани (АД), и соответствующее ей редуцированное неоднородное распределение ВЛО в виде ВЛОр, мы показали, что:

1) при фиксированной интегральной дозе в ткани, при ее однородном и неоднородном облучении, минимальное значение АД возникает при ее однородном облучении! Таким образом, стремление к однородному распределению дозы в ложе опухоли можно считать оправданным;

2) но, мы установили, что редуцированные дозы, АД, облучения опухоли и ложа опухоли могут отличаться друг от друга. Эта проблема будет рассмотрена нами в главах 4–6.

В настоящей работе мы показали следующее.

1. При фиксированной интегральной дозе в нормальной или опухолевой ткани наименьшее значение редуцированной дозы АД соответствует ее однородному облучению.

2. При одном и том же неоднородном распределении дозы в опухоли и в ложе опухоли редуцированные дозы, АД_о и АД_{л.о.} в этих двух тканях могут оказаться отличными друг от друга.

3. При этом возможно, что редуцированная доза в опухоли окажется больше, чем в ложе опухоли. Ясно, что такой план ЛТ может оказаться более эффективным, чем план облучения однородными дозовыми полями в опухоли и в ложе опухоли.

4. Специалистам необходимо исследовать это явление и определить, для каких органов и тканей ЛТ неоднородными дозовыми полями окажется более эффективным, т.е. приведет к более высокому значению Адекватной дозы, АД, в опухолевой ткани, чем в ложе опухоли.

Хочется надеяться, что полученные нами результаты помогут лучевым терапевтам более эффективно использовать методы планирования ЛТ однородными и неоднородными дозовыми полями для Системы «опухоль+ложе опухоли» в борьбе с опухолевыми заболеваниями, за жизнь и здоровье людей.

Мы считаем своим долгом выразить искреннюю признательность руководству ЦЭМИ РАН во главе с директором ЦЭМИ РАН членом-корреспондентом РАН А.Р. Бахтизиным, научным руководителем ЦЭМИ РАН, академиком РАН В.Л. Макаровым, которые способствовали становлению и развитию нового научного направления в ЦЭМИ РАН, применению методов математического моделирования и методов оптимального планирования ЛТ злокачественных опухолей.

Мы благодарны ученому секретарю ЦЭМИ РАН, к.э.н. А.И. Ставчикову и д.э.н. Р.М. Качалову за внимание и помощь в работе. Мы также благодарны к.ф.-м.н. Н.С. Соколову за рецензирование рукописи и сделанные замечания.

Хочется надеяться, что разработанные нами ММ и описанные методы формирования оптимальных планов лучевой терапии злокачественных опухолей однородными и неоднородными дозовыми полями, а также затронутые в работе актуальные проблемы поиска новых технологий для совершенствования методов планирования ЛТ, однородными и неоднородными распределениями доз, разработанные в ЦЭМИ РАН в содружестве с Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России и с Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, помогут лучевым терапевтам и другим специалистам, работающим в различных областях онкорадиологии, в радиобиологии, в биофизике и в медицинской физике, а также и в других областях знаний, в их благородной работе по сохранению здоровья и жизни людей.

ГЛАВА 1.

МОДИФИЦИРОВАННАЯ ММ ВЕЙБУЛА (МРВ) ДЛЯ РАСЧЕТА ОПТИМАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

1.1. Модифицированное распределение Вейбула (МРВ) для планирования ЛТ злокачественных опухолей

ММ МРВ является модифицированной нами ММ Вейбулла [19], предназначенной для расчета значений ВЛО в облученных органах и тканях в зависимости от суммарной дозы и объема облучения ткани. (Разовая доза и мощность дозы считались фиксированными величинами и не входили в число параметров ММ МРВ.)

В работе [20, 21] мы показали, что при однородном облучении органа или ткани организма, относительного объема V дозой D при фиксированной разовой дозе, ВЛО в ткани, определенного клинически идентифицируемого типа, можно рассчитать при помощи предложенной нами ММ МРВ, которая является модификацией ММ распределения вероятностей Вейбулла. Эта ММ имеет следующий вид:

$$P(D, V) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = 1 - \exp \left[- \left(\frac{D(1)}{A_1} \right)^b \right] = P(D(1), 1), \quad (1.1)$$

$$Q(D, V) = 1 - P(D, V) = \exp \left[- \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{D(1)}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (1.2)$$

где A_1 , A_2 , b – параметры ММ МРВ, $P(D, V)$ и $Q(D, V)$ – значения ВЛО и ВОЛО – вероятность возникновения лучевого осложнения и вероятность отсутствия лучевого осложнения в ткани объема V при ее облучении дозой D . Из (1.1) и (1.2) можно получить следующие полезные соотношения,

$$D(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}, \quad D(Q, V)V^b = D(Q, 1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}. \quad (1.3)$$

При создании ММ (1.1)–(1.3) использовались следующие ММ (1.4) и (1.5):

$$D(P, V) = D(P, 1)V^{-b}, \quad (1.4)$$

где D – суммарная доза облучения в Гр; V – объем облучения в относительных единицах; $V = 1$ – относительный тотальный объем облучения органа или ткани; b – параметр, зависящий от свойств облучаемой ткани. Из (1.4) следует, что:

$$\frac{D_1(P, V_1)}{D_2(P, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}, \quad (1.5)$$

где $D_1(P, V_1)$ и $D_2(P, V_2)$ – толерантные дозы уровня P для относительных объемов V_1 и V_2 облученных тканей, зависящие от вида органа или ткани. Напомним, что значения доз $D(P, V_i)$, $i=1, \dots$, которые при разных объемах облученной ткани и разных значениях дозы приводят к одному и тому же значению ВЛО = P , мы будем называть «толерантными дозами уровня P ». Обычно принято считать, что уровень толерантности ткани определяется значением ВЛО = $P = 0,05$ (5%). В дальнейшем будем предполагать, что уравнение (1.5) выполняется при любом определении уровня «толерантности» P .

1.2. Толерантные дозы для относительных объемов облученных органов и тканей Kehware et al. с 95% доверительным интервалом (ДИ), систематизированные Kehwar et al.

Таблица ТД была разработана Kehwar et al. [22], путем использования данных Emami et al. [23] и новых дополняющих их данных. Они, приводятся табл. 1.1 и позволяют лучевым терапевтам пользоваться ими как справочным пособием по ТД в органах и тканях, которые приводят к 5 и 50% лучевых осложнений, значений ВЛО. Разовая доза принята равной 2 Гр. Полученные значения ТД позволяют определить такой важный параметр, входящий в ММ МРВ, как b и, тем самым, определять ТД для относительных объемов органов и тканей, которые не совпадают с приведенными выше значениями: $1/3$, $2/3$ и $1,0$. Значения ТД были рассчитаны Kehwar et al. с 95% доверительными интервалами.

Пример 1.1. В качестве примера рассмотрим использование данных, приведенных в табл. 1.1 для определения параметра b , который. позволяет рассчитывать ТД для различных объемов облученных органов или тканей.

Рассчитаем значение параметра b , из ММ (1.5), для сердца при ВЛО = 5% и ВЛО = 50%. Для ВЛО = 5% и ВЛО = 50% рассчитанные значения параметра b принимает следующие значения:

$$1. b = \left| \frac{\ln(46/70)}{\ln(60\%/25)} \right| = 0,505 \text{ и } b = \left| \frac{\ln(55/80)}{\ln(60\%/25)} \right| = 0,428.$$

Значения b отличаются друг от друга на 18%.

Для головного мозга при ВЛО = 5 % и 50% параметр b принимает значения:

$$2. b = \left| \frac{\ln(60/70)}{\ln(100\%/25)} \right| = 0,111 \text{ и } b = \left| \frac{\ln(70/80)}{\ln(100\%/25)} \right| = 0,096.$$

Различие в значениях параметра b составляет 15,6% и т.д.

Мы не будем останавливаться на детальном анализе табл. 1.1, так как в дальнейшем нам еще придется обращаться к ней и вопрос о выделении параметра b для корректного планирования ЛТ злокачественных опухолей является актуальным.

Таблица 1.1

Толерантные дозы для органов и тканей с 95% доверительным интервалом (сочетание данных Emami et al. [23] и других исследователей), приведенные в работе Kehwar et al. [22]

Орган	TD5 / 5(1/3) +/-95% ДИ	TD5 / 5(2/3) +/-95% ДИ	TD5 / 5(3/3) +/-95% ДИ	TD50 / 5(1/3) +/-95% ДИ	TD50 / 5(2/3) +/-95% ДИ	TD50 / 5 (Kehwar3/3) +/- 95% ДИ
Почка	43,92 (41,31–46,54)	27,02 (24,40–29,63)	17,12 (14,51–19,74)	59,14 (56,53–61,76)	42,23 (39,62–44,85)	32,34 (29,73–34,95)
Головной мозг	58,56 (55,34–61,78)	51,42 (48,21–54,64)	47,25 (44,03–50,46)	80 (76,78–83,21)	72,86 (69,64–76,07)	68,68 (65,47–71,90)
Ствол головного мозга	59,20 (56,10–62,31)	55,15 (52,05–58,26)	52,78 (49,67–55,89)	72,99 (69,88–76,09)	68,93 (65,83–72,04)	66,56 (63,46–69,67)
Ухо (среднее/внешнее)	29,99 (29,99–30)	29,99 (29,99–30)	29,99 (29,99–30)	39,99 (39,99–40)	39,99 (39,99–40)	39,99 (39,99–40)
Ухо (среднее/внешнее)	57,30 (54,74–59,86)	56,41 (53,85–58,98)	55,9 (53,33–58,46)	68,66 (66,06–71,22)	67,77 (65,21–70,33)	67,25 (64,69–69,81)
Пищевод	59,10 (57,34–60,87)	57,82 (56,05–59,58)	57,07 (55,3–58,83)	74,1 (72,34–75,87)	72,82 (71,05–74,58)	72,07 (70,30–73,83)
Сердце	59,91 (58,25–61,56)	44,53 (42,88–46,19)	35,54 (33,88–37,20)	72,54 (70,89–74,20)	57,17 (55,51–58,83)	48,18 (46,52–49,84)
Мочевой пузырь	59,40 (54,71–64,09)	57,1 (52,41–61,79)	55,75 (51,06–60,44)	90,14 (85,45–94,83)	87,84 (83,15–92,53)	86,49 (81,80–91,18)
Гортань (некроз хряща)	77,90 (76,52–79,26)	71,57 (70,19–72,96)	67,88 (66,49–69,26)	89,24 (87,85–90,62)	82,91 (81,53–84,29)	79,21 (77,83–80,60)
Гортань (отек)	41,05 (37,14–44,96)	55,69 (51,78–59,60)	64,25 (60,34–68,17)	64,92 (61,01–68,84)	79,56 (75,65–83,48)	88,13 (84,21–92,04)

Продолжение табл. 1.1

Орган	TD5 / 5(1/3) +/-95% ДИ	TD5 / 5(2/3) +/-95% ДИ	TD5 / 5(3/3) +/-95% ДИ	TD50 / 5(1/3) +/-95% ДИ	TD50 / 5(2/3) +/-95% ДИ	TD50 / 5 (Kehwar3/3) +/-95% ДИ
Печень	44,73 (42,51–46,94)	34,15 (31,94–36,37)	27,96 (25,75–30,18)	58,66 (56,45–60,88)	48,09 (45,87–50,30)	41,9 (39,69–44,12)
Легкое	29,93 (21,51–38,34)	14,69 (6,269–23,10)	5,771 (–2,65–14,19)	61,18 (52,76–69,60)	45,94 (37,52–54,35)	37,02 (28,6–45,44)
Кожа Некрот	60,84 (58,48–63,20)	55,97 (53,61–58,33)	53,12 (50,76–55,48)	77,92 (75,57–80,28)	73,06 (70,70–75,42)	70,21 (67,85–72,57)
Кожа Телеангиэктазия	48,54 (47,51–49,58)	48,54 (47,51–49,58)	48,54 (47,51–49,58)	65,09 (64,06–66,13)	65,09 (64,06–66,13)	65,09 (64,06–66,13)
Тонкая кишка	48,17 (45,77–50,56)	45,75 (43,36–48,14)	44,33 (41,94–46,73)	61,83 (59,44–64,23)	59,41 (57,02–61,81)	58 (55,61–60,39)
Толстая кишка	55,00 (0,0–0,0)	48,69 (0,0–0,0)	45 (0,0–0,0)	65 (0,0–0,0)	58,69 (0,0–0,0)	55 (0,0–0,0)
Спинальный мозг	46,89 (43,58–50,19)	47,44 (44,13–50,75)	47,76 (44,45–51,07)	70,74 (67,44–74,05)	71,30 (67,99–74,61)	71,62 (68,31–74,93)
Желудок	58,33 (56,10–60,55)	51,04 (48,81–53,26)	46,77 (44,55–49,00)	73,45 (71,22–75,67)	66,16 (63,93–68,39)	61,9 (59,67–64,12)
Височно- нижнечелюстной сустав и нижняя челюсть	60,51 (57,75–63,27)	60,32 (57,56–63,08)	60,2 (57,44–62,96)	78,90 (76,14–81,66)	78,7 (75,94–81,46)	78,58 (75,82–81,35)
Конский хвост	58,65 (47,06–70,25)	58,65 (47,06–70,25)	58,65 (47,06–70,25)	75,19 (63,60–86,79)	75,19 (63,60–86,79)	75,19 (63,60–86,79)
Плечевое спле- тение	61,09 (59,70–62,48)	58,67 (57,27–60,06)	57,25 (55,86–58,64)	78,67 (77,28–80,06)	76,25 (74,86–77,64)	74,83 (73,44–76,23)
Головка и шейка бедренной кости	51,61 (41,56–61,66)	51,61 (41,56–61,66)	51,61 (41,56–61,66)	63,70 (53,65–73,74)	63,7 (53,65–73,74)	63,7 (53,65–73,74)
Хрусталики гла- за	6,762 (4,29–9,23)	6,762 (4,294–9,229)	6,762 (4,294–9,229)	16,86 (14,39–19,32)	16,86 (14,39–19,32)	16,86 (14,39–19,32)
Зрительный нерв	49,34 (46,06–52,62)	49,34 (46,06–52,62)	49,34 (46,06–52,62)	67,02 (63,74–70,31)	67,02 (63,74–70,31)	67,02 (63,74–70,31)
Хиазма	49,54 (37,54–61,54)	49,54 (37,54–61,54)	49,54 (37,54–61,54)	84,57 (72,57–96,57)	84,57 (72,57–96,57)	84,57 (72,57–96,57)
Сетчатка	44,67 (43,04–46,29)	44,67 (43,04–46,29)	44,67 (43,04–46,29)	61,58 (59,95–63,20)	61,58 (59,95–63,20)	61,58 (59,95–63,20)
Прямая кишка	58,56 (55,15–61,97)	55,73 (52,32–59,14)	54,08 (50,66–57,49)	88,42 (85,00–91,83)	85,59 (82,17–89,00)	83,93 (80,52–87,35)
Грудная клетка	52,23 (49,78–54,69)	52,23 (49,78–54,69)	52,23 (49,78–54,69)	67,74 (65,29–70,19)	67,74 (65,29–70,19)	67,74 (65,29–70,19)
Слюнные желе- зы	26,38 (9,74–43,02)	26,14 (9,501–42,78)	26 (9,364–42,65)	52,09 (35,45–68,73)	51,86 (35,22–68,50)	51,72 (35,08–68,36)
Щитовидная железа	27,50 (–2,21–57,20)	27,5 (–2,2–57,2)	27,5 (–2,2–57,20)	132,5 (102,8–162,2)	132,5 (102,8–162,2)	132,5 (102,8–162,2)

Пример 1.2. Приведем в качестве примера использование ММ МРВ для описания ВЛО на коже при ее однородном облучении. Лучевые осложнения некроз и изъязвление кожи. Для определения параметров ММ МРВ мы, в качестве примера, воспользовались клиническими данными Etami et

al. [23]. Они приводятся в табл. 1.2 в виде стандартизованных клинических значений ТД при различных условиях облучения кожи. На их основе мы определили оптимальные значений параметры ММ МРВ для расчета ВЛО на коже при различных условиях ее облучения. Площадь S облученной кожи приводится в относительных единицах, площадь $S = 1$ соответствует 100 см^2 облученной кожи. Результаты расчетов приводятся в табл. 1.2.

Таблица 1.2

Кожа (Emami et al. [23])

ВЛО $P_{\text{клин}}$	S , отн. ед.	$D_{\text{клин}}$, Гр	$D_{\text{теор}}$, Гр	ε , %	A_1	A_2	b
0,05	1/3	70	69,97	-0,04	72,43	10,76	0,22
0,05	2/3	60	60,08	0,13			
0,05	1.0	55	54,95	-0,09			
0,50	1.0	70	70,00	≈ 0			

Примечание. Отклонение оптимальных теоретических значений ТД от клинических приведены в $\varepsilon\%$. Лучевые осложнения – некроз, изъязвление кожи. A_1, A_2, b – оптимальные значения параметров ММ МРВ, определенные в результате решения специальной экстремальной задачи.

Модель МРВ для кожи принимает следующий вид

$$P(D, S) = 1 - Q(D, S) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{DS^{0,22}}{72,43} \right)^{10,76} \right]. \quad (1.6)$$

Анализ табл. 1.2 свидетельствует об удовлетворительном согласии между клиническими и теоретическими, (модельными), значениями ТД и ВЛО. Максимальное отклонение клинического значения ТД от теоретического составляет всего 0,13%. Максимальное отклонение клинического значения ВЛО от теоретического составило 1,34% (в табл. 1.2 значения ВЛО не приводятся). Параметр b лежит в установленных нами допустимых пределах, $b = 0,22 \in [0,182; 0,232]$. На рис. 1.1 приводятся графики зависимости ВЛО от суммарной дозы для относительных площадей облученной кожи S , которая изменяется от 0,1 до 1,0 с шагом 0,1. $S = 1$ соответствует облучению 100 см^2 кожи.

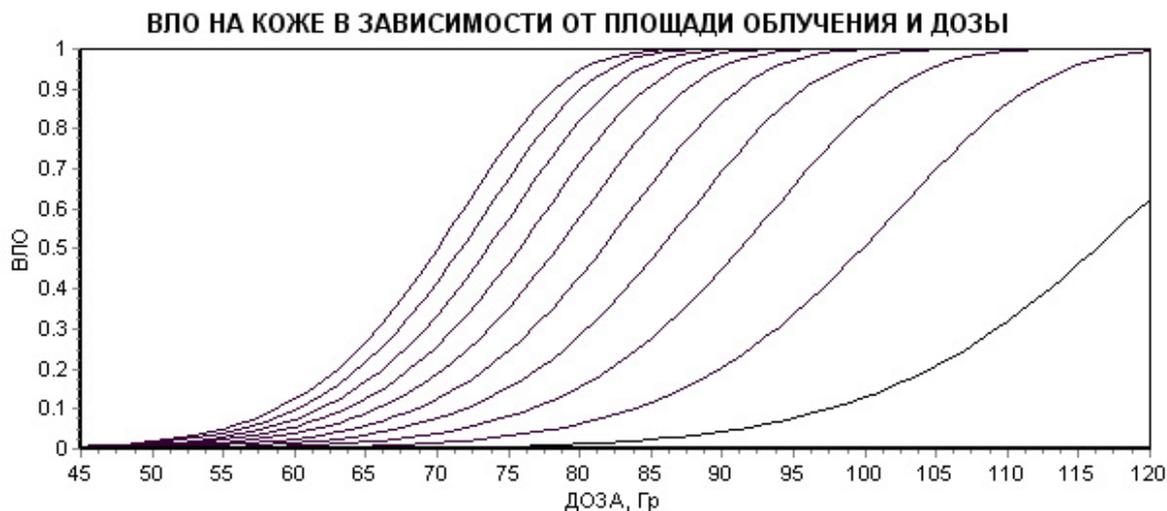


Рис. 1.1. ВЛО на коже в зависимости от суммарной дозы и площади облученной кожи в относительных единицах

Примечание. Лучевые осложнения – некроз, изъязвление кожи. Площадь облученной кожи изменяется от 0,1, (правый крайний график), до 1,0 (левый крайний график) с шагом 0,1.

Таблица 1.3

Клинические и теоретические значения суммарных доз при облучении легких

$P, \%$	$V, \text{от. ед.}$	$D_{\text{кл}}, \text{Гр}$	$D_{\text{теор}}, \text{Гр}$	$\varepsilon, \%$	A_1	A_2	b
5	1/3	45,0	47,7	5,9	27,32	7,88	0,85
5	2/3	30,0	26,5	-11,8			
5	1	17,5	18,7	7,1			
50	1/3	65,0	66,4	2,1			
50	2/3	40,0	36,8	-7,9			
50	1	24,5	26,1	6,5			

Примечание. Клинические значения ВЛО в легких – $P\%$, относительный объем облученных легких – V , суммарная доза в легких – $D_{\text{кл}}$, суммарная теоретическая доза, определенная при помощи ММ МРВ – $D_{\text{теор}}$, отклонение теоретической дозы от клинической – $\varepsilon\%$; (A_1, A_2, b) – параметры ММ МРВ, определенные в результате решения соответствующей экстремальной задачи. Лучевые осложнения – пневмониты.

ММ МРВ для легких имеет следующий вид:

$$P(D, S) = 1 - Q(D, S) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{DV^{0,85}}{27,32} \right)^{7,88} \right]. \quad (1.7)$$

Анализ табл. 1.3 свидетельствует об удовлетворительном согласии между клиническими и теоретическими, (модельными), значениями суммарных толерантных доз. Максимальное отклонение составляет 11,8%. Нами

было установлено, что согласие между теоретическими и модельными значениями суммарных доз было бы лучше, если бы не сложности, связанные с определением объема облученных легких из-за дыхания пациентов.

На рис. 1.2 приводятся графики зависимости ВЛО от суммарной дозы для относительных объемов облученных легких V , от 0,1 до 1,0 с шагом 0,1. $V = 1$ соответствует тотальному облучению легких.

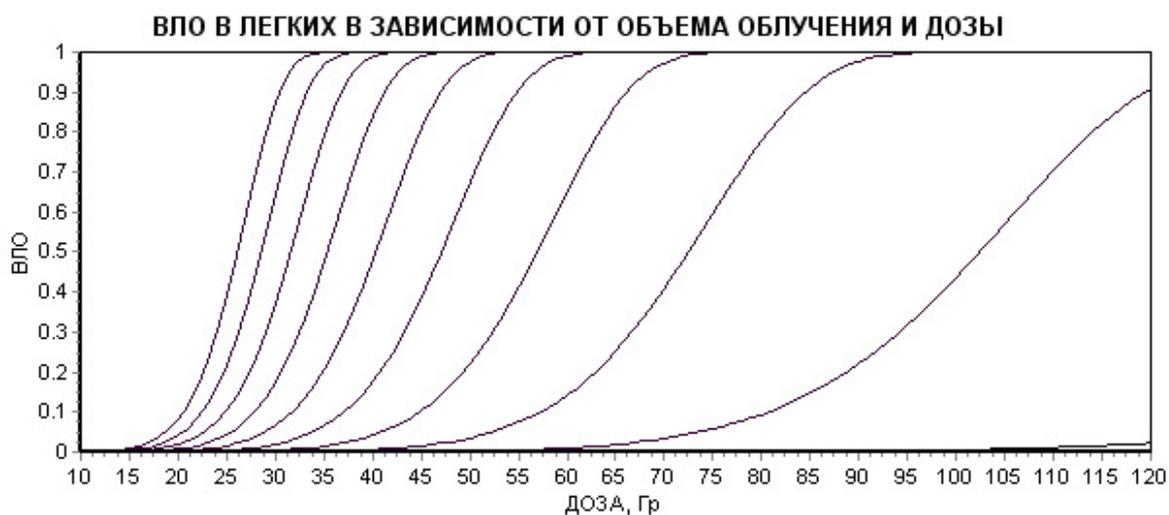


Рис. 1.2. ВЛО в легких, (пульмониты), в зависимости от суммарной дозы облучения и относительного объема облученных легких

Примечание. Объем облученных легких изменяется от 0,1 (правый крайний график) до 1,0 (крайний левый график) с шагом 0,1.

ГЛАВА 2.

ЗАДАЧИ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ+ЛОЖЕ ОПУХОЛИ»

2.1. Основная задача планирования ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли»

Успех ЛТ опухолевого заболевания в основном определяется выбором суммарной и разовой дозы облучения системы, которую образуют очаг опухолевого заболевания (опухолевая ткань), и здоровая ткань, образующая ложе опухоли. В большинстве случаев лучевая нагрузка на опухолевую ткань оказывается такой же, как и на ложе опухоли. Поиск оптимальных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» является одной из основных и важных проблем ЛТ опухолевых заболеваний, которая полностью не решена до настоящего времени. Еще более сложную проблему представляет собой задача поиска оптимальных неоднородных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли», которая будет рассмотрена нами в настоящей работе.

Рассмотрим различные аспекты затронутой нами проблемы. Один из основных способов формирования оптимального терапевтического дозового поля в Системе «опухоль + ложе опухоли» заключается в выборе эффективной схемы фракционирования дозы (ФД). Их можно разделить на равномерные и не равномерные (динамические планы ЛТ).

Равномерная схема ЛТ характеризуется суммарной и разовой дозой в сеансе облучения, а также временными интервалами между сеансами облучения, которая обычно не меняется в процессе ЛТ. Неравномерный, или динамический план ЛТ, характеризуется неравномерными суммарными и разовыми дозами и переменными (или постоянными) интервалами времени между сеансами облучения.

В работах [24–26] мы дали математическую интерпретацию задачи определения оптимального динамического плана ЛТ и, в качестве примера, решили задачу выбора оптимальных динамических условий облучения эпидермоидного рака кожи [24–26]. В настоящее время в ЛТ преобладают равномерные планы ЛТ. В основном это вызвано неполнотой наших знаний как

о закономерностях процесса разрушения опухолевого образования под действием ионизирующего излучения, так и о процессах возникновения и излечения лучевых повреждений здоровых органов и тканей организма.

Эффективным (или оптимальным) следует считать такой план облучения, применение которого приведет к излечению опухолевого заболевания без серьезных, (необратимых), лучевых осложнений в ложе опухоли и в здоровых органах и тканях организма, которые попадают в зону действия терапевтического дозового поля.

Для построения оптимального плана ЛТ необходимо иметь четкое представление о закономерностях воздействия на опухолевое образование под действием излучения и о закономерностях возникновения лучевых осложнений в здоровых органах и тканях организма. Решение этой сложной задачи невозможно без использования математических методов для моделирования процессов лучевого повреждения опухолевых и здоровых тканей организма, без использования математических методов для поиска оптимальных планов ЛТ и без использования современной вычислительной техники.

2.2. ММ СММ-3 (синтез ММ MLQ и ММ МРВ) для описания ВЛЮ в органе или в ткани как функции от объема облучения, суммарной и разовой дозы

Для дальнейшего изложения материала нам понадобится разработанная нами ММ СММ-3, полученная нами в результате синтеза ММ МРВ и модифицированной нами ММ LQ, (ММ MLQ) [27, 28].

2.2.1. Описание ММ MLQ

ММ LQ для описания толерантных уровней облучения тканей имеют следующий вид:

$$E = D(\alpha + \beta d), \quad (2.1)$$

где (D, d) – суммарная и разовая доза (режим ФД); (α, β) – радиобиологические параметры модели; параметр E описывает уровень толерантности ткани.

Опыт применения ММ LQ для планирования ЛТ показал, что, в отличие от ММ Ellis, ММ LQ может быть с успехом использована для расчета од-

нократной толерантной дозы D_R . Учитывая это обстоятельство, мы модифицировали ММ LQ (создали ММ MLQ), введя в нее однократную дозу облучения в качестве параметра ММ. По определению, поскольку ММ LQ «работает» и для однократного облучения, имеет место равенства:

$$E = D(\alpha + \beta dD) = \alpha D_R + \beta D_R^2, \quad (2.2)$$

$$D = \frac{\alpha D_R + \beta D_R^2}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha + \beta D_R}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{(\alpha/\beta) + D_R}{(\alpha/\beta) + d} = D_R \frac{\tau + D_R}{\tau + d} = D_R f(d), \quad (2.3)$$

где $\tau = \alpha/\beta$ – радиобиологический параметр облучаемой ткани. Из ММ MLQ (2.3) следует, что толерантная доза равномерного курса фракционированного облучения ткани в $f(d)$ раз больше однократной толерантной дозы D_R , $f(d) \geq 1$. ММ MLQ имеет всего два параметра τ и D_R . Эти параметры можно определить, если известны, по меньшей мере, два эквивалентных, (по толерантности), режима облучения. Если их больше, значения параметров могут быть определены в результате решения соответствующей экстремальной задачи.

Теперь необходимо установить, как зависят параметры ММ MLQ от объема облученной ткани и ВЛЮ в ткани.

Предположение 2.1. В ММ MLQ от Q (или от P) зависит только однократная толерантная доза $D_R(Q)$. Таким образом,

$$E(Q) = \alpha D_R(Q) + \beta D_R^2(Q), \quad (2.4)$$

$$D(Q) = \frac{\tau D_R(Q) + D_R^2(Q)}{\tau + d}. \quad (2.5)$$

Предположение 2.2. В ММ MLQ зависимость параметров ($D, d, D_R, \alpha, \beta, \tau$) от объема V облученной ткани имеет следующий вид:

$$D(V) = D(1)V^{-b}, \quad d(V) = d(1)V^{-b}, \quad D_R(Q, V) = D_R(Q, 1)V^{-b}, \quad (2.6)$$

$$\alpha(V) = \alpha(1)V^b, \quad \beta(V) = \beta(1)V^{2b}, \quad \tau(V) = \tau(1)V^{-b}, \quad (2.7)$$

где b – параметр ММ, зависящий только от вида ткани.

Из предположений 2.1 и 2.2 следует, что параметр E не зависит от V . Действительно, при любом значении V справедливо равенство

$$E(Q) = \alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V) = \alpha(1)D_R(Q, 1) + \beta(1)D_R^2(Q, 1). \quad (2.8)$$

Предположения 2.1 и 2.2 не противоречат сделанным нами ранее предположениям. Из них следует, что

$$D(Q, V) = \frac{\alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V)}{\alpha(V) + \beta(V)d(V)} = \frac{\tau(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\tau(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (2.9)$$

и справедливость предположения 1.1, 1.2.

$$\frac{D(Q, V_1)}{D(Q, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \quad (2.10)$$

2.2.2. ММ СММ-3 (синтез ММ MLQ и ММ МРВ)

Воспользуемся ММ MLQ (2.9) для создания ММ СММ-3, учитывая предположение 2.1. Будем считать, что зависимость $D_R(Q, V)$ от Q и V описывается при помощи ММ МРВ и

$$D_R(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}. \quad (2.11)$$

Тогда ММ СММ-3 можно представить следующим образом:

$$\begin{aligned} D(Q, d, V) &= \frac{\alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V)}{\alpha(V) + \beta(V)d(V)} = \\ &= \frac{\tau(1)A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\tau(1) + d(1)} V^{-b}, \end{aligned} \quad (2.12)$$

где $\tau(1) = \frac{\alpha(1)}{\beta(1)}$ Гр. Некоторые модификации ММ СММ-3 можно найти в работе [27, 28]. При тотальном облучении ткани из (2.12) следует:

$$D = \frac{\tau D_R + D_R^2}{\tau + d} = D_R \left[1 + \frac{D_R - d}{\tau + d} \right]. \quad (2.13)$$

Утверждение 2.1. Для фиксированных значений Q и V с ростом разовой дозы d график зависимости $D(Q, d, V)$ от Q смещается влево и становится более «крутым».

Доказательство. При фиксированных условиях облучения с ростом d величина D в ММ СММ-3 (2.12) уменьшается и происходит смещение графика зависимости $D(d)$ влево, к оси ординат. С ростом V значение D уменьшается и происходит уменьшение величины $Q(V)$ и интервал изменения величины Q сжимается и смещается к оси ординат. Пусть $V_1 > V_2$. Возьмем два

произвольных значения Q_1 и Q_2 , остальные параметры ММ СММ-3 будем считать фиксированными. Рассмотрим отношение

$$\frac{|D(Q_1, V_1) - D(Q_2, V_1)|}{|D(Q_1, V_2) - D(Q_2, V_2)|} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b} < 1. \quad (2.13)$$

Из него следует, что чем больше объем облученной ткани, тем меньше дозовый интервал, в который заключен график функции $D(Q)$ или $Q(D)$.

Утверждение доказано.

2.3. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных условий ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» (распределения дозы в опухоли и в ложе опухоли однородны)

Традиционно задача планирования Системы «опухоль + ложе опухоли» рассматривалась как задача вычисления оптимального значения суммарной опухолевой дозы (СОД), при фиксированном значении разовой опухолевой дозы (РОД), объемов опухоли и ложа опухоли значения РОД не варьировалось, поскольку отсутствовали ММ, которые позволяли рассчитывать ВЛИ и ВЛО в зависимости от СОД и РОД.

Предложенные нами ММ СММ-3 позволяют с новых позиций подойти к решению задачи поиска оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли».

Дадим математическую интерпретацию этой задачи. Будем предполагать, что:

1) для облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» используются равномерные схемы облучения;

2) дозовые распределения в опухоли и в ложе опухоли однородны, идентичны, и план ЛТ может быть описан двумя числами, суммарной дозой D и разовой дозой d ;

3) в процессе ЛТ интервал времени между сеансами облучения остается неизменным;

4) для описания ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли используется ММ СММ-3. Предполагается, что она с удовлетворительной

точностью описывают ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли в зависимости от суммарной и разовой дозы;

5) относительные объемы облучения опухоли и ложе опухоли считаем фиксированными и равными единице.

2.3.1. ВЛИ опухолевого образования

ВЛИ опухолевого заболевания описывается при помощи, следующей ММ:

$$D(Q_o, d) = \frac{T_1 \tau_o |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}}{\tau_o + d}, \quad (2.14)$$

Параметры ММ (Q_o , D , d) описывают 1-ВЛИ опухоли, суммарную и разовую дозу. Параметры настройки ММ СММ-3 (τ_o , T_1 , T_2) для опухоли.

2.3.2. ВЛО в ложе опухоли

ВЛО в ложе опухоли описывается ММ:

$$D(Q_L, d) = \frac{A_1 \tau_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\tau_L + d}, \quad (2.15)$$

где параметры (Q_L , D , d) описывают ВОЛО в ложе опухоли, суммарную и разовую дозу. Величины (τ_L , A_1 , A_2) – параметры ММ СММ-3.

Относительные объемы опухоли и ложе опухоли мы считаем равными единице. Мы предполагаем, что значения СОД = D и РОД = d одинаковы для опухоли и ложе опухоли.

Рассмотрим следующую задачу поиска оптимальных условий облучения системы. Пусть задано значение ВЛИ = P_o опухоли, которое лучевой терапевт считает необходимым для успешного излечения опухолевого заболевания. Необходимо найти оптимальный план ЛТ системы (оптимальные значения суммарной и разовой дозы (D , d)), использование которых приведет к минимальному заданному значению ВЛО = P_L в ложе опухоли.

Математически задача может быть записана следующим образом:

$$P_L(D, d) \rightarrow \min_{D, d} \quad (2.16)$$

при условиях:

$$P_0(D, d) = P_o^*, \quad (2.17)$$

$$d \in [d_{\min}, d_{\max}], \quad (2.18)$$

$$D > 0, \quad (2.19)$$

где $P_o^* = 1 - Q_o^*$ – заданное значение ВЛИ опухолевого заболевания; $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$ – заданный интервал допустимых значений разовой дозы. Для анализа и решения задачи (2.16)–(2.19) воспользуемся ММ СММ-3 (2.14), и (2.15), т.е. будем предполагать, что они адекватно описывают лучевые реакции рассматриваемых объектов системы.

Докажем утверждение, характеризующее свойство рассматриваемой задачи и облегчающее ее решение. Нам необходимо найти оптимальный план ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» (D, d) , который приведет к ВЛИ $= P_o^*$ опухолевого заболевания и сведет к минимуму ВЛО $= P_L$ в ложе опухоли.

Утверждение 2.3. При сделанных предположениях оптимальные значения (D, d, P_L) зависят от радиобиологических показателей $\tau = \alpha/\beta$ для опухоли и ложа опухоли (τ_o, τ_L) . Покажем, что оптимальное значение РОД $= d$ для облучения системы определяется значениями параметров τ :

если $\tau_o < \tau_L$, то РОД $= d_{\max}$.

если $\tau_o > \tau_L$, то РОД $= d_{\min}$.

если $\tau_o = \tau_L = \tau$, то существует множество значений СОД $= D$ и РОД $= d$, функциональная связь между которыми определяется значениями τ_o и P_o^* (если задано τ_o и P_o^*) или τ_L и P_L (если задано τ_L и P_L).

Доказательство. Разделим доказательство утверждения 2.3 на две части (разделы 2.3.3 и 2.3.4).

2.3.3. Радиобиологические параметры $\tau_o \neq \tau_L$

Поскольку вероятность рецидива опухолевого заболевания, $Q_o^* = 1 - P_o^*$, мы считаем заданной, уравнение (2.1), связывающее суммарную дозу D и разовую дозу d в опухоли и, следовательно, в ложе опухоли будет:

$$D = \frac{B}{\tau_o + d}, \quad (2.20)$$

где $B = \tau_o T_1 |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2}$ (2.21)

постоянная величина. Поскольку суммарные и разовые дозы в опухоли и в ложе опухоли равны, получаем следующее уравнение, связывающее Q_L с разовой дозой d , в виде:

$$\frac{\tau_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\tau_L + d} = \frac{B}{\tau_o + d}, \quad (2.22)$$

или $\tau_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} - B \frac{\tau_L + d}{\tau_o + d} = 0,$ (2.23)

где Q_L – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли.

Покажем, что для решения задачи (2.16)–(2.19) достаточно найти производную Q'_L по d . Полученная, на основе (2.22), она имеет следующий вид:

$$(Q'_L)_d = - \frac{B \frac{\tau_o - \tau_L}{(\tau_o + d)^2}}{\frac{A_1}{A_2 Q_L} \left[\tau_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2 - 1} + 2 A_1 |\ln(Q_L)|^{2/A_2 - 1} \right]}. \quad (2.24)$$

Анализ (2.24) показывает, что знак производной Q'_L зависит только от знака разности

$$h = \tau_o - \tau_L. \quad (2.25)$$

Если $h < 0$, тогда во всем интервале изменения значения разовой дозы d , $d_{\min} \leq d \leq d_{\max}$, $Q'_L > 0$ и, следовательно, Q_L является возрастающей функцией от d , а $P_L = 1 - Q_L$ – убывающей функцией от d .

Следовательно, при облучении Системы «опухоль + ложе опухоли» оптимальной будет максимальная допустимая разовая доза, т.е. $РОД = d_{\max}$. Она приведет к минимальному значению ВЛО в ложе опухоли при заданном значении ВЛИ = P_o опухолевого заболевания.

При $h > 0$, минимальное значение $P_L = 1 - Q_L$ будет достигнуто при $РОД = d_{\min}$. Таким образом, если $\tau_o \neq \tau_L$, то экстремальное значение разовой дозы зависит от знака h и приводит к минимальному значению P_L в ложе опухоли.

2.3.4. Радиобиологические параметры $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$

Пусть необходимо, чтобы вероятность локального излечения опухолевого заболевания была бы $ВЛИ = P_o$. При этом, величина $ВЛО = P_L$ в ложе опухоли будет функцией от P_o , $P_L(P_o)$. При $\tau_o = \tau_L = \tau$, для (2.1) и (2.2) должно выполняться равенство

$$\begin{aligned} F = D(\tau + d) &= T_1 \tau |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} = \\ &= A_1 \tau |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}, \end{aligned} \quad (2.26)$$

где параметры ММ СММ-3 (T_1, T_2), считаются известными. Поскольку значение $Q_o = 1 - P_o$ нам известно, мы можем рассчитать значение

$$F_o = T_1 \tau |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}, \quad (2.27)$$

которое задает значение $ВЛИ$ опухолевого заболевания. Величину $ВЛО$ в ложе опухоли $P_L(P_o)$ можно найти в результате решения уравнения

$$A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} + A_1 \tau |\ln(Q_L)|^{1/A_2} - F_o = 0. \quad (2.28)$$

Из (2.15) находим

$$P_L(F_o) = 1 - Q_L(F_o) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{-\tau + \sqrt{\tau^2 + 4F_o}}{2A_1} \right]^{A_2} \right\}. \quad (2.29)$$

Из (2.29) следует, что уравнение

$$F_o = D(\tau + d) \quad (2.30)$$

описывает множество эквивалентных по P_o (или по $P_L(P_o)$) планов ЛТ (D, d), которые удовлетворяют уравнению (2.30) и включают в себя, как стандартный план ЛТ с РОД = 2 Гр,

$$D = \frac{F_o}{\tau + 2}, \quad (2.31)$$

так и гипо- и гиперфракционированные планы ЛТ со значениями РОД больше или меньше 2 Гр. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (2.31) приводят к постоянным значениям критериальных оценок ЛТ для опухоли и ложа опухоли P_o и $P_L(P_o)$. Нетрудно видеть, что (2.30) представляет собой модифицированную LQ модель (MLQ модель, см. [27, 28]).

Если задано P_L , то, используя уже описанную выше вычислительную схему, нужно найти F_L и $P_o(P_L)$. Аналог ММ MLQ, предназначенный для описания эквивалентных по значениям критериальных оценок P_L и $P_o(P_L)$, стандартных, гипо- и гиперфракционированных планов ЛТ будет:

$$F_L = D(\tau + d). \quad (2.32)$$

ММ MLQ (2.32) описывает множество планов ЛТ (D, d), которые при $d = 2$ Гр соответствуют традиционному (стандартному) плану ЛТ, при $d > 2$ Гр – гипофракционированным планам ЛТ, при $d < 2$ Гр – гиперфракционированным планам ЛТ. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (2.32) приводят к следующим постоянным критериальным оценкам: ВЛО = P_L в ложе опухоли, ВЛИ = $P_o(P_L)$ – в опухоли.

Интересно, что настройка ММ MLQ может осуществляться на заданное значение ВЛИ опухоли (2.14) или на ВЛО в ложе опухоли (2.16). Это чрезвычайно удобно, так как позволяет настраивать ММ MLQ на ту информацию, которая выглядит наиболее надежной или является необходимой для планирования ЛТ. Например, если заведомо известно, что $\tau_o = \tau_L = \tau$ и значение P_L не должна превышать толерантной величины P_L^{tol} , тогда настройку ММ MLQ лучше осуществить на основе ВЛО в ложе опухоли. Для того, чтобы найти компромиссные значения P_o и P_L достаточно построить график зависимости $P_L(P_o)$ от P_o и выбрать удовлетворяющие лучевого терапевта значения ВЛИ = P_o и ВЛО = P_L .

Заметим, что ММ (2.30) и (2.32), как это следует из их построения, могут описывать эквивалентные: стандартный, гипо- и гиперфракционированные планы ЛТ, которые определяются значениями РОД = $d!$ Возможность выбирать гиперфракционированные планы ЛТ в практической радиологии, эквивалентные стандартному и гипофракционированному планам ЛТ, требует дальнейшего изучения этой проблемы. В частности, это связано с тем, что при малых значениях разовой дозы и больших значениях суммарной дозы увеличивается длительность ЛТ и значительную роль начинают играть восстановительные процессы в клетках и процесс их репопуляции. **Утверждение доказано.**

Таким образом, полученные результаты позволяют по-новому подойти к проблеме построения оптимального плана ЛТ Системы «опухоль +

ложе опухоли», и ответить на очень важный вопрос, который давно волнует лучевых терапевтов:

1) в каких случаях результаты применения стандартных, (конвенциональных), планов ЛТ и гипофракционированных (или гиперфракционированных) планов облучения будут эквивалентными по ВЛИ, если τ_0 принимает близкие значения к τ_L ;

2) как следует рассчитывать эквивалентные планы ЛТ для заданного значения ВЛИ в опухоли, или ВЛО в ложе опухоли.

Полагаю, что нам удалось ответить на эти вопросы. Результаты многочисленных клинических исследований [29] подтверждают наш вывод.

Кроме того, разработанные нами ММ могут быть использованы для планирования стандартных методов ЛТ, а также для планирования гипер- и гипофракционированных методов ЛТ.

2.4. Математическая интерпретация задачи

поиска оптимальных планов ЛТ

Системы «опухоль + здоровая ткань организма»

Цель ЛТ заключается не только в том, чтобы добиться излечения опухолевого заболевания при минимальном лучевом повреждении ложа опухоли, но и в том, чтобы добиться минимального лучевого повреждения здоровых органов и тканей организма, которые подвергаются лучевому воздействию. Поэтому в облучаемом организме может быть рассмотрена не только Система «опухоль + ложе опухоли», но и любая другая Система «опухоль + здоровая ткань организма». Мы не будем подробно останавливаться на описании этого варианте облучения Системы «опухоль + здоровый орган или ткань». Читатель может найти его в наших работах [24, 25]. В них показано, что описанный метод может быть использован для всех критических органов и тканей организма путем рассмотрения Систем «опухоль + здоровый орган или ткань организма». Среди множества значений, рассчитанных РОД необходимо выбрать его эффективное (компромиссное) значение, руководствуясь накопленным опытом, здравым смыслом и экспертными оценками специалистов [24, 25].

2.5. Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ

Системы «опухоль + ложе опухоли» при $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$

Мы показали, что том случае, когда $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$, в этом случае оптимальные планы ЛТ могут соответствовать всем известным методам ЛТ: стандартному – $d = 2$ Гр, гиперфракционированному – $d < 2$ Гр и гипофракционированному методу – $d > 2$ Гр. Этот случай является актуальным, так как большинство клинических исследований в мире, связанных с ЛТ РМЖ были направлены на то, чтобы выяснить, могут ли гипофракционированные планы ЛТ быть столь же эффективными, как и эмпирически установленный лучевыми терапевтами стандартный (конвенционный) план облучения МЖ, (суммарная доза – 50 Гр, число сеансов – 25, длительность ЛТ – 35 сут., разовая доза – 2 Гр).

Мы ответили на этот вопрос. Он приводится во второй части утверждения 5.1 и гласит, что при $\tau_o = \tau_L = \tau$ существует бесконечное множество гипер- и гипофракционированных планов ЛТ, которые могут быть эквивалентными по заданному значению ВЛИ, или по заданному значению ВЛО, стандартному плану ЛТ.

Следует отметить, что вопрос о возможности использования гипофракционированных методов ЛТ, а также ускоренных гипофракционированных методов ЛТ РМЖ, на основе анализа известной клинической информации, можно было бы решить гораздо раньше, если бы, наряду с ее накоплением, осуществлялась и ее систематизация. Если бы для ее обработки использовались методы математического моделирования планов ЛТ и их оптимизация. Это позволило бы сберечь денежные средства и, самое главное, позволило бы увеличить эффект ЛТ ранних стадий РМЖ [24, 13]. К сожалению, как в России, так и за рубежом, вопросы математического моделирования ЛТ опухолевых заболеваний и оптимизации планов ЛТ, как научное направление, по-настоящему еще только начинает развиваться.

Полученные нами результаты позволяют аргументированно ответить на вопросы, которые волнуют лучевых терапевтов, радиобиологов и медицинских физиков, и на решение которых было затрачено много усилий:

Разработан алгоритм поиска оптимального плана ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», который достаточно прост для реализации в практической ЛТ опухолевых заболеваний.

Нами доказано, что при $\tau_o > \tau_L$ оптимальным будет гиперфракционированный план ЛТ с минимальным допустимым значением разовой дозы, при $\tau_o > \tau_L$ – оптимальным будет гипофракционированный план ЛТ с максимальным допустимым значением разовой дозы.

Установлено, что при $\tau_o = \tau_L$ существует бесконечное множество эквивалентных планов ЛТ, настроенных на ВЛИ опухолевого заболевания, или на ВЛО в ложе опухоли, которые успешно описываются модифицированными LQ моделями (MLQ моделями) и, по желанию лучевого терапевта, могут соответствовать стандартному методу облучения с $d = 2$ Гр, гипер- или гипофракционированному методу ЛТ [24, 25].

Полученные результаты могут быть успешно использованы для определения оптимальных условий ЛТ различных опухолевых заболеваний.

Хочется надеяться, что полученные результаты позволят повысить эффективность ЛТ, которая в настоящее время остается одним из основных методов борьбы с онкологическими заболеваниями.

Мы предполагаем провести серьезную проверку полученных результатов на клиническом материале, подготовленном в работах [30–33].

2.6. О математической интерпретации задачи поиска оптимальных неоднородных условий облучения

Основываясь на уже полученных результатах, нам становится понятным, что для того, чтобы осуществить планирование ЛТ при помощи однородных, или неоднородных дозовых распределений, и, тем самым, сделать значительный шаг вперед, необходимо:

1. Разработать метод направленного формирования неоднородных терапевтических дозовых полей, который позволит варьировать суммарные и разовые дозы. Здесь важно исследовать как теоретический, так и практический аспект реализации этой проблемы в клинике.

2. Разработать метод редукиции неоднородных дозовых распределений, (метод расчета ВЛИр и АД) в опухолевых тканях, и (ВЛОр и АД) в здоровых органах и тканях организма. Заметим, что для этой цели нами разработана ММ АД.ВЛОр, которая позволяет строить как однородные распределения доз заданного уровня с соответствующим значением ВЛИ, так и редуцированные неоднородные распределения доз в Адекватные Дозы, (АД), «однородного» уровня облучения ткани, приводящей к эквивалентному уровню ВЛИр в ткани. ММ АД.ВЛОр позволяет получить все необходимые параметры для формирования планов ЛТ как однородными, так и неоднородными распределениями доз.

3. Необходимо показать, что используемые методы редукиции неоднородных дозовых распределений для ЛТ, соответствуют реальной действительности, верно описывают ВЛИр в опухолевой ткани и ВЛОр в ложе опухоли и в других здоровых органах и тканях, и ведут к более значимым результатам ЛТ опухолевого заболевания, которые не будут приводить к превышению толерантных уровней облучения нормальных органов и тканей организма. .

4. При этих условиях формирование оптимальных терапевтических однородных и неоднородных дозовых полей для ЛТ злокачественных опухолей может быть осуществлено описанным выше методом формирования оптимальных дозовых полей в Системе «опухоль + ложе опухоли», или их модификациями.

Остановка теперь за хорошей клинической информацией и квалифицированным коллективом лучевых терапевтов, радиобилогов, физиков и математиков, чтобы создать программы для решения подобных задач и разработать методы их применения в онкорadiологии.

ГЛАВА 3.

ОПИСАНИЕ НЕОДНОРОДНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ДОЗЫ В ОБЛУЧЕННЫХ ОРГАНАХ И ТКАНЯХ В ВИДЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ И ИНТЕГРАЛЬНЫХ ГИСТОГРАММ ДОЗА–ОБЪЕМ (ДГДО И ИГДО)

3.1. Описание неоднородного распределения доз в виде ДГДО

Переход к объемному планированию ЛТ и трудности, связанные с визуальной оценкой и сопоставлением неоднородных объемных дозовых распределений, привело к их описанию в виде дифференциальных и интегральных гистограмм доза–объем (ДГДО и ИГДО) Рассмотрим два метода построения ДГДО:

1. Весь относительный объем облучаемой ткани $V_0 = 1$ делится на m равных элементарных объемов $g = V_0/m$ так, чтобы доза в каждом элементарном объеме g была бы однородна в заданных пределах. Тогда гистограмма ДГДО может быть записана в виде множества:

$$\text{ДГДО} = \{(D_1, g), \dots, (D_m, g)\}, \quad (3.1)$$

где $D = (D_1, \dots, D_m)$ – распределение дозы в m равных элементарных объемах g .

Облучаемый объем V_0 делится на K неравных элементарных объема так, что распределение дозы в каждом элементарном объеме однородно в заданных пределах, причем элементарные объемы могут быть неравными друг другу. В этом случае ДГДО может быть записана следующим образом:

$$\text{ДГДО} = \{(D_1, V_1), \dots, (D_K, V_K)\}, \quad (3.2)$$

где $D = (D_1, \dots, D_K)$ – однородные распределения дозы в K элементарных объемах.

3.2. Описание неоднородного распределения доз в виде интегральной гистограммы доза объем (ИГДО)

При сделанном ранее предположении ИГДО, также как и ДГДО, может быть представлено в виде множества $G_{И}$

$$\text{ИГДО} = G_{И} = \{(D_1, V_1), \dots, (D_k, V_k)\}, \quad (3.3)$$

Объемы $V_i, i=1, \dots, k$, связанные с дозой D_i , определяются следующим образом:

$$\begin{aligned} D_i &= D_{\min} + (i-1)\Delta D, \quad i=1, \dots, k, \\ V_i &= V_i + g, \quad \text{если } D_i \leq D_t, \quad t=1, \dots, m. \end{aligned} \quad (3.4)$$

В результате выполнения описанной выше процедуры, получаем ИГДО в виде множества (3.3). Из построения ИГДО следует, что справедливы неравенства:

$$D_i < D_{i+1}, \quad V_i > V_{i+1}, \quad i=1, \dots, k-1. \quad (3.5)$$

Это означает, что любое неоднородное дозовое распределение, приведенное к множеству ИГДО преобразуется в дозовое распределение с убывающими объемами, которые соответствуют возрастающим значениям дозы. Поскольку формы объемов ничем не оговариваются, такими объемами могут быть, например, изоцентрические, вложенные друг в друга шаровые объемы.

Использование ДГДО и ИГДО для последующей редукции одного и того же неоднородного дозового распределения требует ответа на следующий принципиальный вопрос: *будут ли действительно эквивалентными по значению ВЛО, реальные неоднородные распределения дозы в органах или тканях, представленные в виде ДГДО или ИГДО?* Иначе говоря, можно ли преобразовать ДГДО в ИГДО и наоборот. Для того, чтобы доказать это, рассмотрим распределение доз в виде ИГДО и для последовательно возрастающих значений дозы $D_1 > D_2$ и два соответствующих им изоцентрических объема $V_1 < V_2$. При переходе от ИГДО к ДГДО мы получим, что дозе D_1 будет соответствовать объем $V_1^1 = V_1 - V_2$, соответствующий дозе D_1 при построении множества ДГДО!

Таким образом, зная ДГДО, мы можем построить эквивалентное по ВЛО ИГДО и наоборот. ДГДО и ИГДО являются упорядоченными характеристиками одного и того же неоднородного дозового распределения.

3.3. Анализ свойств неоднородных дозовых распределений в форме множеств ДГДО и ИГДО

Следует отметить, что в настоящее время при планировании ЛТ злокачественных опухолей в качестве характеристик лучевого воздействия на органы и ткани пациента все большую роль начинают играть ДГДО и ИГДО. Предпринимаются шаги для разработки методов сравнения и оценки неоднородных дозовых распределений при помощи ДГДО и ИГДО для выбора эффективного варианта лучевого лечения пациента на множестве альтернативных планов облучения. *Но, при этом уходит на второй план вопрос о том, с какими характеристиками дозового поля мы имеем дело и как они, в результате создания ДГДО или ИГДО, отличаются от характеристик реального дозового поля.* Анализ показывает, следующее.

1. Процедуры построения ДГДО и ИГДО преобразуют неоднородные дозовые поля, упорядочивают их, но при этом реальные пространственные структуры дозовых полей могут нивелироваться.

2. При описании дозового поля в виде ДГДО или ИГДО исчезает, например, информация о распределении экстремумов дозового поля, исчезает их совокупная адресность, хотя она может играть важную роль при оценке дозовых полей.

3. Элемент множества ДГДО представляет информацию о том, что объем ткани, который получит дозу D_i будет V_i . Элемент множества ИГДО определяет объем облученной ткани V_i , который получит дозу большую или равную D_i .

4. В ИГДО объем облученной ткани $V_i > V_{i+1}$. При этом $D_i < D_{i+1}$, $i=1, \dots, k-1$. Поскольку *формы объемов не оговариваются*, ИГДО можно представить, (вернее удобно представить), в виде дозовых полей, которые состоят из вложенных друг в друга изоцентрических шаровых дозовых поверхностей, радиусы которых увеличиваются с уменьшением значения дозы.

5. ДГДО и ИГДО можно взаимно и однозначно преобразовать одну в другую. Процедура обработки реального дозового поля и замена его на ДГДО (или ИГДО) необратима. Используя ДГДО или ИГДО можно только в редких случаях восстановить истинную пространственную структуру реального дозового поля.

В настоящем работе мы считали разовую дозу фиксированной. Вопрос о связи между редуцированными значениями суммарных доз и редуцированными значениями разовых доз, будет рассмотрен нами в дальнейшем.

Мы полагаем, что *актуальной проблемой современной клинической радиологии и радиобиологии является обоснование утверждения о том, что все однородные и неоднородные дозовые поля для одной и той же ткани, нормальной или опухолевой, имеющие одинаковые ДГДО (или ИГДО), имеют равные (или достаточно близкие) значения ВЛО или ВЛИ, т.е. эквивалентны по ВЛО или по ВЛИ и близки к истинному значению ВЛО или ВЛИ.*

В настоящем разделе мы считали разовую дозу фиксированной. Но в дальнейшем нами будет рассмотрена проблема выбора оптимальных условий ЛТ рака молочной железы, РМЖ, с учетом лучевого воздействия как на опухолевую ткань, так и на нормальную ткань, образующую ложе опухоли. Она покажет, что выбор разовой дозы определяет оптимальные условия ЛТ, которые сводятся к гипо- или гиперфракционированным планам ЛТ или к традиционным планам ЛТ.

ГЛАВА 4.

ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕОДНОРОДНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

4.1. Краткая история использования неоднородных распределений доз рентгеновского и гамма-излучения для ЛТ злокачественных опухолей

Применение неоднородных распределений дозы рентгеновского и гамма-излучения для ЛТ опухолевых образований началось давно.

1. Первая работа, посвященная этому вопросу была опубликована в Германии Liberson F. в 1933г. [3]. Автор этой работы сообщил об удачных результатах лучевой терапии рентгеновским излучением, проведенной через решетчатые диафрагмы.

2. В России использование неоднородных распределений гамма-излучения через решетчатые диафрагмы для создания эффективных планов ЛТ злокачественных опухолей началась с работ Б.М. Алиева [4, 5] и была продолжена Н.Т. Харитоновой [9], Т.В. Юрьевой [10]. Этой проблеме была также посвящена работа Н.Н. Новицкой, Г.П. Снегирева, Р.В. Ставицкого [11]. Несколько человек из перечисленных защитили ученые степени на звание кандидатов медицинских и технических наук, в том числе М.Б. Пиртузилов [8] и др.

3. Созданию свинцовых решетчатых диафрагм для формирования неоднородных распределений дозы были посвящены работы *Галиной Л.С., Кодокова В.М., Сулькина А.Г.* 1974г. [6]. В 1974г. под редакцией И.А. Переслегина был издан «Атлас дозных распределений к комплекту формирующих принадлежностей», [7].

4. В 1989 г. в журнале «Медицинская радиология» была опубликована наша работа, посвященная определению параметров решётчатых диафрагм для лучевой терапии злокачественных опухолей [12]. В дальнейшем различными аспектам этой непростой проблемы были посвящены наши работы, которые приводятся в списке литературы [12–15].

Из приведенных публикаций следует, что работа, посвященная использованию неоднородных распределений доз в ЛТ, начатая в России М.Б. Алиевым и его ученикам и коллегами, начала успешно развиваться, но, очевидно, появление новых мощных радиационных установок переключила внимание лучевых терапевтов и медицинских физиков на новые перспективные возможности проведения ЛТ злокачественных опухолей.

Использование неоднородных распределений доз в лучевой терапии злокачественных опухолей остались в основном во внутритканевой и внутривнутриполостной лучевой терапией, которые «здоровствуют» и в настоящее время. Мы полагаем, что вопрос о возможностях использования неоднородных распределений дозы в ЛТ злокачественных опухолей не исчерпан до конца и нуждается в дальнейшем изучении. Не исключено, что в некоторых случаях неоднородные распределения доз могут оказаться даже более эффективными в ЛТ опухолевых образований, чем сложившиеся традиционные методы ЛТ дистанционными источниками излучения с открытыми полями! Настоящая работа в основном посвящена анализу именно этих проблем.

4.2. О применении неоднородных распределений дозы для ЛТ злокачественных опухолей

Выбор эффективного дозиметрического плана ЛТ очага опухолевого заболевания, (мишени), на множестве альтернативных планов облучения в значительной степени зависит от корректности оценок лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани организма.

Одно из основных современных требований к планированию ЛТ, это образовать в объеме мишени однородное (в заданных пределах) дозовое поле требуемого уровня и повторяющего конфигурацию мишени. Если это требование выполняется, тогда однородное дозовое поле в мишени можно охарактеризовать одним числом, значением дозы в любой точке облучаемой мишени. Это обстоятельство позволяет существенно упростить процедуру планирования ЛТ.

Сложнее обстоит дело с оценкой лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани организма, когда распределения доз являются не-

однородными. Подобное положение дел затрудняет использование традиционных методов математического моделирования и оптимизации планов ЛТ, оценки (прогнозирования) вероятности излечения опухолевого заболевания и вероятности возникновения лучевых осложнений в стромальной ткани, образующей ложе опухоли. Связано это с тем, что большинство существующих в настоящее время ММ для планирования ЛТ основаны на предположении, что дозовые поля в органах и тканях однородны и, следовательно, могут быть описаны одним числом, суммарной дозой облучения в опухоли и в ложе опухоли, вероятностью излечения опухолевого заболевания и вероятностью возникновения лучевого осложнения в ложе опухоли, а также в других здоровых органах и тканях, которые оказываются в зонах интенсивного лучевого воздействия.

Объемное планирование ЛТ и трудности, связанные с оценкой и сопоставлением неоднородных объемных дозовых распределений в опухоли и в нормальных органах и тканях организма, привело к их описанию в виде дифференциальных (или интегральных) гистограмм доза–объем (ДГДО и ИГДО) (см. главу 3).

Вместе с тем растет интерес к созданию ММ, которые позволят от неоднородных дозовых распределений, заданных в виде ДГДО или ИГДО переходить к редуцированным «однородным» распределениям дозы, Адекватным дозам (АД) и к соответствующим им редуцированным значениям ВЛИр в опухоли и ВЛОр в здоровых органах и тканях организма.

Под редуцированным распределением дозы мы подразумеваем дозу «однородного» облучения ткани, которая приводит к редуцированному «однородному» облучению ткани, которая приводит к редуцированному значению ВЛОр, которая может быть получена в результате редукции неоднородных значений ВЛО в элементарных объемах облученной ткани!

Здесь следует отметить, что АД является обобщенной оценкой воздействия неоднородного распределения дозы на облучаемую ткань и при планировании ЛТ неоднородными дозовыми полями мы предполагаем, что в результате неоднородного облучения ткани происходит, в известной степени, выравнивание этого воздействия, скорее всего это реакция на облучение структурно связанных в ткань клеток, и мы получаем, в известном смысле, «осредненное» воздействие в виде АД. Следует честно сказать себе, что мы

пока не умеем трансформировать локальные неоднородные повреждения облучаемой ткани в близкую картину ее тотального облучения. Мы пока просто предполагаем, что используемые нами ММ редукции неоднородных распределений дозы при помощи ММ (4.14) и ММ (4.15) позволяют нам получить редуцированные дозы в виде АД, используя которую мы можем рассчитать значение ВЛОр, очень важную оценку неоднородного распределения доз. Нам еще предстоит показать, что редуцированное значение значения АД приводит к значению ВЛО, которое будет близким к значению ВЛОр.

Мы можем сказать себе в утешение, что методы расчета «геометрического среднего» (мы еще вернемся к этому разговору) в настоящее время успешно используются для расчета обобщенных средних значений неизвестно по какому закону распределенных величин.

Здесь очень важно отметить, что возникает серьезная проблема, связанная с тем, что мы не в состоянии в настоящее время оценить, какая степень неоднородности дозового поля и его конфигурации является допустимой для осуществления успешной ЛТ, т.е. без переоблучения и недооблучения опухолевой ткани и переоблучения нормальных тканей. Эти оценки могли бы помочь решить вопрос о степени пригодности и допустимости использования редуцированных неоднородных распределений доз для облучения опухолевой ткани и о допустимости неоднородного распределения доз в качестве лучевых нагрузок на ложе опухоли и другие здоровые органы и ткани организма, которые могут оказаться в зонах интенсивного лучевого воздействия в процессе проведения ЛТ. Мы полагаем, что заинтересованные лучевые терапевты и медицинские физики вполне могут осуществить этот важный анализ неоднородных распределений доз, играющий важную роль в планировании ЛТ опухолевых образований.

Не следует забывать, что наиболее полезной критической оценкой неоднородного распределения дозы является редуцированная оценка неоднородного распределения ВЛИ в виде ВЛИр для опухолевой ткани и ВЛО в виде ВЛОр для нормальной ткани.

Переход к редуцированным неоднородным распределениям дозы позволил бы существенно упростить процедуру планирования ЛТ злокачественных опухолей, но при этом возникают серьезные вопросы о полезности такого перехода. Нужен обширный клинический опыт и его соответствующая об-

работка для того, чтобы выделить критические оценки неоднородных дозовых распределений и на их основе решать вопросы о возможности их применения для ЛТ опухолевых образований.

Мы полагаем, что в этом плане большой интерес может представлять исследование неоднородных дозовых распределений, которые образуются при внутритканевой ЛТ опухолевых образований радиоактивными гранулами, а также линейными источниками излучения.

Заметим, что в настоящее время неоднородные распределения доз с успехом используются в внутритканевой ЛТ злокачественных опухолей. Она характеризуется локальными максимумами дозы в местах размещения источников излучения и неоднородным распределением доз на расстояниях от источников излучения. Такие неоднородные распределения доз широко используются лучевыми терапевтами и могут оказаться полезными для изучения проблемы использования неоднородных распределений дозы в ЛТ.

На пути использования неоднородных распределений доз в ЛТ возникают следующие важные вопросы, связанные с корректностью планирования ЛТ опухолевых заболеваний:

1. Какие отклонения редуцированных значений неоднородных распределений дозы от требуемой однородной дозы в опухоли, и какие отклонения редуцированных значений неоднородных распределений дозы от предельных значений дозы в нормальных органах и тканях организма являются допустимыми при формировании терапевтического плана ЛТ?

2. При традиционном использовании однородных распределений дозы в опухоли и в ложе опухоли значения дозы в этих двух тканях приблизительно оказываются равными.

При одном и том же редуцированном неоднородном распределении дозы в опухоли и в ложе опухоли значения АД могут оказаться разными. *Если при этом окажется, что редуцированная доза в опухоли окажется больше, чем редуцированная доза в ложе опухоли, то такой план ЛТ неоднородными распределениями доз может оказаться очень перспективным для разрушения опухолевого процесса и сохранения ложа опухоли!!!* К сожалению, никто не исследовал вопрос о редуцированных значениях дозы в опухоли и в ложе опухоли в зависимости от вида неоднородного распределения дозы облучения.

Заметим, что решетчатая диафрагма, использованная лучевыми терапевтами, является формирующим фактором воздействия неоднородного излучения на опухоль, но остаются нерешенными следующие вопросы:

1. Верно ли выбраны размеры отверстий в решетчатой диафрагме и должны ли они быть равными? Очень сомнительно, что верно выбрано размещение отверстий и их размеры в решетчатой диафрагме и т.д.? Нет обоснований!

2. В связи с вышесказанным следует заметить, что оптимальное размещение источников излучения во внутритканевой ЛТ зависит как от объема опухоли, ее структуры, так и от числа используемых источников излучения, а также и от свойств самих источников излучения.

3. Заметим, что в 2011 г. в сборнике статей «Анализ и моделирование экономических процессов» [14], мы опубликовали статью «Вероятности осложнений в органах и тканях при терапии с неоднородным облучением», в которой были рассмотрены проблемы формирования терапевтических дозовых полей однородными и неоднородными распределениями дозы. В частности мы показали, что «если опухоль можно рассматривать как ткань со всеми присущими ткани свойствами, тогда при фиксированной интегральной дозе, эффективным должно быть неоднородное распределение дозы в опухоли, поскольку оно может приводить к большей величине Адекватной дозы (АД), и, следовательно, к большей величине локального излечения опухоли.

4. Мы разработали и описали ММ для определения оптимального размещения точечных источников излучения в виде радиоактивных гранул и в виде параллельных линейных источников излучения [34]. Тем самым мы показали, что оптимальное размещение «точечных» источников излучения отнюдь не является «квадратно-гнездовым».

5. Заметим, что для изучения вопроса о целесообразности использования неоднородного распределения доз в ЛТ злокачественных опухолей у лучевых терапевтов и медицинских физиков *не было возможности осуществлять целенаправленное формирование неоднородных дозовых распределений для их анализа.*

6. Не были поставлены задачи и в должной мере разработаны методы облучения Системы «опухоль + ложе опухоли», расчета ВЛИ опухолевых образований + ВЛО в ложе опухоли. (Отметим, что достаточно полную ма-

тематическую интерпретацию задачи решения этой проблемы для однородных распределений дозы мы предложили впервые в 2015 г. [27, 28] для однородных терапевтических дозовых распределений.)

7. Анализируя проблему формирования однородных дозовых полей в Системе «опухоль + ложе опухоли» мы столкнулись со следующей интересной проблемой. При фиксированных интегральных дозах в тканях, при их однородных и неоднородных облучениях, минимальные значения АД возникает при ее однородном облучении. Таким образом, стремление к однородному распределению дозы в ложе опухоли можно считать оправданным. Но при неоднородных распределениях дозы редуцированные дозы, АД, в опухоли и в ложе опухоли могут оказаться разными, и не исключено, что АД в опухоли и соответствующее значения ВЛИр опухолевого заболевания могут оказаться выше, чем АД в ложе опухоли. Этот вопрос будет рассмотрен нами в главе 5 и 6.

Ясно, что вопрос выбора однородного или неоднородного распределения доз в Системе «опухоль + ложе опухоли» представляет значительный интерес для выбора оптимальных условий ЛТ злокачественных опухолей.

4.3. Цели и задачи планирования лт опухолевых образований однородными и неоднородными дозовыми полями

В настоящей работе основное внимание нами было уделено созданию и анализу ММ, которые позволяют от заданных неоднородных распределений суммарных доз в органах и тканях переходить к Адекватным Дозам, (АД), их «однородного» облучения. Критерием адекватности дозовых распределений служат значения ВЛИр, (редуцированные неоднородные распределения вероятности локального излечения опухолевых заболеваний), и ВЛОр, (редуцированные неоднородные вероятности лучевых осложнений), в здоровых органах и тканях организма).

4.3.1. О неоднородном планировании внутритканевой ЛТ опухолевых образований

К сожалению, до настоящего времени никто не попытался включить в планирование внутритканевой, или внутриволокнистой ЛТ опухолевых образований, методы оценки редуцированных неоднородных распределений доз, Адекватные дозы (АД) в ткани, и методы оценки редуцированных значений ВЛИр, в неоднородно облученной опухолевой ткани или ВЛОр, в редуцированной неоднородно облученной нормальной ткани организма, образующей ложе опухоли. Проведенные исследования неоднородных распределений дозы позволили бы более уверенно оценивать терапевтические свойства суммарных неоднородных распределений доз и, связанные с ними размещения источников излучения.

Выбор плана ЛТ осуществляется лучевым терапевтом и медицинским физиком. Он состоит из следующих последовательных шагов.

Для выбранного плана облучения, который включает в себя и выбор конфигурации размещения источников излучения, при помощи ЭВМ рассчитывается суммарное распределение доз, которое анализируется лучевым терапевтом и медицинским физиком. В случае необходимости задаются альтернативные планы облучения, рассчитываются соответствующие им суммарные дозовые поля и процесс анализа и сопоставления альтернативных дозовых полей продолжается. Такая же процедура реализуется и в том случае, когда по заданным ограничениям на дозовое поле в результате решения специальной экстремальной задачи определяются оптимальные планы ЛТ.

Приведенная схема планирования ЛТ обладает рядом недостатков. Какие они, на наш взгляд, и что необходимо сделать для того, чтобы повысить эффективность планирования ЛТ злокачественных опухолей?

1. Толерантные дозы (ТД), значения которых являются обобщением коллективного опыта лучевых терапевтов и которые выступают как ограничения на дозовые поля в здоровых органах и тканях, в большинстве случаев рассматриваются как постоянные величины, или как величины, лежащие в определенных границах. В действительности, значения ТД зависят от объемов облученных органов и тканей и от распределения доз.

Для формирования эффективных терапевтических дозовых полей необходимо учитывать как распределения доз, так и объемы облученных органов и тканей.

2. Предполагается, что ТД приводят к ВЛО, которые не превышают 3–5% лучевых осложнений, но в процессе лучевого лечения нередки случаи, когда ВЛО в здоровых органах и тканях превышают предписанные ТД. Для корректного планирования ЛТ необходимо создавать ММ, которые описывают ВЛО в здоровых органах и тканях как функции от ТД.

3. Необходимо создавать систематизированные клинические базы ТД в органах и тканях в зависимости от ВЛО и от условий их облучения для создания и настройки ММ, которые используются в планировании ЛТ.

4. Для корректного планирования ЛТ необходимо создавать и использовать ММ, описывающие ВЛО как функции от распределения доз и объемов облученных органов и тканей.

5. Необходимо учитывать влияние неоднородного распределения дозы в органах и тканях на значения ВЛО. ЛТ опухолевых заболеваний имеет дело с однородными и неоднородными дозовыми распределениями. В настоящее время возникла настоятельная необходимость в разработке методов редукиции неоднородных дозовых распределений в эквивалентные по ВЛО однородные суммарные дозовые распределения. Это чрезвычайно важно, так как все разработанные в настоящее время ММ предполагают, что распределения суммарных доз в органах и тканях близки к однородным.

6. В отечественной и зарубежной литературе, посвященной ЛТ опухолевых заболеваний неоднородными дозовыми распределениями, речь в основном идет о поиске редуцированного значения дозы, АД. *Между тем, наряду с неоднородным распределением дозы, возникает неоднородное распределение ВЛО (ВОЛО) в ткани и вопрос об определении редуцированного значения ВОЛОр (ВЛОр) столь же важен и актуален, как и определение редуцированного значения АД.* В работе показано, что они тесно связаны друг с другом и с производящей их функцией. В нашем случае это ММ МРВ и другие ММ, созданные на ее основе.

7. Не следует забывать, что оценка неоднородных дозовых распределений приводит к установлению значений АД и ВЛОр, но ВЛОр в ткани может служить обобщенной оценкой ее неоднородного облучения. Именно

ВЛОр в ложе опухоли, вместе с ВЛИр опухолевого заболевания, позволяют соразмерять тяжесть онкозаболевания с риском вызвать необратимые лучевые повреждения в ложе опухоли.

8. ТД для здоровых органов и тканей зависят от схемы фракционирования дозы, (ФД), во времени. От них также зависят и ВЛО в органах и тканях. Установление зависимости ТД и ВЛО от ФД существенно упрощает проблему оценки альтернативных планов ЛТ и определение оптимальных планов облучения.

9. Один из самых важных вопросов планирования ЛТ злокачественных опухолей является вопрос о критериях оптимальности ЛТ. При планировании ЛТ на основе ТД для здоровых органов и тканей этот вопрос нивелируется. Считается, что достаточно выбрать такой план облучения, при котором дозы в здоровых органах и тканях не превосходят толерантные значения, как одну из главных задач планирования ЛТ можно считать решенной. В действительности все обстоит намного сложнее. Дело заключается в том, что в подавляющем большинстве случаев значения дозы в здоровых органах и тканях, особенно вблизи опухоли, превышают толерантные уровни. К сожалению, так было и во всех тех случаях, совокупность которых образуют «опыт» ЛТ. *Возникает важный вопрос, какую дозу в условиях ее неоднородного распределения в органах и тканях можно считать толерантной дозой?*

10. Для корректного планирования ЛТ злокачественных опухолей и оценки альтернативных планов облучения необходимо для неоднородных распределений дозы в органах и тканях разработать метод перехода к Адекватной дозе (АД), эквивалентного по ВЛОр их «однородного» облучения. При помощи АД, впервые введенной Кейрим-Маркусом в виде «равноценной дозы» [1], (в настоящей работе мы будем называть ее Адекватной дозой (АД)), может быть осмыслен опыт ЛТ и сохранена традиционная для ЛТ терминология, «доза в органе, доза в ткани».

11. Возможность рассчитывать значения ВЛО в здоровых органах и тканях и использовать эту информацию при планировании ЛТ сразу же обнажает многокритериальную природу задачи планирования ЛТ, так как ВЛО в здоровых органах и тканях, и ВЛИ в опухолевой ткани, выступают в качестве критериев оптимальности ЛТ. Они имеют конкретный и хорошо понятный врачам-радиологам смысл, так как являются прогностическими оценка-

ми лучевого воздействия на опухоль и здоровые органы и ткани организма. С помощью таких оценок, которые имеют конкретные числовые выражения, и число которых относительно невелико, врач-радиолог и медицинский физик могут соизмерить риск онкозаболевания с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях в результате ЛТ, путем использования Парето-оптимальных методов представления и поиска эффективных компромиссных планов ЛТ.

12. Основная цель ЛТ – добиться необратимой регрессии опухолевого процесса без серьезных лучевых осложнений в ложе опухоли, а также и в других здоровых органах и тканях организма, которые попадают в зону интенсивного лучевого воздействия. В настоящее время выбор дозы в опухоли и режима ФД в основном осуществляется лучевым терапевтом и медицинским физиком на основе накопленного коллективного опыта лучевой терапии. Для повышения эффективности ЛТ необходимо создавать и совершенствовать ММ, описывающие кинетику лучевых повреждений и восстановлений опухолевых тканей и здоровых органов и тканей организма, и на их основе осуществлять объективную оценку альтернативных планов ЛТ и выбор оптимального плана ЛТ.

13. Не вызывает сомнения тот факт, что эффективность ЛТ может быть повышена в *результате целенаправленного создания и применения неоднородного суммарного и разового дозовых распределений в Системе «опухоль + ложе опухоли»*. Решение этой новой и перспективной задачи требует серьезных совместных усилий медиков, физиков, радиобиологов и математиков.

В настоящей работе сделана попытка наметить пути решения некоторых затронутых нами вопросов. В ряде случаев, недостаток клинических наблюдений затруднил проверку гипотез, при помощи которых может быть построена система непротиворечивых радиологических и радиобиологических ММ, и которые, в силу этого, часто создаются на основе некоторых предположений. Эффективная проверка этих предположений возможна в результате целенаправленного сбора и обработки клинической и экспериментальной информации о лучевых реакциях органов и тканей организма при различных методах их облучения, однородном и неоднородном, и в тесном

взаимодействии между лучевыми терапевтами, медицинскими физиками, радиобиологами и математиками.

Основные результаты, полученные нами, связаны с различными аспектами исследования проблемы учета и использования неоднородных дозовых распределений в планировании ЛТ злокачественных новообразований. Важность изучения этой проблемы заключается уже в том, что реальная ЛТ осуществляется в основном неоднородными дозовыми распределениями. Проблема их оценки, (определение редуцированных «однородных» Адекватных доз, их «однородных» дозовых распределений), которые приводят к эквивалентным по ВЛОр однородным дозовым распределениям, еще никак нельзя считать окончательно решенной.

Мы уже отмечали, что попытка применения неоднородных дозовых распределений для создания эффективных планов ЛТ опухолевых заболеваний предпринималась давно, как за рубежом, так и в России. Но со временем это направление планирования ЛТ заглохло, и не получило своего развития. Полагаю, что это произошло потому, что:

1) у лучевых терапевтов и медицинских физиков не было возможности осуществлять целенаправленное формирование неоднородных дозовых распределений;

2) не была решена основная задача планирования ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» [24, 25];

3) не были в должной мере разработаны методы расчета ВЛИ опухолевых образований и ВЛО в ложе опухоли. (Отметим, что достаточно полную математическую интерпретацию задачи решения этой проблемы мы предложили впервые в 2015 г. [24, 25], но только для однородных терапевтических дозовых распределений.)

4.4. О формировании оптимальных планов ЛТ

Системы «опухоль+ложе опухоли»

однородными и неоднородными дозовыми полями

Анализируя проблему формирования терапевтических дозовых полей в Системе «опухоль + ложе опухоли», мы столкнулись с следующими интересными свойствами рассматриваемой задачи планирования ЛТ. Из анализа

ММ [15], которая описывает АД «однородного» облучения ткани, эквивалентного по ВЛО ее неоднородному распределению дозы, следует [24–26]:

1. При фиксированной интегральной дозе в ткани, при ее однородном и неоднородном облучении, минимальное значение АД возникает при ее однородном облучении. Таким образом, стремление лучевых терапевтов к однородному распределению дозы в ложе опухоли следует считать оправданным.

2. Если совокупность опухолевых клеток можно рассматривать как ткань со всеми присущими ткани свойствами, тогда при фиксированной интегральной дозе наиболее эффективными для разрушения опухолевых тканей будут неоднородные дозовые поля! Они приводят к более высоким значениям АД, чем однородные дозовые распределения.

Разумеется, здесь следует еще учитывать и гистологию опухоли и степень ее тканевой организованности, так как в зависимости от этого радиационный эффект может быть выражен по-разному (в зависимости от того, насколько опухоль обладает тканевыми свойствами, тканевой организацией клеток, структурой). Скорее всего, организация опухолевых клеток может изменяться от тканевой (тканеподобной) до множества изолированных опухолевых клеток. Эта проблема требует серьезного изучения и может повлиять на успех ЛТ.

3. В работе выделена ММ, которая может быть истолкована как ММ, которая описывает меру связанности клеток в тканевую систему. Она может быть описана в виде ММ $\Psi = b \times A_2$, где b и A_2 – параметры модели МРВ. (Вывод этой ММ будет приведен нами в главе 5).

Показано, что скорее всего для здоровых органов и тканей организма имеет место строгое неравенство $\Psi > 1$, а для опухолевых тканей эта величина может быть и близкой к единице. Эта проблема еще требует своего изучения.

4. Разумеется, говоря о неоднородности дозового поля в Системе «опухоль + ложе опухоли», мы имеем в виду пока некоторую гипотетическую и разумную неоднородность дозового распределения, которую еще предстоит смоделировать, и при которой может быть достигнут успех ЛТ без серьезных лучевых осложнений в стромальных тканях, как этого добиваются лучевые терапевты. Настоящая работа как раз и направлена на разработку

соответствующего математического аппарата для анализа и исследования этой проблемы совместно с лучевыми терапевтами, радиобиологами и медицинскими физиками.

4.5. MM Schultheiss, Orton, Peck (1983)

Эту ММ можно рассматривать как основу для построения приближенной ММ, которая описывает редукции неоднородных дозовых распределений в органах и тканях.

Пусть $V=1$ – относительный объем всей облученной ткани и $Q(D, V)$ описывает ВОЛО в ткани при ее облучении дозой D . Предположим, что весь облучаемый объем ткани разделен на m элементарных равных относительных объемов $1/m$. Если облучается только один элементарный объем, то ВОЛО в ткани будет $Q(D, 1/m)$. Если рассматривать величины $Q(D, 1/m)$ как независимые величины, то при однородном тотальном облучении ткани дозой D , ВОЛО будет равно

$$Q(D, 1) = Q(D, 1/m)^m \quad (4.1)$$

Если происходит облучение только m_1 элементарных объемов, то

$$Q(D, m_1/m) = Q(D, 1/m)^{m_1} \quad (4.2)$$

Полагая $m_1/m = V_1$, получаем

$$Q(D, V_1) = [Q(D, 1)^{1/m}]^{m_1} = Q(D, 1)^{V_1} \quad (4.3)$$

Следует отметить, что приведенные рассуждения относятся к случаю, когда варьироваться может объем облученной ткани, а суммарная доза облучения ткани является фиксированной величиной. При однородном тотальном облучении ткани дозой D , когда объем ткани разделен на K неравных частей, V_i , $i = 1, \dots, K$, но $\sum_{i=1}^K V_i = 1$, значение ВОЛО в ткани будет равно

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^K Q(D, V, V_i) = \prod_{i=1}^K Q(D, V)^{V_i} = Q(D, V)^{\sum_{i=1}^K V_i} = Q(D, V) \quad (4.4)$$

Положение меняется, когда распределение дозы в K объемах ткани становятся неравными, (неоднородными). В этом случае формула редукции неоднородного распределения дозы

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^K Q(D_i, V, V_i) \quad (4.5)$$

становится приближенной, так как величины $Q(D_i, V, V_i)$, $i = 1, \dots, K$, нельзя рассматривать как независимые величины, и ММ (4.5) будет «работать» тем точнее, чем «меньше» будет неоднородность дозового распределения. Таким образом, модель (4.12) предназначенная для редукции ДГДО в общем случае будет приближенной.

4.6. ММ Кейрим-Маркуса [1]

для описания вероятности кроветворной гибели животных при их неоднородных облучениях

Для корректного планирования ЛТ злокачественных опухолей необходимо учитывать влияние неоднородного распределения доз на ВЛО в здоровых органах и тканях. Связать дозовое распределение с ВЛО в органах и тканях можно в форме, которая была успешно использована И.Б. Кейрим-Маркусом и его сотрудниками для описания гибели животных при их различных неоднородных облучениях [15]. Математическая модель имела следующий вид:

$$P(D_p) = P_N \int_0^{D_{\max}} P(D) \cdot m(D) dD, \quad (4.6)$$

где $P(D_p)$ – вероятность гибели животного при его неоднородном облучении дозой D ; D_p – равноценная доза однородного облучения животного, которая приводит к такой же вероятности гибели животного, как и при его неоднородном облучении; $m(D)dD$ – доля массы кроветворной ткани, получившей при $m(D)$ варианте облучения дозу в интервале от D до $D + dD$; $P(D)$ – построенная на экспериментальном материале весовая функция; P_N – нормирующий множитель.

Расчеты показали удовлетворительное согласие между экспериментальными и модельными данными. ММ (4.6) может оказаться полезной при оценке неоднородных лучевых воздействий на опухолевые и здоровые органы и ткани организма при планировании лучевой терапии злокачественных опухолей.

4.7. Две ММ для расчета редуцированного неоднородного распределения дозы в ткани в АД ее «однородного» облучения, и ММ для расчета редуцированного неоднородного распределения ВЛО в элементарных объемах ткани в ВЛОр (или ВОЛОр = 1 – ВЛОр).

Рассмотрим неоднородное распределение дозы в ткани. Пусть объем V_0 ткани (в относительных единицах) разделен на m одинаковых элементарных относительных объемов $g = V_0/m$, и распределение доз в элементарных объемах ткани однородны в заданных пределах и описывается в виде вектора $D = (D_1, \dots, D_m)$. Рассмотрим ММ, предназначенные для редукции (свертки) этого неоднородного дозового распределения в ткани в Адекватную дозу (АД), ее «однородного» облучения, а также определим, чему будет равна редуцированная неоднородная оценка ВЛО в ткани, ВЛОр.

Рассмотрим две ММ, которые мы предлагаем использовать для расчета редуцированного неоднородного распределения дозы в виде ДГДО в Адекватные дозы (АД) «однородного» облучения тканей:

1) первая ММ предназначенные для редукции неоднородных дозовых распределений, описанных в виде множества ДГДО с равными элементарными объемами, на которые разбивается весь облучаемый объем ткани, которые редуцируются в «однородное» распределение дозы, и которые мы в дальнейшем будем называть Адекватной дозой (АД). Для m равных элементарных объемов $g = V_0/m$ и m значений доз в элементарных объемах, описанных в виде ДГДО, АД рассчитывается при помощи следующей ММ:

$$D_{AD}(D, V_0, g) = \left[(g / V_0) \sum_{i=1}^m D_i^A \right]^{1/A}, \quad V_0 = mg, \quad (4.7)$$

где A – параметр ММ, который, как это станет ясно в дальнейшем, совпадает с параметром A_2 , разработанной нами ММ МРВ, A_2 ;

2) вторая ММ также предназначена для редукции неоднородных распределений дозы, описанных в виде множества ДГДО, но с неравными элементарными объемами, на которые разбивается весь облучаемый объем ткани.

Вторую ММ (4.8) можно свести к первой ММ, если в качестве «рабочего» элементарного объема воспользоваться *минимальным допустимым*

элементарным объемом. Этот переход просто увеличит число элементарных объемов и число членов в множестве ДГДО. Второй метод описания ДГДО и связанный с ним метод редукции неоднородного распределения доз в АД его «однородного» облучения можно рассчитать при помощи следующей ММ:

$$D_{AD}(D, V) = \left[\left(\sum_{i=1}^K \left(\frac{V_i}{V} \right) D_i^A \right) \right]^{1/A}; \quad D = (D_1, \dots, D_K), \quad V = (V_1 + \dots + V_K). \quad (4.8)$$

Параметр K – число рассматриваемых элементарных объемов.

Заметим, что мы не сразу смогли определить кем, когда и как были получены описанные ММ. И не только мы. Смотрите, например, описание этих ММ в лучшем, по мнению рекламы, зарубежном учебнике М.С. Джойнера и О. Ван дер Когель «Основы клинической радиобиологии» [33]. В дальнейшем, мы нашли обобщенные аналоги приведенных нами ММ в «Справочнике по математике для инженеров и учащихся ВТУЗОВ» [34], изданная И.Н. Бронштейном и Л.А. Семендяевым. В ней мы обнаружили, что интересующие нас ММ типа (4.7) и (4.8) предлагается использовать «для расчета геометрического среднего для некоторого множества взвешенных значений параметров».

Следует отметить, что конфигурация дозового поля при облучении через решетчатую диафрагму и конфигурация дозового поля, образованная при внутритканевой ЛТ имеют сходные структурные черты. В облученной ткани они образуют равномерно размещенные участки с повышенной дозой. Не исключено, что это приводит к разрушению клеточной структуры опухолевой ткани (и, конечно, к разрушению клеточной тканевой структуры ложа опухолевой ткани), но для опухолевой ткани, как об этом свидетельствует опыт ЛТ, скорее всего неоднородное распределение дозы более серьезно влияет на опухолевую ткань, чем на нормальную ткань, образующую ложе опухоли.

4.8. ММ АД.ВОЛОр предназначенная для расчета редуцированного значения ВОЛОр, полученной на основе редуцированного неоднородного распределения дозы в АД

Приведем предположения, на основе которых мы будем строить ММ, предназначенную для редукции неоднородного распределения дозы, описанной в виде множества ДГДО, в Адекватную дозу, «однородного» облучения ткани, и редукции неоднородных распределений ВОЛО (или ВЛО) рассчитанных в элементарных объемах g облучаемой ткани, в значения ВОЛОр (или ВЛОр = 1 – ВОЛОр).

Предположение 4.1. ВОЛО в элементарном объеме g облучаемой ткани зависит от его относительного объема g , дозы его однородного облучения D_i , относительного объема всей облученной ткани V , частью которого он является, и не зависит, или *слабо зависит, от распределения доз в других элементарных объемах.*

Предположение 4.2. ВОЛО в i -м элементарном объеме g при его однородном облучении суммарной дозой D_i , с учетом относительного объема всей облученной ткани $V > g$, можно приближенно рассчитать при помощи следующей, впервые предлагаемой нами ММ, созданной на основе ММ МРВ:

$$Q(D_i, V, g) = \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[- \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] \right\}^{g/V} \quad (4.9)$$

где g/V – относительное значение элементарного объема g .

ММ (4.17) – это модификация ММ МРВ, предназначенная для расчета ВОЛО _{i} в i -м элементарном объеме ткани g на основе ВОЛО, которое соответствует тотальному облучению всей ткани.

Подчеркнем, что (4.9) описывает значение ВОЛО в элементарном объеме g и основано на вычислении ВОЛО при тотальном объеме облучения ткани заданной дозой D_i , и в ее последующей коррекции с учетом рассматриваемого элементарного объема ткани g/V в виде (4.9).

Следствие 4.1. Если предположения 4.1 и 4.2 являются допустимыми, тогда редуцированное значение ВОЛОр = $Q(D, V, g/V)$ в элементарном объеме g/V , когда ДГДО = $\{(D_1, g/V), \dots, (D_m, g/V)\}$, тогда можно приближенное

редуцированное значение ВОЛОр = $Q(D, V, g/V)$ в элементарном объеме g/V , получить в результате использования следующей ММ:

$$Q(D_T, V, g/m) = \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_T V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[- \left(\frac{D_T V}{A_1} \right)^{A_2} \right] \right\}^{g/V} \quad (4.10)$$

где $V = mg$ – суммарный относительный объем всей облученной ткани, соответствующий m элементарным относительным объемам облучения. $V = 1$ – относительный тотальный объем всей облученной ткани.

Рассмотрим теперь случай, когда элементарные объемы однородно облученных тканей не равны между собой и ДГДО, которая описывает облученную ткань имеет следующий вид: ДГДО($D, 1$) = $\{(D_1, V_1/V), \dots, (D_K, V_K/V)\}$. В этом случае редуцированное распределение ВОЛОр = $Q(D_T, V, V_T)$ можно получить в результате использования следующей ММ:

$$Q(D_T, V, V_T) = \exp \left[- \left(\frac{V_T}{V} \right) \left(\frac{D_T V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[- \left(\frac{D_T V}{A_1} \right)^{A_2} \right] \right\}^{V_T/V} \quad (4.11)$$

где $V = \sum_{T=1}^K V_T$ – суммарный относительный объем всей облученной ткани, соответствующий K элементарным относительным объемам облучения. $V = 1$ – относительный тотальный объем всей облученной ткани.

Утверждение 4.1. Если предположения 4.1 и 4.2 верны и неоднородное распределение дозы в элементарных объемах ткани описываются в виде множества ДГДО = $\{(D_1, g), \dots, (D_m, g)\}$, ВОЛО в элементарных объемах ткани описываются как $Q(D_i, V, g)$, $i=1, \dots, m$, то редуцированное значение ВОЛОр в ткани объема V есть среднее геометрическое от ВОЛО в элементарных объемах g .

Доказательство. Доказательство тривиально. ВОЛО = $Q(D, V)$ в ткани объема V при неоднородном облучении m составляющих ее одинаковых элементарных объемов g дозами D_i , $i=1, \dots, m$, можно приближенно описать в виде ММ (4.9) следующим образом:

$$Q(D, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V} = \left[\prod_{i=1}^m Q(D_i, V) \right]^{g_1}, \quad (4.12)$$

где $g_1 = g/V$. **Утверждение доказано.**

Аналогично обосновывается и утверждение 4.2.

Утверждение 4.2. Если предположения 4.1 и 4.2 справедливы и неоднородное распределение дозы в элементарных объемах ткани описываются в виде множества ДГДО = $\{(D_1, V_1), \dots, (D_T, V_k)\}$, ВОЛО в элементарных объемах ткани описываются как $Q(D_i, V, V_i)$, $i = 1, \dots, K$, то редуцированное значение ВОЛО_р в ткани объема V есть среднее геометрическое от ВОЛО в элементарных объемах V_T , $T = 1, \dots, K$.

Доказательство. ВОЛО = $Q(D, V)$ в ткани объема V при неоднородном облучении K составляющих ее одинаковых элементарных объемов V_T и доз D_T , $i = 1, \dots, K$, можно приближенно описать в виде ММ (4.11) следующим образом:

$$Q(D, V) = \prod_{T=1}^K Q(D_T, V, V_T)^{V_T/V}. \quad (413)$$

Утверждение доказано.

Утверждение 4.3. Если предположения 4.1 и 4.2 верны, тогда при помощи созданной нами ММ ВЛО_р.АД (4.12), можно рассчитать ВОЛО_р и эквивалентную ВОЛО_р = 1 – ВЛО_р редуцированную Адекватную дозу.

Доказательство. Действительно, пусть неоднородное дозовое распределение представлено в виде множества ДГДО = $\{(D_1, g), \dots, (D_m, g)\}$, где m – число рассматриваемых элементарных объемов ткани, $V = mg$ – относительный объем всей облученной ткани. Тогда ММ ВЛО_р.АД для неоднородного распределения дозы, которое представлено в форме ДГДО, ВОЛО_р = $Q(D, V)_p$ в ткани может быть описана при помощи ММ ВОЛО_р.АД следующим образом:

$$\begin{aligned} Q(D, V)_p &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\frac{V^b}{A_1} \right)^{A_2} \left(\frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right] = \exp \left\{ - \left[D_{AD}(D, V) \times \frac{V^b}{A_1} \right]^{A_2} \right\}, \end{aligned} \quad (4.14)$$

где (A_1, A_2, b) – параметры ММ МРВ; $D_{AD}(D, V)$ – редуцированная доза однородного облучения ткани. **Утверждение доказано.**

Таким образом, редуцированное значение ВОЛО_р = $Q(D, V)_p$, рассчитанное при помощи ММ ВЛО_р.АД (4.14) есть экспонента от отрицательного

произведения $D_{AD}(D, V)$, (редуцированное значение неоднородного распределения дозы, умноженное на величину V^b/A_1 , возведенное в степень A).

Разработанная нами ММ АД.ВОЛОр позволяет более тонко и более разнообразно планировать облучение очага опухолевого заболевания, рассчитывать значение ВЛИр для выбранного заданного объема неоднородно облученной ткани, который может варьироваться, и рассчитывать АД в заданных равных или не равных элементарных объемах, на которые делится облучаемый объем. Она также позволит лучевым терапевтам оценить различные приближенные методы построения планов облучения.

ГЛАВА 5.

ОПТИМАЛЬНЫЕ НЕОДНОРОДНЫЕ УСЛОВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ»

5.1. Основная задача планирования ЛТ злокачественных опухолей

Успех ЛТ опухолевого заболевания в основном определяется выбором суммарной и разовой дозы облучения Системы, которую образуют очаг опухолевого заболевания, (опухолевая ткань), и здоровая ткань, или здоровые ткани организма, образующие ложе опухоли. В большинстве случаев лучевая нагрузка на опухолевую ткань оказывается такой же, как и на ложе опухоли. Поиск оптимальных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» является одной из основных проблем планирования ЛТ опухолевых заболеваний, которая полностью не решена до настоящего времени. Еще более сложную проблему представляет собой задача поиска оптимальных неоднородных условий облучения Система «опухоль + ложе опухоли», которая рассматривается в настоящей главе. Рассмотрим различные аспекты этой проблемы.

Один из основных способов формирования оптимального терапевтического дозового поля в Системе «опухоль + ложе опухоли» заключается в выборе эффективной схемы фракционирования дозы (ФД). Их можно разделить на равномерные и не равномерные (динамические планы ЛТ). Равномерная схема ЛТ характеризуется суммарной дозой и разовой дозой в сеансе облучения, а также временными интервалами между сеансами облучения, которая не меняется в процессе ЛТ. Неравномерный, или динамический план ЛТ, характеризуется неравномерными суммарными дозами, переменными разовыми дозами и переменными (или постоянными) интервалами времени между сеансами облучения.

В работах [24–26] мы привели математическую интерпретацию задачи определения оптимального динамического плана ЛТ и, в качестве примера, решили задачу выбора оптимальных динамических условий облучения эпидермоидного рака кожи.

В настоящее время в ЛТ преобладают равномерные планы ЛТ. В основном это вызвано неполнотой наших знаний о закономерностях процесса разрушения опухолевого образования под действием ионизирующего излучения и процесса возникновения и излечения лучевых повреждений здоровых органов и тканей организма.

Эффективным (или оптимальным) следует считать такой план облучения, применение которого приведет к излечению опухолевого заболевания без серьезных (необратимых) лучевых осложнений в ложе опухоли и в здоровых органах и тканях организма, которые попадают в зону действия терапевтического дозового поля. Для построения оптимального плана ЛТ необходимо иметь четкое представление о закономерностях разрушения опухолевого образования под действием излучения и о закономерностях возникновения лучевых осложнений в здоровых органах и тканях организма. Решение этой сложной задачи невозможно без использования математических методов для моделирования процессов лучевого повреждения опухолевых и здоровых тканей организма, без использования ММ для поиска оптимальных планов ЛТ и современной вычислительной техники.

5.2. ММ СММ-3 для описания ВЛО в ткани как функции от объема облучения, суммарной и разовой дозы

Для дальнейшего изложения материала мы воспользуемся разработанной нами ММ СММ-3, которая была получена в результате синтеза ММ МРВ и модифицированной ММ LQ (ММ MLQ) [24, 25].

5.2.1. Модифицированная ММ LQ, (ММ MLQ)

ММ LQ для описания толерантных уровней облучения ткани имеет следующий вид:

$$E = D(\alpha + \beta d), \quad (5.1)$$

где (D, d) – суммарная и разовая доза (режим ФД); (α, β) – радиобиологические параметры ММ; параметр E задает уровень толерантности ткани. Опыт применения LQ модели для планирования ЛТ показал, что, в отличие от модели Ellis, ММ LQ может быть использована для расчета однократной толе-

рантной дозы D_R . Учитывая это обстоятельство, мы модифицировали ММ LQ (создали ММ MLQ), введя в нее однократную толерантную дозу в качестве параметра ММ. По определению, поскольку ММ LQ «работает» и для однократной дозы облучения, имеет место равенство:

$$E = D(\alpha + \beta dD) = \alpha D_R + \beta D_R^2, \quad (5.2)$$

$$D = \frac{\alpha D_R + \beta D_R^2}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha + \beta D_R}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{(\alpha/\beta) + D_R}{(\alpha/\beta) + d} = D_R \frac{\tau + D_R}{\tau + d} = D_R f(d), \quad (5.3)$$

где $\tau = \alpha/\beta$ – радиобиологический параметр облучаемой ткани. Из ММ MLQ (5.3) следует, что толерантная доза равномерного курса фракционированного облучения ткани в $f(d)$ раз больше однократной толерантной дозы, $f(d) \geq 1$. ММ MLQ имеет всего два параметра τ и D_R . Эти параметры можно определить, если известны, по меньшей мере, два эквивалентных (по толерантности) режима облучения. Если их больше, значения параметров могут быть определены в результате решения соответствующей экстремальной задачи.

Теперь необходимо установить, как зависят параметры ММ MLQ от объема облученной ткани и значение ВЛО в ткани.

Предположение 5.1. В ММ MLQ от Q (или от P) зависит только однократная толерантная доза $D_R(Q)$. Таким образом,

$$E(Q) = \alpha D_R(Q) + \beta D_R^2(Q), \quad (5.4)$$

$$D(Q) = \frac{\tau D_R(Q) + D_R^2(Q)}{\tau + d}. \quad (5.5)$$

Предположение 5.2. В ММ MLQ зависимость параметров $(D, d, D_R, \alpha, \beta, \tau)$ от объема V облученной ткани имеет следующий вид:

$$D(V) = D(1)V^{-b}, \quad d(V) = d(1)V^{-b}, \quad D_R(Q, V) = D_R(Q, 1)V^{-b}, \quad (5.6)$$

$$\alpha(V) = \alpha(1)V^b, \quad \beta(V) = \beta(1)V^{2b}, \quad \tau(V) = \tau(1)V^{-b}, \quad (5.7)$$

где b – параметр ММ, зависящий от вида ткани.

Из Предположений (5.1) и (5.2) следует, что параметр E не зависит от V . Действительно, при любом значении V справедливо равенство

$$E(Q) = \alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V) = \alpha(1)D_R(Q, 1) + \beta(1)D_R^2(Q, 1). \quad (5.8)$$

Предположения 5.1 и 5.2 не противоречат сделанным нами ранее предположениям. Из них следует, что

$$D(Q, V) = \frac{\alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V)}{\alpha(V) + \beta(V)d(V)} = \frac{\tau(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\tau(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (5.9)$$

и справедливость предположения

$$\frac{D(Q, V_1)}{D(Q, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \quad (5.10)$$

5.2.2. ММ СММ-3 (синтез ММ MLQ и ММ МРВ)

Воспользуемся ММ MLQ (5.9) для создания ММ СММ-3, учитывая предположение 5.1. Будем считать, что зависимость $D_R(Q, V)$ от Q и V описывается при помощи ММ МРВ и

$$D_R(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}. \quad (5.11)$$

Тогда ММ СМ-3 можно представить следующим образом:

$$\begin{aligned} D(Q, d, V) &= \frac{\alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V)}{\alpha(V) + \beta(V)d(V)} = \\ &= \frac{\tau(1)A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\tau(1) + d(1)} V^{-b}, \end{aligned} \quad (5.12)$$

где $\tau(1) = \frac{\alpha(1)}{\beta(1)}$ Гр. При тотальном облучении ткани из (5.12) получаем

$$D = \frac{\tau D_R + D_R^2}{\tau + d} = D_R \left[1 + \frac{D_R - d}{\tau + d} \right]. \quad (5.13)$$

Утверждение 5.1. Для фиксированных значений Q и V с ростом разовой дозы d график зависимости $D(Q, d, V)$ от Q смещается влево и становится более «крутым».

Доказательство. При фиксированных условиях облучения с ростом d величина D в ММ СММ-3 (5.12) уменьшается и происходит смещение графика зависимости $D(d)$ влево, к оси ординат. С ростом V значение D уменьшается и происходит уменьшение величины $Q(V)$ и интервал изменения величины Q сжимается и смещается к оси ординат. Пусть $V_1 > V_2$. Возьмем два произвольных значений Q_1 и Q_2 , остальные параметры ММ СММ-3 будем считать фиксированными. Рассмотрим отношение

$$\frac{|D(Q_1, V_1) - D(Q_2, V_1)|}{|D(Q_1, V_2) - D(Q_2, V_2)|} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b} < 1. \quad (5.13)$$

Из него следует, что чем больше объем облученной ткани, тем меньше дозовый интервал, в который заключен график функции $D(Q)$, или $Q(D)$.
Утверждение доказано.

5.3. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных условий ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» (однородные распределения дозы в опухоли и в ложе опухоли)

Традиционно задача планирования Системы «опухоль + ложе опухоли» рассматривалась как задача вычисления оптимального значения суммарной опухолевой дозы, (СОД), при фиксированном значении разовой опухолевой дозы, (РОД), объемов опухоли и ложа опухоли. Значения РОД не варьировалось, поскольку отсутствовали ММ, которые позволяли рассчитывать ВЛИ и ВЛО в зависимости от СОД и РОД. Предложенные нами ММ СММ позволяют с новых позиций подойти к решению задачи поиска оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли». Дадим математическую интерпретацию этой задачи. Будем предполагать, что:

1. Для облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» используются равномерные схемы ЛТ.
2. Дозовые распределения в опухоли и в ложе опухоли однородны, идентичны, и план ЛТ может быть описан двумя числами, суммарной дозой D и разовой дозой d .
3. В процессе ЛТ интервал времени между сеансами облучения остается неизменным.
4. Для описания ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли используется ММ СММ-3. Предполагается, что она с удовлетворительной точностью описывают ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли в зависимости от суммарной и разовой дозы.
5. Относительные объемы облучения опухоли и ложа опухоли считаем фиксированными и равными единице.

5.3.1. ВЛИ опухолевого заболевания

ВЛИ опухолевого заболевания, описанная при помощи ММ СММ-3 при тотальном облучении опухоли ($V = 1$), будем описывать при помощи следующей ММ СММ-3:

$$D(Q_o, d) = \frac{T_1 \tau_o |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}}{\tau_o + d}, \quad (5.14)$$

где Q_o – вероятности рецидива опухолевого заболевания; (D, d) – СОД и РОД, план ЛТ Системы; (τ_o, T_1, T_2) – параметры ММ СММ-3 для опухоли.

5.3.2. ВЛО в ложе опухоли

ВЛО в ложе опухоли будем описывать при помощи следующей ММ СММ-3

$$D(Q_L, d) = \frac{A_1 \tau_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\tau_L + d}, \quad (5.15)$$

где параметры (Q_L, D, d) описывают ВОЛО в ложе опухоли, суммарную и разовую дозу, план ЛТ. Величины (τ_o, A_1, A_2) – параметры ММ СММ-3. Относительные объемы опухоли и ложа опухоли мы считаем равными единице (тотальные облучения тканей). Мы предполагаем, что значения СОД = D и РОД = d одинаковы для опухоли и для ложа опухоли, которые образуют Систему.

Рассмотрим следующую задачу поиска оптимальных условий облучения Системы. Пусть задано значение ВЛИ = P_o опухоли, которое лучевой терапевт считает необходимым для успешного излечения опухолевого заболевания. Необходимо найти оптимальный план ЛТ Системы (оптимальные значения суммарной и разовой дозы (D, d)), использование которых приведет к минимальному значению ВЛО = P_L в ложе опухоли. Математически задача может быть записана следующим образом:

$$P_L(D, d) \rightarrow \min_{D, d} \quad (5.16)$$

при условиях

$$P_o(D, d) = P_o^*, \quad (5.17)$$

$$d \in [d_{\min}, d_{\max}], \quad (5.18)$$

$$D > 0, \quad (5.19)$$

где $P_o^* = 1 - Q_o^*$ – заданное значение ВЛИ опухолевого заболевания; $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$ – заданный интервал допустимых значений разовой дозы. Для анализа и решения задачи (5.16)–(5.19) воспользуемся ММ СММ-3 (5.14) и (5.15), т.е. будем предполагать, что они адекватно описывают лучевые реакции рассматриваемых объектов Системы. Докажем утверждение, характеризующее свойство рассматриваемой задачи и облегчающее ее решение.

Нам необходимо найти оптимальный план ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» (D, d) , который приведет к ВЛИ $= P_o^*$ опухолевого заболевания и сведет к минимуму ВЛО $= P_L$ в ложе опухоли.

Утверждение 5.3. При сделанных предположениях оптимальные значения (D, d, P_L) зависят от радиобиологических показателей $\tau = \alpha/\beta$ для опухоли и ложа опухоли, (τ_o, τ_L) . Покажем, что оптимальное значение РОД $= d$ для облучения Системы определяется значениями параметров τ :

если $\tau_o < \tau_L$, то РОД $= d_{\max}$.

если $\tau_o > \tau_L$, то РОД $= d_{\min}$.

если $\tau_o = \tau_L = \tau$, то существует множество значений СОД $= D$ и РОД $= d$, функциональная связь между которыми определяется значениями τ_o и P_o^* (если задано τ_o и P_o^*), или τ_L и P_L (если задано τ_L и P_L).

Доказательство. Разделим доказательство утверждения 5.1 на две части, разделы 5.3.3 и 5.3.4.

5.3.3. Радиобиологические параметры $\tau_o \neq \tau_L$

Поскольку вероятность рецидива опухолевого заболевания, $Q_o^* = 1 - P_o^*$, мы считаем заданной, уравнение (5.1), связывающее суммарную дозу D и разовую дозу d в опухоли и, следовательно, в ложе опухоли будет:

$$D = \frac{B}{\tau_o + d}, \quad (5.20)$$

где $B = \tau_o T_1 |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} -$ (5.21)

постоянная величина. Поскольку суммарные и разовые дозы в опухоли и в ложе опухоли равны, получаем следующее уравнение, связывающее Q_L с разовой дозой d , в виде:

$$\frac{\tau_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\tau_L + d} = \frac{B}{\tau_o + d}, \quad (5.22)$$

или

$$\tau_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} - B \frac{\tau_L + d}{\tau_o + d} = 0, \quad (5.23)$$

где Q_L – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли. Покажем, что для решения задачи (5.16)–(5.19) достаточно найти производную Q'_L по d . Она имеет следующий вид:

$$(Q'_L)_d = - \frac{B \frac{\tau_o - \tau_L}{(\tau_o + d)^2}}{\frac{A_1}{A_2 Q_L} \left[\tau_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2 - 1} + 2 A_1 |\ln(Q_L)|^{2/A_2 - 1} \right]}. \quad (5.24)$$

Анализ (5.24) показывает, что знак производной Q'_L зависит только от знака разности

$$h = \tau_o - \tau_L. \quad (5.25)$$

Если $h < 0$, тогда во всем интервале изменения значения разовой дозы d , $d_{\min} \leq d \leq d_{\max}$, $Q'_L > 0$ и, следовательно, Q_L является возрастающей функцией от d , а $P_L = 1 - Q_L$ – убывающей функцией от d . Следовательно, при облучении Системы «опухоль + ложе опухоли» оптимальной будет максимальная допустимая разовая доза, т.е. РОД = d_{\max} . Она приведет к минимальному значению ВЛЮ в ложе опухоли при заданном значении ВЛИ = P_o опухолевого заболевания.

При $h > 0$, минимальное значение $P_L = 1 - Q_L$ будет достигнуто при РОД = d_{\min} . Таким образом, если $\tau_o \neq \tau_L$, то экстремальное значение разовой дозы зависит от знака h и приводит к минимальному значению P_L в ложе опухоли.

5.3.4. Радиобиологические параметры $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$

Пусть необходимо, чтобы вероятность локального излечения опухолевого заболевания была бы $ВЛИ = P_o$. При этом, величина $ВЛО = P_L$ в ложе опухоли будет функцией от P_o , $P_L(P_o)$. При $\tau_o = \tau_L = \tau$, для (5.1) и (5.2) должно выполняться равенство

$$\begin{aligned} F = D(\tau + d) &= T_1 \tau |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} = \\ &= A_1 \tau |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}, \end{aligned} \quad (5.26)$$

где параметры ММ СММ-3 (T_1, T_2) и (A_1, A_2) считаются известными. Поскольку значение $Q_o = 1 - P_o$ нам известно, мы можем рассчитать значение

$$F_o = T_1 \tau |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}, \quad (5.27)$$

которое задает значение $ВЛИ$ опухолевого заболевания. Величину $ВЛО$ в ложе опухоли $P_L(P_o)$ можно найти в результате решения уравнения

$$A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} + A_1 \tau |\ln(Q_L)|^{1/A_2} - F_o = 0. \quad (5.28)$$

Из (5.15) находим

$$P_L(F_o) = 1 - Q_L(F_o) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{-\tau + \sqrt{\tau^2 + 4F_o}}{2A_1} \right]^{A_2} \right\}. \quad (5.29)$$

Из (5.29) следует, что уравнение

$$F_o = D(\tau + d) \quad (5.30)$$

описывает множество эквивалентных по P_o (или по $P_L(P_o)$) планов ЛТ (D, d), которые удовлетворяют уравнению (5.30) и включают в себя, как стандартный план ЛТ с РОД = 2 Гр,

$$D = \frac{F_o}{\tau + 2}, \quad (5.31)$$

так и гипо- и гиперфракционированные планы ЛТ со значениями РОД больше или меньше 2 Гр. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (5.30) приводят к постоянным значениям критериальных оценок ЛТ для опухоли и ложа опухоли P_o и $P_L(P_o)$. Нетрудно видеть, что (5.30) представляет собой модифицированную ММ LQ (ММ MLQ, см. [29]).

Если задано P_L , то, используя уже описанную выше вычислительную схему, нужно найти F_L и $P_o(P_L)$. Аналог ММ MLQ, предназначенный для описания эквивалентных по значениям критериальных оценок P_L и $P_o(P_L)$, стандартных, гипо- и гиперфракционированных планов ЛТ, будет:

$$F_L = D(\tau + d). \quad (5.32)$$

ММ MLQ (5.30) описывает множество планов ЛТ (D, d), которые при $d = 2$ Гр соответствуют традиционному (стандартному) плану ЛТ, при $d > 2$ Гр – гипофракционированным планам ЛТ, при $d < 2$ Гр – гиперфракционированным планам ЛТ. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (5.32) приводят к следующим постоянным критериальным оценкам: ВЛО = P_L в ложе опухоли, ВЛИ = $P_o(P_L)$ – в опухоли.

Интересно, что настройка ММ MLQ может осуществляться на заданное значение ВЛИ опухоли (5.14) или на ВЛО в ложе опухоли (5.16). Это чрезвычайно удобно, так как позволяет настраивать ММ MLQ на ту информацию, которая выглядит наиболее надежной или является необходимой для планирования ЛТ. Например, если заведомо известно, что $\tau_o = \tau_L = \tau$ и значение P_L не должна превышать толерантной величины P_L^{tol} , тогда настройку MLQ модели лучше осуществить на основе ВЛО в ложе опухоли. Для того, чтобы найти компромиссные значения P_o и P_L достаточно построить график зависимости $P_L(P_o)$ от P_o и выбрать удовлетворяющие лучевого терапевта значения ВЛИ = P_o и ВЛО = P_L .

Заметим, что ММ (5.30) и (5.32), как это следует из их построения, могут описывать эквивалентные: стандартный, гипо- и гиперфракционированные планы ЛТ, которые определяются значениями РОД = $d!$

Возможность выбирать гиперфракционированные планы ЛТ в практической радиологии, эквивалентные стандартному и гипофракционированному планам ЛТ, требует дальнейшего изучения этой проблемы. В частности, это связано с тем, что при малых значениях разовой дозы и больших значениях суммарной дозы увеличивается длительность ЛТ и значительную роль начинают играть восстановительные процессы в клетках и процесс их репопуляции. **Утверждение доказано.**

Таким образом, полученные результаты позволили по-новому подойти к проблеме построения оптимального плана ЛТ Системы «опухоль +

ложе опухоли», и ответить на очень важный вопрос, который давно волнует лучевых терапевтов:

1) в каких случаях результаты применения стандартных (конвенциональных) планов ЛТ и гипофракционированных, (или гиперфракционированных), планов облучения будут эквивалентными по ВЛИ, если τ_o принимает близкие значения к τ_L ;

2) как следует рассчитывать эквивалентные планы ЛТ для заданного значения ВЛИ в опухоли, или ВЛО в ложе опухоли.

Полагаю, что нам удалось ответить на эти вопросы. Результаты многочисленных клинических исследований (см. [Мон, 2015]) подтверждают наш вывод. Кроме того, разработанные нами ММ могут быть использованы для планирования стандартных методов ЛТ, а также для планирования гипер- и гипофракционированных методов ЛТ.

5.4. Математическая интерпретация задачи

поиска оптимальных планов ЛТ

Системы «опухоль + здоровая ткань организма»

Цель ЛТ заключается не только в том, чтобы добиться излечения опухолевого заболевания при минимальном лучевом повреждении ложа опухоли, но и в том, чтобы добиться минимального лучевого повреждения здоровых органов и тканей организма, которые подвергаются лучевому воздействию. Поэтому в облучаемом организме может быть рассмотрена не только Система «опухоль + ложе опухоли», но и любая другая Система «опухоль + здоровая ткань организма». Мы не будем подробно останавливаться на описании этого варианте облучения Системы «опухоль + здоровый орган или ткань». Читатель может найти его в наших работах [24, 25]. В них показано, что описанный метод может быть использован для всех критических органов и тканей организма путем рассмотрения Систем «опухоль + здоровый орган или ткань организма». Среди множества значений, рассчитанных РОД необходимо выбрать его эффективное (компромиссное) значение, руководствуясь накопленным опытом, здравым смыслом и экспертными оценками специалистов [24, 25].

5.5. Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ

Системы «опухоль + ложе опухоли» при $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = \tau_o - \tau_L = 0$

Мы показали, что в этом случае *оптимальные планы ЛТ могут соответствовать всем известным методам ЛТ: стандартному – $d = 2$ Гр, гиперфракционированному – $d < 2$ Гр и гипофракционированному методу – $d > 2$ Гр. Этот случай является актуальным, так как большинство клинических исследований в мире, связанных с ЛТ РМЖ, были направлены на то, чтобы выяснить, могут ли гипофракционированные планы ЛТ быть столь же эффективными, как и эмпирически установленный лучевыми терапевтами стандартный (конвенциональный) план облучения МЖ (суммарная доза – 50 Гр, число сеансов – 25, длительность ЛТ – 35 сут., разовая доза – 2 Гр).*

Мы ответили на этот вопрос. Он приводится во второй части утверждения 5.1 и гласит, что при $\tau_o = \tau_L = \tau$ существует бесконечное множество гипер- и гипофракционированных планов ЛТ, которые могут быть эквивалентными по заданному значению ВЛИ, или по заданному значению ВЛО, стандартному плану ЛТ.

Следует отметить, что вопрос о возможности использования гипофракционированных методов ЛТ, а также ускоренных гипофракционированных методов ЛТ РМЖ, на основе анализа известной клинической информации, можно было бы решить гораздо раньше, если бы, наряду с ее накоплением, осуществлялась и ее систематизация. Если бы для ее обработки использовались методы математического моделирования планов ЛТ и их оптимизация. Это позволило бы сберечь денежные средства и, самое главное, позволило бы увеличить эффект ЛТ ранних стадий РМЖ [24]. К сожалению, как в России, так и за рубежом, вопросы математического моделирования планов ЛТ опухолевых заболеваний и оптимизации планов ЛТ, как научное направление, по-настоящему еще только начинает развиваться.

Полученные нами результаты позволили аргументировано ответить на вопросы, которые волнуют лучевых терапевтов, радиобиологов и медицинских физиков, и на решение которых было затрачено много усилий:

Разработан алгоритм поиска оптимального плана ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», который доступен для реализации в практической ЛТ опухолевых заболеваний.

Доказано, что при $\tau_o > \tau_L$ оптимальным будет гиперфракционированный план ЛТ с минимальным допустимым значением разовой дозы, при $\tau_o > \tau_L$ – оптимальным будет гипофракционированный план ЛТ с максимальным допустимым значением разовой дозы.

Установлено, что при $\tau_o = \tau_L$ существует бесконечное множество эквивалентных планов ЛТ, настроенных на ВЛИ опухолевого заболевания, или на ВЛО в ложе опухоли, которые успешно описываются модифицированными ММ LQ, (ММ MLQ), и, по желанию лучевого терапевта, могут соответствовать стандартному методу облучения с $d = 2$ Гр, гипер- или гипофракционированному методу ЛТ [24, 25, 13, 14, 6].

Полученные результаты могут быть успешно использованы для определения оптимальных условий ЛТ различных опухолевых заболеваний.

Хочется надеяться, что полученные нами результаты позволят повысить эффективность ЛТ, которая в настоящее время остается одним из основных методов борьбы с онкологическими заболеваниями.

5.6. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных неоднородных условий облучения

Основываясь на уже полученных результатах, нам становится понятным, что для того, чтобы осуществить планирование ЛТ при помощи однородных и неоднородных дозовых распределений, и, тем самым, сделать значительный шаг вперед, необходимо:

1. Разработать метод направленного формирования неоднородных терапевтических дозовых полей, в котором может варьироваться суммарная и разовая доза. Здесь важно исследовать как теоретический, так и практический аспект реализации этой проблемы в клинике.

2. Разработать метод редукиции неоднородных дозовых распределений (метод расчета ВЛИр и АД) в опухолевых тканях и (ВЛОр и АД) в здоровых органах и тканях организма.

3. Доказать, что используемые методы редукиции неоднородных дозовых распределений адекватны реальной действительности, верно описывают

ВЛИ в опухолевой ткани и ВЛО в ложе опухоли и других здоровых органах и тканях.

4. При этих условиях формирование оптимальных терапевтических однородных и неоднородных дозовых полей для ЛТ злокачественных опухолей может быть осуществлено описанным выше методом формирования оптимальных дозовых полей в Системе «опухоль + ложе опухоли» или их модификациями.

Остановка теперь за достаточно полным клиническим материалом по результатам лучевой терапии РМЖ и квалифицированным коллективом лучевых терапевтов, радиобилогов, физиков и математиков, чтобы создать программу решения подобных задач при помощи современных ЭВМ и разработать метод ее применения в онкорadiологии для излечения РМЖ и других опухолевых заболеваний.

ГЛАВА 6.

РЕДУКЦИЯ НЕОДНОРОДНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ В ТКАНИ В АД ЕЕ «ОДНОРОДНОГО» ОБЛУЧЕНИЯ, ЭКВИВАЛЕНТНОГО РЕДУЦИРОВАННОМУ ЗНАЧЕНИЮ ВЛО_р

6.1. Адекватные и средние дозы в облученной ткани

Следующее утверждение характеризует связь между средней дозой в рассматриваемой облученной ткани и АД ее неоднородного облучения в этой же ткани, а также между значением АД и ВЛО_р.

Утверждение 6.1. Для фиксированной интегральной дозы в объеме облученной ткани и средней дозы в этом же объеме ткани, равной интегральной дозе деленной на облучаемый объем ткани, наименьшее значение ВЛО в ткани соответствует ее однородному облучению средней дозой $D_{\text{ср}}$ и $\text{АД} = D_{\text{ср}}$. Любое неоднородное распределение дозы в ткани при фиксированной интегральной дозе приводит к тому, что $\text{АД} > D_{\text{ср}}$.

Доказательство. Пусть объем неоднородно облученной ткани V разделен на m равных элементарных объемов, $g = V / m$ и в ММ (6.1) параметр $A > 2$. Пусть распределение доз в элементарных объемах ткани неоднородно и описывается вектором $D = (D_1, \dots, D_m)$. Необходимо показать, что редуцированное значение дозы будет больше или равно средней дозе $D_{\text{ср}}$

$$\text{АД} = \left[\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i^A \right]^{1/A} \geq \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i = D_{\text{ср}}, \quad (6.1)$$

или

$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i^A \geq \left(\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i \right)^A. \quad (6.2)$$

Обозначим $\Phi_i(D_i) = D_i^A$. Эта функция выпуклая, так как ее вторая производная

$$\frac{\partial^2 \Phi_i(D_i)}{\partial D_i^2} = A(A-1)D_i^{A-2} > 0 \quad (6.3)$$

и мы предполагаем, что $A_2 > 2$. Сумма выпуклых функций есть выпуклая функция. Отсюда следует справедливость неравенства (6.1). **Утверждение доказано.**

Рассмотрим выводы, которые можно сделать из доказанного Утверждения 6.1 для здоровых и опухолевых тканей. Далее, если это не оговаривается, мы будем предполагать, что параметр $A_2 > 2$.

6.2. Здоровые ткани организма

Из утверждения 6.1. следует, что для уменьшения ВЛО в ткани необходимо учитывать как объем облученной ткани, так и распределение дозы в ней. Для уменьшения лучевых нагрузок на здоровые органы и ткани организма необходимо:

- 1) стремиться к минимуму интегральной дозы в органах и тканях;
- 2) в альтернативных случаях, когда интегральные дозы равны, а распределения доз не идентичны, предпочтение следует отдавать однородным распределениям дозы, (или наименьшим значениям АД)!

Известно, что в настоящее время проблема взаимосвязи между ВЛО в ткани и неоднородным распределением дозы не изучена в должной мере. Создание ММ для расчета ВЛОр и АД в результат редукиции ДГДО, и их использование для оценки лучевых воздействий на облучаемую ткань организма, открывает интересные возможности для изучения этой важной проблемы в лучевой терапии, радиобиологии, радиационной биофизике и т.д..

6.3. Опухолевые ткани

Опыт планирования ЛТ показал, что разработанная нами ММ МРВ может быть успешно использована для описания вероятностей локального излечения, (ВЛИ), опухолевых заболеваний в зависимости от условий ее облучения. Об этом свидетельствуют графики зависимости ВЛИ от дозы, построенные в результате обработки клинической информации [15]. Они имеют логистический вид. МРВ можно модифицировать для расчета зависимости ВЛИ опухолевого заболевания от объема опухолевой ткани и дозы облуче-

ния. Представляют интерес теоретические выводы, которые можно сделать из утверждения 6.1 применительно к опухолевым тканям.

В настоящее время лучевые терапевты считают, что необходимость формирования однородного дозового поля в очаге опухолевого заболевания, (в мишени), продиктована стремлением избежать рецидивов опухолевых заболеваний в областях с минимумами дозы, и образования лучевых некрозов в областях с максимумами дозы. Современные требования к однородности дозового поля в объеме мишени достаточно жесткие. Согласно рекомендациям ICRU [41] однородность дозового поля необходимо поддерживать в пределах -5% , $+7\%$. Но, в настоящее время существует внутритканевая ЛТ, которая характеризуется неоднородным дозовым распределением в опухоли и является одним из наиболее эффективных методов ЛТ [42]. А это означает, что *медико-биологические критерии терапевтического дозового поля в ЛТ не разработаны в должной мере. Опыт применения контактных методов ЛТ свидетельствует о том, что неоднородные терапевтические дозовые поля в опухоли могут быть эффективными. Проблема заключается в том, чтобы установить, каким критериям они должны удовлетворять?*

Кроме того, если опухоль можно рассматривать как ткань, (со всеми присущими ткани свойствами), а не как простое множество клеток, не связанное в тканевую систему, то при фиксированной интегральной дозе *эффективным должно быть неоднородное распределение дозы в опухоли, так как оно будет приводить к большей величине Адекватной дозы (АД), и, следовательно, к большему значению вероятности локального излечения, (ВЛИ), опухолевого заболевания.*

Заметим, что мы не учитывали разовые дозы облучения и не рассмотрели вопрос о том, как неоднородные разовые дозы могут повлиять на полученные результаты. Вопросы влияния неоднородных разовых доз будут рассмотрены в одной из наших дальнейших работ,

6.4. Оценка меры связанности клеток в ткани (радиобиологическая оценка тканевой структуры клеток)

Следующее утверждение позволяет рассматривать параметр $\psi = A_2 \times b$ как меру связанности клеток в ткани, где (A_2, b) – параметры ММ МРВ.

Утверждение 6.2. Пусть облучаемый объем ткани разделен на m элементарных объемов и распределение дозы в каждом из элементарных объемов однородно и равно D_i , $i=1, \dots, m$. Пусть ВОЛО в облучаемом элементарном объеме ткани может быть описано ММ МРВ. Тогда, если параметры A_2 и b ММ МРВ для рассматриваемой ткани связаны соотношением

$$\psi = A_2 \times b = 1, \quad (6.4)$$

(или $b = \frac{1}{A_2}$, или $A_2 = \frac{1}{b}$), то ВЛО в элементарном объеме ткани зависит от его объема, дозы, и не зависит от распределения доз в других элементарных объемах облученной ткани и от объема всей облученной ткани.

Доказательство. Покажем, что при $\Psi = 1$ ВОЛО в элементарном объеме ткани не зависит от всего облучаемого объема ткани распределения доз в других элементарных объемах ткани. Действительно, из ММ (4.9) и (4.10) следует, что

$$Q(D, V, g) = \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] \right\}^{g/V}. \quad (6.5)$$

При $\Psi = 1$ будет справедливо следующее соотношение,

$$\frac{g}{V} = \left(\frac{g^b}{V^b} \right)^{A_2}, \quad (6.6)$$

так как $b \times A_2 = 1$. Используя (6.6) в ММ (6.5), получаем:

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \sum_{i=1}^m \left(\frac{g^b D_i V^b}{V^b A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \sum_{i=1}^m \left(\frac{g^b D_i}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \quad (6.7) \\ &= q(D_1, g) \cdot q(D_2, g) \cdot \dots \cdot q(D_m, g) = \prod_{i=1}^m q(D_i, g), \end{aligned}$$

где $q(D_i, g)$, $i=1, \dots, m$ – ВОЛО в i -м элементарном объеме g ткани. В рассматриваемом случае $q(D_i, g)$, $i=1, \dots, m$, не зависит от всего облучаемого объема V и от распределения дозы в других элементарных объемах. **Утверждение доказано.**

6.5. Клинические данные о лучевых реакциях органов и тканей на облучение и характеристика тканевой организации клеток

Следующее утверждение показывает, что определенная связь между ВЛО в ткани, суммарными дозами и объемами облученной ткани, позволяет сделать вывод о системной, (тканевой), организации клеток в ткани.

Утверждение 6.3. Если однородное облучение объема V_1 ткани дозой D_1 приводит к ВЛО $= P$, а однородное облучение объема V_2 этой же ткани, $V_2 > V_1$, дозой D_2 , $D_2 < D_1$, также приводит к ВЛО $= P$, то

$$\Psi = bA_2 > 1, \quad (6.8)$$

т.е. мы имеем дело с тканевой организацией клеток, а не с совокупностью не связанных между собой клеток.

Доказательство. Перепишем формулу (6.5) следующим образом:

$$\begin{aligned} Q(D_i, V, g) &= \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{D_i g^{1/A_2} V^b}{A_1 V^{1/A_2}} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\frac{D_i \Delta V_{ef}^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \end{aligned} \quad (6.9)$$

где
$$\Delta V_{ef} = g \left(\frac{V}{g} \right)^{1-1/(bA_2)}. \quad (6.10)$$

Эффективный элементарный объем ткани, когда облучается объем V ткани и $V \gg g$. Случай, когда $\Psi = 1$, уже был нами рассмотрен в работе [15]. Он приводит к равенству, $\Delta V_{ef} = g$.

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V}, \quad (6.11)$$

будет сказываться следующим образом. Для фиксированной дозы и фиксированной величины элементарного объема, увеличение объема облученной ткани должно приводить к уменьшению ВОЛО в элементарном объеме, (к увеличению ВЛО), и, следовательно, к увеличению ΔV_{ef} , так как только, ΔV_{ef} , (см. [15] стр. 79 ММ (3.31)-(3.33)), связано с объемом облученной ткани V . Нетрудно видеть, что $\Delta V_{ef} > g$ в том случае, когда $bA_2 > 1$. Действи-

тельно, в этом случае $1 - \frac{1}{bA_2} \geq 0$ и, так как $V > \Delta V_{ef}$, $\Delta V_{ef} > g$. **Утверждение доказано.**

Было бы интересно и полезно, если бы это утверждение было бы проверено радиобиологами и лучевыми терапевтами.

6.6. Функция $P(D, V)$ и мера связанности клеток $\Psi = b \times A_2$ в тканевую систему

Следующее утверждение свидетельствует о том, что с ростом параметра ψ увеличивается устойчивость ткани к радиационному воздействию. Точка перегиба графика функции $P(D, V)$ смещается в сторону больших доз и график становится более пологим.

Утверждение 6.4. Для любого фиксированного значения параметра b , $0 \leq b \leq 1$, с ростом $\Psi = b \times A_2$, график функции $P(D, V)$ от D до точки перегиба функции, будет становиться более пологим (чем больше A_2 , тем более график функции будет становиться пологим) и точка перегиба функции будет смещаться в сторону больших доз).

Доказательство. Имеем $0 < b \leq 1$, $A_2 > 1$. $P(D, V) = 1 - Q(D, V)$ до точки перегиба будет тем меньше, чем больше значение $Q(D, V)$. Значение $Q(D, V)$ будет тем больше, чем меньше значение

$$F = \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} < 1. \quad (6.12)$$

Поскольку до точки перегиба функции $P(D, V)$ выполняется условие $F < 1$, и при любом фиксированном значении b , $0 < b \leq 1$, выполняется условие $A_2 b > 1$ и $A_2 > 1$, с ростом A_2 значение F будет уменьшаться. **Утверждение доказано.**

Следствие 6.1. Мы уже отмечали, что для характеристики радиобиологических свойств здоровых и опухолевых тканей, в качестве меры связанности клеток в ткани может быть использован параметр $\Psi = bA_2$. Если опухоль представляет собой не связанное функционально в ткань, множество клеток, то $\Psi = |b|A_2 \approx 1$. Для здоровых органов и тканей $\Psi = bA_2 > 1$. В извест-

ной степени значение параметра $\Psi = bA_2$ можно рассматривать как меру «радиобиологической организованности» клеток в тканевую систему.

6.7. Зависимость ВОЛОр и АД от параметра A_2

Докажем утверждение, характеризующее зависимость ВОЛО=1-ВЛО от параметра ММ МРВ A_2 .

Утверждение 6.5. В ММ МРВ ВОЛО есть возрастающая функция от параметра A_2 .

Доказательство. Это утверждение может быть доказано, основываясь на теории надежности систем [45]. В соответствие с этой теорией интенсивность отказов системы $r(D)$, в которой вероятность отсутствия лучевого осложнения описывается ММ МРВ,

$$\text{ВОЛО} = Q(D) = \exp \left[- \left(\frac{D}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (6.13)$$

будет описываться выражением

$$r(D) = \frac{d}{dD} [-\ln(Q(D))] = \frac{A_2}{A_1} \left(\frac{D}{A_1} \right)^{A_2-1}. \quad (6.14)$$

$r(D)$ должна быть неубывающей функцией от дозы. Отсюда следует, что параметр A_2 должен быть больше единицы. *Утверждение доказано.*

В действительности, как показали практические расчеты, в основном для здоровых органов и тканей, $A_2 > 2$. Напомним, что $r(D)dD$ есть вероятность «отказа» тканевой системы при ее однородном облучении дозой, лежащей в интервале $[D, D + dD]$.

Докажем теперь, что АД есть возрастающая функция от A_2 .

Утверждение 5.6. Значение АД, рассчитанное при помощи (6.15)

$$AD(D, V) = \left[\left(\frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[\left(\frac{1}{m} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}, \quad (6.15)$$

есть возрастающая функция от A_2 .

Доказательство. Будем считать, что параметр $A_2 > 1$ и что значения $D_i \geq 1$, $i = 1, \dots, m$. Перепишем (6.15) следующим образом

$$m(\text{АД})^{A_2} = \sum_{i=1}^m D_i^{A_2}. \quad (6.16)$$

Производная АД по A_2 будет величиной положительной и равной

$$\text{АД}'_{A_2} = \frac{\sum_{i=1}^m D_i^{A_2}}{m(\text{АД})^{A_2} \ln(\text{АД})} > 0, \quad (6.17)$$

так как все величины, входящие в (6.17) – положительны. **Утверждение доказано.**

Рассмотренные свойства ММ могут оказаться полезными при анализе результатов лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани организма.

Следствие 6.2. Рассмотрим Систему «опухоль + ложе опухоли» и ее облучение однородным и неоднородным дозовым полем.

1. ОДНОРОДНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ. Опухоль и ложе опухоли облучаются одной и той же дозой. Значения ВЛИ опухоли и ВЛО в ложе опухоли определяются для одной и той же дозы облучения.

2. НЕОДНОРОДНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ. В этом случае значения АД в опухоли и ложе опухоли могут различаться, если параметры A_2 для этих тканей различаются между собой. Поскольку опыт показывает, что значение параметра A_2 для нормальной ткани больше значения этого параметра для опухолевой ткани, значение АД для нормальной ткани будет меньше этого значения для опухолевой ткани.

Интересно, как сказывается этот эффект во внутритканевой ЛТ опухолевых заболеваний?! Эта задача еще ждет своего исследователя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В предлагаемой работе описана разработанная нами ММ МРВ, которая позволяет установить связь между значением ВЛО в ткани и заданными параметрами облучения, суммарной дозой D и объемом облученной ткани V . Если в ММ МРВ задано ВЛО и один из параметров облучения, можно рассчитать другой параметр облучения. Параметрами настройки ММ являются: b , A_1 и A_2 . В ММ МРВ не входит разовая доза. Она считается фиксированной.

Разработана ММ СММ-3 и ее модификации, которые позволяют устанавливать связь между значениями параметров ММ, ВЛО (или ВОЛО), суммарной дозой D , разовой дозой d и объемом облучения V . При заданных трех параметрах из четырех перечисленных, она позволяет рассчитать четвертый параметр ММ.

Использование ММ СММ-3 позволила приступить к совместному решению задач выбора оптимальных условий облучения Системы, состоящей не из одной ткани, опухоли или ложа опухоли, а одновременно из «опухоли + ложа опухоли». В этом случае определяется сразу сбалансированный план ЛТ, в котором можно задать предельную дозу в ложе опухоли и получить при этом условии максимально допустимую дозу в очаге опухолевого поражения. Можно задать требуемую дозу в очаге опухолевого заболевания и получить при этом значение дозы в ложе опухоли.

В работе серьезное внимание было уделено вопросам, посвященным анализу методов ЛТ, использующих неоднородные распределения дозы для лучевой терапии опухолевых образований.

Заметим, что в настоящее время в ЛТ злокачественных опухолей достаточно широко и успешно используются методы внутритканевой и внутриполостной ЛТ. Кроме того заметим, что не в столь далекие времена методы ЛТ неоднородными дозовыми полями, образованными пропусканием излучения через свинцовые решетчатые диафрагмы, были успешно использованы в ЛТ в Германии и в СССР. Необходимо отметить, что при этом вопрос о выборе оптимальных условий облучения не был исследован в должной мере. Не был исследован вопрос о том, как структура решетчатой диафрагмы влияет на характер неоднородного дозового поля и на успех ЛТ злокачественных опухолей.

Проведенный нами анализ методов редуцированного неоднородного облучения опухолевых и нормальных тканей организма, который приведен в главах 4–6 настоящей работы, показал, что у этого метода есть свойства, которые могут оказаться полезными в ЛТ злокачественных опухолей.

Мы показали, что обработка неоднородных дозовых распределений приводит к установлению значений АД и ВЛОр, но только редуцированное неоднородное распределение значений ВЛО, ВЛОр, может служить глобальной оценкой неоднородного редуцированного распределения дозы, АД. Именно она позволяют соразмерить тяжесть онкозаболевания с риском вызвать необратимые лучевые повреждения в опухоли, в ложе опухоли, а также в других здоровых органах и тканях при их неоднородных облучениях. Но, к сожалению, в каких границах параметр ВЛОр верно описывает вероятность возникновения лучевого осложнения в ткани еще предстоит установить.

В настоящей работе описана две ММ, ММ АД.ВЛИр и ММ АД.ВОЛОр, которые предназначены для расчета редуцированных неоднородных дозовых распределений в очаге опухолевого заболевания и в ложе опухоли. В каждой ММ одновременно рассчитываются как значения АД, так и значения ВЛИр в опухоли или значение АД и ВОЛОр в ложе опухоли, или АД и ВОЛОр в здоровом органе или ткани организма.

Следует отметить, что при облучении Системы «опухоль + ложе опухоли» однородными дозовыми полями, значение дозы в опухоли и в ложе опухоли являются идентичными. Мы показали, что при облучении Системы «опухоль+ложе опухоли» неоднородными дозовыми полями значения редуцированных двух дозовых распределений $АД_{опух}$ и $АД_{ложе}$ опухоли могут оказаться разными, и мы полагаем, что $АД_{опух} > АД_{ложе}$ опухоли.

Не этим ли вызваны успехи использования неоднородных распределений доз через решетчатые диафрагмы, о которых сообщил в свое время Б.М. Алиев и его коллеги? Несомненно одно, что эта проблема, столь важная в ЛТ злокачественных опухолей, не была изучена в должной мере.

Мы предлагаем обратить внимание лучевых терапевтов на эту проблему и желаем всем заинтересованным специалистам успехов в изучении этой проблемы на благо всем онкобольным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кейрим-Маркус И.Б. Эквидозиметрия. М.: Атомиздат. 1980. С349а
2. Клеппер Л.Я. Дифференциальные гистограммы доза-объем, их свертка в адекватные дозы однородного облучения тканей и лучевая терапия злокачественных опухолей // Медицинская техника. 2008. № 4. С. 24–30.
3. Liberson F. The value of a multiperforated screen in deep x-ray therapy // Radiology. 1933. № 20. P. 186–195.
4. Алиев Б.М. Неравномерное облучение злокачественных опухолей (физико-дозиметрические. Экспериментальные и клинические исследования). Докт. дисс. М. 1973.
5. Алиев Б.М. Лучевая терапия запущенных форм злокачественных новообразований». М.: Медицина, 1978.
6. Галина Л.С., Кодюков В.М., Сулькин А.Г. Атлас дозных распределений к комплекту формирующих принадлежностей. М.: Атомиздат. 1974.
7. Переслегин И.А. Атлас дозных распределений к комплекту формирующих принадлежностей. М.: Атомиздат. 1974.
8. Пиртузилов М.Б. Дистанционная гамма-терапия неорганных первичных и метастатических опухолей забрюшинного пространства. Автореф. канд. дисс. 1979.
9. Харитонов Н.Т. Возможности неравномерной дистанционной гамма-терапии при распространенном раке пищевода. Автореф. канд. дисс. 1980.
10. Юрьева Т.В. Возможности дистанционно гамма-терапии местно распространенных сарком мягких тканей в плане комбинированного лечения. Автореф. канд. дисс. 1982.
11. Новицкая Н.Н. Снегирева Г.П., Ставицкий Р.В. Сопоставление эффектов равномерного облучения организма и воздействия через решетку // Радиобиология. 1982. № 22. С. 709–711.
12. Клеппера Л.Я. Неоднородные дозовые распределения в нормальных органах и тканях организма в лучевой терапии // Медицинская техника 1999. № 5. С. 6–10.
13. Клеппер Л.Я. Методы перехода от неоднородного распределения дозы в ткани к адекватному однородному облучению ткани // Медицинская техника. 2001. № 2. С. 13–17.
14. Клеппер Л.Я. Вероятности осложнений в органах и тканях при лучевой терапии с неоднородным дозовым облучением // Анализ и моделирование экономических процессов: сборник статей. Вып. 8. М.: ЦЭМИ РАН, 2011. С. 89–102.
15. Клеппер Л.Я. Неоднородные дозовые распределения и планирование лучевой терапии злокачественных опухолей. М.: ЦЭМИ РАН, 2018.
16. Клеппер Л.Я. Оценка адекватных доз неоднородного облучения нормальных и опухолевых тканей в лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская физика. 2009. № 2 (40). С. 18–24. EDN: KNPAUV
17. Клеппер Л.Я. Неоднородные дозовые распределения и математические модели их редукции в адекватные дозы облучения органов и тканей // 3-й Евразийский кон-

- гресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010», 21-25 июня 2010г. Сборник материалов. М.: 2010. С. 267–270.
18. Клеппер Л.Я. Математические модели редукции неоднородных распределений дозы в тканях в адекватные дозы их однородного облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010. № 6 (55). С. 58–65. EDN: TCVL6Z
 19. Weibull W.A. Statistical distribution function of Wide applicability // J. Appl. Mechanics. 1951. № 18. P. 293. CORPUS ID: 9800843
 20. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1986.
 21. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1993.
 22. Kehwar T.S., Sharma S.C. Use of normal effect in the linear-quadratic equation to estimate normal tissue complication probability // Oncology online journal (www.rooj.com). 2003.
 23. Emami B., Lyman J., Brown A., Coia L., Goiten M., Munzenride J.E., Shank B., Solin L.J., Wesson M/ Tolerance of normal tissue to thtrapeUTIC radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. Vol. 21. № 1. P. 109–122. DOI: 10.1016/0360-316(91)90171-Y
 24. Олейник Ю.А., Клеппер Л.Я. О выборе оптимальных динамических условий облучения злокачественных опухолей // Кибернетика. 1968. № 6. 93–98.
 25. Клеппер Л.Я. Олейник Ю.А. Задачи выбора оптимальных физических и динамических условий облучения злокачественных опухолей // Мед. радиология 1969. № 3. С. 64–73.
 26. Олейник Ю.А., Клеппер Л.Я. Определение оптимальных динамических условий облучения злокачественных новообразований и адаптивное лучевое лечение // Мед. радиология. 1973. № 2. С. 49–54.
 27. Клеппер Л.Я. Методы математического моделирования и оптимизации ЛТ рака молочной железы. М.: ЦЭМИ РАН, 2015.
 28. Клеппер Л.Я. Методы математического моделирования и оптимального планирования лучевой терапии злокачественных опухолей. М.: ЦЭМИ РАН, 2017.
 29. Гладилина И.А., Монзуль Г.Д., Нечушкин М.И., Курносков А.А. Роль лучевой терапии в программе комплексного лечения больных раком молочной железы // Маммология. 2005. № 1. С. 31-35.
 30. Гладилина И.А., Нечушкин М.И., Уйманов В.А., Высоцкая И.В., Черных М.В., Егорова А.В. и др. Лучевая терапия после органосохраняющих операций на молочной железе. Опухоли женской репродуктивной системы // Маммология. 2014. № 1472. 30 ноября, 2015. EDN: SMGDVJ
 31. Гладилина И.А., Шабанов М.А., Федосеенко Д.И., Козлов О.В., Макаров Е.С. Нечушкин М.И. и др. Современная тактика адьювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 8. С. 196–197. EDN: QIMQOX
 32. Гладилина И.А., Федосеенко Д.И., Шабанов М.А., Макаров Е.С., Валиев Р.К., Ткаченко Г.А., Нечушкин М.И. Лучевая терапия больных раком левой молочной железы

- I-IIa стадий после органосохраняющих операций // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 4. С. 5–12. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-05-12
33. Основы клинической радиобиологии / под ред. М.С. Джойнера и О. Дж. ван дер Когель. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013.
 34. Бронштейн И.Н., Семендяев Л.А. Справочнике по математике для инженеров и учащихся ВТУЗОВ. М.: Наука, 198.
 35. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? // Radiotherapy and Oncology. 2011. № 100. P. 282–288. DOI: 10.1016/y.2a donc.2011.01.010
 36. Owen J.R., Ashton A., Bliss J. M. et al/ Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after after local tumour excision: long-term results of a randomised trial // Lancet Oncol. 2006. № 7. P. 467–471. DOI: 10.1016/31470-2045
 37. Олейник Ю.А., Клеппер Л.Я. О выборе оптимальных динамических условий облучения злокачественных опухолей // Кибернетика. 1968. № 6. С. 93–98.
 38. Клеппер Л.Я., Олейник Ю.А. Задачи выбора оптимальных физических и динамических условий облучения злокачественных опухолей // Мед. радиология. 1969. № 3. С. 64–73.
 39. Олейник Ю.А., Клеппер Л.Я. Определение оптимальных динамических условий облучения злокачественных новообразований и адаптивное лучевое лечение // Мед. радиология. 1973. № 2. С. 49–54.
 40. Клеппер Л.Я. Методы математического моделирования и оптимального планирования лучевой терапии злокачественных опухоле. М.: ЦЭМИ РАН, 2017. С. 176.
 41. ICRU. Prescribing, recording and reporing photon beam therapy // ICRU, Report 62. Oxford University Press, 1999.
 42. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными препаратами и аппликаторами. М.: Энергоатомиздат, 1983.
 43. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными препаратами и аппликаторами. М.: Энергоатомиздат. 1983. С. 183.
 44. Клеппер Л.Я. Неоднородные дозовые распределения и планирование лучевой терапии злокачественных опухолей. М.: 2016. С. 151.
 45. Барлоу Р., Прошан Ф. Математическая теория надежности. М.: Совеское радио. 1969. С. 488.

Монография

**КЛЕШПЕР Лев Яковлевич,
ГЛАДИЛИНА Ирина Анатольевна**

**ОЦЕНКА ЛУЧЕВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ
НА НОРМАЛЬНЫЕ И ОПУХОЛЕВЫЕ ТКАНИ
ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОДНОРОДНЫМИ
И НЕОДНОРОДНЫМИ ДОЗОВЫМИ ПОЛЯМИ**

Подписано в печать 01.12.2023 г.

Формат 60×90/16. Печ. л. 5,3. Тираж 300 экз. Заказ № 11.

ФГБУН Центральный экономико-математический институт РАН

117418, Москва, Нахимовский пр., 47

Тел. 8 (499) 724-21-39

E-mail: ecr@cemi.rssi.ru

<http://www.cemi.rssi.ru/>

ISBN 978-5-8211-0819-7



9 785821 108197 >