

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

РОССИЙСКАЯ  
АКАДЕМИЯ НАУК

RUSSIAN  
ACADEMY OF SCIENCES

Л.Я. Клеппер

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ  
РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ  
ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЕЙ**

Монография

Москва  
2022

УДК 51-76:616-006  
ББК 28.071 в6  
К48

DOI: 10.33276/978-5-8211-0811-1

**К48** **Клеппер Л.Я.** Определение радиобиологических параметров опухолевых тканей [Текст]: монография. – М.: ЦЭМИ РАН, 2022. – 172 с. (Рус.)

Работа посвящена проблеме определения радиобиологических параметров опухолей на основе анализа феноменологических зависимостей вероятностей их излечения от суммарных и разовых доз облучения. Предполагается, что в опухолевой ткани, также как и в здоровых органах и тканях, имеются структурированные тканеподобные, ТПО, образования из опухолевых клеток, и лучевые повреждения опухолевой ткани определяются повреждением ТПО, образующих структурированную опухолевую ткань. В работе приводится один из возможных методов обоснования этого предположения.

*Ключевые слова:* моделирование, оптимизация, дозиметрия, лучевая терапия, радиобиология, тканеподобные структурированные образования, ТПО, в опухолевой ткани организма.

**Klepper L.Ia.** Determination Radiobiologic Parameter of Tumor Tissues [Text]: monograph. – Moscow: CEMI Russian Academy of Sciences, 2022. – 172 p. (Rus.)

The work is dedicated to problem of the determination radiobiological parameter of the tumors on base of the analysis dependencies of probability of their curing from total and single doses of the irradiation. We have expected that in tumors tissues, as well as in sound organ and tissues, there are outline tissue like formation, TLF, formation from tumor of the hatches, and beam damages tumors tissues are defined by damage TLF, forming tumors tissues. One of the possible methods of the motivation of this suggestion happens to in work.

*Keywords:* modeling, optimization, dosimeters, RT, radiobiology, TPO, outline formation in malignant tissues.

УДК 51-76:616-006  
ББК 28.071 в6

ISBN 978-5-8211-0811-1

© Текст. Клеппер Л.Я., 2022 г.

© ФГБУН Центральный экономико-математический институт РАН,  
2022 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1. ММ, ОПИСЫВАЮЩИЕ ТОЛЕРАНТНЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ ЗДОРОВЫХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.....	24
1.1. Толерантные дозы (ТД) для нормальных органов и тканей организма.....	24
1.2. Зависимость ТД от объема $V$ облученного органа или ткани.....	25
1.3. ММ Ellis.....	32
1.4. ММ CRE.....	32
1.5. ММ TDF.....	33
1.6. ММ LQ.....	34
1.7. Свойства ММ LQ.....	36
1.8. Анализ ММ фракционирования дозы для планирования ЛТ опухолевых заболеваний.....	37
ГЛАВА 2. ММ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ВЛО В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ КАК ФУНКЦИИ ОТ ОБЪЕМОВ И СУММАРНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ (РАЗОВЫЕ ДОЗЫ ФИКСИРОВАНЫ).....	40
2.1. ММ МРВ (модифицированное распределения вероятностей Вейбулла).....	40
2.2. Экспресс-метод расчета ВЛО в ткани при помощи ММ МРВ.....	41
2.3. ММ НРВ (нормальное распределение вероятностей).....	43
2.4. Анализ результатов расчета ВЛО в тканях организма при помощи модели МРВ и НРВ.....	45
2.5. ММ Пуассона.....	47
2.6. Логит $P$ .....	48
ГЛАВА 3. СИНТЕЗИРОВАННЫЕ ММ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ВЛО В НОРМАЛЬНЫХ И ВИ В ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММАРНОЙ И РАЗОВОЙ ДОЗЫ И ОБЪЕМОВ ИХ ОБЛУЧЕНИЯ.....	49
3.1. ММ СММ для расчета ВЛО в зависимости от объема облучения суммарной и разовой дозы.....	49
3.2. ММ СММ-1 (синтез ММ Ellis и ММ МРВ).....	52
3.3. ММ СММ-2 (синтез ММ Ellis и ММ НРВ).....	56
3.4. Модифицированная ММ LQ (ММ MLQ).....	59
3.5. ММ СММ-3 (синтез ММ MLQ и ММ МРВ).....	60
3.6. Упрощенные методы расчета зависимости между суммарными и разовыми дозами в органах и тканях при помощи ММ СММ-3.....	64
3.6.1. Значения ВЛО и $V$ фиксированы, анализируется зависимость между суммарной и разовой дозой.....	64
3.6.2. Значения ВЛО фиксированы и равны. Рассматривается более сложный случай, когда $Q_1 = Q_2 = Q$ , но $V_1 \neq V_2$ , $d_1 \neq d_2$ , $D_1 \neq D_2$ .....	65
3.7. Интрооперационная ЛТ рака молочной железы (РМЖ).....	68

3.8. Связь между ММ СММ-3 и ММ МРВ .....	68
ГЛАВА 4. МОДЕЛИРОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛТ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ» И СИСТЕМ «ОПУХОЛЬ + ЗДОРОВЫЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ ОРГАНИЗМА» .....	70
4.1. Основная задача планирования ЛТ злокачественных опухолей .....	70
4.2. ММ СММ-3 для описания зависимости между $VLO = 1 - Q$ в ткани, объема облучения $V$ , суммарной и разовой дозой облучения $(D, d)$ , образующих план ЛТ .....	72
4.3. Моделирование оптимальных планов ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» .....	73
4.3.1. Радиобиологические параметры $\gamma_0 \neq \gamma_L$ .....	75
4.3.2. Радиобиологические параметры $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma, h = \gamma_0 - \gamma_L = 0$ .....	76
4.4. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных планов ЛТ системы «опухоль + здоровая ткань организма» .....	78
4.5. Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» при $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma, h = \gamma_0 - \gamma_L = 0$ .....	79
4.6. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных неоднородных условий облучения .....	80
4.7. Заключение .....	81
ГЛАВА 5. ММ РЕДУКЦИИ НЕОДНОРОДНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ДОЗЫ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ В АДЕКВАТНЫЕ ДОЗЫ (АД), ИХ ОДНОРОДНОГО ОБЛУЧЕНИЯ, ЭКВИВАЛЕНТНЫХ РЕДУЦИРОВАННЫМ ЗНАЧЕНИЯМ ВЛО В ВЛОр .....	84
5.1. Введение .....	84
5.2. Описание неоднородного распределения доз в виде дифференциальной гистограммы доза–объем (ДГДО) .....	87
5.3. Описание неоднородного распределения доз в виде интегральной гистограммы доза–объем (ИГДО) .....	87
5.4. Свойства неоднородных дозовых распределений, представленных в виде множеств ДГДО и ИГДО .....	88
5.5. Редукция ИГДО в результате последовательного интерполяционного «сжатия» (свертки) ее элементов .....	89
5.6. ММ редукции неоднородного распределения дозы в ткани, предложенная в работе Schultheiss, Orton, Peck .....	90
5.7. Модель Кейрим-Маркуса и др. для описания вероятности кроветворной гибели животных при их неоднородных облучениях .....	91
5.8. ММ для расчета редуцированного значения вероятности отсутствия лучевого осложнения в ткани, ВОЛОр, и ММ для расчета редуцированного значения АД в облученной ткани .....	92
5.9. Свойства ММ (5.26) и ММ (5.30) .....	96
5.10. О точности расчета редуцированного значения ВОЛОр и АД при помощи ММ (5.26) и ММ (5.30) .....	100
5.10.1. Использование ММ (5.26) для оценки точности клинической информации о значениях ВОЛО (ВЛО), путем редукции неоднородного распределения ВОЛО .....	102
5.10.2. Использование ММ (5.30) для оценки точности клинической информации о значениях ТД путем редукции неоднородного распределения ТД в АД .....	103

5.11. Приближенный расчет АД для неоднородных распределений дозы при помощи ММ (5.30) .....	106
5.12. О проблеме формирования однородных и неоднородных оптимальных дозовых распределений для лучевой терапии злокачественных опухолей.....	110
5.12.1. Адекватные и средние дозы в облученных органах и тканях организма.....	110
5.12.2. Здоровые ткани организма.....	111
5.12.3. Опухолевые ткани .....	112
5.12.4. Оценка меры связанности клеток в ткани (радиобиологическая оценка тканевой системы клеток) .....	113
5.12.5. Клинические данные о лучевых реакциях органов и тканей в результате их облучения и характеристика тканевой организации клеток.....	114
5.12.6. График функции $P(D, V)$ и мера связанности клеток $\Psi = bA_2$ в тканевую систему .....	115
5.12.7. Зависимость ВОЛО и АД в органе или ткани от параметра $A_2$ .....	115
5.13. Заключение.....	117
ГЛАВА 6. ГИПОТЕЗА WITNERS ET AL. О КЛЕТОЧНОЙ СТРУКТУРЕ ЗДОРОВЫХ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА, НАЛИЧИИ В НИХ СТРУКТУРИРОВАННЫХ КЛЕТОЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМНЫХ ЕДИНИЦ (FSU) .....	119
ГЛАВА 7. АНАЛИЗ ГИПОТЕЗЫ О КЛЕТОЧНОЙ СТРУКТУРЕ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ В ВИДЕ ТКАНЕПОДОБНЫХ (ТПО) ОБРАЗОВАНИЙ И РАСЧЕТ ЕЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ПОМОЩИ ММ МРВ, ММ НРВ, ММ СММ-3 И ММ ПУАССОНА .....	121
7.1. Введение .....	121
7.2. «Надежность» тканевой организации клеток (системный подход для описания ВЛО или ВИ, в зависимости от условий ее облучения) .....	124
7.3. Гипотеза Withers et al. о клеточной структуре нормальной ткани организма.....	125
7.4. Гипотеза о клеточной структуре опухолевой ткани .....	126
7.5. Описание ВИ опухолевого заболевания в результате ЛТ при помощи ММ МРВ, ММ НРВ, ММ СММ-3 и ММ Пуассона.....	127
7.6. Гипотеза о клеточной структуре опухолевой ткани и ВИ опухолевого заболевания в результате ЛТ .....	132
7.6.1. Построение графиков зависимостей радиобиологических параметров опухоли от суммарной и разовой дозы облучения .....	133
7.7. Гипотеза о клеточной структуре опухолевого образования, о представлении опухолевой ткани в виде ТПО, или в виде ТПО плюс его фрагменты, плюс «свободные», не связанные опухолевые клетки .....	136
7.8. ММ LQ для описания заданных уровней облучения органов и тканей в зависимости от суммарной и разовой дозы облучения .....	137
7.9. Описание метода ВРПО, сегментарного «восстановления радиобиологических параметров опухоли» при помощи ММ Пуассона.....	138
7.10. Плоскоклеточный рак гортани (ПРГ). Анализ зависимостей ВИ ПРГ от дозы $D$ , полученные при помощи МММРВ, ММ НРВ и ММ Пуассона, на основе систематизированных клинических данных .....	141
7.11. Попытка «согласовать» описание зависимости ВИ ПРГ от дозы $D$ при помощи ММ МРВ и ММ Пуассона .....	144

7.12. Вычисление радиобиологических параметров ПРГ при помощи метода ВРПО путем сегментированной обработки клинической информации о зависимости ВИ ПРГ от дозы $D$ , описанной при помощи ММ МРВ и ММ НРВ.....	146
7.13. Описание ВИ рака молочной железы (РМЖ) в результате ЛТ при помощи ММ СММ-1, ММ СММ-2, ММ СММ-3.....	150
7.13.1. ММ СММ-1 для описания зависимости ВИ РМЖ от дозы $D$ .....	150
7.13.2. ММ СММ-2 для описания зависимости ВИ РМЖ от дозы $D$ .....	151
7.13.3. Уточнение параметров ММ СММ-2.....	152
7.14. Описание зависимости ВИ РМЖ от суммарной и разовой дозы облучения при помощи ММ СММ-3.....	154
7.15. Вычисление радиобиологических параметров $N$ и $\tau$ как функции от $D$ для РМЖ методом ВРПО с использованием ММ СММ-3.....	156
7.16. Вычисление радиобиологических параметров РМЖ: $\alpha(D) \text{ Гр}^{-1}$ , $\beta(D) \text{ Гр}^{-2}$ и $\gamma(D) = \alpha(D)/\beta(D) \text{ Гр}$ .....	159
7.17. Заключение.....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	166

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

**ММ** – математическая модель.

**Гр** – единица измерения дозы облучения (Грей).

**РОД** – разовая опухолевая доза.

**СОД** – суммарная опухолевая доза.

**ВЛО** – вероятность возникновения лучевого осложнения в здоровом органе или в ткани в результате их облучения.

**ВОЛО = 1 – ВЛО** – вероятность отсутствия лучевого осложнения в органе или в ткани в результате их облучения.

**ВОЛО<sub>р</sub>, ВЛО<sub>р</sub>** – редуцированные значения неоднородного распределения ВОЛО, ВЛО в элементарных объемах облученного органа или ткани.

**АД** – адекватная доза, значение редуцированного неоднородного распределения дозы в органе или в ткани в однородное распределение дозы, эквивалентное по ВЛО, или ВОЛО, ее неоднородному облучению.

**ВИ** – вероятность излечения опухолевого образования в результате ЛТ.

**ТД** – толерантная доза в Гр, которая в рассматриваемом объеме облученной ткани приводит к определенному значению ВЛО. Традиционная ТД не должна приводить к ВЛО > 5% лучевых осложнений.

**ФД** – фракционирование дозы при облучении очага опухолевого заболевания.

**ДГДО** – дифференциальная гистограмма доза–объем.

**ИГДО** – интегральная гистограмма доза–объем.

**ММ МРВ** – модифицированное распределение Вейбулла, предназначенное для расчета ВЛО или ВИ, от дозы  $D$  и объема  $V$  облученного органа или ткани. Параметры ММ МРВ: ВЛО – безразмерная величина;  $D$  в Гр,  $V$  – в относительных единицах.

**ММ НРВ** – нормальное распределение ВЛО в ткани, предназначенное для расчета ВЛО в нормальных органах и тканях, или ВИ опухолевого заболевания.

**ММ LQ** – линейно-квадратичная ММ, предназначенная для планирования фракционированных методов ЛТ.

**ТПО** – тканеподобное структурированное образование из опухолевых клеток, обладающее пониженной радиочувствительностью по сравнению с изолированной клоногенной опухолевой клеткой.

**M(D, N)** – число опухолевых единиц, состоящее из ТПО, фрагментов ТПО, и свободных клоногенных опухолевых клеток.

**ВРПО** – метод «Восстановления радиобиологических параметров опухоли» при помощи ММ Пуассона на основе феноменологического описания зависимости ВИ опухоли от суммарной и разовой дозы облучения.

**ПРГ** – плоскоклеточный рак гортани.

**РМЖ** – рак молочной железы.

## ВВЕДЕНИЕ

Успех лучевого лечения опухолевого заболевания зависит: от локализации опухоли, типа опухолевого заболевания, радиочувствительности здоровых органов и тканей, окружающих патологический очаг опухолевого заболевания, общего состояния пациента и эффективности выбранного плана лучевой терапии [1–18].

Опыт применения лучевой терапии, (ЛТ), свидетельствует о том, что она может быть чрезвычайно эффективной как самостоятельный метод лечения опухолевых заболеваний, так и в сочетании с хирургией и химиотерапией. Успеху лучевого лечения способствует применение различных модификаторов, радиосенсибилизаторов и радиопротекторов.

В настоящее время задача формирования эффективного плана ЛТ осуществляется в результате выбора терапевтического дозового поля в очаге опухолевого заболевания, и в выборе такого плана ЛТ, который приведет к необратимому разрушению опухолевого процесса и к допустимым лучевым нагрузкам на здоровые органы и ткани организма, окружающих очаг опухолевого заболевания.

Выбор плана ЛТ может осуществляться лучевым терапевтом и медицинским физиком «вручную», на основе накопленного опыта, или в результате использования специальных программных комплексов при помощи ЭВМ. Для выбранного плана облучения, вручную, или при помощи ЭВМ, рассчитывается суммарное дозовое поле, 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 распределений продолжается.

Что необходимо сделать для того, чтобы повысить эффективность планирования ЛТ злокачественных опухолей? Мы полагаем, что для этого необходимо:

1. Толерантные дозы, (ТД), которые являются обобщением коллективного опыта лучевых терапевтов и 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 настоящее время можно считать твердо установленным, что ТД зависят от объемов облученных органов и тканей и от распределения доз. Для формирования эффективных терапевтических дозовых полей необходимо учитывать как объемы, так и распределения доз в облученных органах и тканях.

2. Предполагается, что ТД приводят к ВЛО в органах и тканях, которые не превышают 3–5% лучевых осложнений, но в процессе лучевого лечения нередки случаи, когда ВЛО в здоровых органах и тканях превышают толерантные уровни облучения.

Для корректного планирования ЛТ необходимо создавать ММ, которые описывают ВЛО в здоровых органах и тканях как функции от условий их облучения, и учитывать это в процессе планировании ЛТ.

3. Для корректного планирования ЛТ необходимо создавать и использовать ММ, описывающие ВЛО как функции от распределения доз и объемов облученных органов и тканей. Необходимо разрабатывать методы редукции неоднородных дозовых распределений в эквивалентные по ВЛО однородные дозовые распределения. Это чрезвычайно важно, так как в основном все разработанные в настоящее время ММ, которые используются для планирования ЛТ, предполагают, что распределения доз в органах и тканях, которые используются в планировании ЛТ, однородны.

4. ТД для здоровых органов и тканей зависят от схемы фракционирования дозы, (ФД), во времени. От нее зависят также и ВЛО в органах и тканях. Установление зависимости ТД и ВЛО от используемой схемы ФД существенно упрощает проблему оценки альтернативных планов ЛТ и определение его оптимального варианта.

5. Одним из самых сложных вопросов планирования ЛТ злокачественных опухолей является вопрос о критериях оптимальности ЛТ. При планировании ЛТ на основе ТД для здоровых органов и тканей, этот вопрос в известной степени нивелируется. Действительно, лучевому терапевту достаточно выбрать такой план облучения, при котором дозы в здоровых органах и тканях не превосходят ТД, 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. (Заметим, что так было и во всех тех случаях, совокупность которых образует клинический опыт ЛТ). Возникает другой важный вопрос, какие дозы, в условиях ее неоднородного распределения в органах и тканях, следует считать толерантной дозой?

Для корректного планирования ЛТ злокачественных опухолей и оценки альтернативных планов облучения необходимо разрабатывать ММ для перехода от неоднородных распределений дозы в органах и тканях к Адекватным Дозам, (АД), эквивалентных по значениям ВЛО их однородным облучениям. С помощью АД может быть осмыслен опыт ЛТ и сохранена традиционная для ЛТ терминология, «доза в органе или доза в ткани».

6. Возможность определять 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 органах и тканях, а также вероятность излечения, (ВИ), опухолевого образования, выступают в качестве крите-

риев оптимальности, которые имеют конкретный и хорошо понятный врачам-радиологам смысл. Они являются прогностическими оценками лучевых воздействий на опухолевые и здоровые органы и ткани организма. С помощью таких оценок, которые имеют конкретные числовые выражения и число которых относительно невелико, врачи-радиологи и медицинские физики могут соразмерять риск онкозаболевания с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях в результате их облучения.

7. Основная цель ЛТ, это добиться необратимой регрессии опухолевого процесса без серьезных лучевых осложнений в стромальных тканях, (ложе опухоли), а также и в других здоровых органах и тканях организма, которые оказываются в зоне интенсивного лучевого воздействия. В настоящее время выбор опухолевой дозы, ограничения на дозы в нормальных органах и тканях организма и режимы ФД, в основном осуществляется лучевым терапевтом и медицинским физиком на основе накопленного коллективного опыта лучевой терапии.

8. Для повышения эффективности ЛТ необходимо совершенствовать ММ, которые описывают кинетику инактивации опухолевого образования, кинетику лучевых повреждений и восстановлений здоровых органов и тканей организма, и на их основе осуществлять объективный выбор эффективных, (оптимальных), планов ЛТ.

В настоящей работе сделана попытка наметить пути решения некоторых поставленных вопросов. В ряде случаев недостаток клинических наблюдений затруднял проверку гипотез, при помощи которых может быть построена система непротиворечивых радиологических и радиобиологических ММ. Эффективная проверка этих гипотез возможна в результате целенаправленного сбора и обработки клинической и экспериментальной информации о лучевых реакциях в органах и тканях при различных методах их облучения и в тесном взаимодействии физиков и математиков с лучевыми терапевтами и радиобиологами.

Успех планирования ЛТ злокачественных опухолей в значительной степени зависит от радиочувствительности опухолевого образования, а также от того, в какой степени лучевому терапевту доступна информация о закономерностях зависимости инактивации опухолевого образования от выбранного плана ЛТ. Такую же ценность для эффективного планирования ЛТ имеет информация о радиочувствительности здоровых органов и тканей организма, которые попадают в зону интенсивного лучевого воздействия в процессе лучевой терапии злокачественных опухолей.

Поэтому нам представляются весьма интересными и полезными работы, которые описывают радиочувствительности органов и тканей организма в зависимо-

сти от дозы облучения, влияния структуры клеточной организации здоровых органов и тканей на их радиочувствительность, и ее зависимость от дозы облучения. Мы считаем, что к таким работам можно отнести гипотезу, выдвинутую в 1988 г. Н.Р. Withers, J.M. Taylor, В. Maciejewski [15], о клеточной структуре нормальных органов и тканей организма, согласно которой их устойчивость к облучению определяется присутствием в них функциональных клеточных субединиц, FSU. Подробнее мы изложим и рассмотрим ее в главе 7.

Мы полагаем, что для понимания рассматриваемой проблематики чрезвычайно полезна работа, Ю.М. Васильева и И.М. Гельфанда «Взаимодействие нормальных и неопластических клеток со средой», которая была опубликована в 1981 г. [16]. В ней авторы отмечают, что «для того, чтобы попытаться ответить на такие сложные вопросы, как клеточная структура органов и тканей, и как от вероятностей гибели клеток можно перейти к вероятностям возникновения лучевых осложнений в органах и тканях, необходимо рассмотреть современные представления об организации и управлении в живых системах». Авторы отмечают, что «живая система отличается от искусственных неживых систем тем, что каждая структурная единица в ней имеет свои «личные» задачи, важнейшими из которых являются сохранение ее стабильности, создание для себя условий, при которых воздействия на систему факторов, могущих ее разрушить, становятся минимальными. Одно из основных средств повышения стабильности ткани заключается в объединении клеток в коллективы, (в ткани организма), так как в тканевых коллективах задача поддержания химического состава среды обитания клеток существенно упрощается».

В работе [16] отмечается, что «с точки зрения развиваемого системного подхода, опухолевые клетки – это клетки, которые хуже, чем нормальные клетки ткани способны к построению коллективов. *Некоторые факты свидетельствуют о том, что опухолевые клетки все же создают свою системную организацию.*

*Об этом, например, свидетельствует зависимость ВИ опухолевого образования от дозы. Если график зависимости ВИ от дозы имеет логистический вид, это свидетельствует о том, что опухолевые клетки образуют тканеподобные, ТПО, образования. Если клетки не образуют тканевую систему (если клетки независимы), то график ВИ от дозы, не является логистической функцией, и с ростом дозы, будет достаточно быстро возрастающей функцией от дозы. Это свойство организованных в ткань клеток отметили еще в 1969 г. О. Хуг, А. Келлерер в своей работе «Стохастическая радиобиология» [8].*

В 1986 г. в работе [6] мы рассмотрели возможность использования «Теории надежности систем» для описания вероятностей «отказа» в живых системах, (возникновения лучевых осложнений в органах и тканях организма), как функций от вероятностей гибели составляющих их клеток [6].

Заметим, что «надежность» органов и тканей организма намного выше надежности составляющих их клеток, а радиочувствительность клеток намного выше радиочувствительности органов и тканей, которые они образуют.

В работе [6], в главе, посвященной вероятностям возникновения лучевых осложнений в органах и тканях, для того, чтобы сблизить клинические данные по результатам облучения органов и тканей с результатами их математического моделирования при помощи теории надежности систем, мы пришли к заключению, что *ВЛО в ткани должна зависеть не только от числа выживших клеток ткани, но и от их пространственного распределения*. Мы показали, что для адекватного описания возникновения ВЛО в органах и тканях *необходимо предположить, что существуют репаративные пространственные структуры, которые образуют выжившие в результате облучения клетки и которые приводят к восстановлению облученной ткани, и не репаративные структуры, которые приводят к возникновению лучевого осложнения в ткани* [26].

В 1988 г. Withers et al. [15], высказали предположение, что нормальная ткань организма может состоять из некоторого количества функциональных единиц, FSU, объединения клеток, которые образуют тканевую систему. Предполагалось, что FSU это функционально связанное сообщество клеток, которое может быть восстановлено из одной выжившей клоногенной клетки. Простейшие пространственные структуры, которые могут образовывать FSU, это последовательные и параллельные «связи» между FSU. Лучевые осложнения в ткани в результате ее облучения возникают при нарушении системной целостности строения ткани, гибели клеток, образующих FSU и разрушении структуры ткани.

В главе 7 мы рассмотрим гипотезу о возможной структуре опухолевой ткани, и о том, что опухолевая ткань может состоять из опухолевых единиц, тканеподобных образований, (ТПО), и, возможно, свободных, (не связанных в ТПО, опухолевых клеток), и постараемся обосновать эту гипотезу.

Для анализа этой гипотезы нами был разработан метод получения информации о зависимости радиобиологических параметров опухоли от суммарной и разовой дозы облучения,  $D$  и  $d$ , а также в результате обработки результатов, полученных при помощи ММ, которые описывают феноменологические зависимости ВИ от дозы. В его основе лежит метод последовательного восстановления радиобиологических

параметров опухоли (ВРПО), в малых сегментах, на которые разбивается весь интервал изменения суммарной дозы облучения, и в каждом сегменте осуществляется аппроксимация зависимости ВИ от дозы при помощи ММ Пуассона, структура которой содержит интересующие нас радиобиологические параметры опухолевой ткани, а именно:

1.  $N$  – число опухолевых единиц, каждая из которых состоит из ТПО, или из фрагментов ТПО, или из свободных клоногенных опухолевых клеток;

2. Радиобиологический параметр опухоли  $\tau = \alpha + \beta d \text{ Гр}^{-1}$ , характеризующий ее радиочувствительность в зависимости от разовой дозы  $d$ ;

3. Параметр радиочувствительности всей опухолевой ткани  $\gamma = \alpha / \beta \text{ Гр}$ , где  $\alpha \text{ Гр}^{-1}$  радиобиологический параметр, который характеризует летальные повреждения опухолевых клеток, и  $\beta \text{ Гр}^{-2}$  – радиобиологический параметр, который характеризует сублетальные повреждения опухолевых клеток [22]. Необходимо отметить, что мы считаем, что значение  $\gamma = \alpha / \beta \text{ Гр}$  следует рассматривать как тканевой параметр, который характеризует радиочувствительность всей опухолевой ткани. В результате анализа зависимости радиочувствительности всей облученной опухолевой ткани мы установили, что она не является константой и зависит от дозы облучения ткани.

В результате проксимационного процесса обработки феноменологической зависимости ВИ от  $D$ , мы получаем значения радиобиологических параметров опухоли в точках, распределенных в выделенных сегментах, при помощи которых можно построить непрерывные графики, (функции), описывающие зависимости радиобиологических параметров опухолевой ткани от суммарной и разовой дозы облучения. Фрагменты этого метода были описаны в наших работах [11, 32–35]. Разработанный метод восстановления радиобиологических параметров опухолевой ткани на основе аппроксимации феноменологической зависимости ВИ от дозы облучения в дозовых сегментах при помощи ММ Пуассона, мы назвали методом ВРПО (метод восстановления радиобиологических параметров опухоли).

Проблема создания ММ для формирования оптимальных терапевтических дозовых распределений и расчета вероятностей лучевых осложнений (ВЛО), в органах и тканях организма, а также ВИ опухолевых заболеваний в зависимости от условий ЛТ, является актуальной проблемой современной клинической радиологии. ММ позволяют выбирать разовую и суммарную опухолевую дозу, разумно соразмерять тяжесть онкозаболевания, ВИ опухоли, с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях облучаемого организма, значений ВЛО. Они

позволяют осуществлять выбор компромиссного плана ЛТ, который приводит к излечению опухолевого заболевания без серьезных (необратимых), лучевых осложнений в здоровых органах и тканях, окружающих очаг опухолевого заболевания.

Особенно остро в ЛТ стоит проблема формирования терапевтических дозовых полей, выбора суммарной опухолевой дозы (СОД), и разовой опухолевой дозы (РОД), режима фракционирования дозы во времени, а также прогнозирования вероятности излечения (ВИ), опухолевого заболевания при минимальных значениях ВЛО в здоровых органах и тканях организма.

Анализ и математическое моделирование результатов ЛТ свидетельствует о том, что зависимости ВИ опухолевого заболевания от СОД при фиксированном значении РОД, могут быть описаны различными математическими моделями, (ММ). Основные ММ, которые будут описаны и использованы в настоящей работе, это предложенное нами модифицированное распределение вероятностей Вейбулла, (ММ МРВ) [6], нормальное распределение вероятностей (ММ НРВ) [17], ММ СММ-3 [27–31] и ММ Пуассона [3].

Эти четыре ММ по-разному описывают значения ВИ опухолевого заболевания и ВЛО в здоровых органах и тканях в зависимости от условий их облучения. ММ МРВ и ММ НРВ описывают зависимость ВЛО (или ВИ), от суммарной дозы и объема облученной здоровой или опухолевой ткани при фиксированной разовой дозе. ММ СММ-3 описывает ВЛО (или ВИ), в зависимости от суммарной и разовой дозы, а также содержит в качестве радиобиологического параметра  $\gamma$  Гр, характеризующего радиочувствительность облученной ткани. Среди приведенных ММ особое место занимает ММ Пуассона, о которой еще речь будет впереди.

Разработанные нами синтезированные ММ, (ММ СММ [26–31]), позволяют описывать ВИ опухолевого заболевания, или ВЛО в нормальных органах или тканях, в зависимости от *суммарной и разовой дозы и от объема облученной ткани*.

ММ Пуассона описывает значения ВЛО и ВИ не только в зависимости от объема, суммарной и разовой дозы облучения, но и от радиобиологических параметров облученной ткани, которые очень важны для планирования ЛТ и прогнозирования состояния опухолевых и нормальных тканей организма в результате ЛТ, но на клеточном уровне. Проблема заключается в том, что ММ МРВ и ММ НРВ удовлетворительно описывают зависимость толерантных доз и опухолевых доз на основе систематизированных клинических данных, но не содержат необходимых радиобиологических параметров, характеризующих облучаемую нормальную или опухолевую ткань, а ММ Пуассона содержит в качестве параметров все существенные ра-

диобиологические характеристики облученной ткани, но, к сожалению, неудовлетворительно описывают зависимости ВИ, (или ВЛО), от суммарной дозы облучения во всем диапазоне ее изменения.

Мы установили, что *ММ Пуассона может удовлетворительно описывать локальную зависимость ВИ или ВЛО от суммарной и разовой дозы облучения в небольшом сегменте изменения суммарной дозы облучения. Таким образом, при помощи ММ Пуассона мы можем получать локальные, «точечные» множества значений радиобиологических параметров облучаемой опухолевой ткани, на основе которых можно в результате интерполяции построить графические (непрерывные), зависимости радиобиологических параметров нормальной или опухолевой ткани от суммарной и разовой дозы облучения.*

Напомним, что благодаря использованию методов математического моделирования на основе систематизированных клинических данных нам удалось разработать ММ, которые позволяют рассчитывать ВЛО в нормальных, или ВИ в опухолевых тканях в зависимости от объема облучаемой ткани, а также от суммарной и разовой дозы облучения. Это синтезированные математические модели (ММ) (см. гл. 3 настоящей работы), а также работы [27–31]. ММ СММ-3 была успешно использована нами для решения такой важной задачи планирования ЛТ, как выбор оптимальных условий облучения Системы, состоящей из двух тканей, опухолевой ткани и здорового органа или ткани, образующего ложе опухоли. *Благодаря ММ СММ-3 нам удалось разработать схемы выбора оптимальных планов ЛТ РМЖ, системы, состоящих из опухоли и ложа опухоли, у которых в качестве параметров оптимального плана облучения фигурируют не только суммарные, но и разовые дозы облучения, а также тканевые параметры  $\gamma$ , которые характеризуют радиочувствительность облучаемых тканей. При этом, как выяснилось, оптимальный план облучения может оказаться стандартным планом ЛТ ( $d = 2$  Гр), или гипофракционированным (ГипоФ), планом ЛТ ( $d > 2$  Гр), или гиперфракционированным (ГиперФ), планом ЛТ ( $d < 2$  Гр). Вид плана ЛТ определяется значениями параметров тканевой радиочувствительности  $\gamma$ , для опухолевой, РМЖ, и здоровой ткани организма, МЖ [10].*

Разработанный нами метод формирования оптимальных планов ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» может быть использован для определения эффективных планов ЛТ, т.е. не выходит ли доза в нормальных органах и тканях за заданный предельный толерантный уровень облучения при выбранной дозе в опухоли, достаточна ли доза в опухоли для ее необратимой инактивации, полученная путем решения задачи выбора оптимальных условий облучения системы «опухоль + здоровая ткань организма», которая оказывается в зоне интенсивного воздействия ионизирующего излучения, и облучение которой связано с облучением очага опухолевого образования.

Основная цель настоящей работы заключалась в проверке гипотезы Withers et al. применительно к опухолевым тканям: существуют ли в опухоли ТПО, которые, как мы полагаем, некоторые радиобиологи и лучевые терапевты склонны принимать за наличие в опухоли, так называемых, радиорезистентных опухолевых клеток.

Далее, (как мы это всегда считаем необходимым), приведем краткое содержание каждой из семи глав, входящих в настоящую работу.

В первой главе приводятся ММ, которые описывают ТД для здоровых органов и тканей в зависимости от условий их облучения. Среди множества существующих в настоящее время ММ были выбраны: ММ Ellis, и две ее модификации, ММ CRE и ММ TDF [19–21], а также наиболее распространенная в настоящее время ММ LQ [22]. Эти ММ были использованы для создания Синтезированных Математических моделей, (ММ СММ), описание которых приводятся в наших работах [10, 12, 27–31], а также в главе 3 настоящей работы.

Во второй главе приводятся описания ММ, которые предназначены для расчета ВЛО в здоровых органах и тканях и ВИ опухолевых заболеваний в зависимости от объема облученной ткани и от суммарной дозы облучения, но при фиксированных значениях разовой дозы. Это, предложенное нами в 1986 г. модифицированное распределение вероятностей Вейбулла (ММ МРВ) [6,7], нормальное распределение вероятностей (ММ НРВ), предложенная Lyman [23, 24] и ММ Пуассона [25].

Приводятся результаты воспроизведения клинических значений ТД уровня ВЛО, равных 5 и 50% при помощи описанных ММ. По ним можно судить о точности расчетов и адекватности ММ систематизированной клинической информации. Для ММ МРВ приводится экспресс-метод определения ВЛО при изменении условий облучения.

В третьей главе описываются синтезированные ММ, (ММ СММ). Они образованы в результате синтеза модифицированной ММ LQ и ММ МРВ и позволяют описывать ВЛО в органах и тканях (или ВИ в опухолевой ткани), как функции от облученного объема ткани, суммарной дозы, и, что очень важно, разовой дозы облучения. Разработка ММ была начата нами в 1986 г. и была посвящена синтезу ММ Ellis [19] и ММ МРВ [6, 7].

В работе [12] описываются пять предложенных нами ММ СММ. Две из них, ММ СММ-1 и СММ-2, представляют собой результат синтеза ММ Ellis и ММ МРВ, а также ММ Ellis с ММ НРВ. Третья ММ, ММ СММ-3, была получена в результате синтеза модифицированный ММ LQ, (ММ MLQ), и ММ МРВ, четвертая и пятая ММ были получены в результате синтеза ММ LQ и ММ MLQ с ММ МРВ [26]. В настоящей работе использовалась ММ СММ-3. Описание других ММ СММ можно найти в нашей работе [26] и в работах [27–31].

В четвертой главе нами была рассмотрена основная задача планирования ЛТ злокачественных опухолей, задача формирования оптимальных планов облучения в системе «опухоль + ложе опухоли», а также в системах «опухоль + здоровый орган или ткань организма». Успешное решение этой важной для ЛТ задачи планирования ЛТ злокачественных опухолей удалось получить при помощи ММ СММ-3.

Для идентичных и однородных распределений дозы в системе «опухоль + ложе опухоли» мы показали, какую важную роль играют тканевые радиобиологические параметры  $\gamma = \alpha / \beta$  Гр для формирования оптимального плана ЛТ. Мы доказали утверждение, которое гласит, что «если ВИ опухолевого образования и ВЛО в ложе опухоли могут быть описаны при помощи ММ СММ-3, тогда выбор оптимального плана ЛТ (стандартного ( $d = 2$  Гр), гипофракционированного (ГипоФ,  $d > 2$  Гр), или гиперфракционированного (ГиперФ,  $d < 2$  Гр), существенно упрощается. Он зависит от радиобиологических параметров  $\gamma$ , для опухоли – ( $\gamma_0$ ), и для ложа опухоли – ( $\gamma_L$ ).

Мы показали, что если  $\gamma_0 < \gamma_L$ , оптимальным планом ЛТ будет план ГипоФ с максимально допустимым значением разовой дозы  $d$ . Если  $\gamma_0 > \gamma_L$ , оптимальный план ЛТ будет ГиперФ с минимально допустимым значением разовой дозы  $d$ . При  $\gamma_0 = \gamma_L$  существует множество эквивалентных оптимальных планов ЛТ, которые могут описываться при помощи специально настроенной ММ LQ и состоять, как из традиционного Стандартно плана облучения с разовой дозой  $d \in (1,8 - 2,0)$  Гр, так из ГипоФ плана ЛТ с разовой дозой  $d > 2$  Гр, или из ГиперФ план ЛТ с разовой дозой  $d < 1,8$  Гр.

В работе также рассмотрена проблема выбора оптимального плана ЛТ, когда помимо формирования дозового поля в системе «опухоль + ложе опухоли», необходимо рассмотреть множество систем «опухоль + здоровые органы и ткани организма», (включающие в себя и систему «опухоль + ложе опухоли», [10]), чтобы не вызвать переоблучение здоровых органов и тканей, которые попадают в зоны интенсивного лучевого воздействия.

В пятой главе рассматривается проблема формирования неоднородных терапевтических дозовых полей, а также проблема оценки неоднородных дозовых распределений, возникающих в процессе планирования ЛТ, в очаге опухолевого образования и в здоровых органах и тканях пациента.

Основной метод формирования оптимального терапевтического дозового поля в системе «опухоль + ложе опухоли» заключается в выборе эффективного плана ЛТ, который включает в себя выбор числа полей облучения, оптимальных раз-

меров полей, оптимальных положений их центральных осей, и схем фракционирования дозы, (ФД), а также в выборе суммарной и разовой дозы облучения и схемы реализации плана ЛТ во времени.

Формируемые терапевтические суммарные распределения доз в очаге опухолевого заболевания могут быть однородными и неоднородными. Однородные распределения доз характеризуются значением суммарной и разовой дозы в каждом сеансе облучения, а также временными интервалами между сеансами облучения. Неоднородные распределения доз могут быть неоднородными как по суммарным, так и по разовым дозам, с однородными или неоднородными временными интервалами между сеансами облучения.

В настоящее время в ЛТ преобладает стремление к однородным распределениям доз в очаге опухолевого образования. Мы полагаем, что в основном это вызвано неполнотой наших знаний о закономерностях процесса разрушения опухолевого образования в ткани под действием неоднородного распределения ионизирующего излучения и процесса возникновения и излечения лучевых повреждений здоровых органов и тканей организма, которые попадают в зоны интенсивного однородного или неоднородного лучевого воздействия.

Эффективным, (или оптимальным), следует считать такой план облучения, применение которого приводит к излечению опухолевого заболевания без серьезных, (необратимых), лучевых осложнений в ложе опухоли и в здоровых органах и тканях организма. Решение этой сложной задачи невозможно без использования математических методов для моделирования процессов лучевых воздействий на опухолевые и здоровые органы и ткани организма в результате ЛТ, без использования математических методов для поиска оптимальных планов ЛТ при помощи современных математических методов и современной вычислительной техники.

В шестой главе описывается гипотеза Withers et al. [15] о возможной клеточной структуре нормальных тканей организма, согласно которой устойчивость к воздействию излучения на здоровые органы и ткани организма определяется присутствием в них функциональных субъединиц (FSU), которые можно уподобить таким анатомическим структурам, как бронхиолы, или ствольные элементы [15]. Приведенная гипотеза Withers et al. цитирована по работам В. Дёрр и О. Дж. ван дер Когель [9, 15].

В седьмой главе исследуется гипотеза Withers et al. [15] применительно к опухолевым тканям. Следует отметить, что в работе [15] не приводится обоснование предложенной гипотезы для нормальных тканей. Мы постарались в настоящей работе восполнить этот важный пробел, но, применительно к опухолевым тканям. Од-

нако, разработанная в настоящей работе методика обоснования гипотезы применительно к опухолевым тканям, может быть с успехом использована и для нормальных органов и тканей организма.

Работа, приведенная в главе 7 основана на следующих иницилирующих работах.

1. Большим стимулом для проводимого нами исследования послужила работа Ю.М. Васильева и И.М. Гельфанда «Взаимодействие нормальных и неопластических клеток со средой», 1981 г. [16]. В ней приводятся основные положения, которые полезно учитывать при построении ММ, которые описывают общие закономерности повреждений и восстановлений нормальных тканей организма.

2. Впервые проблема создания надежных систем из ненадежных элементов путем соответствующей организации избыточности элементов была рассмотрена Дж. Нейманом [36, 37]. Поскольку «прочность» ткани организма намного больше «прочности» образующих их клеток, (общеизвестный радиобиологический факт), мы решили в 1986 г. выяснить, что может дать ЛТ злокачественных опухолей теория надежности систем [36]. В соответствии с бытующими в радиологии представлениями о причинах возникновения лучевых осложнений в органах и тканях, предполагалось, что «отказ тканевой системы» (ВЛО в органе или ткани), возникает в результате гибели некоторого предельного числа  $K$  клеток ткани [38–47]. В теории надежности систем такая система называется системой « $K$  из  $N$ » [37]). Известно, что она характеризуется наиболее крутым графиком зависимости вероятности «отказа» системы от вероятности гибели элементов системы (в рассматриваемом случае это клетки, образующие ткань) [37].

В 1986 г. мы воспользовались «теорией надежности систем» для описания вероятности возникновения лучевого осложнения в ткани в результате гибели составляющих ее клеток под действием ионизирующего излучения. Мы показали, что если предположить, что выход ткани из строя, (возникновение лучевого осложнения), связано с числом выживших  $K$  из  $N$  клеток, образующих ткань, т.е. систему  $K$  из  $N$ , тогда, как это следует из работ [36, 37], зависимость ВЛО от числа выживших клеток будет наиболее быстро возрастающей функцией от дозы. В этом случае, как на это указывают Хуг и Келлерер, [8], следует предположить, что «в облученной ткани отсутствует процесс восстановления клеток от сублетальных повреждений и репопуляция клеток».

*Для согласования теоретических и клинических зависимостей мы предположили, что стохастический процесс лучевого повреждения тканей связан с случайным пространственным размещением выживших в результате облучения клеток ткани, и что они могут образовывать репарабельные и не репарабельные структуры из выживших клеток.*

3. В 1988 г. Н.Р. Withers, J.M. Taylor, В. Maciejewski [9, 15] предложили гипотезу о влиянии структуры клеточной организации здоровых органов и тканей на их радиочувствительность и ее зависимость от дозы облучения, согласно которой их устойчивость к облучению определяется присутствием в них функциональных клеточных субъединиц FSU. Следует отметить, что, к сожалению, в их работе отсутствовали расчеты, подтверждающие эту интересную гипотезу. Подробнее эта проблема (см. [15]), будет рассмотрена нами в главе 7).

4. Для прогнозирования результатов ЛТ опухолевых образований в зависимости от суммарной и разовой дозы их облучения необходимо знать, как зависят параметры радиочувствительности опухоли от условий их облучения.

Чтобы рассчитать радиобиологические параметры, которые характеризуют радиочувствительность опухолевой ткани, мы обратились к ММ Пуассона, хотя она неудачно рассчитывает значения ВИ и ВЛО в всем диапазоне изменения суммарной дозы облучения. Зато она содержит так необходимые лучевым терапевтам значения радиобиологических параметров, в которые входят:

1)  $N$  – число опухолевых клеток. В дальнейшем мы будем называть их тканевыми единицами, так как мы предполагаем, что они могут состоять из структурно связанных, тканеподобных (ТПО), опухолевых клеток;

2)  $\tau = (\alpha + \beta d) \text{ Гр}^{-1}$  – радиочувствительность ткани, зависящая от разовой дозы облучения;

3)  $\gamma = (\alpha / \beta) \text{ Гр}$  – радиочувствительность облученной ткани к воздействию ионизирующего излучения.

Для того, чтобы определить влияние указанных радиобиологических параметров на ВИ опухолевой ткани, да еще определить как они изменяются в зависимости от разовой и суммарной дозы облучения, мы разработали «метод трех графиков», метод ТГ [32–35]. В наших последующих работах мы дали этому методу название ВРПО (метод восстановления радиобиологических параметров опухоли), что, на наш взгляд, лучше соответствует действительности.

Метод ВРПО был использован нами для исследования структуры плоскоклеточного рака гортани (ПРГ), и структуры ранней стадии рака молочной железы (РМЖ). Что касается РМЖ, то, на наш взгляд, здесь речь заведомо шла о не связанных, или слабосвязанных опухолевых клетках, которые могли остаться в операционном поле МЖ, и во всей МЖ после ее секторальной резекции (т.е. предполагалось, что тканевая организация опухолевых клеток находится на самом низком уровне или отсутствует совсем).

5. В главе 7 рассматривается предположение о том, что опухолевые ткани содержат в себе тканеподобные образования (ТПО), аналоги FSU в нормальных органах и тканях организма, и излечение опухолевого заболевания связано с разрушением ТПО под действием ионизирующего излучения, а также разрушением образовавшихся фрагментов ТПО, и гибелью свободных клоногенных опухолевых клеток.

Для анализа этой гипотезы нами был разработан метод ВРПО, который позволил нам выделить не только параметры, характеризующие радиочувствительности опухоли, но и рассчитать их зависимости от дозы облучения. Очевидно, что параметры радиочувствительности опухоли могут изменяться в зависимости, как от суммарной дозы  $D$ , так и от разовой дозы  $d$  их облучения.

Используя метод ВРПО нам удалось построить зависимости следующих параметров, которые характеризуют радиочувствительность опухолевых тканей, от суммарной или от суммарной и разовой дозы:

1)  $N$  – число опухолевых единиц, каждая из которых состоит из ТПО, или из фрагментов ТПО, или из свободных клоногенных опухолевых клеток;

2) радиобиологический параметр опухоли  $\tau(D, d) = (\alpha + \beta d) \text{ Гр}^{-1}$ , который характеризует радиочувствительность опухоли в зависимости от разовой дозы  $d$  и от суммарной дозы облучения  $D$ ;

3) параметр радиочувствительности всей опухолевой ткани,  $\gamma(D) = \alpha / \beta \text{ Гр}$ , характеризующий ее зависимость от суммарной и от разовой дозы облучения, где  $\alpha \text{ Гр}^{-1}$  и  $\beta \text{ Гр}^{-2}$ . Можно предполагать, что параметр  $\gamma$ , полученный в результате настройки ММ СММ-3 можно будет рассматривать как тканевой параметр радиочувствительности, и в будущем использовать его как для нормальных, так и для опухолевых тканей.

В главе 7 приводится описание использования метода ВРПО для построения функциональных зависимостей перечисленных выше радиобиологических параметров от суммарной и разовой дозы облучения, на основании которых был сделан вывод о наличии в опухолевой ткани ТПО образований.

Значительный интерес представляет возможность использования метода ВРПО для анализа параметров ММ, которые используются для расчета ВИ опухолевых образований, и которые используются как константы, но, в действительности, они должны использоваться как функции от дозы облучения и, самое главное, графики этих функций могут быть воссозданы в результате использования метода ВРПО. Таким образом, метод ВРПО позволяет не только строить зависимости ра-

диобиологических параметров ММ от дозы, но на их основе также уточнять структуры параметров ММ и, тем самым, повышать точность расчета ВИ опухоли в зависимости от суммарной и разовой дозы облучения опухоли.

В заключении считаю 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 оптимизации планов ЛТ злокачественных опухолей.

Я благодарен ученому секретарю ЦЭМИ РАН, к.э.н. А.И. Ставчикову, и д.э.н. Р.М. Качалову за внимание и помощь в работе. Я также благодарен рецензентам, к.ф.-м.н. Н.С. Соколову, к.э.н. Н.А. Толмачевой за проделанную работу по рецензированию рукописи и сделанные замечания.

Хочется надеяться, что разработанные математические модели и методы оптимизации планов лучевой терапии злокачественных опухолей, а также затронутые в работе актуальные проблемы поиска новых технологий для совершенствования методов планирования ЛТ, разработанные в ЦЭМИ РАН, помогут лучевым терапевтам и другим специалистам, работающим в радиологии, в радиобиологии, а также в биофизике, в их благородной работе по сохранению здоровья и жизни людей.

## ГЛАВА 1.

# ММ, ОПИСЫВАЮЩИЕ ТОЛЕРАНТНЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ ЗДОРОВЫХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

### 1.1. Толерантные дозы (ТД) для нормальных органов и тканей организма

Предполагается, что равномерный режим фракционирования дозы (ФД) в ЛТ задан, если заданы: число сеансов облучения  $N$ , равные интервалы времени между сеансами облучения  $t$  или общая длительность ЛТ,  $T = (N - 1)t$ , и разовая доза облучения  $d$ . Сокращенно это может быть записано в виде  $(N, t, d)$ , или  $(N, T, D)$ , где  $D = Nd$  – суммарная доза облучения. Обычно общая длительность лучевого лечения определяется интервалом времени между первым и последним сеансами облучения. Разовая доза при равномерном курсе ФД остается постоянной. Равномерный курс ЛТ, по самым разным причинам может быть разорван на два или более курсов, (частей), облучения, интервалы времени между которыми существенно превышают интервал между двумя сеансами облучения на равномерном участке облучения. Такой курс ЛТ носит название сплит-курс и может быть схематично описан следующим образом:  $(N_1, t_1, d_1; T_1^0 : N_2, t_2, d_2; T_2^0 : \dots : N_i, t_i, d_i; T_i^0 ; \dots)$ , где  $(N_i, t_i, d_i; T_i^0)$  – параметры  $i$ -го равномерного курса облучения,  $T_i^0$  – интервал времени между  $i$ -м и  $i + 1$ -м равномерным курсом ФД.

В ЛТ злокачественных опухолей одним из наиболее распространенных курсов ФД был и остается курс облучения, который состоит из 5 сеансов облучения в неделю, следующих друг за другом, начиная с понедельника по пятницу так, что интервал времени между 5 сеансами в неделе равен 1 сут., а между неделями – 3 сут. Этот ритм ЛТ повторяет ритм рабочей недели, очень практичен, и оказался эффективным с терапевтической точки зрения. При  $N = 30$  и разовой дозе 2 Гр в опухоли он получил название стандартного курса облучения. *Понятно, что при дозе 2 Гр на опухоль, доза в здоровых органах и тканях, окружающих очаг опухолевого заболевания, может быть самой различной и даже превышать 2 Гр.* Поэтому было бы правильно, говоря о стандартном курсе облучения опухоли, считать разовую дозу в опухоли равной 2 Гр, а при стандартном облучении здоровых органов и тканей подразумевать только ритм ФД, всякий раз уточняя разовую дозу. Иногда стандартный

курс облучения рассматривается как квазиравномерный режим ФД. При этом полагают  $t = T/(N - 1)$ , где  $T$  – общая длительность ЛТ,  $T = 7(k - 1) + 5$ , где  $k$  – число недель.

Опыт ЛТ злокачественных опухолей нашел свое отражение в установлении суммарного значения канцерицидной дозы, которую следует подвести к опухоли в зависимости от ее типа и объема, при том или ином ритме ФД, в установлении ТД для большинства здоровых органов и тканей организма, которые могут оказаться в зоне интенсивного лучевого воздействия.

*Определение.* Под ТД в ЛТ подразумевают такую дозу ионизирующего излучения, превышение которой, при фиксированном режиме ФД и фиксированном объеме равномерно облученного здорового органа или ткани, приводит к резкому увеличению вероятности возникновения лучевого осложнения (ВЛО), определенного типа, идентифицируемого лучевым терапевтом.

В настоящее время принято считать, что ТД приводит к ВЛО в органе или ткани, которая не превышает 3–5% случаев лучевых осложнений за 5 лет наблюдения.

Для большинства здоровых органов и тканей организма ТД были установлены эмпирически и являются обобщением коллективного опыта лучевых терапевтов. Иногда значения ТД приводятся в виде некоторых интервалов, в которых с наибольшей вероятностью лежит ТД. Статистический разброс значений ТД определяется вариацией дозовых распределений, объемов облученных органов и тканей, а также биологической вариабельностью радиочувствительности пациента. Выделение ТД, которые стали выступать как ограничения на дозы в здоровых органах и тканях, позволило сделать важный шаг на пути совершенствования методов ЛТ, поставить задачу выбора рациональных планов облучения, которая заключается в выборе числа направлений облучения, размеров полей и углов облучения, точек центрации пучков излучения и длительностей их экспозиции с тем, чтобы подвести к опухоли (мишени), необходимую канцерицидную дозу, не превысив ТД в здоровых органах и тканях [1, 2, 5–7, 48, 49].

## **1.2. Зависимость ТД от объема $V$ облученного органа или ткани**

Сначала для кожи [62], а затем для других органов и тканей организма [61, 62] было установлено, что ТД зависят от объемов, (или площадей), облученных органов и тканей. Исследование функциональной зависимости ТД от объемов, (или площадей), облученных органов и тканей имело большое значение для совершенствования методов ЛТ, правильной оценки эффективности планов облучения и определения оптимальных планов ЛТ злокачественных опухолей. В настоящее время

одна из наиболее распространенных ММ зависимости ТД от объема облученной ткани имеет следующий вид [62–64]:

$$\frac{D(V_1)}{D(V_2)} = \left( \frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}, \quad (1.1)$$

где  $D(V_1)$ ,  $D(V_2)$  – ТД для облученных объемов  $V_1$  и  $V_2$  одной и той же ткани организма;  $b$  – параметр ММ. Из (1.1) следует:

$$D(V_1)V_1^b = D(V_2)V_2^b = D(1) \cdot 1^b = D(1) = const, \quad (1.2)$$

т.е. произведение ТД на объем облученного органа или ткани в степени  $b$  есть величина постоянная для рассматриваемой ткани, равная ТД единичного объема (или площади) облученной ткани. Параметр  $b$  зависит от типа ткани. В настоящее время считается, что его значение лежит в интервале  $0 \leq b \leq 1$ , и считают его независимым от дозы и объема облученного органа или ткани.

Выражение (1.2) можно рассматривать как одну из первых «констант» в радиологии. Установление подобных констант, которые являются отражением закономерностей лучевого повреждения здоровых органов и тканей организма, может послужить основой для создания нового научного направления, *количественной радиологии*.

При ЛТ глубоко расположенных опухолей определить объемы облученных органов и тканей не всегда представляется возможным. Поэтому иногда, вместо объема облученного органа или ткани, рассматривали площадь поля облучения на поверхности организма.

Мы уже отмечали, что в настоящее время принято считать ТД такую дозу, которая приводит к ВЛО порядка 3–5% при фиксированном режиме ФД и фиксированном объеме облученного органа или ткани. Мы полагаем, что было бы разумно выйти за рамки этого определения и считать ТД такую дозу, которая приводит не к ВЛО = 3–5%, а к любому рассматриваемому, или к любому заданному лучевым терапевтом значению ВЛО =  $P\%$ . Такое обобщенное определение ТД является естественным, если учесть большой интерес лучевых терапевтов к созданию и использованию ММ, описывающих ВЛО в здоровых органах и тканях и ВИ опухолевых заболеваний, и ту роль, которую они играют в совершенствовании методов планирования ЛТ.

*Возникает чрезвычайно важный вопрос, сохранится ли зависимость «обобщенной» ТД от объема облученной ткани (1.1), останется ли неизменным параметр  $b$ , не будет ли он зависеть от ВЛО и объема облучения  $V$ ? К сожалению, в настоящее время мы не можем однозначно ответить на этот важный вопрос. Поэтому мы выделяем его в виде предположения, чтобы привлечь к нему внимание*

специалистов, занимающихся сбором и обработкой радиологической информации и лучевых терапевтов. В настоящей работе мы будем предполагать, что выполняется

**Предположение 1.1.** Для любого фиксированного режима ФД и при любом определении ТД, (ВЛО = 3–5% или  $P\%$ ), зависимость ТД от объема облученного органа или ткани имеет следующий вид

$$\frac{D(P, V_1)}{D(P, V_2)} = \left( \frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \quad (1.3)$$

Таким образом, мы будем предполагать, что структура формулы (1.1.) сохраняется и для «обобщенной на ВЛО =  $P\%$ » ТД, или ТД уровня  $P\%$ . Отсюда следует, что для одного и того же органа или ткани и

$$D(P, V_i)V_i^b = D(P, 1), \quad i = 1, \dots \quad (1.4)$$

В двойном логарифмическом масштабе зависимость ТД от объема облученного органа или ткани, для фиксированного значения  $P$ , описывается прямой линией. Следует особо подчеркнуть, что предположение 1.1 нуждается в экспериментальном и клиническом обосновании. Важность соотношения (1.3) и (1.4) для корректного планирования ЛТ, как это станет ясно в дальнейшем, трудно переоценить. Оно позволяет уточнять и существенно упрощать структуры ММ, описывающих ВЛО в облученных органах и тканях организма, облегчают анализ «надежности и достоверности» клинической информации при определении параметров ММ, описывающих ВЛО.

В дальнейшем при создании ММ, описывающих ВЛО в здоровых органах и тканях организма, мы постоянно будем обращаться к предположению 1.1, проверять его и пытаться проследить адекватность его структуры реальным процессам лучевых повреждений различных органов и тканей организма при различных схемах ФД. Следует еще раз напомнить читателю, что предположение 1.1 следует рассматривать именно как предположение, которое нуждается в проверке и в клиническом обосновании.

Система непротиворечивых предположений, при помощи которых в настоящей работе будут конструироваться радиологические ММ, позволит в известной степени избежать возникновения эффекта «ползучего» эмпиризма, когда в рассмотрение вводятся новые ММ, или происходит расширение области применения хорошо известных ММ без должного, логического, математического и экспериментального обоснования. Необходимость сосредоточить усилия на сборе радиологической информации и на ее качественной обработке становится ясной при анализе некоторых клинических данных, которые оказались в нашем распоряжении [6, 7], и

при помощи которых мы провели анализ зависимостей (1.1)–(1.4). Основная цель анализа заключалась в попытке ответить на следующие вопросы.

1. Справедливо ли предположение о том, что зависимость между дозами и объемами, (площадьями), облученных органов и тканей для фиксированного значения ВЛО описывается формулой (1.1) и (1.4)?

2. Зависит ли параметр  $b$  не только от вида органа или ткани, но и от режима ФД?

Анализ полученных результатов расчета параметра  $b$ , которые вместе с доверительными интервалами приводятся в [60–62], свидетельствуют о том, что в настоящее время мы еще не в состоянии однозначно ответить на поставленные вопросы. Для получения обоснованного ответа на эти вопросы необходимо иметь более обширную и хорошо систематизированную клиническую информацию. Такая информация появляется, и она чрезвычайно полезна. Следует отметить работы Еtami et al. [67] и Kehwar et al. [68, 69]. Они приводятся в табл. 1.1 и 1.2. *Заметим, что при использовании информации из этих таблиц для настройки ММ мы полагали, что разовая доза в органе или ткани равна наиболее распространенной в настоящее время величине, 2 Гр. К сожалению, эта информация авторами не приводилась.*

В табл. 1.2 входят ТД для относительных объемов облученных органов и тканей 1/3, 2/3 и 1 с 95% доверительными интервалами (ДИ). Эта таблица была получена в работе [68, 69] путем использования новых данных, дополненных к табл. 1.1 [67].

Таблицы 1.1 и 1.2 представляют собой значения ТД, которые приводят к ВЛО = 5% и ВЛО = 50% для фиксированных относительных объемов облученных органов и тканей (1/3, 2/3, 1) при стандартизованных схемах ФД. Таким образом, табл. 1.1 и 1.2 можно пользоваться как справочным пособием по ТД уровня 5 и 50% при фиксированных разовых дозах 2 Гр и относительных объемах облученных органов и тканей (1/3; 2/3; 1,0), а также использовать ее для определения параметра  $b$  с тем, чтобы находить ТД для других значений объемов, и для определения ВЛО в органах и тканях, превышающих толерантные уровни облучения.

**Пример 1.1.** Из табл. 1.1 следует, что для сердца, при ВЛО = 5% и ВЛО = 50%, параметр  $b$  принимает следующие значения:

$$b = \left| \frac{\ln(46/47)}{\ln(60\%/25\%)} \right| = 0,505 \text{ и } b = \left| \frac{\ln(55/80)}{\ln(60\%/25\%)} \right| = 0,428.$$

Значения  $b$  отличаются друг от друга на 18%. Для головного мозга при ВЛО = 5% и 50% параметр

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

Различие составляет 15,6%, и т.д.

Таблица 1.1

ТД уровня 5 и 50% в здоровых органах и тканях организма, систематизированные в работах Emami et al. [67], и соответствующие им типы лучевых осложнений

№	Органы и ткани	$D_{5/5}$ , объемы			$D_{50/5}$ , объемы			Типы лучевых осложнений
		1/3	2/3	1	1/3	2/3	1	
1	Мочевой пузырь		80	65		85	80	Симптомы контрактуры и уменьшение объема
2	Плечевое сплетение			60			75	Клинические повреждения нервов
3	Мозг	60	50	45	75	65	60	Некроз или инфаркт
4	Ствол мозга	60	53	50			65	Некроз или инфаркт
5	Конский хвост			60			75	Клиническое проявления повреждения нервов
6	Кишка	55		45	65		55	Обструкция, перфорация, изъязвление фистула
7	Среднее ухо	30	30	30	40	40	40	Острый серозный отит
8	Среднее ухо	55	55	55	65	65	65	Хронический отит
9	Пищевод	60	58	55	72	70	68	Стриктура, перфорация
10	Головка и шейка бедра			52			65	Некроз
11	Сердце	60	45	40	70	55	50	Перикардиты
12	Почки	50	30	23		40	28	Клинические нефриты
13	Гортань 1	79	70	70	90	80	80	Некроз хряща
14	Гортань 2	55	55	50	70	70	70	Отек гортани
15	Хрусталик			10			18	Катаракта, требующая вмешательства
16	Печень	50	35	30	55	45	40	Печеночная недостаточность
17	Легкие	45	30	17,5	65	40	24,5	Пневмониты
18	Зрительный нерв			50			65	Слепота
19	Хиазма зрительного нерва			50			65	Слепота
20	Околоушная слюнная железа		32	32		46	46	Ксеростомия
21	Прямая кишка			60			80	Тяжелый практит, некроз, стеноз, свищ
22	Сетчатка			45			65	Слепота
23	Ребро грудной клетки	50			65			Патологический перелом
24	Кожа	70	60	55			70	Некроз, изъязвление
25	Тонкий кишечник	50		40	60		55	Обструкция, перфорация
26	Спинальный мозг	50	50	47	70	70		Миелиты, некрозы
27	Желудок	60	55	50	70	67	65	Изъязвление, перфорация
28	Щитовидная железа			45			80	Тиреоидит
29	Кость, сустав нижней челюсти	65	60	60	77	72	72	Выраженное ограничение функции сустава
30	Кость, головка бедренной кости			52			65	Некроз

Суммарные дозы ( $D_{5/5}$ ,  $D_{50/5}$ ), приводят к ВЛО 5% и ВЛО 50% за 5-летний срок наблюдения. Относительные объемы облученных тканей равны (1/3, 2/3, 1).

Таблица 1.2

Толерантные дозы для органов и тканей с 95% доверительным интервалом  
(сочетание данных Emami et al. [67] и других исследователей),  
приведенные в работе [68, 69]

Орган, ткань	TD 5/5(1/3) + / -95% ДИ	TD 5/5 (2/3) + / -95% ДИ	TD 5/5 (3/3) + / -95% ДИ	TD 50/5 (1/3) + / -95% ДИ	TD 50/5 (2/3) + / -95% ДИ	TD 50/5 (Kehwar 3/3) + / -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)
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, некроз	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, телеангиэк- тазия	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-нижнече- люстной 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 сплетение	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)

Окончание табл. 1.2

Орган, ткань	TD 5/5(1/3) + / -95% ДИ	TD 5/5 (2/3) + / -95% ДИ	TD 5/5 (3/3) + / -95% ДИ	TD 50/5 (1/3) + / -95% ДИ	TD 50/5 (2/3) + / -95% ДИ	TD 50/5 (Kehwar 3/3) + / -95% ДИ
Хрусталики глаза	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 железы	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)

По сути дела, это означает, что мы можем определить значения параметра  $b$  в зависимости от ВЛО, но надо ли это делать? Повысит ли это точность расчетов? Для этого необходима специальная систематизированная клиническая информация. Необходимость решения этой проблемы остается актуальной.

Мы не будем останавливаться на детальном анализе табл. 1.1 и 1.2, так как в дальнейшем будем часто обращаться к ним, и вопрос о выполнении соотношения (1.1)–(1.4) будет иметь решающее значение при уточнении структуры ММ и вычислении параметров их настройки для описания ВЛО в здоровых органах и тканях организма.

Заметим, что опыт, накопленный нами при создании ММ, предназначенных для описания ТД и ВЛО в органах и тканях организма, показал, что гораздо полезней оценивать эффективность различных «частных» моделей, описывающих реакции тканей на облучения, не фрагментарно, а в рамках более сложной по структуре ММ, куда они входят как составные части. Например, как это имеет место в предложенных нами синтезированных ММ (ММ СММ), о которых речь пойдет в третьей главе. Описание большинства из них и анализ возможностей их применения для планирования ЛТ злокачественных опухолей, приводятся в работах [6, 7, 10–12].

В настоящей работе для построения ММ СММ (глава 3), которые описывают ВЛО в здоровых органах и тканях в зависимости от объема облучения, разовой и суммарной дозы, нам понадобится модель Ellis и две ее модификации, CRE и TDF, а также ММ LQ [19–22].

### 1.3. ММ Ellis

Феноменологическая ММ Ellis была предложена в 1969 г. [19] и до недавнего времени она была одной из наиболее распространенных ММ ФД в ЛТ

$$D(N, T) = NSD \cdot N^{k_1} T^{k_2}, \quad (1.5)$$

где  $D(N, T)$  – суммарная ТД для  $N$  равномерных сеансов облучения, реализованных за  $T$  сут.;  $NSD$  – коэффициент пропорциональности;  $k_1 \geq 0$  и  $k_2 \geq 0$  – параметры ММ. Анализ показал, что ММ Ellis тем точнее описывает значения ТД, чем ближе режимы облучения к стандартным режимам ФД, на основе которых она и создавалась. Было установлено, что ММ (1.5) дает приемлемые значения ТД для  $N \geq 4$  сеансов облучения и  $4 \leq T \leq 100$  сут. Заметим, что функция (1.5), использованная Ellis для описания ТД при различных режимах ФД, хорошо известна в экономике как *производственная функция*. Она широко используется в эконометрических исследованиях.

Чтобы облегчить использование ММ Ellis на практике и ввести в рассмотрение такие важные параметры фракционированного облучения как разовая доза ( $d$ ), количество реализованных сеансов облучения ( $n$ ) и временной интервал между сеансами облучения ( $t$ ), были предложены две ее модификации, *CRE* [20], и *TDF* [21].

### 1.4. ММ CRE

В 1971 г. Kirk, Grey, Watson [20], предложили ММ для расчета кумулятивного радиационного эффекта (*CRE*)

$$CRE = \frac{D}{N^{k_1} T^{k_2}} = D \cdot N^{-k_1} T^{-k_2}. \quad (1.6)$$

Полагая  $d = D/N$ ,  $t = T/N$ , можно определить значение *CRE*, соответствующее толерантному уровню облучения:

$$CRE = d \cdot N^{1-k_1-k_2} \cdot t^{-k_2}. \quad (1.7)$$

Заменяя в (1.7)  $N$  на  $n$  и считая параметры  $n$ ,  $d$ ,  $t$  свободными переменными, получаем окончательный вид ММ *CRE*

$$CRE(n, d, x) = d \cdot n^{1-k_1-k_2} t^{-k_2}, \quad (1.8)$$

которую можно использовать для оценки различных режимов облучения. Здесь  $n$  – число реализованных сеансов облучения,  $d$  – разовая доза,  $t$  – интервал времени между сеансами облучения. В России эта ММ была подготовлена для практического применения в клинике К.И. Жолкивером и др. [61].

## 1.5. MM TDF

Вместе с MM CRE широкое распространение получила также MM TDF (Orton, Ellis [21]), основанная на предположении о существовании парциальной толерантности ( $PT$ ), которая оценивается в частях  $NSD$

$$PT(n, N) = NSD \frac{n}{N}. \quad (1.9)$$

Здесь  $N$  – число сеансов, соответствующее толерантному уровню облучения,  $n$  – число реализованных сеансов облучения. В работе [21] было высказано предположение, что если две схемы облучения образуют ряды парциальных толерантностей:  $PT(n_1, N_1), \dots, PT(n_k, N_k)$  и  $PT(n_1^*, N_1^*), \dots, PT(n_r^*, N_r^*)$ , и приводят к одному и тому же радиобиологическому эффекту, то справедливо равенство

$$\sum_{i=1}^k PT(n_i, N_i) = \sum_{i=1}^r PT(n_i^*, N_i^*). \quad (1.10)$$

Определим  $N$  из уравнения Ellis (1.5), подставим его в (1.9) и, полагая  $d = D/N$ ,  $t = T/N$ , получаем:

$$TDF(n, d, t) = NSD^{1/(1-k_1-k_2)} n d^{1/(1-k_1-k_2)} t^{-k_2/(1-k_1-k_2)}, \quad (1.11)$$

$$\sum_{i=1}^k PT(n_i, N_i) = \sum_{i=1}^k NSD^{1/(1-k_1-k_2)} n_i d_i^{1/(1-k_1-k_2)} t_i^{-k_2/(1-k_1-k_2)}. \quad (1.12)$$

В двух рассматриваемых MM степень исчерпания толерантности определяется в долях  $NSD$ . Изменяемая часть модели не зависит от  $NSD$ . Связь между  $CRE$  и  $TDF$  имеет следующий вид:

$$CRE(n, d, t) = \left[ NSD^{1/(1-k_1-k_2)} TDF(n, d, t) \right]^{1-k_1-k_2}, \quad (1.13)$$

$$TDF(n, d, t) = \left[ NSD \cdot CRE(n, d, t) \right]^{1/(1-k_1-k_2)}. \quad (1.14)$$

Поскольку мы допускаем, что для фиксированного режима облучения справедливо предположение 1.1, естественно предположить, что формула Ellis с учетом объема облученной ткани и для фиксированного значения ВЛО может быть записана следующим образом

$$D(P, V) = NSD(P, 1) N^{k_1} T^{k_2} V^{-b}. \quad (1.15)$$

**Предположение 1.2.** В MM Ellis от ВЛО =  $P$  (или ВОЛО =  $Q = 1 - P$ ), и объема облученного органа или ткани зависит только  $NSD$ .

$$NSD(Q, V) = NSD(Q, 1) \cdot V^{-b}, \quad (1.16)$$

где  $NSD(Q, 1)$  – коэффициент пропорциональности в модели Ellis для ВОЛО =  $Q$  и  $V = 1$ . Таким образом, для фиксированного значения  $Q$  получаем

$$\frac{NSD(Q, V_1)}{NSD(Q, V_2)} = \frac{D(Q, V_1)}{D(Q, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}. \quad (1.17)$$

Соотношение (1.17) понятно, так как  $NSD(Q, V)$ , по сути дела, должна быть равна ТД однократного облучения уровня  $Q$  (правда, формула Ellis справедлива только для  $4 < N < 40$ ).

В работе Ellis [19, 70] было установлено, что для кожи и соединительной ткани параметры ММ принимают значения  $k_1 = 0,24$ ;  $k_2 = 0,11$ . Методические рекомендации по применению ММ (1.11) в клинической практике были подготовлены в работе [64] коллективом авторов во главе с М.А. Фадеевой.

## 1.6. ММ LQ

Для описания фракции выживших после облучения клеток широкое распространение получила LQ модель, введенная Chadwick, Leenhouts [65], и Kellerer, Rossi [66]

$$C(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2), \quad (1.18)$$

где  $C(d)$  – фракция выживших клеток после облучения дозой  $d$ ;  $\alpha$  и  $\beta$  – параметры функции  $C(d)$ , характеризующие радиочувствительность клеток. Предполагается, что параметр  $\alpha$  характеризует начальный наклон кривой и соответствует одноионной и одноударной гибели клеток. Параметр  $\beta$  характеризует сублетальные повреждения клеток. Предполагается также [70, 71], что параметры  $\alpha$  и  $\beta$  могут быть приближенно связаны с параметрами  $I$  и  $K$  в ММ Videroe [70]

$$q(d) = \exp(-Id) \left\{ 1 - [1 - \exp(-Kd)]^n \right\}, \quad (1.19)$$

следующим образом:  $\alpha = I$ ,  $\beta = \sqrt{K}$ . Функцию (1.18) можно рассматривать как часть более общей функции, описывающей выживаемость популяции клеток

$$C(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2 - \gamma d^3 - \dots). \quad (1.20)$$

При неравномерном по разовой дозе фракционированном облучении клеток их выживаемость может быть описана ММ LQ:

$$C(d, n) = \prod_{i=1}^n \exp(-\alpha d_i - \beta d_i^2) = \exp\left(-\sum_{i=1}^n \alpha d_i - \beta d_i^2\right), \quad (1.21)$$

где  $n$  – число сеансов облучения.

Опыт показал, что ММ LQ (1.21), предназначенная для описания фракции выживших в результате облучения клеток, может быть с успехом использована для расчета ТД для различных органов и тканей организма. Предполагалось, что при этом должны выполняться следующие условия [72]:

Временной интервал между сеансами облучения выбирается таким, что к моменту нового облучения происходит полное восстановление клеток ткани от сублетальных радиационных повреждений.

Пролиферативной активностью клеток ткани между сеансами облучения можно пренебречь.

ММ LQ для описания толерантных уровней облучения органов и тканей была предложена Varendsen [22]. Для неравномерной схемы ФД она может быть представлена следующим образом:

$$E = \sum_{i=1}^n \alpha d_i + \beta d_i^2 = \alpha D + \beta \sum_{i=1}^n d_i^2. \quad (1.22)$$

где  $d = (d_1, \dots, d_n)$  – разовые дозы облучения;  $D = \sum_{i=1}^n d_i$  – суммарная доза;  $E$  – параметр, описывающий уровень лучевого воздействия на ткани;  $(\alpha, \beta)$  – радиобиологические параметры ткани, которые *скорее всего не совпадают с радиобиологическими параметрами, образующих ее клеток. Важно отчетливо понимать, что ММ LQ предназначена для описания ТД для органов и тканей, радиобиологические параметры, характеристики которых  $\alpha$  и  $\beta$ , могут отличаться от характеристик составляющих их клеток, так как мы имеем дело с тканевыми уровнями описания лучевых повреждений.*

Более подробно этот вопрос будет рассмотрен нами в главе 7 для опухолевых образований в связи с исследованием проблемы существования «опухолевых единиц», тканеподобных образований опухолевых клеток (ТПО), состоящих из структурированных и связанных опухолевых клеток.

ММ LQ может быть использована для описания эквивалентных уровней облучения опухолевых тканей, приводящих к одним и тем же значениям ВИ опухолевого заболевания. Не исключено, что радиобиологические характеристики опухолевых тканей могут отличаться от радиобиологических характеристик составляющих их клеток, но, как будет показано нами в главе 7, *по мере увеличения суммарной дозы, по мере приближения суммарной дозы к ее терапевтическим значениям, радиобиологические параметры опухолевой ткани будут приближаться к радиобиологическим параметрам независимых опухолевых клеток.* В этом может сказываться аналог тканевой организации опухолевых клеток. Некоторые предпосылки для такого заключения будут рассмотрены нами в главе 7.

## 1.7. Свойства ММ LQ

Рассмотрим равномерную схему ФД. Пусть  $d$  – разовая доза, (доза за сеанс облучения);  $n$  – число сеансов облучения;  $D = nd$  – суммарная доза. Тогда из (1.22) получаем:

$$E = \alpha D + \frac{\beta D^2}{n} = \alpha D + \beta D d. \quad (1.23)$$

Для фиксированных значений  $\alpha$  и  $\beta$  из (1.23) можно получить зависимость  $D$  от  $n$  и  $E$

$$D = \left[ \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + \frac{4E}{\beta n}} - \frac{\alpha}{\beta} \right] \frac{n}{2}. \quad (1.24)$$

Если предположить, что от ВЛО зависит только параметр  $E$ , который задает уровень толерантности ткани, мы можем получать различные ММ, по-разному задавая зависимости  $E$  от ВЛО (см. главу 3).

В ММ (1.23) независимыми переменными являются  $D$  и  $n$ , или  $D$  и  $d$ . ММ (1.23) упрощается, если  $d = const$ , а варьируются только  $n$  и  $D$ . В этом случае

$$E = D(\alpha + \beta d) = \tau D = \tau n d, \quad (1.25)$$

где  $\tau = \alpha + \beta d$ . При  $n = const$ , получаем

$$E = \alpha D + \frac{\beta}{n} D^2 = \alpha D + \beta' D^2, \quad (1.26)$$

где  $\beta' = \beta/n$ . Из структуры ММ LQ следует:

Уровень лучевого воздействия на ткань  $E$  является аддитивной величиной

$$E = \sum_{i=1}^n \alpha d_i + \beta d_i^2 = \sum_{i=1}^n E_i. \quad (1.27)$$

Действительно, слагаемые  $E_i$  могут трактоваться как уровни парциальной толерантности.

Можно усложнить ММ LQ путем ввода в нее параметра, связанного с длительностью курса лучевого лечения  $T$ . Сделать это можно по-разному. Фактор времени можно ввести в форме экспоненциальной функции роста числа клеток, как это было сделано в работе Cohen [73]. В этом случае уравнение (1.25) принимает следующий вид:

$$E = \alpha D + \beta D d - \lambda T, \quad (1.28)$$

где  $\lambda$  – параметр ММ.

Влияние длительности курса лучевого лечения может быть учтено также в форме, предложенной Varendsen [22]

$$D_{\Pi}(T) = (T - T_p)_+ d^*, \quad (1.29)$$

где  $D_p(T)$  – поправка к толерантной дозе за весь курс лучевого лечения  $T$ ;  $T_p$  – интервал времени, в течение которого восстановительный процесс в ткани можно не учитывать;  $d^*$  – приращение дозы на увеличение времени лучевого лечения на 1 сут.

$$(T - T_p)_+ = \begin{cases} T - T_p, & \text{если } T - T_p > 0; \\ 0, & \text{если } T - T_p < 0. \end{cases} \quad (1.30)$$

Значение  $d^*$  варьируют от 0,1 до 1 Гр/сут. Varendsen полагал, что значение  $d^* = 0,5$  Гр/сут. является удовлетворительной для кожи.

В табл. 1.3 приводятся радиобиологические параметры,  $\gamma = \alpha/\beta$ , характеризующие радиочувствительность различных здоровых органов и тканей организма для ранних и поздних проявлений лучевых реакций, систематизированных в работе [73].

**Таблица 1.3**

Параметры ММ LQ  $\gamma = \alpha/\beta$ , систематизированные в [73]

Ткань	Тип осложнения	$\gamma = \alpha/\beta$ Гр	Ссылки
Ранние реакции			
Кожа	Эритема	9	Tuesson, Notter, 1984
Поздние реакции			
Позвоночник	Миелопатия	2,5	Cohen, Creditor, 1981
Мозг	Некроз	4,2	Cohen, Creditor, 1983
Гортань	Некроз, оттек	3,8	Maciejewsky, e.a., 1986
Кость	Остеорадионекроз	2,5	Overgard, 1985
Почки	Нефрограмма	3,4	Cohen, Creditor, 1983
Легкие	Пневмониты	4,4-6,3	Fowler, 1984
	Пневмониты	6,9	Overgard, 1985
Кожа	Фиброзы	3,6	
	Фиброзы	3-5	Tuesson, Notter, 1984
Кишечник	Изъязвление	7,9	Cohen, Creditor, 1983
Ректум	Осложнения	2,5	Visser e.a., 1985

Вопросы, связанные с учетом объема облученных органов и тканей при расчете радиобиологических параметров модифицированной ММ LQ, будут рассмотрены нами в следующих разделах.

## 1.8. Анализ ММ фракционирования дозы для планирования ЛТ опухолевых заболеваний

Обоснованный вывод о ценности той или иной ММ ФД можно сделать лишь на основе хорошо систематизированной клинической и экспериментальной информации, однако, до настоящего времени мы такой информацией не располагаем, и

нам трудно сделать однозначный вывод о границах применимости ММ, описывающих изоэффективные режимы ФД. Клиническая и экспериментальная информация, которая необходима для тестирования ММ ФД должна содержать данные о толерантных уровнях облучения различных органов и тканей с указанием их статистического разброса и включать в себя:

- ТД при равномерном облучении органов и тканей (равные дозы-равные временные интервалы между сеансами облучения);
- ТД, соответствующие стандартным и стандартизованным схемам ФД;
- ТД, соответствующие частично или полностью неравномерным схемам ФД (равные дозы – неравные интервалы времени между сеансами облучения, неравные дозы – равные интервалы времени между сеансами облучения, неравные дозы – неравные интервалы времени между сеансами облучения);
- всю перечисленную информацию для других определений толерантных уровней облучения, для фиксированных значений ВЛО, отличных от 5%.

Все рассмотренные ММ построены на одном и том же постулате, согласно которому процесс лучевого воздействия на ткань, (или популяцию клеток, образующих ткань), и восстановительные процессы, протекающие в них, можно рассматривать как два независимых процесса. Этот постулат, который можно назвать принципом «отделимости», существенно облегчает процесс построения ММ ФД. Свойство отделимости прослеживается в ММ Ellis, в которой число сеансов облучения и общее время лучевого лечения рассматривается как два независимых параметра, а также в ММ LQ.

Одно из основных медико-биологических требований при планировании ЛТ злокачественных опухолей заключается в образовании в опухоли–мишени однородного дозового поля заданной конфигурации и уровня. Поэтому лучевая нагрузка на ложе опухолевой ткани может с достаточной точностью характеризоваться значением дозы в мишени и такой актуальный вопрос, как влияние распределения доз на лучевые осложнения в ложе опухоли почти не возникает.

Иначе обстоит дело со здоровыми органами и тканями, которые находятся в зоне интенсивного лучевого воздействия и в которых распределение доз может быть достаточно неоднородным. Можно ли в этом случае использовать уже рассмотренные ММ ФД? Этот вопрос тем более важен, что в настоящее время ММ Ellis и ее модификации, ММ TDF, ММ CRE, а также ММ LQ, уже используются в практической ЛТ.

Чрезвычайно актуальной и сложной проблемой в ЛТ является проблема создания ММ для перехода от неоднородных распределений дозы в здоровых органах и тканях к эквивалентным по ВЛО однородным распределениям дозы. Такая же

сложная проблема возникает при переходе от неоднородных дозовых распределений в опухолевых тканях к эквивалентным по ВИ однородным дозовым распределениям. Особенно остро эта проблема стоит в брахитерапии (внутриканевой и внутритканевой ЛТ опухолевых заболеваний), где создать однородное дозовое поле в принципе невозможно. Вопрос, связанный с неоднородным распределением доз в ткани и с переходом от неоднородного распределения дозы в ткани к эквивалентному по ВЛО, однородному распределению дозы будет рассмотрен нами в работе [75].

## ГЛАВА 2.

### ММ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ВЛО В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ КАК ФУНКЦИИ ОТ ОБЪЕМОВ И СУММАРНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ (РАЗОВЫЕ ДОЗЫ ФИКСИРОВАННЫ)

#### 2.1. ММ МРВ

##### (модифицированное распределения вероятностей Вейбулла)

При облучении фиксированного объема здорового органа или ткани  $V$  суммарной дозой  $D$ , но с постоянной разовой дозой  $d$ , для описания значения ВЛО в органе или ткани мы предложили использовать модифицированное распределение вероятностей Вейбулла (МРВ) [6, 7, 74, 75].

$$P(D) = 1 - Q(D) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{D}{A_1}\right)^{A_2}\right], \quad Q(D) = \exp\left[-\left(\frac{D}{A_1}\right)^{A_2}\right], \quad (2.1)$$

где  $A_1, A_2$  – параметры модели;  $Q(D) = 1 - P(D)$  – ВОЛО в органе или ткани. ММ МРВ удобна тем, что позволяет в явном виде выразить дозу, которая приводит к заданному значению ВЛО:

$$D = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}. \quad (2.2)$$

Предполагая, что для любого значения  $P$  выполняется соотношение (2.1), получаем следующую модификацию ММ (2.1) с учетом объема  $V$  облученной ткани [6, 7]:

$$P(D, V) = 1 - Q(D, V) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{DV^b}{A_1}\right)^{A_2}\right], \quad (2.3)$$

где  $b$  параметр ММ. Из (2.3) легко получить различные полезные соотношения, которые связывают между собой три радиологических параметра  $Q$ ,  $D$  и  $V$ :

$$D(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}, \quad \frac{D(Q, V_1)}{D(Q, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}; \quad (2.4)$$

$$D(Q, 1) = D(V) V^b = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}; \quad (2.5)$$

$$V(Q, D) = \left[\frac{A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}}{D(Q, V)}\right]^{1/b}. \quad (2.6)$$

Опыт применения ММ (2.3) показал, что она с успехом может быть использована и для описания ВИ опухолевых заболеваний в зависимости от условий облучения [6, 7].

## 2.2. Экспресс-метод расчета ВОЛО в ткани при помощи ММ МРВ

Из (2.4) можно получить формулу для оперативного расчета ВОЛО =  $Q$  в ткани при изменении объема облучения. Пусть задана функция  $Q(D, V_0)$ , которая описывает ВОЛО при однородном облучении ткани для фиксированного объема  $V_0$  как функцию от дозы  $D$ . Докажем справедливость следующего утверждения:

**Утверждения 2.1.** Рассчитать ВОЛО для произвольного объема  $V_1$  ткани при облучении ее дозой  $D$  можно при помощи ММ:

$$Q(D, V_1) = Q(D, V_0)^{(V_1/V_0)^{bA_2}} = Q(D, V_0)^{(V_1/V_0)^\Psi}, \quad (2.7)$$

где  $Q(D, V_0)$  – ВОЛО при облучении объема  $V_0$  ткани дозой  $D$ ;  $\Psi = b A_2$  – параметр, равный произведению двух параметров модели МРВ.

**Доказательство.** Действительно, ВОЛО для объемов  $V_0$  и  $V_1$  ткани при облучении ее дозой  $D$  будут равны:

$$Q(D, V_0) = \exp \left[ - \left( \frac{DV_0^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad Q(D, V_1) = \exp \left[ - \left( \frac{DV_1^b}{A_1} \right)^{A_2} \right]. \quad (2.8)$$

Отношение логарифмов значений  $Q$  из (2.8) будет

$$\frac{\ln(Q(D, V_1))}{\ln(Q(D, V_0))} = \left( \frac{V_1}{V_0} \right)^{bA_2} = \left( \frac{V_1}{V_0} \right)^\Psi. \quad (2.9)$$

Из (2.8) и (2.9), получаем:

$$\ln(Q(D, V_1)) = \left( \frac{V_1}{V_0} \right)^\Psi \ln(Q(D, V_0)); \quad (2.10)$$

$$Q(D, V_1) = Q(D, V_0)^{(V_1/V_0)^\Psi}. \quad (2.11)$$

*Утверждение доказано.*

Таким образом, если построена зависимость  $Q(D, V_0)$  от  $D$  для фиксированного объема  $V_0$  и известен параметр  $\Psi = b A_2$ , рассчитать ВОЛО для любого другого объема облучения этой же ткани можно при помощи формулы (2.11). Параметр  $\Psi$  можно рассчитать, если известны значения ВОЛО для двух режимов облучения с одинаковой дозой и разными объемами при помощи формулы (2.10)

$$\Psi = \ln \left[ \frac{\ln(Q(D, V_1))}{\ln(Q(D, V_0))} \right] / \ln \left( \frac{V_1}{V_0} \right). \quad (2.12)$$

**Пример 2.1.** В качестве примера рассмотрим расчет ВОЛО как функцию от объема облученного сердца. В работе [7] мы показали, что для сердца

$$Q(D, V) = \exp \left[ - \left( \frac{DV^{0,47}}{357,3} \right)^{14,5} \right]; \quad (2.13)$$

$$\Psi = bA_2 = 0,47 \cdot 14,5 = 6,815.$$

При  $V = 30\%$  облученного сердца дозой 60 Гр  $ВОЛО = Q(60, 30) = 93,45\%$ ,  $ВЛО = P = 6,55\%$ . Предположим, что объем облученного сердца увеличен на 10%, т.е.  $V_1 = 40\%$ , а доза осталась неизменной. Воспользовавшись ММ (2.12), получаем:

$$Q(60, 40) = Q(60, 30)^{(40/30)^{6,815}} = 0,9345^{7,103} = 0,618, \text{ т.е. } 61,8\%. \quad (2.14)$$

Таким образом, при увеличении объема облучения на 10% значение ВЛО увеличилось с 6,55 до 30,82%. Непосредственное вычисление  $Q(60, 40)$  по формуле (2.13), как и следует ожидать, дает также значение 0,618. Ясно, что предлагаемый формализм необходимо использовать в тех случаях, когда функция  $Q(D, V)$  задана в виде ММ, (или построена графически), и только для одного фиксированного значения  $V$ .

**Утверждения 2.2.** Пусть функция  $Q(D_0, V)$  описывает ВОЛО при однородном облучении ткани для фиксированной дозы  $D_0$  как функцию от объема облучения  $V$ . Тогда рассчитать ВОЛО для произвольной дозы  $D_1$  при облучении объема  $V$  ткани можно по формуле:

$$Q(D_1, V) = Q(D_0, V)^{(D_1/D_0)^\Psi}; \quad (2.15)$$

$$\Psi = bA_2. \quad (2.16)$$

**Доказательство.** Действительно, ВОЛО при облучении ткани дозой  $D_0$  и  $D_1$  равны:

$$Q(D, V_0) = \exp \left[ - \left( \frac{D_0 V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad Q(D, V_1) = \exp \left[ - \left( \frac{D_1 V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right]. \quad (2.17)$$

Отношение логарифмов (2.17) дает

$$\frac{\ln(Q(D_1, V))}{\ln(Q(D_0, V))} = \left( \frac{D_1}{D_0} \right)^{bA_2} = \left( \frac{D_1}{D_0} \right)^\Psi. \quad (2.18)$$

Из (2.18) получаем:

$$Q(D_1, V) = Q(D_0, V)^{(D_1/D_0)^\Psi}. \quad (2.19)$$

*Утверждение доказано.*

**Пример 2.2.** В качестве примера рассмотрим расчет ВОЛО как функцию от дозы облученного сердца. Как и в примере 2.1, ВОЛО в сердце как функция от объема и дозы описывается формулой (2.13). Значение  $\Psi = bA_2 = 6,815$ . При  $V = 30\%$

облученного сердца дозой 60 Гр, ВОЛО =  $Q(60, 30) = 93,45\%$ . ВЛО =  $P = 6,55\%$ . Если дозу облученного сердца увеличить на 10 Гр, т.е.  $D_1 = 70$  Гр, а объем облучения оставить неизменным, значение ВОЛО, рассчитанное при помощи ММ (2.19), будет:

$$Q(70, 30) = Q(60, 30)^{(70/60)^{6,815}} = 0,9345^{2,859} = 0,824. \quad (2.20)$$

При увеличении дозы на 10Гр значение ВОЛО уменьшилось с 0,9345 (93,45%) до 0,824 (82,4%), а ВЛО возросло с 6,55 до 17,6%. Непосредственное вычисление  $Q(70, 40)$  по формуле (2.13) дает то же самое значение 0,824. Предлагаемый метод удобно использовать в тех случаях, когда функция  $Q(D, V)$  задана в виде ММ, (или построена графически) и только для одного фиксированного значения  $D$ .

В работе [83] мы показали, что параметр  $\Psi = bA_2$  может служить мерой связанности клеток в тканевую систему.

### 2.3. ММ НРВ (нормальное распределение вероятностей)

Для фиксированного режима ФД и объема ткани  $V$  для расчета ВЛО в органе или ткани Lyman et al. [23] предложил использовать ММ НРВ

$$P(D') = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \int_{-\infty}^{D'} \exp\left[-\frac{(D - D(0,5))^2}{2\sigma^2}\right] dD, \quad (2.21)$$

где  $D(0, 5) > 0$  – доза, которая приводит к ВЛО = 0,5,  $\sigma > 0$  – дисперсия случайной величины. Свойства НРВ хорошо изучены [6, 7, 23]. Сделав замену переменной  $D$  на  $y = \frac{D - D(0,5)}{\sigma}$ , получим приведенное к нулю ММ НРВ:

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \int_{-\infty}^F \exp\left[-\frac{y^2}{2}\right] dy; \quad (2.22)$$

$$F = \frac{D - D(0,5)}{\sigma}. \quad (2.23)$$

Нетрудно видеть, что формула (2.23) полностью определяет значение ВЛО, которое можно получить, используя (2.22), так как она описывает единственный изменяемый параметр в (2.22). Мы будем рассматривать ММ (2.23) вместо модели (2.22).

Использование ММ НРВ для описания ВЛО при фиксированном режиме ФД и фиксированном объеме  $V$  облученной ткани не вызывает затруднений, хотя необходимость обращения к специальным подпрограммам (процедурам) или таблицам, невозможность рассчитывать ВЛО напрямую (как для МРВ), создает известные неудобства, усложняет задачу создания ММ, описывающей ВЛО при любой схеме ФД,

и может замедлить расчеты при определении оптимальных планов облучения с учетом ВЛО в здоровых органах и тканях.

При фиксированном режиме ФД и фиксированном объеме облученной ткани для настройки ММ НРВ на клиническом или экспериментальном материале необходимо определить всего два параметра  $D_{0,5}$  и  $\sigma$ . Задача становится намного сложнее, если необходимо учесть объем облученной ткани. Для учета объема облученной ткани в модели НРВ нам понадобится сделать два предположения.

**Предположение 2.1.** В ММ (2.23) от объема зависят параметры  $D(0,5)$  и  $\sigma$ . Параметр  $F$  не зависит от объема облученной ткани, т.е.

$$F(P) = \frac{D(V) - D(0,5; V)}{\sigma(V)}; \quad (2.24)$$

$$D(P, V) = D(0,5; V) + F(P)\sigma(V). \quad (2.25)$$

Из предположения 2.1. и структуры ММ (2.25) следует, что  $D(V)$ ,  $D(0,5; V)$  и  $\sigma(V)$  должны одинаковым образом зависеть от  $V$ , так как  $F(P)$  не зависит от  $V$ .

**Предположение 2.2.** В ММ (2.25) зависимость параметра  $\sigma$  от  $V$  имеет следующий вид:

$$\sigma(V) = \sigma(1)V^{-b}. \quad (2.26)$$

Действительно, в силу предположения 1.1. имеем

$$D(V) = D(1)V^{-b}, \quad (2.27)$$

и, следовательно

$$D(0,5; V) = D(0,5; 1)V^{-b}. \quad (2.28)$$

Необходимо, чтобы выполнялось соотношение

$$\frac{D(P, V_1)}{D(P, V_2)} = \frac{D(0,5; V_1) + F(P)\sigma(V_1)}{D(0,5; V_2) + F(P)\sigma(V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}, \quad (2.29)$$

откуда следует, что  $\sigma(V) = \sigma(1)V^{-b}$ .

Анализ (2.26) и (2.28) свидетельствует о том, что с ростом  $V$  происходит уменьшение  $D(0,5; V)$  и  $\sigma(V)$ . С ростом  $V$  график зависимости ВЛО от  $V$  сдвигается влево, к оси ординат, и становится более крутым. Приведенная к единичному объему ММ (2.25) будет иметь следующий вид:

$$D(P, 1) = D(0,5; 1) + F(P)\sigma(1); \quad (2.30)$$

$$D(P, V) = D(P, 1)V^{-b} = [D(0,5; 1) + F(P)\sigma(1)]V^{-b}. \quad (2.31)$$

## 2.4. Анализ результатов расчета ВЛО в тканях организма при помощи модели МРВ и НРВ

Для того, чтобы выяснить, как влияет на результаты расчетов ВЛО выбор ММ МРВ и ММ НРВ, мы воспользовались результатами систематизации клинических данных о ТД уровня ВЛО 5 и 50% для здоровых органов и тканей организма в зависимости от суммарной дозы и объема облучения, приведенных в табл. 1.1 (Emami et al. [67] ) и табл. 1.2 (Kehwar et al [68, 69] (см. главу 1).

В табл. 2.1. приводятся результаты воспроизведения значений толерантных доз, приведенных в табл. 1.1 при помощи ММ МРВ и ММ НРВ, которые для относительных объемов облученных органов и тканей (1/3, 2/3, 1) приводят к ВЛО 5 и 50%.

**Таблица 2.1**

ТД, систематизированные в работе [68, 69] (приводятся в круглых скобках),  
а их воспроизведения при помощи модели НРВ (2.21) (без скобок),  
при помощи модели МРВ (в фигурных скобках)

№	Орган или ткань	$D_{5/5}$ Гр $V = 1/3$	$D_{5/5}$ Гр $V = 2/3$	$D_{5/5}$ Гр $V = 1$	$D_{50/5}$ Гр $V = 1/3$	$D_{50/5}$ Гр $V = 2/3$	$D_{50/5}$ Гр $V = 1$
1	Мочевой пузырь		77, (80), {80}	64, (65), {65}		93, (98), {98}	78, (80), {80}
2	Плечевое сплетение			60, (60), {60}			75, (75), {75}
3	Мозг	59, (60), {60}	50, (50), {50}	45, (45), {45}	77, (75), {79}	65, (65), {67}	59, (60), {60}
4	Ствол мозга	60, (60), {60}	53, (53), {53}	50, (50), {50}			65, (65), {65}
5	Конский хвост			60, (60), {60}			75, (75), {75}
6	Кишка	55, (54), {54}		45, (45), {45}	66, (66), {66}		54, (55), {55}
7	Среднее ухо 1	30, (30), {30}	30, (30), {30}	30, (30), {30}	40, (40), {40}	40, (40), {40}	40, (40), {40}
8	Среднее ухо 2	55, (55), {55}	55, (55), {55}	55, (55), {55}	65, (66), {66}	65, (66), {66}	65, (66), {66}
9	Пищевод	60, (60), {60}	57, (58), {57}	56, (55), {56}	73, (73), {73}	70, (70), {70}	68, (68), {68}
10	Головка и шейка бедр			52, (52), {52}			65, (65), {65}
11	Сердце	59, (60), {59}	46, (45), {46}	40, (40), {40}	72, (70), {70}	56, (55), {55}	49, (50), {48}
12	Почки	50, (50), {50}	30, (30), {31}	23, (23), {23}		39, (40), {37}	29, (28), {28}
13	Гортань 1	77, (79), {79}	72, (70), {73}	68, (70), {70}	90, (90), {90}	83, (80), {84}	79, (80), {80}
14	Гортань 2	54, (55), {55}	53, (52), {52}	52, (50), {50}	72, (70), {76}	70, (70), {72}	69, (70), {70}

Окончание табл. 2.1

№	Орган или ткань	$D_{5/5}$ Гр $V = 1/3$	$D_{5/5}$ Гр $V = 2/3$	$D_{5/5}$ Гр $V = 1$	$D_{50/5}$ Гр $V = 1/3$	$D_{50/5}$ Гр $V = 2/3$	$D_{50/5}$ Гр $V = 1$
15	Хрусталик			10, (10), {10}			18, (18), {18}
16	Печень	48, (50), {43}	35, (35), {34}	29, (30), {30}	62, (55), {57}	45, (45), {46}	38, (40), {40}
17	Легкие	44, (45), {45}	26, (30), {25}	19, (17,5), {17}	66, (65), {64}	39, (40), {35}	28, (24,5), {25}
18	Зрительный нерв			50, (50), {50}			65, (65), {65}
19	Хиазма зрительного нерва			50, (50), {50}			65, (65), {65}
20	Околоушная слюнная железа		32, (32), {32}	32, (32), {32}		46, (46), {46}	46, (46), {46}
21	Прямая кишка			60, (60), {60}			80, (80), {80}
22	Сетчатка			45, (45), {45}			65, (65), {65}
23	Ребро грудной клетки	50, (50), {50}			65, (65), {65}		
24	Кожа	69, (70), {71}	61, (60), {63}	54, (55), {56}			70, (70), {70}
25	Тонкий кишечник	49, (50), {48}		40, (40), {40}	64, (60), {65}		53, (55), {55}
26	Спинальный мозг	50, (50), {51}	49, (50), {49}	48, (47), {47}	71, (70), {71}	69, (70), {69}	
27	Желудок	59, (60), {59}	54, (55), {53}	51, (50), {50}	73, (70), {77}	67, (67), {69}	63, (65), {65}
28	Щитовидная железа			45, (45), {46}			80, (80), {80}
29	Кость, сустав нижней челюсти	64, (65), {65}	61, (60), {62}	59, (60), {60}	59, (60), {60}	73, (72), {74}	71, (72), {72}
30	Кость, головка бедренной кости			52, (52), {52}			65, (65), {65}

Суммарные дозы  $D_{5/5}$  и  $D_{50/5}$  приводят к 5 и 50% лучевых осложнений за 5-летний срок наблюдения;  $V$  – относительный объем облученного органа или ткани

Анализ показал, что ММ МРВ и ММ НРВ не всегда воспроизводят ТД с одинаковой точностью. Это следовало ожидать, поскольку значения суммарных доз и объемы облученных органов и тканей, приведенные в таблице, в отдельных случаях определялись интерактивно и приближенно. Также не учитывалась неоднородность дозовых распределений. Но, появление систематизированных клинических значений ТД в виде табл. 1.1 и 1.2 следует признать явлением положительным и достаточно важным для радиологии. Они позволили лучевым терапевтам лучше ориентироваться при оценке лучевых нагрузок на здоровые органы и ткани при планировании ЛТ опухолевых новообразований, явились стимулом для математического моделирования результатов лучевого воздействия на здоровые органы и ткани организма.

## 2.5. ММ Пуассона

ММ Пуассона играет значительную роль в радиобиологии и в радиологии. Дело заключается в том, что структура ММ Пуассона [4, 23] находится в полном соответствии с современными представлениями и требованиями радиобиологов к формированию дозовых полей в ЛТ опухолевых заболеваний. Согласно этим представлениям ВИ опухолевого заболевания следует рассматривать как функцию от начального числа клоногенных опухолевых клеток  $N$ , их радиочувствительности  $\tau = \alpha + \beta d$ , где  $d$  – разовая доза, суммарной дозы облучения  $D$  и числа выживших после облучения опухолевых клеток. ВИ опухолевого заболевания рассматривается как вероятность того, что в живых не останется ни одной опухолевой клетки. ВИ опухолевого заболевания, описанная при помощи ММ Пуассона, имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} P(D, N, d) &= \exp(-M(D, d)) = \exp[-N \cdot C(D, d)] = \\ &= \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\} = \exp\{-N \exp[-\gamma D]\} = \\ &= \exp\{-\rho V \exp[-\gamma D]\}, \end{aligned} \quad (2.32)$$

где  $\tau = \alpha + \beta d$ ,  $V$  – объем опухолевой ткани;  $\rho$  – плотность опухолевых клеток;  $M(D, d)$  – число выживших опухолевых клеток. В ММ Пуассона предполагается, что клоногенные опухолевые клетки независимы и ВЛИ опухолевого заболевания есть вероятность того, что все клоногенные опухолевые клетки будут инактивированы. Свойства ММ Пуассона рассмотрены нами в работах [6, 7]. График зависимости ВИ опухолевого заболевания в зависимости от СОД, построенный при помощи ММ Пуассона, представляет собой асимметричную выпукло-вогнутую кривую. Некоторые особенности, связанные с применением ММ Пуассона для описания ВИ опухолевого заболевания в зависимости от СОД, будут рассмотрены нами в других разделах настоящей работы. В табл. 2.2 приводятся радиобиологические параметры для некоторых типов опухолей, полученные *in vitro*, которые могут быть использованы в ММ Пуассона [76–78].

**Таблица 2.2**

Параметры LQ функции для различных типов опухолевых клеток, взятые из работы [76–78] ( $\tau = (\alpha + 2\beta) \text{ Гр}^{-1}$ , для разовой дозы 2 Гр)

№	Тип опухоли	$\alpha, \text{ Гр}^{-1}$	$\beta, \text{ Гр}^{-2}$	$\gamma = \alpha/\beta, \text{ Гр}$	$\tau, \text{ Гр}^{-1}$
1	Глиобластома	0,241	0,029	8,31	0,299
2	Меланома	0,255	0,053	4,81	0,361
3	Плоскоклеточный рак	0,273	0,045	6,07	0,363
4	Аденокарцинома	0,311	0,055	5,65	0,421
5	Лимфома	0,451	0,051	8,48	0,553
6	Мелкоклеточный рак	0,650	0,081	8,02	0,812

## 2.6. Логит Р

В работе [9] сообщается, что для описания зависимости ВИ от суммарной и разовой дозы гораздо чаще, чем ММ Пуассона, используется следующая ММ

$$P(D, d) = \frac{\exp(a_0 + a_1D + a_2Dd + \dots)}{1 + \exp(a_0 + a_1D + a_2Dd + \dots)}, \quad (2.33)$$

где  $D, d$  – суммарная и разовая доза. Эта феноменологическая ММ не поддается простой биологической интерпретации [9]. Тем не менее, как указывается в работе [9], она «представляет удобный и гибкий инструмент для прогнозирования ВИ опухолевого заболевания при различных воздействиях на нее и широко используется в различных областях медицины, непосредственно с радиобиологией не связанных». Параметры  $a_1$  и  $a_2$  играют ту же роль, что и коэффициенты  $\alpha$  и  $\beta$  в LQ модели. Считается, что эти параметры точно не соответствуют друг другу, но сохраняется тождественность отношений,  $a_1/a_2$  и  $\alpha/\beta$ . Поскольку величина  $\ln[P(D, d)[1 - P(D, d)]]$  носит название «Логит Р» [9], мы назвали модель (2.33) «ММ Логит», пока ей не найдется более подходящее название.

## ГЛАВА 3.

# СИНТЕЗИРОВАННЫЕ ММ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ВЛО В НОРМАЛЬНЫХ И ВИ В ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММАРНОЙ И РАЗОВОЙ ДОЗЫ И ОБЪЕМОВ ИХ ОБЛУЧЕНИЯ

### 3.1. ММ СММ для расчета ВЛО в зависимости от объема облучения, суммарной и разовой дозы

Совершенствование методов планирования ЛТ злокачественных опухолей является актуальной проблемой современной ЛТ. Сложность проблемы заключается в том, что она носит междисциплинарный характер и для ее разрешения необходимы усилия специалистов из разных областей знания. Особая роль в решении этой проблемы отводится математикам, так как множество альтернативных планов облучения может оказаться столь большим, что выбор эффективного (оптимального), плана облучения традиционными методами, «вручную», оказывается невозможным. Для его выбора необходимо использовать специальные методы математического моделирования и оптимизации терапевтических дозовых распределений.

Установление ТД для здоровых органов и тканей (табл. 1.1 и 1.2), было естественным и важным этапом развития методов планирования ЛТ, обобщением накопленного опыта локального и тотального облучения органов и тканей организма. ТД – это дозы облучения определенных фиксированных объемов органов и тканей, установленные для стандартных курсов ЛТ, (пять облучений в неделю, разовая доза – 2 Гр), которые приводят к ВЛО в органах и тканях, не превышающих 3–5%. Необходимость выбора рациональных условий облучения с учетом ограничений на дозы в тканях, в качестве которых стали фигурировать ТД, привели к созданию ММ, описывающих изоэффективные толерантные уровни облучения тканей при различных схемах ФД. Эти ММ, феноменологические и популяционные ММ, связывали между собой основные радиологические параметры: ТД, разовую дозу, число сеансов облучения, (число фракций), длительность курса ЛТ, интервалы времени между сеансами облучения. В большинстве случаев феноменологические связи между ТД и схемой ФД описываются в виде ММ, и это чрезвычайно удобно для практических целей. Для популяционных ММ толерантные уровни облучения устанавливаются в результате моделирования на ЭВМ фракционированных схем облучения и в сопоставлении числа выживших клеток органов и тканей с их предельным (толерантным)

числом. В настоящее время ТД установлены для большинства органов и тканей организма (см. табл. 1.1 и 1.2 [67–69]).

Актуальной проблемой современной радиологии является создание ММ, которые позволят рассчитывать эффективные планы облучения различных опухолевых заболеваний, наилучшим образом решающие основную задачу ЛТ: добиться излечения опухолевого заболевания без серьезных необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях организма. Математическая интерпретация задачи эффективного планирования ЛТ приводит к многокритериальной задаче оптимизации. Возникает она в ЛТ из-за естественного стремления врача-радиолога подвести к опухоли, (мишени), большую дозу, чтобы избежать рецидива опухолевого заболевания, и, вместе с тем, уменьшить, насколько это возможно, лучевые нагрузки на здоровые органы и ткани организма, которые окружают очаг опухолевого заболевания. В подавляющем большинстве случаев эта операция приводит к несовместности, (противоречивости), системы ограничений на дозовое поле, порождает пустое допустимое множество планов облучения. Выйти из этого положения можно только в результате разумного компромисса, завышая допустимые ограничения на дозы в некоторых, наименее «ценных» органах и тканях, с точки зрения лучевого терапевта. Для его осуществления необходимо разрабатывать ММ для описания лучевых повреждений здоровых органов и тканей организма, многокритериального оценивания планов облучения и, следовательно, многокритериального планирования ЛТ. Оно включает в себя выделение Парето оптимальных планов облучения [79, 80], их экспертный анализ (оценивание), и, на его основе, выделение компромиссного (эффективного) плана облучения.

Опыт ЛТ свидетельствует о том, что в качестве критериев ЛТ разумно использовать ВИ опухолевого заболевания и ВЛО в здоровых органах и тканях организма. Эти показатели естественны и хорошо понятны лучевым терапевтам. Они возникают в результате статистической обработки результатов ЛТ и позволяют соизмерять тяжесть онкозаболевания с риском вызвать необратимые лучевые осложнения в здоровых органах и тканях организма. ВЛО и ВИ, наряду с ТД, можно рассматривать как критериальные оценки плана ЛТ.

Существующие в настоящее время ММ позволяют рассчитывать значения ВЛО в тканях в зависимости от объемов и суммарной дозы облучения. К сожалению, большинство из них не могут учитывать разовые дозы. Их считают фиксированными (равными 1,8–2 Гр), но, в действительности, они относятся только к дозе в мишени (в опухоли), и в ложе опухоли.

Актуальной проблемой современной радиологии является создание ММ, которые позволят рассчитывать ВЛО для стандартных и произвольных схем ФД, и

включающих в число параметров ММ и разовые дозы. Мы будем называть такие математические модели синтезированными математическими моделями (ММ СММ), так как они были получены нами в результате объединения, (синтеза) ММ, которые позволяют рассчитывать ВЛО при фиксированных схемах ФД, и ММ, которые позволяют рассчитывать дозы при произвольных режимах ФД для фиксированных значений ВЛО. Решениям этой проблемы посвящена настоящая глава.

Проблема синтеза ММ была впервые рассмотрена нами в 1986 г. [6]. Исследование этой проблемы было продолжено в последующие годы. Ряд полученных нами новых результатов был опубликован в монографии в 1993 г. [7]. Работа над совершенствованием ММ СММ продолжается и в настоящее время.

Мы показали, что синтез ММ, которые описывают ВЛО в здоровых органах и тканях организма и эквивалентные по ВЛО режимы ФД, оказывается возможным при некоторых предположениях, которые выделены в работе. Эти предположения не бесспорны и нуждаются в проверке, но «игра стоит свеч», т.к. ММ СММ позволяют сделать серьезный шаг на пути совершенствования методов планирования ЛТ и прогнозирования ее результатов.

Создание ММ СММ основано на анализе структур, синтезируемых ММ, учете размерностей их параметров, и естественным образом приводит к появлению радиологических инвариантов (констант). Мы полагаем, что эти константы могут стать основой для построения нового научного направления – количественной радиологии.

Настоятельная необходимость создания ММ СММ очевидна. Планирование ЛТ на их основе позволяет определять эффективные динамические планы облучения, которые включают в себя: физико-технические условия облучения, схемы ФД и эффективные критериальные оценки планов облучения. Они одновременно являются и прогностическими оценкам ЛТ (ВИ опухолевого заболевания и ВЛО в здоровых органах и тканях организма). Некоторые подходы к созданию таких моделей были впервые рассмотрены нами в работах [6, 7].

Использование ММ СММ позволяют полнее использовать клиническую информацию и, как это не покажется парадоксальным, для них легче определять значения параметров ММ, так как чем разнообразнее клиническая информация, (чем больше отличаются друг от друга режимы ФД и соответствующие им значения ВЛО), тем точнее могут быть определены значения параметров ММ СММ. Напомним, что для определения параметров ММ, предназначенных только для расчета традиционных ТД в зависимости от схемы ФД, необходимо из клинической информа-

ции выделять только ту ее часть, которая соответствует толерантным уровням облучения (ВЛО  $\approx 3-5\%$ ). В настоящей работе мы рассмотрим пять разработанных нами ММ СММ.

### 3.2. ММ СММ-1 (синтез ММ Ellis и ММ МРВ)

Приведем синтез ММ Ellis и ММ МРВ. Пусть ММ Ellis и ММ МРВ описывают ТД уровня ВОЛО =  $Q$  для одной и той же ткани, одного и того же объема  $V$ , при фиксированной схеме ФД =  $(N, T)$ .

**Предположения 3.1.** ММ Ellis имеет следующий вид:

$$D(Q, N, T, V) = NSD(Q, 1)N^{k_1}T^{k_2}V^{-b}. \quad (3.1)$$

От ВОЛО =  $Q$  зависит только  $NSD$ , и ММ МРВ. ММ МРВ имеет следующий вид:

$$Q(D, N, T, V) = 1 - P(D, N, T, V) = \exp\left[-\left(\frac{DV^b}{A_1(N, T)}\right)^{A_2}\right], \quad (3.2)$$

и от режима ФД =  $(N, T)$  зависит только параметр  $A_1$ . Поскольку мы считаем, что ММ Ellis и ММ МРВ описывают одно и то же значение ТД уровня  $Q = 1 - P$ , при одной и той же схеме ФД и объеме облученной ткани, приравняем их:

$$D(Q, N, T, V) = A_1(N, T)|\ln(Q)|^{1/A_2}V^{-b} = NSD(Q, 1)N^{k_1}T^{k_2}V^{-b}, \quad (3.3)$$

откуда

$$A_1(N, T)|\ln(Q)|^{1/A_2} = NSD(Q, 1)N^{k_1}T^{k_2}. \quad (3.4)$$

Представим (3.4) следующим образом:

$$A_1(N, T) = \frac{NSD(Q, 1)}{|\ln(Q)|^{1/A_2}}N^{k_1}T^{k_2}. \quad (3.5)$$

Поскольку параметр  $A_1$  не зависит от  $Q$  (по построению ММ МРВ), необходимо допустить, что выполняются следующие условия.

**Предположение 3.2.** Синтез ММ Ellis и ММ МРВ возможен, если:

- параметры  $A_1$  и  $A_2$  не зависят от  $Q$  (это условие очевидно).
- параметр  $A_1$  зависит от схемы ФД,  $A_1 = A_1(N, T)$ , а параметр  $A_2$  – не зависит.

Выполняется синтезирующее условие, которое следует из предположения 3.1.

Синтезирующий ММ параметр  $K^1$  определяется следующим образом:

$$K^1 = \frac{A_1}{N^{k_1}T^{k_2}} = \frac{NSD(Q, 1)}{|\ln(Q)|^{1/A_2}} = const. \quad (3.6)$$

Мы считаем, что  $K^1$  является постоянным числом, радиологической константой, инвариантом для рассматриваемой ткани. Он не зависит от  $Q$  и от схемы ФД и имеет размерность такую же, как и  $NSD$ . Из (3.6) получаем линейную зависимость, приведенного к единичному объему параметра  $NSD(Q, 1)$  в ММ Ellis, от  $|\ln(Q)|^{1/A_2}$

$$NSD(Q, 1) = K^1 |\ln(Q)|^{1/A_2}. \quad (3.7)$$

ММ (3.7) может быть использована для проверки предположения 3.2. Кроме того, из (3.6) следует зависимость  $A_1$  от схемы ФД ( $N, T$ )

$$A_1(N, T) = K^1 N^{k_1} T^{k_2}. \quad (3.8)$$

Если бы ММ Ellis «работала» для  $N = 1$  и  $T = 1$ , мы могли бы считать, что  $A_1(1, 1) = K^1$ , т.е. синтезирующий параметр  $K^1$  численно равен параметру  $A_1$  в ММ МРВ.

ММ СММ-1, которая «работает» для произвольного значения  $Q$ , с учетом (3.7) может быть записана следующим образом:

$$D(Q, N, T, V) = K^1 |\ln(Q)|^{1/A_2} N^{k_1} T^{k_2} V^{-b}. \quad (3.9)$$

Из (3.7) получаем формулу для расчета  $NSD$  в зависимости от  $Q$  и  $V$

$$NSD(Q, V) = K^1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}. \quad (3.10)$$

Уравнения (3.6) и (3.10) могут быть использованы для определения параметров  $K^1, b, A_2$ .

ММ СММ-1, которая описывает ВОЛО в ткани для произвольного режима ФД, принимает следующий вид:

$$\begin{aligned} Q(D, N, T, V) &= \exp \left[ - \left( \frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[ - \left( \frac{DV^b}{K^1 N^{k_1} T^{k_2}} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left\{ - \left| \frac{NSD \cdot CRE(1)}{K^1} \right|^{A_2} \right\} = \exp \left\{ - \left| \frac{[NSD \cdot TDF(1)]^{k_4}}{K^1} \right|^{A_2} \right\}, \end{aligned} \quad (3.11)$$

где  $k_4 = 1 - k_1 - k_2$ . Параметр ММ  $A_1$  зависит от режима облучения. Параметры  $A_2$  и  $b$ , не зависят. Они могут быть определены для произвольного фиксированного режима облучения, при котором определяется и  $A_1$ . Затем можно определить параметры  $K^1, k_1, k_2$ . Когда параметры ММ Ellis ( $k_1, k_2$ ), известны, можно привести все клинические наблюдения к одному и тому же стандартному режиму ФД, на множестве которых затем можно определить параметры ММ СММ-1, и которые позволят рассчитать ВЛО в ткани [6, 7]. Возможны также случаи, когда известными являются параметры МРВ  $A_1$  и  $A_2$ , для некоторого фиксированного режима ФД, и параметры ММ Ellis для фиксированного значения  $Q$ . В этом случае построение ММ СММ-1 сводится к определению значения синтезирующего параметра  $K^1$  из уравнения:

$$A_1(N, T) = K^1 N^{k_1} T^{k_2}. \quad (3.12)$$

**Пример 3.1.** Пусть для некоторого органа или ткани известны параметры ММ Ellis ( $k_1, k_2, b$ ) и режим ФД = ( $N, T$ ), а также задан план облучения ( $D, V$ ). Необходимо при помощи ММ СММ-1 определить ВОЛО или ВЛО в ткани. Решение будет состоять из следующих действий:

- из (3.11) следует определить  $NSD(Q, V)$  для любого режима облучения ( $N, T$ );
- определить предельную (толерантную) дозу  $D$  уровня  $Q$  и при помощи ММ, которые приводятся ниже, рассчитать ВОЛО =  $Q$

$$\begin{aligned} Q(D, N, T, V) &= \exp \left[ - \left( \frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[ - \left( \frac{DV^b}{K^1 N^{k_1} T^{k_2}} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left\{ - \left( \frac{NSD(Q, 1) N^{k_1} T^{k_2}}{K^1} \right)^{A_2} \right\} = \exp \left\{ - \left[ \frac{NSD(Q, 1)}{K^1} \right]^{A_2} \right\} = \\ &= \exp \{ -|\ln(Q)| \} = Q(D, N, T, V). \end{aligned} \quad (3.13)$$

Следующие утверждения характеризуют свойства полученной ММ СММ-1.

**Утверждение 3.1.** Для ММ СММ-1 (3.11), с ростом  $N$  или  $T$ , или и  $N$  и  $T$ , график, описывающий зависимость  $Q$  (или  $P$ ) от  $D$ , смещается вправо вдоль оси абсцисс.

**Доказательство.** Из (3.12) следует, что с ростом  $N$  или  $T$ , или и  $N$  и  $T$ , значение параметра  $A_1$  увеличивается. Из уравнения

$$D(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b} \quad (3.14)$$

следует, что для фиксированных значений  $Q$  и  $V$  с ростом  $A_1$  значение  $D(Q, V)$  увеличивается, а это значит, что график  $Q(D, V)$  будет смещаться вправо. *Утверждение доказано.*

**Утверждение 3.2.** С ростом параметра  $A_1$  график зависимости ВЛО (или ВОЛО), от дозы становится более пологим.

**Доказательство.** Для доказательства рассмотрим два дозовых интервала, которые определяются значениями ВОЛО, равными  $Q_1$  и  $Q_2$ , и зависят от значения параметра  $A_1$ . Рассмотрим  $A_1^*$  и  $A_2^*$ , причем  $A_1^* > A_2^*$ . Покажем, что дозовый интервал

$$\left| D_{11}(Q_1, A_1^*) - D_{12}(Q_2, A_1^*) \right| > \left| D_{21}(Q_1, A_2^*) - D_{22}(Q_2, A_2^*) \right|. \quad (3.15)$$

Действительно, суммарные дозы, которые получаются в результате использования  $A_1$  и  $Q$ , будут:

$$D_{11} = A_1^* |\ln(Q_1)|^{1/A_2} V^{-b}, \quad D_{12} = A_1^* |\ln(Q_2)|^{1/A_2} V^{-b}; \quad (3.16)$$

$$D_{21} = A_2^* |\ln(Q_1)|^{1/A_2} V^{-b}, \quad D_{22} = A_2^* |\ln(Q_2)|^{1/A_2} V^{-b}. \quad (3.17)$$

Рассмотрим отношение дозовых интервалов  $\Lambda$

$$\Lambda = \frac{|D_{11} - D_{12}|}{|D_{21} - D_{22}|} = \frac{|A_1^* |\ln(Q_1)|^{1/A_2} V^{-b} - A_1^* |\ln(Q_2)|^{1/A_2} V^{-b}|}{|A_2^* |\ln(Q_1)|^{1/A_2} V^{-b} - A_2^* |\ln(Q_2)|^{1/A_2} V^{-b}|} = \frac{A_1^*}{A_2^*} > 1. \quad (3.18)$$

Отсюда следует, что выполняется неравенство  $|D_{11} - D_{12}| > |D_{21} - D_{22}|$  и график зависимости  $D$  от  $Q$  (или  $Q$  от  $D$ ) для  $A_1^*$  будет более пологим. *Утверждение доказано.*

**Утверждение 3.3.** Для ММ СММ-1 (3.11) с ростом  $V$  график, описывающий зависимость  $Q$  (или  $P$ ) от  $D$ , смещается к оси ординат, и кривая становится менее полой.

**Доказательство.** Из (3.12) следует, что для фиксированного значения  $Q$  с ростом  $V$  значение  $D(Q, V)$  уменьшается. Следовательно, с ростом  $V$  график зависимости  $Q$  от  $D$  смещается влево, к оси ординат. Покажем теперь, что график становится более крутым. Для этого достаточно показать, что для двух фиксированных значений ВОЛО,  $Q_1$  и  $Q_2$ , с ростом  $V$  дозовый интервал  $|D(Q_1, V) - D(Q_2, V)|$  уменьшается. Пусть  $V_1 > V_2$ . Используя схему построения отношения (3.18), получаем:

$$D_{11}(Q_1, V_1) = A_1 |\ln(Q_1)|^{1/A_2} V_1^{-b}; \quad (3.19)$$

$$D_{12}(Q_2, V_1) = A_1 |\ln(Q_2)|^{1/A_2} V_1^{-b}; \quad (3.20)$$

$$D_{21}(Q_1, V_2) = A_1 |\ln(Q_1)|^{1/A_2} V_2^{-b}; \quad (3.21)$$

$$D_{22}(Q_2, V_2) = A_1 |\ln(Q_2)|^{1/A_2} V_2^{-b}; \quad (3.22)$$

$$\begin{aligned} \Omega &= \frac{|D_{11}(Q_1, V_1) - D_{12}(Q_2, V_1)|}{|D_{21}(Q_1, V_2) - D_{22}(Q_2, V_2)|} = \frac{V_1^{-b} |A_1 |\ln(Q_1)|^{1/A_2} - A_1 |\ln(Q_2)|^{1/A_2}|}{V_2^{-b} |A_1 |\ln(Q_1)|^{1/A_2} - A_1 |\ln(Q_2)|^{1/A_2}|} = \\ &= \left( \frac{V_1}{V_2} \right)^{-b} < 1. \end{aligned} \quad (3.23)$$

Из (3.23) следует, что с ростом  $V_1$  дозовый интервал сокращается. А это означает, что график кривой  $Q(D)$  станет круче. *Утверждение доказано.*

Параметры ММ СММ-1 на множестве систематизированных клинических наблюдений  $(Q_i, D_i, N_i, T_i, V_i)$ ,  $i = 1, \dots, m$ , можно определить в результате решения одной из следующих нелинейных экстремальных задач,

$$F_1 = \sum_{i=1}^m \left\{ \exp \left| - \left( \frac{D_i V_i^b}{K^1 N_i^{k_1} T_i^{k_2}} \right)^{A_2} \right| - Q_i \right\}^2 \rightarrow \min_{A_2, b, K^1, k_1, k_2}; \quad (3.24)$$

$$F_2 = \sum_{i=1}^m \left[ K^1 N_i^{k_1} T_i^{k_2} |\ln(Q_i)|^{1/A_2} V_i^{-b} - D_i \right]^2 \rightarrow \min_{A_2, b, K^1, k_1, k_2} . \quad (3.25)$$

В табл. 3.1 приводятся параметры ММ СММ-1 ( $A_1$ ,  $A_2$ ,  $b$ ) для стандартных режимов ФД. Параметры ММ Ellis были определены либо в результате обработки клинических данных, либо, как в случае сердца, печени и кишечника, были взяты такими же, как и для кожи (и соединительной ткани) из работы Ellis.

**Таблица 3.1**

Параметры ММ СММ-1 (результат синтеза ММ Ellis и ММ МРВ),  
для различных здоровых органов и тканей организма [18]

Орган или ткань	Параметры					
	$A_1$	$b$	$A_2$	$k_1$	$k_2$	$K^1$
Кожа	162,1	0,175	10,80	0,24	0,11	47,8
Легкие	216,2	0,464	6,08	0,377	0,058	160,7
	848,9	0,718	3,39	0,377	0,058	120,1
Сердце	392,6	0,476	14,44	0,24	0,11	115,7
Головной мозг	111,4	0,104	18,00	0,56	0,03	14,8
Печень	260,8	0,412	9,61	0,24	0,11	79,9
Кишечник	91,0	0,098	11,05	0,29	0,08	25,3
Почки	131,8	0,324	7,81	0,25	0,19	27,9
Желудок	409,5	0,431	13,56	0,24	0,11	120,6
Спинальный мозг	74,8	0,076	12,98	0,24	0,11	22,0
Эпидермоидный рак	9,63	0,076	1,00	0,25	0,04	$0,104^{-1}$

Легко убедиться, что в случае неравномерной схемы ФД синтез ММ Ellis и ММ МРВ, который описывает эквивалентные схемы ФД, осуществляется точно так же, как и в случае равномерного фракционирования дозы, так как синтезирующий параметр образуется в результате преобразования параметра  $A_1$ , который не участвует в формировании адекватной по ВЛО дозы [7]. Проблема построения ММ СММ в случаях сплит-курса и других схем ФД рассмотрена нами в работе [7].

### 3.3. ММ СММ-2 (синтез ММ Ellis и ММ НРВ)

Будем считать, что для создания ММ СММ-2 должны выполняться следующие предположения.

**Предположения 3.3.** В ММ Ellis от ВЛО =  $P$  зависит только  $NSD(P, 1)$

$$D(P, N, T, V) = NSD(P, 1) N^{k_1} T^{k_2} V^{-b}, \quad (3.26)$$

а в модели НРВ от режима ФД =  $(N, T)$  зависят параметры ММ,  $D(0,5; N, T, 1)$  и  $\sigma(N, T, 1)$

$$D(P, N, T, V) = D(0,5; N, T, V) + F(P)\sigma(N, T, V). \quad (3.27)$$

Пусть обе ММ описывают одно и то же значение дозы  $D(P, N, T, V)$  и им соответствуют одинаковые условия облучения.

**Предположение 3.4.** Создание ММ СММ-2 оказывается возможным, если при любых значениях параметров ММ  $(P, D, N, T, V)$  выполняются условия:

$$\begin{aligned} D(P, N, T, V) &= NSD(P, 1)N^{k_1}T^{k_2}V^{-b} = \\ &= [D(0,5; N, T, 1) + F(P)\sigma(N, T, 1)]V^{-b}; \end{aligned} \quad (3.28)$$

$$NSD(P, 1)N^{k_1}T^{k_2} = [D(0,5; N, T, 1) + F(P)\sigma(N, T, 1)]. \quad (3.29)$$

**Предположение 3.5.** Синтез ММ Ellis и ММ НРВ возможен, если выполняются следующие условия (равенства):

$$D(0,5; N, T, 1) = NSD(0,5; 1)N^{k_1}T^{k_2}; \quad (3.30)$$

$$\sigma(N, T, 1) = K^2N^{k_1}T^{k_2}; \quad (3.31)$$

$$NSD(P, 1) = NSD(0,5; 1) + F(P)K^2, \quad (3.32)$$

где  $K^2$  – синтезирующий параметр, инвариант, (константа), которая имеет размерность такую же, как и  $NSD$ , и зависит только от вида облучаемой ткани.

Действительно, приравняв (3.26) и (3.27), получаем

$$D(0,5; N, T, 1) + F(P)\sigma(N, T, 1) = NSD(P, 1)N^{k_1}T^{k_2}. \quad (3.33)$$

Учитывая структуры ММ, входящих в (3.33), можем написать,

$$NSD(P, 1) = NSD(0,5; 1) + NSD(P, 1) - NSD(0,5; 1) \quad (3.34)$$

Учитывая (3.33) и (3.34), получаем

$$\begin{aligned} D(0,5; N, T, 1) + F(P)\sigma(N, T, 1) &= \\ &= NSD(0,5; 1)N^{k_1}T^{k_2} + [NSD(P, 1) - NSD(0,5; 1)]N^{k_1}T^{k_2}. \end{aligned} \quad (3.35)$$

По определению

$$D(0,5; N, T, 1) = NSD(0,5; 1)N^{k_1}T^{k_2}. \quad (3.36)$$

Сгруппировав члены, которые содержат ВЛО =  $P$ , в соответствие с предположением 3.3, получаем

$$\frac{NSD(P, 1) - NSD(0,5; 1)}{F(P)} = \frac{\sigma(N, T, 1)}{N^{k_1}T^{k_2}} = K^2 = const. \quad (3.37)$$

Из (3.37) следует, что  $NSD(P, 1)$  есть линейная функция от  $F(P)$  и

$$NSD(P, 1) = NSD(0,5; 1) + F(P)K^2; \quad (3.38)$$

$$\sigma(N, T, 1) = K^2N^{k_1}T^{k_2}. \quad (3.39)$$

Напомним, что  $\sigma(N, T, 1)$ , как и  $D(0,5; N, T, 1)$ , должна иметь размерность дозы. Следовательно, параметр  $K^2$  должен иметь размерность такую же, как и  $NSD$ . ММ СММ-2 может быть представлена следующим образом:

$$D(P, N, T, V) = [NSD(0,5; 1) + K^2 F(P)] N^{k_1} T^{k_2} V^{-b}. \quad (3.40)$$

Здесь первое слагаемое описывает «толерантный» уровень облучения ткани объема  $V$ , когда под «толерантностью» подразумевается ВЛО = 0,5, а второе слагаемое – поправку на отклонение  $P$  от 0,5. Значение  $F(P)$  отрицательно при  $P < 0,5$  и положительно при  $P > 0,5$ . При  $P = 0,5$ ,  $F(P) = 0$ . Уравнение (3.40) можно разрешить относительно  $F(P)$ . Получаем

$$F(P) = \left[ \frac{D(V)V^b}{N^{k_1}T^{k_2}} - NSD(0,5; 1) \right] / K^2. \quad (3.41)$$

При фиксированном значении  $P$  и фиксированном режиме ФД =  $(N, T)$ , для разных объемов  $V_1$  и  $V_2$  облученной ткани, выполняется *предположение 1.1*

$$D(P, N, T, V) = [NSD(0,5; 1) + K^2 F(P)] N^{k_1} T^{k_2} V^{-b}; \quad (3.42)$$

$$\frac{D(P, N, T, V_1)}{D(P, N, T, V_2)} = \left( \frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \quad (3.43)$$

Следующие утверждения характеризуют свойства ММ СММ-2.

**Утверждение 3.4.** Для ММ СММ-2 с ростом  $N$  или  $T$ , или и  $N$  и  $T$ , график, описывающий зависимость  $P$  (или  $Q$ ) от  $D$ , смещается вправо и становится более пологим.

**Доказательство.** Оно следует из (3.40), так как с увеличением  $N$  или  $T$ , или  $N$  и  $T$ , происходит увеличение  $D(0,5; N, T, V)$ , и график смещается вправо. При увеличении  $\sigma(N, T, V)$  график зависимости ВЛО от  $D$  становится более пологим. *Утверждение доказано.*

**Утверждение 3.5.** Для ММ СММ-2 и фиксированных значений  $(N, T)$  с ростом  $V$  график функции, описывающий зависимость  $P$  (или  $Q$ ) от  $D$  смещается влево и становится менее пологим.

**Доказательство.** Из (3.40) видно, что с ростом  $V$  параметры ММ,  $D(0,5; N, T, V)$  и  $\sigma(N, T, V)$ , уменьшаются. А это означает, что с ростом  $V$  график будет смещаться влево, в сторону малых доз и становится менее пологим (более крутым). *Утверждение доказано.*

Определить параметры ММ СММ-2 (3.40) или (3.41), на основе систематизированных клинических наблюдений можно в результате решения следующих экстремальных задач

$$\Phi_1 = \sum_{i=1}^M \left\{ [NSD(0,5; 1) + F(P_i)K^2] N_i^{k_1} T_i^{k_2} V_i^{-b} - D(P_i, N_i, T_i, V_i) \right\}^2 \rightarrow \min_{K^2, b, k_1, k_2}; \quad (3.44)$$

$$\text{или } \Phi_2 = \sum_{i=1}^M \left\{ \left[ \frac{D(V_i)V_i^b}{N_i^{k_1}T_i^{k_2}} - NSD(0,5;1) \right] / K^2 - F(P_i) \right\}^2 \rightarrow \min_{K^2, b, k_1, k_2}, \quad (3.45)$$

где  $M$  – число систематизированных клинических наблюдений. В зависимости от того, какие параметры моделей известны, могут быть рассмотрены различные модификации задачи определения параметров ММ СММ-2.

### 3.4. Модифицированная ММ LQ (ММ MLQ)

ММ LQ для описания толерантных уровней облучения ткани имеет следующий вид (см. главу 1)

$$E = D(\alpha + \beta d), \quad (3.46)$$

где  $(D, d)$  – доза и разовая доза, условия облучения;  $(\alpha, \beta)$  – радиобиологические параметры облученной ткани; параметр  $E$  задает уровень толерантности ткани. Опыт применения ММ LQ для планирования ЛТ показал, что, в отличие от ММ Ellis, ММ LQ можно использовать для расчета однократной толерантной дозы. Обозначим ее  $D_R$ . 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 однократного облучения, имеет место равенство:

$$E = D(\alpha + \beta dD) = \alpha D_R + \beta D_R^2 \quad (3.47)$$

$$\text{и } D = \frac{\alpha D_R + \beta D_R^2}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha + \beta D_R}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha/\beta + D_R}{\alpha/\beta + d} = D_R \frac{\gamma + D_R}{\gamma + d} = D_R f(d), \quad (3.48)$$

где  $\gamma = \alpha/\beta$  Гр – радиобиологический параметр облучаемой ткани! Из ММ MLQ (3.48) следует, что ТД равномерного курса фракционированного облучения ткани в  $f(d)$  раз больше однократной толерантной дозы  $f(d) \geq 1$ . ММ MLQ имеет всего два параметра  $\gamma$  и  $D_R$ . Эти параметры можно определить, если известны, по меньшей мере, два эквивалентных по толерантности режима облучения ткани. 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  $V$  и ВЛО в ткани.

**Предположение 3.6.** В ММ MLQ от  $Q$  (или от  $P$ ) зависит только однократная толерантная доза  $D_R(Q)$ . Таким образом

$$E(Q) = \alpha D_R(Q) + \beta D_R^2(Q); \quad (3.49)$$

$$D(Q) = \frac{\gamma D_R(Q) + D_R^2(Q)}{\gamma + d}. \quad (3.50)$$

**Предположение 3.7.** В ММ MLQ зависимость параметров ( $D$ ,  $d$ ,  $D_R$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) от объема  $V$  облученной ткани имеет следующий вид:

$$D(V) = D(1)V^{-b}, \quad d(V) = d(1)V^{-b}, \quad D_R(Q, V) = D_R(Q, 1)V^{-b}; \quad (3.51)$$

$$\alpha(V) = \alpha(1)V^{-b}, \quad \beta(V) = \beta(1)V^{-2b}, \quad \gamma(V) = \frac{\alpha(V)}{\beta(V)} = \left[ \frac{\alpha(1)}{\beta(1)} \right] V^b, \quad (3.52)$$

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

Покажем, что из предположений (3.6) и (3.7) следует, что параметр  $E$  не зависит от  $V$ . Действительно, при любом значении  $V$  справедливо равенство

$$E(Q) = \alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V) = \alpha(1)D_R(Q, 1) + \beta(1)D_R^2(Q, 1). \quad (3.53)$$

Предположения 3.6 и 3.7 не противоречат сделанным нами ранее предположениям. Из них следует, что

$$D(Q, V) = \frac{\alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V)}{\alpha(V) + \beta(V)d(V)} = \frac{\gamma D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d(1)} \quad (3.54)$$

и справедливость предположения 3.6 и 3.7.

$$\frac{D(Q, V_1)}{D(Q, V_2)} = \left( \frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \quad (3.55)$$

### 3.5. ММ СММ-3 (синтез ММ MLQ и ММ МРВ)

Воспользуемся ММ MLQ (3.54) для создания ММ СММ-3, учитывая предположение 3.6. Будем считать, что зависимость  $D_R(Q, V)$  от  $Q$  и  $V$  описывается при помощи ММ МРВ (см. гл. 2)

$$D_R(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}. \quad (3.56)$$

Тогда ММ СММ-3 принимает следующий вид:

$$\begin{aligned} D(Q, d, V) &= \frac{\alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V)}{\alpha(V) + \beta(V)d(V)} = \\ &= \frac{\gamma(1)A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}, \end{aligned} \quad (3.57)$$

где  $\gamma(1) = \frac{\alpha(1)}{\beta(1)} \Gamma$ .

Некоторые модификации ММ СММ-3 можно найти в наших работах [11, 12, 18, 26]. При тотальном облучении ткани из (3.57) получаем

$$D = \frac{\gamma D_R + D_R^2}{\gamma + d} = D_R \left[ 1 + \frac{D_R - d}{\gamma + d} \right]. \quad (3.58)$$

**Утверждение 3.6.** 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 (3.57) 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

$$\frac{|D(Q_1, V_1) - D(Q_2, V_1)|}{|D(Q_1, V_2) - D(Q_2, V_2)|} = \left( \frac{V_1}{V_2} \right)^{-b} < 1. \quad (3.59)$$

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.*

**Пример 3.2.** Построим ММ СММ-3 для описания ВЛО в сердце как функцию от условий его облучения. Для расчета параметров ММ СММ-3 (3.57) для сердца воспользуемся данными, приведенными в табл. 1.2 (клинические данные Етамі et al. [67] (табл. 1.1), уточненные Kehwar et al. [68, 69]). Они приводятся в табл. 3.2 вместе с рассчитанными параметрами ММ СММ-3 ( $\gamma(1)$ ,  $b$ ,  $D_R(P, 1)$ ) отдельно, для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50.

**Таблица 3.2**

Параметры ММ СММ-3 ( $b$ ,  $\gamma(1)$ ,  $D_R(P, 1)$ ) для сердца, определенные на основе клинических данных Kehwar et al. [68, 69] в результате решения экстремальных задач

$P$ , %	$V_{\text{отн.ед.}}$	$D_{\text{теор}}$ Гр	$D_{\text{кл}}$ Гр	Отклонение, %	$b$	$\gamma(1)$ Гр	$D_R(P, 1)$ Гр
5	1/3	59,91	60,33	-0,71	0,35	3,32	12,27
5	2/3	44,53	43,69	1,90			
5	1	35,54	35,94	-1,13			
50	1/3	72,54	72,85	-0,43	0,29	3,47	14,65
50	2/3	57,17	56,51	1,16			
50	1	48,18	48,52	-0,70			

Параметры определялись отдельно для ВЛО = 5% и ВЛО = 50%;  $D_{\text{кл}}$  и  $D_{\text{теор}}$  – клинические и теоретические значения ТД.

Как и ранее, это было сделано для того, чтобы убедиться, что параметры ММ СММ-3, вычисленные отдельно для ВЛО = 5% и ВЛО = 50%, окажутся близкими друг к другу. В известной степени это позволяет судить об адекватности ММ СММ-3 по отношению к исходной систематизированной клинической информации. Анализ табл. 3.2 свидетельствует о том, что ММ СММ-3 удовлетворительно описывает разделённые клинические данные о ТД в сердце, уровней ВЛО = 5% и ВЛО = 50%. Максимальное отклонение клинической дозы от рассчитанной (модельной) не превышает 1,9%! Параметры ММ  $b$  и  $\gamma(1)$  для разных значений ВЛО близки друг к другу, что может свидетельствовать об адекватности ММ СММ-3 к исходной клинической информации.

В табл. 3.3. приводятся параметры ММ СММ-3, полученные в результате обработки всей клинической информации.

**Таблица 3.3**

Параметры ММ СММ-3 ( $b$ ,  $\gamma(1)$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ) для сердца, определенные на основе клинических данных табл. 1.2, Kehwar et al. [68, 69] в результате обработки всей клинической информации, для ВЛО = 5% и ВЛО = 50%

$P$ , %	$V$ , отн.ед.	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	Отклонение, %	$b$	$\gamma(1)$ Гр	$A_1$ Гр	$A_2$
5	1/3	59,91	58,58	2,23	0,32	3,41	12,53	14,39
5	2/3	44,53	43,90	1,41				
5	1	35,54	36,91	-3,85				
50	1/3	72,54	75,09	-3,52				
50	2/3	57,17	56,28	1,55				
50	1	48,18	47,31	1,80				

Анализ табл. 3.3 свидетельствует о том, что ММ СММ-3 можно с успехом использоваться для оценки планов облучения сердца. Максимальное отклонение клинического значения дозы от теоретического (модельного) не превышает 3,9%! Клинические данные Kehwar et al. [68, 69], использованные для определения параметров ММ СММ-3, оказались более эффективными, чем данные Emami et al. [67]. В этом можно убедиться, сравнив полученные результаты, с результатами расчетов, приведенных в табл. 3.4 и 3.5, и полученных на основе данных Emami et al. В обоих случаях параметр  $\gamma(1) \approx 15$  Гр, т.е. принимает предельно большое разрешенное нами значение в экстремальной задаче определения параметров модели (3.57). Мы полагаем, что это вызвано тем, что в исходной клинической информации разовая доза принимает только одно фиксированное значение  $d = 2$  Гр. Вместе с тем следует отметить, что клинические и модельные значения суммарных доз близки друг к другу.

**Таблица 3.4**

Параметры ММ СММ-3 ( $b, \gamma(1), D_R(P, 1)$ ) для сердца, определенные на основе клинических данных Emami et al. [67] в результате решения экстремальных задач

$P$ %	$V$ отн.ед.	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	Отклонение, %	$b$	$\gamma(1)$ Гр	$D_R(P, 1)$
5	1/3	60	59,49	0,85	0,34	<u>14,99</u>	19,46
5	2/3	45	45,97	-2,16			
5	1	40	39,45	1,38			
50	1/3	70	69,49	0,73	0,28	<u>14,99</u>	22,42
50	2/3	55	56,07	-1,05			
50	1	50	49,36	1,28			

Параметры определялись отдельно для ВЛО = 5% и ВЛО = 50%.

**Таблица 3.5**

Параметры ММ СММ-3 ( $b, \gamma(1), D_R(P, 1)$ ) для сердца, определенные на основе клинических данных Emami et al [67] в результате решения экстремальной задачи на основе всей клинической информации

$P$ %	$V$ отн.ед.	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	Отклонение, %	$b$	$\gamma(1)$ Гр	$A_1$ Гр	$A_2$
5	1/3	60	58,42	2,63	0,31	<u>14,99</u>	22,60	21,38
5	2/3	45	46,13	-2,52				
5	1	40	40,10	-0,25				
50	1/3	70	70,83	-1,19				
50	2/3	55	55,93	-1,69				
50	1	50	48,62	2,76				

Поскольку в использованной клинической информации мы считали разовую дозу фиксированной ( $d = 2$  Гр), ВЛО зависит только от суммарной дозы  $D$  и от относительного значения объема  $V$ . Поэтому для планирования ЛТ, помимо ММ СММ-3 может быть успешно использована модель МРВ (см. главу 2). Оптимальные значения ее параметров для двух вариантов рассматриваемой клинической информации приводятся в табл. 3.6 и 3.7. Анализ показывает, что они близки друг к другу. Несколько худшее согласие наблюдается между значениями параметра  $b$  и  $A_2$ .

**Таблица 3.6**

Параметры МРВ ( $b, A_1, A_2$ ) для сердца, определенные на основе клинических данных Kehwar et al. [68, 69]

$P$ %	$V$ отн.ед.	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	Отклонение, %	$b$	$A_1$ Гр	$A_2$
5	1/3	59,91	56,93	-4,98	0,37	50,28	10,52
5	2/3	44,53	44,05	-1,08			
5	1	35,54	37,91	-6,38			
50	1/3	72,54	72,92	0,52			
50	2/3	57,17	56,42	-1,31			
50	1	48,18	48,56	0,79			

Таблица 3.7

Параметры ММ МРВ ( $b, A_1, A_2$ ) для сердца, определенные на основе клинических данных Emami et al. [67]

$P \%$	$V$ отн.ед.	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	Отклонение, %	$b$	$A_1$ Гр	$A_2$
5	1/3	60	57,31	-4,49	0,31	50,79	13,51
5	2/3	45	46,23	2,73			
5	1	40	40,77	1,92			
50	1/3	70	69,48	-0,74			
50	2/3	55	56,05	1,91			
50	1	50	49,43	-1,14			

Максимальное отклонение теоретического значения толерантной дозы от клинического не превышает 4,49%.

### 3.6. Упрощенные методы расчета зависимости между суммарными и разовыми дозами в органах и тканях при помощи ММ СММ-3

Из (3.57) можно получить различные соотношения, которые могут оказаться полезными при анализе исходной клинической информации и при планировании ЛТ. Мы рассмотрим только два из них. Остальные предоставляем читателю.

*3.6.1. Значения ВЛО и  $V$  фиксированы, анализируется зависимость между суммарной и разовой дозой*

Пусть для двух планов облучения № 1 и 2 имеем  $Q_1 = Q_2 = Q$ ,  $V_1 = V_2 = 1$ ,  $d_1 \neq d_2$ ,  $D_1 \neq D_2$ . Тогда при помощи (3.57) получаем уравнения, связывающие суммарную дозу с разовой дозой при любых значениях объема облученной ткани и для любого фиксированного значения  $ВОЛО = 1 - ВЛО = Q$ . Имеем:

$$D_1(Q, 1) = \frac{\gamma(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d_1(1)}, \quad D_2(Q, 1) = \frac{\gamma(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d_2(1)}. \quad (3.60)$$

Взяв отношение  $D_1(Q, 1)$  к  $D_2(Q, 1)$ , для произвольного значения  $V$ , получаем:

$$\frac{D_1(Q, 1)}{D_2(Q, 1)} = \frac{\gamma(1) + d_2(1)}{\gamma(1) + d_1(1)}, \quad (3.61)$$

$$D_1(Q, V) = D_2(Q, V) \frac{\gamma(V) + d_2(V)}{\gamma(V) + d_1(V)} = D_2(Q, V) \cdot Z(d_1(V), d_2(V)); \quad (3.62)$$

где 
$$Z(d_1(V), d_2(V)) = \frac{\gamma(V) + d_2(V)}{\gamma(V) + d_1(V)} = \frac{\gamma(1) + d_2(1)}{\gamma(1) + d_1(1)}. \quad (3.63)$$

Заметим, что сходные соотношения можно получить из традиционной ММ LQ, но только при условии, что параметр  $\gamma$  не зависит от объема. Но, в этом случае точность расчетов может оказаться хуже, чем при помощи ММ (3.62).

*3.6.2. Значения ВЛО фиксированы и равны. Рассматривается более сложный случай, когда  $Q_1 = Q_2 = Q$ , но  $V_1 \neq V_2$ ,  $d_1 \neq d_2$ ,  $D_1 \neq D_2$*

Используя (3.57), получаем:

$$D_1(Q, V_1) = \frac{\gamma(V_1)D_R(Q, V_1) + D_R^2(Q, V_1)}{\gamma(V_1) + d_1(V_1)} = \frac{\gamma(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d_1(1)} V_1^{-b}; \quad (3.64)$$

$$D_2(Q, V_2) = \frac{\gamma(V_2)D_R(Q, V_2) + D_R^2(Q, V_2)}{\gamma(V_2) + d_2(V_2)} = \frac{\gamma(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d_2(1)} V_2^{-b}. \quad (3.65)$$

Взяв отношение (3.64) к (3.65), получаем уравнение, связывающее суммарную дозу с разовой дозой и объемом облученной ткани при любых фиксированных значениях ВОЛО = 1 – ВЛО = Q. Тогда:

$$\frac{D_1(Q, V_1)}{D_2(Q, V_2)} = \frac{\gamma(1) + d_1(1)}{\gamma(1) + d_2(1)} \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b} = Z(d_1(V), d_2(V)) \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}; \quad (3.66)$$

$$D_1(Q, V_1) = D_2(Q, V_2) \cdot \Theta(d_1(V), d_2(V)) \cdot \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}; \quad (3.67)$$

где  $\Theta(d_1(V), d_2(V)) = \frac{\gamma(1) + d_1(1)}{\gamma(1) + d_2(1)}$ .

**Пример 3.3.** Определим изменение суммарной дозы в зависимости от разовой дозы для фиксированного значения ВЛО при тотальном облучении сердца  $V = 1$ . Воспользуемся значениями параметров настройки ММ СММ-3, приведенными в табл. 3.3. Найдем значение дозы  $D_2$ , которая при тотальном облучении сердца  $V = 1$  и при разовой дозе  $d_2 = 2$  Гр приводит к ВЛО = 0,17 (ВОЛО = 0,83)

$$D_2 = |\ln(0,83)|^{1/A_2} V^{-b} = 50,28 |\ln(0,83)|^{1/10,52} 1^{-0,37} = 42,86.$$

Найдем дозу  $D_1$ , которая при тотальном облучении сердца с разовой дозой 2,8 Гр приводит к ВОЛО = 0,83. Из табл. 3.3 имеем  $\gamma(1) = 3,41$ ;  $b = 0,32$ . Используя ММ (3.66), находим

$$D_1(0,83; 1) = 42,86 \frac{3,41 + 2 \cdot 1^{0,32}}{3,41 + 2,8 \cdot 1^{0,32}} = 37,34 \text{ Гр.}$$

Таким образом, при увеличении разовой дозы с 2 до 2,8 Гр суммарная толерантная доза для сердца уменьшается на 5,52 Гр.

Опыт показал, что ММ СММ с успехом могут быть также использованы для расчета ВИ опухолевого заболевания.

**Пример 3.4.** Рассмотрим применение ММ СММ-3 для описания ВИ ранней стадии рака молочной железы, (РМЖ), в комплексном методе лечения, который включает в себя секторальную резекцию опухоли и последующую ЛТ всей молочной железы. ЛТ используется для инактивации опухолевых клеток, которые могли уцелеть в операционном поле МЖ и те, которые могли мигрировать за пределы операционного поля. Поскольку  $V = 1$ , ММ СММ-3 будет иметь следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\gamma + d}.$$

Для идентификации ее параметров мы воспользовались систематизированными клиническими данными, приведенными в работе [10]. Результаты вычисления параметров ММ СММ-3 приводятся в табл. 3.8.

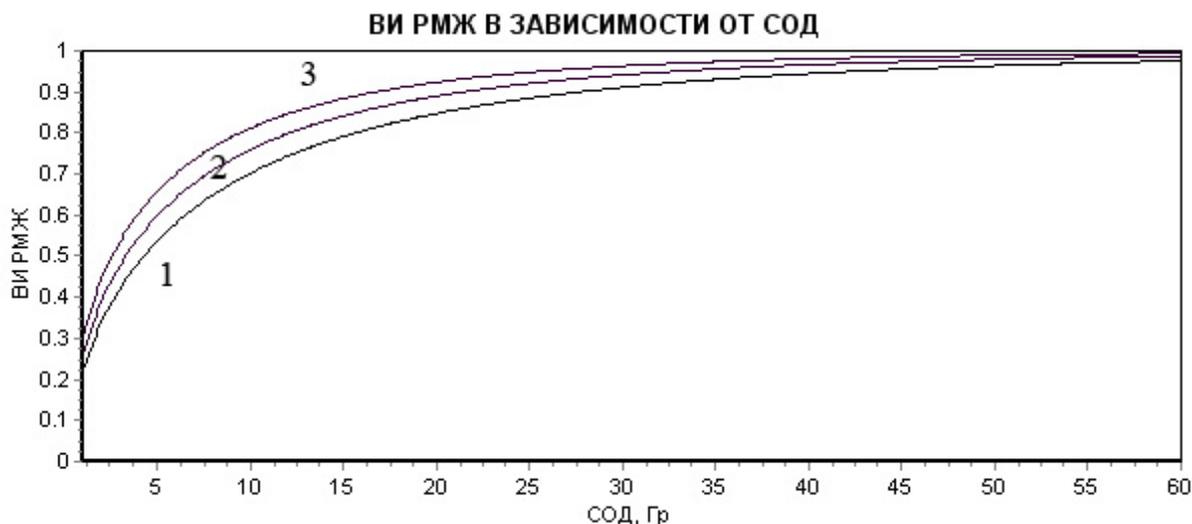
**Таблица 3.8**

Параметры ММ СММ-3 для описания ВИ ранних стадий РМЖ в результате ЛТ, полученные путем решения экстремальной задачи на основе семи планов облучения, приведенных в работе [10] и табл. 3.8

№	$P_{\text{кл}}$	$P_{\text{теор}}$	$f\%$	$d$ Гр	$n$	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	$g\%$	$\gamma$ Гр	$T_1$ Гр	$T_2$
1	0,968	0,969	0,07	2	25	50,0	49,46	-1,07	0,94	4,07	1,18
2	0,972	0,971	-0,06	2,66	16	42,50	42,99	0,96			
3	0,965	0,964	-0,09	2,5	16	40,0	40,50	1,24			
4	0,968	0,968	-0,04	2,26	20	45,2	45,45	0,56			
5	0,968	0,969	0,08	3,34	10	34,4	33,98	-1,21			
6	0,968	0,968	-0,04	4,93	5	24,65	24,78	0,59			
7	0,968	0,969	0,06	3,39	10	33,90	33,59	-0,91			

$f\%$  и  $g\%$  – отклонение клинических значений  $P_{\text{кл}}$  и  $D_{\text{кл}}$  от соответствующих теоретических (модельных) значений

Анализ результатов, приведенных в табл. 3.8 показывает, что наблюдается удовлетворительное согласие между теоретическими (модельными) и реальными клиническими значениями СОД, а также между клиническими и теоретическими значениями ВИ РМЖ. Максимальное отклонение в значениях СОД не превышает 1,24%, а отклонения в значениях ВИ РМЖ =  $P$  не превышают 0,09%! Следует также отметить, что в наших расчетах получилось значение параметра  $\gamma = 0,94$  Гр, более низкое, чем приведенное в работе [81]. В ней указывается, что по данным разных авторов этот параметр лежит между 1,44 и 4,39 Гр. На рис. 3.1 приводятся графики зависимостей ВИ РМЖ от СОД для разных разовых доз: 1,8, 2,6 и 3,6 Гр, рассчитанные при помощи ММ СММ-3.



**Рис. 3.1.** Зависимости ВИ РМЖ от СОД для РОД = 1,8 Гр (график 1), РОД = 2,6 Гр (график 2) и РОД = 3,6 Гр (график 3)

Расчеты велись при помощи ММ СММ-3.

**Пример 3.5.** В качестве примера рассчитаем параметры ММ СММ-3 для некоторых органов и тканей, приведенных в табл. 1.1.

**Таблица 3.9**

Параметры ММ СММ-3 для некоторых здоровых органов и тканей,  
приведенных в табл. 1.1

Орган или ткань	$b$	$\gamma$ Гр	$A_1$ Гр	$A_2$	$\varepsilon\%$
Мочевой пузырь	0,185	0,52	13,83	37,78	4,0
Головной мозг	0,135	0,71	12,53	19,60	1,8
Кишка	0,110	1,72	13,60	26,63	0,9
Пищевод	0,035	0,45	12,85	26,30	1,5
Сердце	0,320	78,42	12,53	14,39	2,6
Почки	0,560	3,41	11,10	18,63	2,8
Печень	0,210	0,45	9,63	23,73	6,2
Легкие	0,635	2,55	9,98	13,38	6,8
Кожа	0,110	0,006	12,05	21,53	0,2
Тонкий кишечник	0,085	0,98	12,35	19,83	3,8
Желудок	0,085	3,59	17,43	23,03	3,6

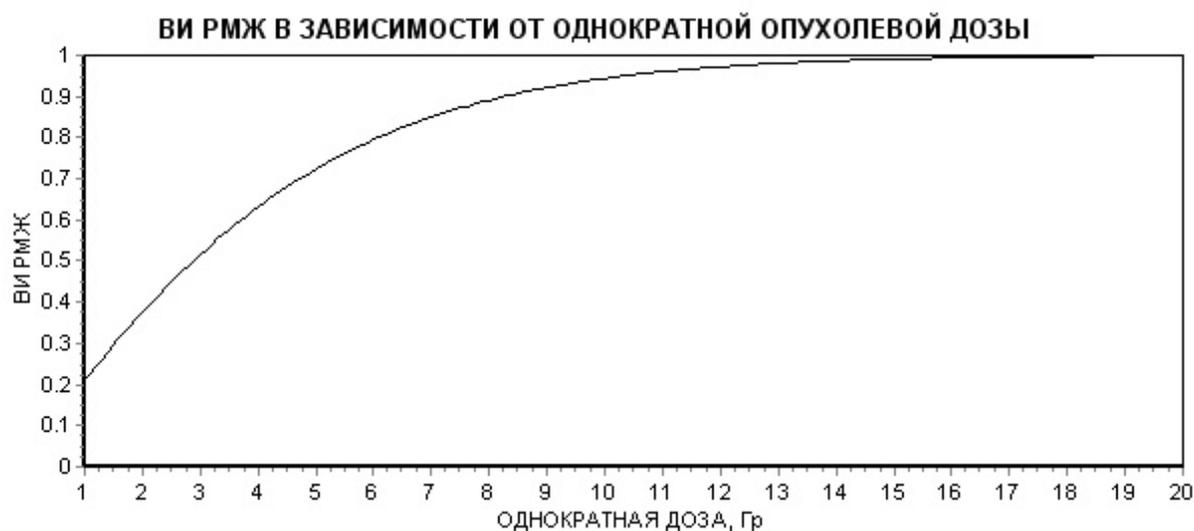
$\varepsilon\%$  – максимальное отклонение значения суммарной клинической дозы от рассчитанной теоретической дозы, %.

Анализ табл. 3.9 показывает, что ММ СММ-3 удовлетворительно описывает клинические данные. Максимальное отклонение клинической дозы от теоретической (модельной) рассчитанной при помощи ММ СММ-3 для всех приведенных органов и тканей не превышает 6,8% (легкие). Для сердца параметр  $\gamma$  принимает не-

естественно большое значение. Мы полагаем, что это может быть вызвано недостатком исходной клинической информации и отсутствием в исходном клиническом материале разнообразия в разовых дозах. Мы положили ее равной наиболее часто употребляемой в ЛТ значению 2 Гр.

### 3.7. Интродооперационная ЛТ рака молочной железы (РМЖ)

С 1998 г. во многих странах стала активно изучаться проблема интродооперационной ЛТ РМЖ после органосохраняющего оперативного вмешательства. В работе [10] сообщается, что к ложу удаленного РМЖ подводится доза однократного облучения в 17–21 Гр, и что эта доза эквивалентна 56–60 Гр при стандартном методе фракционирования дозы.



**Рис. 3.2.** График зависимости ВИ РМЖ от однократной дозы облучения, рассчитанный при помощи ММ СММ-3

Из приведенного графика видно, что однократная доза в 17–21 Гр действительно является достаточной для излечения РМЖ. Построение другие ММ СММ можно найти в нашей работе [26].

### 3.8. Связь между ММ СММ-3 и ММ МРВ

Установим связь между ММ СММ-3 и ММ МРВ. Будем считать, что  $\gamma(1)$  и  $d(1)$  фиксированы и  $\tau(1) = \gamma(1) + d(1)$ . Приведенную к единичному объему ММ СММ-3 запишем следующим образом:

$$A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2} + \gamma(1) A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} - D(1) [\gamma(1) + d(1)] = 0. \quad (3.68)$$

Решая квадратное уравнение (3.72), получаем

$$|\ln(Q)|^{1/A_2} = \frac{-\gamma(1) + \sqrt{\gamma^2(1) + 4D(1)[\gamma(1) + d(1)]}}{2A_1}; \quad (3.69)$$

$$Q(D(1)) = \exp \left[ - \left( \frac{\sqrt{\gamma^2(1) + 4D(1)[\gamma(1) + d(1)]} - \gamma(1)}{2A_1} \right)^{A_2} \right] = \quad (3.70)$$

$$= \exp \left[ - \left( \frac{D(1)}{A_1^*} \right)^{A_2} \right];$$

где 
$$A_1^* = \frac{2A_1}{D(1) \left\{ \sqrt{\gamma^2(1) + 4D(1)[\gamma(1) + d(1)]} - \gamma(1) \right\}}. \quad (3.71)$$

Таким образом, при переходе от ММ СММ-3 к ММ МРВ необходимо рассчитать параметр  $A_1^*$ . Параметр  $A_2$  остается неизменным.

В табл. 3.10 приводятся результаты моделирования значений клинических данных по облучению сердца при помощи ММ СММ-3 и ММ МРВ. Систематизированные клинические данные приводятся в табл. 1.2 и взяты из работы Kehwar et al. [68, 69]. Сравнительный анализ показывает, что ММ СММ-3 описывает клинические данные точнее, чем модель МРВ. Кроме того, ММ СММ-3 может быть использована для произвольного значения разовой дозы, а в ММ МРВ требуется специальная настройка ММ на разовую дозу.

**Таблица 3.10**

Описание результатов моделирования клинических данных о ВЛО в сердце в зависимости от условий ее облучения при помощи ММ СММ-3 и ММ МРВ

Исходные данные			ММ СММ-3		ММ МРВ	
$P$ %	$V$ отн.ед.	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	Откл. %	$D_{\text{теор}}$ Гр	Откл. %
5	1/3	59,91	58,58	2,23	56,93	-4,98
5	2/3	44,53	43,90	1,41	44,05	-1,08
5	1,0	35,54	36,91	-3,85	37,91	-6,38
50	1/3	72,54	75,09	-3,52	72,92	0,52
50	2/3	57,17	56,28	1,55	56,42	-1,31
50	1,0	48,18	47,31	1,80	48,56	0,79

Исходные клинические данные были взяты из работы Kehwar et al. [68, 69] и представлены в табл. 1.2.

## ГЛАВА 4.

### МОДЕЛИРОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛТ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ» И СИСТЕМ «ОПУХОЛЬ + ЗДОРОВЫЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ ОРГАНИЗМА»

#### 4.1. Основная задача планирования ЛТ злокачественных опухолей

Успех ЛТ опухолевого заболевания в значительной степени определяется выбором суммарной и разовой дозы облучения Системы, которую образуют очаг опухолевого заболевания и здоровый орган или здоровая ткань организма, образующее ложе опухоли, а также распределением дозы во всем облучаемом организме. В большинстве случаев лучевая нагрузка на опухолевую ткань оказывается такой же, как и на здоровую ткань, которая образует ложе опухоли. Поиск оптимальных условий облучения системы «опухоль + ложе опухоли» является одной из основных задач планирования ЛТ опухолевых заболеваний. Традиционное решение этой важной задачи в большой степени базировалось на клиническом опыте лучевых терапевтов и носило эмпирический характер.

Мы покажем, что, *базируясь на клиническом опыте лучевых терапевтов можно создать ММ, которые позволят формировать оптимальные планы ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» и системы «опухоль + здоровые органы или ткани организма».* В работе [10] мы показали, что *интересные возможности открываются при планировании ЛТ в системе «опухоль + ложе опухоли» неоднородными дозовыми полями. Дело заключается в том, что при однородном дозовом распределении, в опухоли и в ложе опухоли значения доз в них одинаковы, но при одном и том же неоднородном распределении в опухоли и в ложе опухоли редуцированные дозы, эквивалентные по ВИ и ВЛО однородным облучениям опухоли и ложа опухоли, могут оказаться разными и это зависит от значений параметра  $A_2$  в ММ редукции неоднородных дозовых распределений. Если параметры  $A_2$  для опухолевой ткани и ложа опухоли отличаются друг от друга, то редуцированные и эквивалентные по ВЛИ и ВЛО значения доз однородного облучения двух тканей окажутся разными.*

Уж не в этом ли заключается успех использования неоднородного распределения дозы через решетчатые диафрагмы, которыми, в относительно недавнем прошлом, занимался Алиев [82] и другие лучевые терапевты, как за рубежом, так и в России?

Но вернемся к задаче формирования оптимальных однородных дозовых полей в системе «опухоль + ложе опухоли». Для успешного решения задачи оптимального планирования ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» на тканевом уровне необходимо было создать такие ММ, которые могут успешно описывать результаты ЛТ опухолевого заболевания и результаты лучевых повреждений ложа опухоли и других здоровых органов и тканей организма, которые попадают в зону интенсивного лучевого воздействия.

Для опухоли необходимо было разработать ММ, которая связывает ВИ опухолевого образования с ее объемом, суммарной и разовой дозой ее однородного облучения. Для ложа опухоли и других здоровых органов и тканей, которые попадают в зону интенсивного лучевого воздействия, необходимо было разработать ММ, которые связывает ВЛО в ложе опухоли, или в других здоровых органах и тканях организма, с их объемом, (или площадью облучения), и с суммарной и разовой дозой облучения. Кроме того, было необходимо, чтобы в ММ в качестве радиобиологических параметров входили значения  $\gamma_0$  для опухолевой ткани и  $\gamma_{LO}$  для ложа опухоли.

Нам удалось создать ММ СММ (см. главу 3 настоящей работы), которые могут быть эффективно использованы для планирования ЛТ такой сложной системы, как «опухоль + ложе опухоли», а также систем, состоящих из «опухоль + здоровые органы и ткани организма», которые попадают в зону формируемого распределения дозы. Это ММ СММ, которые приводятся в главе 3, и которые позволяют рассчитывать ВЛО в здоровых органах и тканях, и ВИ опухолевого заболевания в зависимости от объема облучения, и от суммарных и разовых доз!

Таким образом, мы постараемся описать и решить задачу формирования оптимального дозового поля в системе «опухоль + ложе опухоли» в результате выбора оптимальных суммарных и разовых доз облучения.

В современной ЛТ основной способ формирования терапевтического дозового поля в системе «опухоль + ложе опухоли» заключается в выборе эффективного плана ЛТ, который включает в себя выбор оптимальных размеров поля облучения, числа пучков излучения, оптимальные положения их центральных осей или оптимальное положение точки их пересечения, схемы фракционирования дозы (ФД), в выборе суммарной и разовой дозы облучения и схемы реализации плана ЛТ во времени.

Формируемые терапевтические суммарные распределения доз в очаге опухолевого заболевания можно разделить на однородные и неоднородные. Однородные распределения доз характеризуются значением суммарной и разовой дозы в каждом сеансе облучения, а также равными временными интервалами между сеансами облучения, которые не меняются в процессе ЛТ. Неоднородные распределения

дозы характеризуются неоднородным распределением как суммарных доз с равными или неравными разовыми дозами, и неоднородными или однородными интервалами между сеансами облучения. При неравных временных интервалах их обычно относят к динамическим планам облучения.

В настоящее время в ЛТ преобладает стремление к однородным распределениям доз. Мы полагаем, что в основном это вызвано неполнотой наших знаний о закономерностях эффективного процесса разрушения опухолевого образования под действием неоднородного распределения ионизирующего излучения и процесса возникновения и излечения лучевых повреждений здоровых органов и тканей организма, которые попадают в зоны интенсивного лучевого воздействия.

Эффективным (или оптимальным) следует считать такой план облучения, применение которого приводит к излечению опухолевого заболевания без серьезных (необратимых) лучевых осложнений в ложе опухоли и в здоровых органах и тканях организма. Решение этой сложной задачи невозможно без использования математических моделей для изучения и моделирования процессов лучевых повреждений опухолевых и здоровых органов и тканей организма, без использования математических моделей для поиска оптимальных планов ЛТ при помощи современной вычислительной техники.

#### **4.2. ММ СММ-3 для описания зависимости между ВЛО = 1 – Q в ткани, объема облучения V, суммарной и разовой дозой облучения (D, d), образующих план ЛТ**

Созданная нами ММ СММ-3, предназначенная для установления зависимости между планом ЛТ ( $D, d$ ), объемом облученной ткани  $V$ , реализация которого приводит к  $ВЛО = P(D, d, V) = 1 - Q(D, d, V)$ , имеет следующий вид:

$$D(Q_L, d, 1) = \frac{A_1 \gamma_L (1) |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\gamma_L (1) + d(1)} V^{-b}, \quad (4.1)$$

где ( $A_1, \gamma_L, A_2, b$ ) параметры ММ СММ-3;  $\gamma_L$  – радиобиологическая характеристика радиочувствительности облученной ткани в Гр;  $b$  – параметр, который позволяет учитывать объем облученной ткани;  $A_1$  и  $A_2$  – параметры ММ СММ-3.

ММ СММ-3 была создана нами в результате синтеза ММ МРВ и модифицированной ММ LQ (ММ MLQ). Построение ММ СММ-3 описана в третьей главе настоящей работы.

В рассматриваемой главе речь будет идти о тотальном и однородном облучении опухолевой ткани и ложе опухоли. ММ СММ-3 для ложа опухоли имеет следующий вид:

$$D(Q_L, d) = \frac{A_1 \gamma_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\gamma_L + d}. \quad (4.2)$$

Такая же структура ММ СММ-3 будет использована нами для планирования ЛТ очага опухолевого образования (тотальное облучение опухолевой ткани,  $V = 1$ )

$$D(Q_0, d) = \frac{T_1 \gamma_0 |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2}}{\gamma_0 + d}, \quad (4.3)$$

и условия облучения ложа опухоли и опухоли ( $D, d$ ). Планы ЛТ идентичны для опухоли и ложа опухоли.

### **4.3. Моделирование оптимальных планов ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли»**

Традиционно задача планирования ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» рассматривалась как задача задания оптимального значения суммарной опухолевой дозы  $D$  при фиксированном значении разовой опухолевой дозы  $d$ , для фиксированного объема опухоли  $V_0$  и ложа опухоли  $V_L$ . Значения РОД =  $d$  не варьировалось, поскольку отсутствовали апробированные ММ, которые бы позволяли рассчитывать ВИ и ВЛО в зависимости от СОД и РОД и объема облучения  $V$ !

*Мы полагаем, что разработанная нами ММ СММ-3 позволяют с новых позиций подойти к решению задачи поиска оптимальных планов ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли».*

Приведем математическую интерпретацию этой важной задачи. Будем предполагать, что:

- 1) для облучения системы «опухоль + ложе опухоли» используются равномерные схемы облучения, равные значения  $D$  и  $d$ ;
- 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 выбранный интервал времени между сеансами облучения остается неизменным;
- 4) для описания ВИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли в зависимости от условий их облучения используются уже описанные нами ММ СММ-3.

Предполагается, что она с приемлемой точностью описывают ВИ 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, что соответствует их тотальному облучению.

Рассмотрим задачу поиска оптимальных условий облучения системы «опухоль + ложе опухоли». Пусть лучевым терапевтом задано значение  $ВИ = P_0$  в опухоли, которое он считает необходимым для успешного излечения опухолевого заболевания. Задача заключается в том, чтобы 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 при заданном значении  $ВИ = P_0$  в ложе опухоли. Математически задача может быть записана следующим образом:

$$P_L(D, d) \rightarrow \min_{D, d}, \quad (4.4)$$

при условиях

$$P_0(D, d) = P_0^*; \quad (4.5)$$

$$d \in [d_{\min}, d_{\max}]; \quad (4.6)$$

$$D > 0, \quad (4.7)$$

где  $P_0^* = 1 - Q_0^*$  – заданное значение ВИ опухолевого заболевания;  $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$  – заданный интервал допустимых значений разовой дозы  $d$ , оптимальное значение которой нам следует определить.

Для анализа и решения задачи (4.4)–(4.7) воспользуемся ММ СММ-3 (4.2) и (4.3), 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  $ВИ = P_0$  опухолевого заболевания и сведет к минимуму  $ВЛО = P_L$  в ложе опухоли.

**Утверждение 4.1.** При сделанных предположениях оптимальные значения  $(D, d, P_L)$  зависят от радиобиологических показателей  $\gamma = \alpha / \beta$  Гр для опухоли и ложе опухоли  $(\gamma_0, \gamma_L)$ . Покажем, что оптимальное значение РОД  $= d$  для облучения Системы определяется значениями параметров  $\gamma$ , а именно:

1) если  $\gamma_0 < \gamma_L$ , то РОД  $= d_{\max}$ ;

2) если  $\gamma_0 > \gamma_L$ , то РОД  $= d_{\min}$ ;

3) если  $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ , то существует множество значений СОД =  $D$  и РОД =  $d$ , функциональная связь между которыми определяется значениями  $\gamma_0$  и  $P_0^*$ , если задано  $\gamma_0$  и  $P_0^*$ , или  $\gamma_L$  и  $P_L$ , если задано  $\gamma_L$  и  $P_L$ .

**Доказательство.** Разделим доказательство утверждения 4.1 на две части, опишем их в разделе 4.3.1 и 4.3.2).

#### 4.3.1. Радиобиологические параметры $\gamma_0 \neq \gamma_L$

Поскольку вероятность рецидива опухолевого заболевания  $Q_0^* = 1 - P_0^*$ , мы считаем заданной, уравнение (4.3), связывающее суммарную дозу  $D$  и разовую дозу  $d$  в опухоли и, следовательно, в ложе опухоли будет:

$$D = \frac{B}{\gamma_0 + d}, \quad (4.8)$$

где  $B = \gamma_0 T_1 |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2}$  (4.9)

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:

$$\frac{\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\gamma_L + d} = \frac{B}{\gamma_0 + d} \quad (4.10)$$

или  $\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} - B \frac{\gamma_L + d}{\gamma_0 + d} = 0,$  (4.11)

где  $Q_L = \text{ВОЛО}$  – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли. Покажем, что для решения задачи (4.4)–(4.7) достаточно найти производную  $Q'_L$  по  $d$ . Полученная на основе (4.11), она имеет следующий вид:

$$(Q'_L)_d = \frac{B \frac{\gamma_0 - \gamma_L}{(\gamma_0 + d)^2}}{\frac{A_1}{A_2 Q_L} \left[ \gamma_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2 - 1} + 2A_1 |\ln(Q_L)|^{2/A_2 - 1} \right]}. \quad (4.12)$$

Анализ (4.12) показывает, что знак производной  $Q'_L$  зависит только от знака разности величины  $h$ ,

$$h = \gamma_0 - \gamma_L. \quad (4.13)$$

Если  $h < 0$ , тогда во всем интервале изменения значения разовой дозы  $d$ , имеем  $d_{\min} \leq d \leq d_{\max}$ ,  $Q'_L > 0$  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 ВИ =  $P_0$  опухолевого заболевания.

При  $h > 0$ , минимальное значение  $P_L = 1 - Q_L$  будет достигнуто при РОД =  $d_{\min}$ . Таким образом, если  $\gamma_0 \neq \gamma_L$ , то экстремальное значение разовой дозы зависит от знака  $h$  и приводит к минимальному значению  $P_L$  в ложе опухоли.

#### 4.3.2. Радиобиологические параметры $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ , $h = \gamma_0 - \gamma_L = 0$

Пусть необходимо, чтобы вероятность локального излечения опухолевого заболевания была бы ВИ =  $P_0$ . При этом, величина ВЛО =  $P_L$  в ложе опухоли будет функцией от  $P_0$ ,  $P_L(P_0)$ . При  $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ , для (4.2) и (4.3) должно выполняться равенство

$$\begin{aligned} F &= D(\gamma + d) = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2} = \\ &= A_1 \gamma |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}, \end{aligned} \quad (4.14)$$

где параметры ММ СММ-3 ( $T_1$ ,  $T_2$ ) и ( $A_1$ ,  $A_2$ ) считаются известными. Поскольку значение  $P_0 = 1 - Q_0$  нам известно, мы можем рассчитать значение

$$F_0 = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2}, \quad (4.15)$$

которое задает значение ВИ опухолевого заболевания. Величину ВЛО в ложе опухоли, можно найти в результате решения уравнения

$$A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} + A_1 \gamma |\ln(Q_L)|^{1/A_2} - F_0 = 0. \quad (4.16)$$

Из (4.16) получаем:

$$P_L(F_0) = 1 - Q_L(F_0) = 1 - \exp \left\{ - \left[ \frac{-\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 4F_0}}{2A_1} \right] \right\}. \quad (4.17)$$

Из (4.17) следует, что уравнение

$$F_0 = D(\gamma + d) \quad (4.18)$$

описывает множество эквивалентных по  $P_0$  (или по  $P_L(P_0)$ ), планов ЛТ ( $D$ ,  $d$ ), которые удовлетворяют уравнению (4.18) и включают в себя, как стандартный план ЛТ с РОД = 2 Гр

$$D = \frac{F_0}{\gamma + 2} \quad \text{или} \quad D = \frac{F_0}{\gamma + d} \quad (4.19)$$

так и ГипоФ и ГиперФ, фракционированные планы ЛТ со значениями РОД больше или меньше 2 Гр.

Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (4.19) приводят к постоянным значениям критериальных оценок ЛТ для опухоли и ложе опухоли  $P_0$  и  $P_L(P_0)$ . Нетрудно видеть, что (4.19) представляет собой модифицированную ММ MLQ, (ММ MLQ).

Если задано  $P_L$ , то, используя уже описанную выше вычислительную схему, нужно найти  $F_L$  и  $P_0(P_L)$ . Аналог ММ MLQ, предназначенный для описания эквивалентных по значениям критериальных оценок  $P_L$  и  $P_0(P_L)$ , стандартных ГипоФ и ГиперФ фракционированных планов ЛТ будет:

$$F_L = D(\gamma + d). \quad (4.20)$$

ММ MLQ (4.18) описывает множество планов ЛТ  $(D, d)$ , которые при  $d = 2 \text{ Гр}$  соответствуют традиционному (стандартному) плану ЛТ. При  $d > 2 \text{ Гр}$  – ГипоФ планам ЛТ. При  $d < 2 \text{ Гр}$  – ГиперФ планам ЛТ. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (4.20) приводят к следующим постоянным критериальным оценкам: ВЛО =  $P_L$  в ложе опухоли, ВИ =  $P_0(P_L)$  – в опухоли.

Интересно, что настройка ММ MLQ может осуществляться на заданное значение ВИ опухоли или на ВЛО в ложе опухоли. 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  $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$  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  $P_0$  и  $P_L$  достаточно построить график зависимости  $P_L(P_0)$  от  $P_0$  и выбрать удовлетворяющие лучевого терапевта значения ВИ =  $P_0$  и ВЛО =  $P_L$ .

Заметим, что ММ (4.18) и (4.20), как это следует из их построения, могут описывать эквивалентные планы ЛТ: стандартный ГипоФ и ГиперФ, фракционированные планы облучения, которые определяются значениями РОД =  $d$ ! Возможность выбирать ГиперФ планы ЛТ в практической радиологии, эквивалентные стандартному и ГипоФ 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 возможно, что значительную роль начнут играть восстановительные процессы в клетках и процесс их репопуляции.*

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:

- в каких случаях результаты применения стандартных (конвенциональных), планов ЛТ и ГипоФ (или ГиперФ), планов облучения будут эквивалентными по ВИ, если  $\gamma_0$  принимает близкие значения к  $\gamma_L$ ?

- как следует рассчитывать эквивалентные планы ЛТ для заданного значения ВИ в опухоли, или ВЛО в ложе опухоли?

Полагаю, что нам удалось ответить на эти вопросы. Результаты анализа многочисленных клинических исследований (см. [10]) подтверждают наш вывод. Кроме того, разработанные нами ММ могут быть использованы для планирования стандартных методов ЛТ, а также для планирования ГиперФ и ГипоФ фракционированных методов ЛТ.

#### **4.4. 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 в процессе ЛТ 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 [10–12, 18, 26, 83]. 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». Но для того, чтобы реализовать этот метод необходимо от неоднородного распределения дозы в здоровом органе или в здоровой ткани, если оно действительно неоднородно, перейти к редуцированным однородным распределениям как суммарных, так и разовых значений дозы. Среди множества значений рассчитанных редуцированных разовых доз необходимо будет выбрать его эффективное (компромиссное) значение, руководствуясь накопленным опытом, здравым смыслом и экспертными оценками специалистов.

#### 4.5. Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» при $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ , $h = \gamma_0 - \gamma_L = 0$

Мы показали, что в том случае, когда  $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ ,  $h = \gamma_0 - \gamma_L = 0$ , оптимальные планы ЛТ могут соответствовать всем известным методам ЛТ: стандартному методу облучения  $d = 2$  Гр, ГиперФ методу –  $d < 2$  Гр и ГипоФ методу –  $d > 2$  Гр. Последний случай является актуальным, так как большинство клинических исследований в мире, связанных с ЛТ РМЖ были направлены на то, чтобы выяснить, могут ли ГипоФ 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.

Нам удалось ответить на этот вопрос. Он приводится во второй части утверждения 4.1 и гласит, что при  $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$  существует бесконечное множество ГиперФ и ГипоФ планов ЛТ, которые могут быть эквивалентными по заданному значению ВИ, или по заданному значению ВЛО, стандартному плану ЛТ!

Следует отметить, что вопрос о возможности использования ГипоФ методов ЛТ, а также ускоренных ГипоФ методов ЛТ РМЖ, на основе анализа известной клинической информации, можно было бы решить гораздо раньше, если бы, наряду с накоплением клинической информации, осуществлялась бы 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. 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 аргументировано ответить на вопросы, которые давно волнуют лучевых терапевтов, радиобиологов и медицинских физиков, и на решение которых было затрачено много усилий.

В настоящей работе мы показали, что:

- 1) разработанный алгоритм поиска оптимального плана ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли», достаточно прост для реализации в практической ЛТ опухолевых заболеваний;
- 2) доказали, что при  $\gamma_0 > \gamma_L$  оптимальным будет ГиперФ план ЛТ с минимальным допустимым значением разовой дозы, при  $\gamma_0 < \gamma_L$  – оптимальным будет ГипоФ план ЛТ с максимальным допустимым значением разовой дозы;

3) установили, что при  $\gamma_0 = \gamma_L$  существует множество эквивалентных планов ЛТ, настроенных на ВИ опухолевого заболевания, или на ВЛО в ложе опухоли, которые успешно описываются MLQ моделями и, по желанию лучевого терапевта, могут соответствовать стандартному методу облучения с  $d = 2$  Гр, ГиперФ методу облучения с  $d < 2$  Гр, или ГипоФ методу ЛТ с  $d > 2$  Гр [10–12, 18, 26, 83];

4) полученные результаты могут быть успешно использованы для определения оптимальных условий ЛТ различных опухолевых заболеваний.

Хочется надеяться, что полученные нами результаты позволят лучевым терапевтам и медицинским физикам повысить эффективность ЛТ, которая в настоящее время, наряду с хирургией и химиотерапией, остается одним из основных методов лечения онкологических заболеваний.

#### **4.6. Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных неоднородных условий облучения**

Основываясь на уже полученных результатах, становится понятно, что для того, чтобы осуществить планирование ЛТ при помощи однородных и неоднородных дозовых распределений, и, тем самым, сделать значительный шаг вперед в проблеме планирования ЛТ, 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 распределений ВИ в элементарных объемах опухолевой ткани и метод редукиции неоднородных дозовых распределений в элементарных объемах опухолевой ткани (метод расчета ВИр и АД в опухолевых тканях). Необходимо разработать аналогичные методы расчета редуцированных значений ВЛОр и АД в здоровых органах и тканях организма;

3) необходимо доказать, что используемые методы редукиции неоднородных дозовых распределений адекватны реальной действительности, что они верно описывают ВИ опухолевого заболевания, а также ВЛО в ложе опухоли и других здоровых органах, и тканях 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 квалифицированным коллективом лучевых терапевтов, радиобиологов, медицинских физиков и математиков, чтобы апробировать методы решения подобных задач и использовать их в онкорadiологии. Они должны оказаться более эффективными и менее затратными как для пациентов, так и для радиологических клиник.

#### 4.7. Заключение

В отечественной и зарубежной литературе, посвященной ЛТ опухолевых заболеваний неоднородными дозовыми распределениями, речь в основном идет о поиске редуцированных значений дозы, АД. Между тем, наряду с неоднородным распределением дозы, возникает неоднородное распределение ВЛО, (ВОЛО), в элементарных объемах, образующих органы и ткани. Вопрос об определении редуцированных значений ВОЛОр (или ВЛОр) в облученных здоровых органах и тканях, а также редуцированных значений дозы и редуцированных значений ВИ в ВИр опухоли, не поднимался, а ведь он столь же важен и актуален, как и определение редуцированного значения ТД, величин АД в здоровых органах и тканях, а также и в опухолевых тканях.

Кроме того, мы установили, что при однородных распределениях дозы в системе «опухоль + ложе опухоли», значения доз в них равны, но при одинаковом неоднородном распределении доз в опухоли и ложе опухоли значения редуцированных доз будут разными, если разными окажутся параметры  $A_2$ , которые входят, как в ММ МРВ для расчета ВИ опухоли, так и в ММ МРВ для расчета ВЛОр в ложе опухоли. Поэтому можно утверждать, что проблема формирования неоднородных дозовых распределений в системе «опухоль + ложе опухоли» не разработана в должной мере. Можно считать, что эта проблема была всего на всего затронута в вопросах использования свинцовых решетчатых диафрагм для направленного формирования неоднородных терапевтических дозовых полей.

Подробнее с этой проблемой можно ознакомиться в нашей монографии [12] и в других работах, вышедших в ЦЭМИ РАН, правда очень небольшими тиражами. В ней мы показали, что определение значений ВЛОр и ВИр тесно связаны с ММ МРВ и с ММ, которые мы предлагаем для расчета редуцированных значений дозы.

Не следует забывать, что редукция неоднородных дозовых распределений в опухоли и в ложе опухоли приводит к установлению значения АД<sub>0</sub> и редуцированного значения ВИр в опухоли, а также к установлению значения АД<sub>л</sub> и редуцированного значения ВЛОр в ложе опухоли. Заметим, что только ВЛОр и ВИр могут служить главными глобальными критериальными оценками неоднородных дозовых

распределений в опухоли и в ложе опухоли. Именно они позволяют соразмерять тяжесть онкозаболевания с риском вызвать необратимые лучевые повреждения в ложе опухоли и в здоровых органах и тканях организма.

1. В работе [12] мы показали, что все рассмотренные ММ, используемые для расчета ВИр и АД<sub>о</sub> для опухоли, и ВЛОр и АД<sub>л</sub> для ложа опухоли и для здоровых органов и тканей организма, тесно связаны с ММ МРВ. Нам впервые удалось показать, что она играет важную роль при построении различных ММ для редукции неоднородных дозовых распределений. Достаточно указать на то, что параметр  $A_2$ , который входит в ММ МРВ, одновременно является и параметром для ММ, предназначенных для редукции неоднородных дозовых распределений.

2. В работе [12] нами были рассмотрены ряд ММ, предназначенные для редукции неоднородных дозовых распределений. Первая ММ, приведенная в работе [9], была известна достаточно давно и была посвящена редукции неоднородного распределения дозы

$$AD(D, V) = \left[ \sum_{i=1}^K \left( \frac{V_i}{V} \right) D_i^A \right]^{1/A}. \quad (4.20)$$

ММ (4.20) описывает редукцию неоднородного распределения дозы в ткани, которое описывается в виде дифференциальной гистограммы доза – объем, (в виде множества, ДГДО,

$$\text{ДГДО} = \{(D_1, V_1); \dots; (D_K, V_K)\}. \quad (4.21)$$

Предполагается, что в каждом  $i$ -м элементарном объеме ткани,  $i = 1, \dots, K$ , распределение дозы однородно и доза равна  $D_i$ ,  $i = 1, \dots, K$ . В ММ (4.20)  $A$  – параметр ММ, который, как выяснилось, одновременно является параметром ММ МРВ ( $A_2$ ), которая описывает связь ВИ, или ВЛО, с суммарной дозой и объемом облученной ткани при постоянной разовой дозе.

К сожалению, в работе [9] не сообщается, каким образом была получена ММ (4.20). Мы полагаем, что она представляет собой ММ для расчета *геометрического среднего* некоторого множества взвешенных параметров, как это описывается в «Справочнике по математике для инженеров и учащихся ВТУЗОВ», изданного в 1981 г. И.Н. Бронштейном и К.А. Семендяевым [84]. В работе [12] мы показали, что при некоторых предположениях ММ (4.20) может быть выделена из ММ, предназначенной для свертки ВОЛО (или ВЛО = 1 – ВОЛО) в редуцированное значение ВОЛОр (или ВЛОр), когда ВОЛО в каждом элементарном объеме облученной ткани описывается при помощи ММ МРВ [6].

Для того, чтобы изложение материала было последовательным и достаточно цельным, мы, наряду с новым разделами использовали некоторые разделы, которые

вошли в наши предшествующие работы, и которые мы считали важными для моделирования оптимальных планов ЛТ и для понимания различных аспектов ее совершенствования! Так мы сочли необходимым привести главу, посвященную формированию оптимального дозового поля в системе «опухоль + ложе опухоли», имея ввиду возможность использования в будущем разработанных методик для формирования в системе «опухоль + ложе опухоли» оптимальных компромиссных неоднородных дозовых распределений! Мы полагаем, что они будут полезными для тех специалистов, которые постараются вникнуть в перспективы использования неоднородных дозовых распределений для построения эффективных планов ЛТ опухолевых заболеваний!

Для того, чтобы изложение материала было последовательным и цельным мы наряду с новым разделами использовали некоторые разделы, которые вошли в наши предшествующие работы, и которые мы считали важными для моделирования оптимальных методов ЛТ и для понимания различных аспектов ее совершенствования! Так мы сочли необходимым привести главу, посвященную формированию оптимального дозового поля в системе «опухоль + ложе опухоли», имея ввиду возможность использования в будущем разработанные методики для формирования в системе «опухоль + ложе опухоли» оптимальных компромиссных неоднородных дозовых распределений! Мы полагаем, что они будут полезными для тех, кто постарается вникнуть в перспективы использования неоднородных дозовых распределений для построения эффективных планов ЛТ опухолевых заболеваний!

## ГЛАВА 5.

# ММ РЕДУКЦИИ НЕОДНОРОДНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ДОЗЫ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ В АДЕКВАТНЫЕ ДОЗЫ (АД), ИХ ОДНОРОДНОГО ОБЛУЧЕНИЯ, ЭКВИВАЛЕНТНЫХ РЕДУЦИРОВАННЫМ ЗНАЧЕНИЯМ ВЛО В ВЛОР

### 5.1. Введение

Выбор эффективного плана облучения 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, 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 здоровые органы и ткани организма, когда распределения доз в них являются неоднородными. Подобное положение дел затрудняет использование методов математического моделирования и оптимизации для оценки и прогнозирования лучевых осложнений в здоровых структурах организма и для выбора эффективного плана лучевого лечения на множестве альтернативных планов ЛТ. Связано это с тем, что все существующие в настоящее время ММ для формирования эффективных планов ЛТ основаны на предположении, что дозовые поля в органах и тканях однородны и, следовательно, могут быть описаны одним числом, суммарной дозой облучения.

Иначе обстоит дело при неоднородных распределениях дозы. Переход к объемному планированию ЛТ и трудности, связанные с визуальной оценкой и сопоставлением неоднородных объемных дозовых распределений, привело к их описанию в виде дифференциальных или интегральных гистограмм доза–объем (ДГДО и ИГДО) [7, 12].

Растет интерес к созданию ММ, которые позволяют от неоднородных дозовых распределений, заданных в виде ДГДО или ИГДО, переходить к эквивалентным по ВЛО однородным дозовым распределениям, которые могут быть описаны одним числом, адекватной дозой (АД) [12].

Этот момент очень важен в развитии методов планирования ЛТ, так как *в настоящее время все существующие, а также вновь создаваемые ММ предполагают, что дозовые распределения в опухолевой ткани, и в здоровых органах и тканях организма, однородны.*

Необходимо отметить, что большой вклад в развитии нового научного направления в радиационной биофизике, связанного с оценкой лучевых воздействий на животных (и человека) при их неоднородных облучениях, внесли работы И.Б. Кеирим-Маркуса и его учеников [85]. По сути дела, они первыми предложили метод «свертки» неоднородных дозовых распределений в форме ДГДО в эквивалентные однородные дозовые распределения по критерию вероятности кроветворной гибели животных. Для оценки неоднородных дозовых распределений в работе [85] использовалась Равноценная Доза, доза однородного облучения организма, которая приводит к такой же вероятности его гибели, как и рассматриваемое неоднородное распределение дозы. Со временем выяснилось, что термин «равноценная доза» был использован МКРЗ. Поэтому, в результате договоренности с И.Б. Кеирим-Маркусом, мы предложили и стали использовать термин «адекватная доза» (АД).

В настоящей работе основное внимание нами было уделено созданию и анализу ММ, которые позволяют от заданных неоднородных распределений дозы в органах и тканях переходить к эквивалентным по значениям ВИ в опухоли, или ВЛО в нормальных органах и тканях, адекватным дозам (АД) их однородного облучения. Критерием адекватности дозовых распределений служат значения ВИ (вероятности излечения) опухолевых заболеваний, и ВЛО (вероятности лучевых осложнений) в здоровых органах и тканях организма. В настоящей главе будут описаны ММ, при помощи которых можно осуществить редукцию ДГДО и редукцию ИГДО. ММ для редукции неоднородных суммарных дозовых распределений в форме ДГДО и ИГДО были получены в результате ряда предположений и при помощи ММ МРВ, которая позволяет описывать ВЛО (или ВОЛО), как функцию от суммарной дозы и объема облученной ткани [6].

Напомним, что ранее мы предполагали, что выполняются следующие предположения о зависимости ТД уровня ВЛО=Р от объемов облученных органов и тканей при фиксированных разовых дозах, а именно:

$$P(D(V), V) = P(D(1), 1), \quad D(P, 1) = D(P, V)V^b, \quad (5.1)$$

где  $b$  – параметр, зависящий от типа ткани. Из (5.1) следует

$$\frac{D_1(P, V_1)}{D_2(P, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}, \quad (5.2)$$

где  $D_1(P, V_1)$  и  $D_2(P, V_2)$  толерантные дозы уровня  $P$  для объемов  $V_1$  и  $V_2$  облученной ткани. Напомним, что значения доз,  $D_i(P, V_i)$ ,  $i = 1, \dots$ , которые при разных объемах облученной ткани приводят к одному и тому же значению ВЛО =  $P$ , мы предложили называть «толерантными дозами (ТД) уровня  $P$ ». Традиционно принято считать, что уровень толерантности ткани не превышает значения ВЛО =  $P = 0,05$ , или (3–5%). В дальнейшем мы будем предполагать, что равенство (5.2) выполняется при любом значении уровня толерантности  $P$ .

Ранее мы показали, что при однородном облучении органа или ткани организма объема  $V$  дозой  $D$ , ВЛО в ткани, определенного клинически идентифицируемого типа, можно рассчитать при помощи модифицированного распределения Вейбулла (ММ МРВ)

$$P(D, V) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{DV^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] = 1 - \exp\left[-\left(\frac{D(1)}{A_1}\right)^b\right], \quad (5.3)$$

где  $D(1)$  – суммарная доза, приведенная к относительному единичному объему облученной ткани при помощи ММ (5.2);  $A_1, A_2, b$  – параметры ММ МРВ. ВОЛО в ткани, рассчитанное при помощи ММ МРВ, описывается выражением:

$$Q(D, V) = 1 - P(D, V) = \exp\left[-\left(\frac{DV^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] = \exp\left[-\left(\frac{D(1)}{A_1}\right)^{A_2}\right]. \quad (5.4)$$

ММ МРВ позволяет выразить суммарную дозу как функцию от  $Q = 1 - P$  и  $V$ , следующим образом:

$$D(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}, \quad D(Q, V)V^b = D(Q, 1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}. \quad (5.5)$$

Если считать, что суммарные и разовые дозы фиксированы, то ММ (5.2) можно представить следующим образом:

$$\frac{D_1(P, V_1)}{D_2(P, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}, \quad \frac{dr_1(P, V_1)}{dr_2(P, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}, \quad (5.6)$$

$$\frac{r_1(P, V_1)}{r_2(P, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}, \quad (5.7)$$

где  $r_1, r_2$  – число реализованных сеансов облучения. Предполагается, что  $r_1, r_2$  могут быть дробными числами,  $d$  – фиксированная разовая доза. Очевидно, что, если суммарная толерантная доза зависит от объема облученной ткани, то и фиксированная разовая доза также должна зависеть от объема облученной ткани, т.е.  $D(V) = D(1)V^{-b} = rd(V) = rd(1)V^{-b}$  и  $d(V) = d(1)V^{-b}$ .

## 5.2. Описание неоднородного распределения доз в виде дифференциальной гистограммы доза–объем (ДГДО)

Рассмотрим неоднородные распределения суммарных доз в органе или ткани. Пусть  $V_0$  – тотальный объем ткани, а объем облученной ткани  $V \leq V_0$ . Разделим  $V$  на  $m$  равных элементарных объемов  $g$  таким образом, чтобы распределение дозы в  $g$  можно было бы считать «однородным», (точнее, однородным в заданных пределах). Тогда:  $V = mg$ ,  $V_0 = Mg$ , где  $M = V_0 / g$  – число элементарных объемов в объеме  $V_0$  ткани. Пусть значения суммарных доз в ткани лежат в замкнутом интервале  $[D_{\min}, D_{\max}]$ , и этот интервал разбит на  $K$  подинтервалов с шагом  $\Delta D$ . Тогда ДГДО может быть представлено в виде множества

$$\text{ДГДО} = G_D = \{(D_1, V_1), \dots, (D_K, V_K)\}. \quad (5.8)$$

Элементы множества  $V_i$ ,  $i = 1, \dots, K$ , это элементарные объемы, соответствующие значениям дозы, которые лежат в определенном интервале. При построении ДГДО вначале полагаем  $V_i = 0$ ,  $i = 1, \dots, K$ . Для  $i$ -го дозового интервала суммарный объем облучения ткани определяется следующим образом. Значения доз, которые образуют  $i$ -й интервал, будут

$$D_i = D_{\min} + (i-1)\Delta D, \quad D_{i+1} = D_{\min} + i\Delta D, \quad i = 1, \dots, K-1. \quad (5.9)$$

Суммарный объем  $i$ -го дозового интервала определяется в результате перебора значений доз в  $m$  элементарных объемах по следующему правилу:

$$V_i = V_i + g, \quad \text{если } \leq D_t < D_{i+1}, \quad t = 1, \dots, m. \quad (5.10)$$

## 5.3. Описание неоднородного распределения доз в виде интегральной гистограммы доза–объем (ИГДО)

При сделанных в разделе 5.2 предположениях ИГДО, также как и ДГДО, может быть представлено в виде множества  $G_I$

$$\text{ИГДО} = G_I = \{(D_1, V_1), \dots, (D_K, V_K)\}. \quad (5.11)$$

Для ИГДО объемы  $V_i$ ,  $i = 1, \dots, K$  определяются следующим образом:

$$\begin{aligned} D_i &= D_{\min} + (i-1)\Delta D, \quad i = 1, \dots, K; \\ V_i &= V_i + g, \quad \text{если } \leq D_t, \quad t = 1, \dots, m. \end{aligned} \quad (5.12)$$

В результате выполнения операций (5.12) получаем ИГДО в виде множества (5.11). Из построения ИГДО следует справедливость неравенств:

$$D_i < D_{i+1}, \quad V_i > V_{i+1}, \quad i = 1, \dots, K-1. \quad (5.13)$$

Они означают, что любое неоднородное дозовое распределение в виде ИГДО преобразуется в дозовое распределение с убывающими размерами объемов, которые соответствуют возрастающим значениям дозы. Поскольку формы объемов никак не оговариваются, такими объемами могут быть, например изоцентрические шаровые объемы.

Использование ИГДО или ДГДО для редукции неоднородного дозового распределения требует ответа на следующий принципиальный вопрос, *будут ли действительно эквивалентными по ВЛО реальные неоднородные распределения дозы в органах и тканях, представленные в виде ИГДО или ДГДО?*

Этот вопрос пока остается открытым. Зная ДГДО, можно построить ИГДО, и наоборот, зная ИГДО можно получить ДГДО. ДГДО и ИГДО являются упорядоченными характеристиками дозового поля, которые дают некоторое, не детальное, представление о характере неоднородного распределения дозы в органе или ткани. Мы полагаем, что применение ДГДО, а также ИГДО, для описания, анализа, сопоставления и выделения рационального плана облучения для одного и того же пациента на множестве альтернативных планов его облучения требуют серьезного теоретического и, главное, клинического обоснования.

#### **5.4. Свойства неоднородных дозовых распределений, представленных в виде множеств ДГДО и ИГДО**

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 и ИГДО, отличаются от характеристик реального дозового поля.*

Анализ показывает, следующее.

1. Процедура построения ДГДО и ИГДО преобразует неоднородное дозовое поле, частично упорядочивает его, но при этом реальная пространственная структуру дозового поля нивелируется.

2. При описании дозового поля в виде ДГДО и ИГДО исчезает, например, информация о положении экстремумов дозового поля, хотя оно может играть важную роль при оценке дозовых полей (например, как это может иметь место при внутритканевой ЛТ).

3. Элемент множества ДГДО представляет информацию о том, что объем ткани, который получит дозу от  $D_i$  до  $D_{i+1}$ , 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  $V_i > V_{i+1}$  ( $V_i$  полностью содержит в себе объем  $V_{i+1}$ ). При этом  $D_i < D_{i+1}$ ,  $i = 1, \dots, K - 1$ . Поскольку *формы объемов не оговариваются*, ИГДО можно представить, (удобно представить), в виде дозовых полей, которые состоят из вложенных друг в друга изоцентрических шаров, радиусы которых уменьшаются с ростом  $D_i$ ,  $i = 1, \dots, K$ .

5. ДГДО и ИГДО можно взаимно и однозначно преобразовать одну в другую.

6. Процедура обработки реального дозового поля и замена его на ДГДО и ИГДО необратима. Невозможно, используя ДГДО, или ИГДО, восстановить пространственную структуру реального дозового поля.

7. Таким образом, *актуальной проблемой современной клинической радиологии, радиобиологии и радиационной биофизики, является обоснование утверждения о том, что все однородные и неоднородные дозовые поля в одной и той же ткани, имеющие одинаковые ДГДО (или ИГДО), имеют равные, (или близкие), значения ВЛО, т.е. эквивалентны по ВЛО*. Аналогично обстоит дело и тогда, когда речь идет об опухолевой ткани, но для нее эта проблема, по-видимому, может стать еще более значимой.

8. В настоящем разделе мы считали значение разовой дозы неопределенной. Вопрос о ее влиянии на АД будет рассмотрен нами в следующих разделах.

9. Необходимо отметить, что свойства ДГДО и ИГДО могут зависеть от типа рассматриваемых органов и тканей, а также от вида используемого излучения.

### **5.5. Редукция ИГДО в результате последовательного интерполяционного «сжатия» (свертки) ее элементов**

Пусть неоднородное распределение дозы в ткани задано в виде ИГДО

$$\text{ИГДО} = \{(D_1, V_1), \dots, (D_K, V_K)\}. \quad (5.14)$$

Предположим, что в нашем распоряжении имеется ММ, которая удовлетворительно описывает ВЛО в зависимости от суммарной дозы  $D$  однородного облучения ткани объема  $V$ ,  $P(D, V)$ . В этом случае, последовательно определяя интерполяционные значения дозы и объемы между двумя соседними элементами множества ИГДО  $i$  и  $i + 1$

$$(D_i, V_i, P(D_i, V_i)) \text{ и } (D_{i+1}, V_{i+1}, P(D_{i+1}, V_{i+1})), \quad (5.15)$$

где  $P(D_i, V_i)$  – это значение ВЛО, соответствующее  $i$ -й компоненте ИГДО, находим новую редуцированную компоненту ИГДО и, заменяем ею уже две использованные компоненты. Процесс редукции компонент ДГДО продолжается до тех пор, пока у нас не останется одна компонента. Она и будет искомой редуцированной компонентой  $(D_p, V_p, P(D_p, V_p))$ . Этот метод приводится нами в работе [12]. Описанная свертка будет тем эффективнее, чем меньше отстоят друг от друга значения компонент ИГДО. Для повышения точности редукции неоднородных распределений дозы можно вместо линейной интерполяции воспользоваться нелинейной интерполяцией. Ее эффективность можно оценить в результате обработки соответствующей клинической информации.

### **5.6. ММ редукции неоднородного распределения дозы в ткани, предложенная в работе Schultheiss, Orton, Peck**

Рассмотрим работу Schultheiss, Orton, Peck [56], которую можно рассматривать как основу для построения приближенной ММ для редукции неоднородных дозовых распределений в органах и тканях в эквивалентные по ВОЛО (или ВЛО), однородные дозовые распределения.

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

$$Q(D, 1) = Q(D, 1/m)^m. \quad (5.16)$$

Если происходит облучение только  $m_1$  элементарных объемов, то

$$Q(D, m_1/m) = Q(D, 1/m)^{m_1}. \quad (5.17)$$

Полагая  $m_1/m = V_1$ , получаем

$$Q(D, V_1) = [Q(D, 1)^{1/m}]^{m_1} = Q(D, 1)^{V_1}. \quad (5.18)$$

Следует отметить, что приведенные рассуждения относились к случаю, когда варьируется 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

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^K Q(D, V, V_i) = \prod_{i=1}^K Q(D, V)^{V_i} = Q(D, V)^{\sum_{i=1}^K V_i} = Q(D, V). \quad (5.19)$$

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

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^K Q(D_i, V, V_i) \quad (5.20)$$

становится приближенной, так как величины  $Q(D_i, V, V_i)$ ,  $i = 1, \dots, K$ , нельзя рассматривать как независимые величины, и ММ (5.20) будет «работать» тем точнее, чем «меньше» будет неоднородность дозового распределения. Таким образом, ММ (5.20), предназначенная для редукции ДГДО, в общем случае будет приближенной.

### **5.7. Модель Кейрим-Маркуса и др. 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 кроветворной гибели животных при их различных неоднородных облучениях [85]. ММ имела следующий вид:

$$P(D_p) = P_N \int_0^{D_{\max}} P(D) \cdot m(D) dD, \quad (5.21)$$

где  $P(D_p)$  – вероятность гибели животного при его неоднородном облучении дозой  $D$ ;  $D_p$  – равноценная, (или адекватная), доза 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  $D + dD$ ;  $P(D)$  – весовая функция, построенная на экспериментальном материале;  $P_N$  – нормирующий множитель.

Расчеты показали удовлетворительное согласие между экспериментальными и модельными данными. Мы полагаем, что ММ (5.21) может оказаться полезной при оценке неоднородных лучевых воздействий на опухолевые и здоровые органы и ткани организма при планировании лучевой терапии злокачественных опухолей.

### **5.8. ММ для расчета редуцированного значения вероятности отсутствия лучевого осложнения в ткани, ВОЛО, и ММ для расчета редуцированного значения АД в облученной ткани**

В 1986 г. мы предложили рассчитывать ВЛО в ткани объема  $V$ , облученного дозой  $D$ , при помощи модифицированного распределения Вейбула (МРВ) [6]. Разовая доза явно не задавалась и не использовалась в ММ в качестве параметра, так как в большинстве случаев для фракционированной ЛТ использовалась разовая доза 2 Гр. ММ МРВ имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{ВЛО} = P(D, V) &= 1 - \exp \left[ - \left( \frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \\ \text{ВОЛО} = Q(D, V) &= \exp \left[ - \left( \frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \end{aligned} \quad (5.22)$$

где  $D$  – доза облучения в Гр;  $V$  – объем облученной ткани в относительных единицах;  $(b, A_1, A_2)$  – параметры ММ МРВ.

Свойства ММ МРВ были рассмотрены нами в гл. 2. Расчеты показали, что ММ МРВ может с приемлемой точностью рассчитывать ТД при однородном облучении органов и тканей, но с худшей точностью описывает значения ВЛО в здоровых органах и тканях организма. Мы полагаем, что это может быть связано, или с приближенным характером ММ, или с малым объемом обработанной клинической информации.

Следующую важную задачу, которую нам было необходимо рассмотреть, основываясь на ММ МРВ, это была проблема перехода от неоднородного распределения дозы в ткани к эквивалентному по ВЛО (или ВОЛО) однородному распределению дозы в ткани.

*Дело заключалось в том, что все разработанные ММ для расчета ВЛО в органах или тканях (или ВИ опухолевых заболеваний) были предназначены для прогнозирования однородных дозовых распределений в органах и тканях.*

Для того, чтобы корректно использовать эти ММ для планирования ЛТ, необходимо было разработать методы перехода от неоднородных дозовых распределений, с которыми лучевой терапевт реально имеет дело при планировании ЛТ, к эквивалентным по ВЛО (или ВОЛО) однородным распределениям дозы. Необходимо было разработать ММ, которые позволили бы от неоднородного распределения дозы в тканях переходить к эквивалентным по ВЛО их однородным облучениям, т.е. рассчитывать адекватные дозы (АД) однородных редуцированных дозовых распределений и соответствующих им редуцированных значений ВЛО (ВЛОр).

Для описания и анализа этой задачи рассмотрим следующее неоднородное дозовое распределение. Пусть объем  $V$  ткани (в относительных единицах), разделен на  $m$  одинаковых элементарных относительных объемов  $g = V/m$ . Пусть распределение доз в элементарных объемах однородно, отлично друг от друга, и описывается в виде вектора  $D = (D_1, \dots, D_m)$ .

Необходимо разработать ММ для редукции (свертки) этого неоднородного дозового распределения в ткани, определить, чему будет равно соответствующее (эквивалентное) значение ВЛОр (или ВОЛОр) при редуцированном однородном облучении ткани, и чему будет равна адекватная доза (АД) однородного облучения ткани.

Наше внимание привлекла хорошо известная в настоящее время ММ, предназначенная для редукции неоднородных дозовых распределений в АД, приведенная в работе [9]. К сожалению, в ней не указывалось кем, когда и как была получена эта ММ (см. описание этой ММ в лучшем, по словам рекламы, зарубежном учебнике Джойнера и Ван дер Когель «Основы клинической радиобиологии», 2013 г. [9]). Она имеет следующий вид:

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[ (g/V) \sum_{i=1}^m D_i^A \right]^{1/A}, \quad V = mg, \quad D = (D_1, \dots, D_m), \quad (5.23)$$

где  $A$  – параметр ММ, который, как это станет ясно в дальнейшем, совпадает с одним из параметров ММ МРВ. После приведения неоднородного дозового распределения к множеству ДГДО, ММ (5.23) может быть описана следующим образом:

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[ \sum_{i=1}^K \left( \frac{V_i}{V} \right) D_i^A \right]^{1/A}, \quad V = \sum_{i=1}^K V_i, \quad D = (D_1, \dots, D_K). \quad (5.24)$$

В работе [6] 1986 г. мы показали, каким образом можно получить ММ (5.24) при помощи созданной нами модифицированной ММ МРВ. Процедура ее получения была основана на следующих предположениях.

**Предположение 5.1.** ВОЛО в элементарном объеме  $g$  ткани зависит от его относительного объема, суммарной дозы  $D$  его однородного облучения, относительного объема всей облученной ткани  $V$ , частью которого он является, и не зависит от распределения доз в других элементарных объемах.

**Предположение 5.2.** 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 ММ:

$$Q(D_i, V, g) = \exp \left[ -\frac{g}{V} \left( \frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[ -\left( D_i V^b A_1 \right)^{A_2} \right] \right\}^{g/V}, \quad (5.25)$$

где  $g/V$  – относительное значение элементарного объема  $g$ . ММ (5.25) – это модификация ММ МРВ, предназначенная для расчета ВОЛО в элементарном объеме ткани на основе ВОЛО, которое соответствует тотальному облучению ткани при  $V = 1$ . Подчеркнем, что значение ВОЛО в элементарном объеме основано на вычислении ВОЛО при тотальном объеме облучения ткани заданной дозой, и в ее коррекции с учетом размера рассматриваемого элементарного объема ткани.

**Следствие 5.1.** Если сделанные предположения справедливы, то редуцированное значение ВОЛО  $Q(D, V)$  можно получить следующим образом,

$$Q(D, V) = \prod_{T=1}^m Q(D_T, V, g) = \prod_{T=1}^K Q(D_T, V, V_T) = \prod_{T=1}^K Q(D_T, V)^{V_T/V}, \quad (5.26)$$

где  $V_T = \sum_{j=1}^{R_T} g$  – суммарный относительный объем ткани, соответствующий  $R_T$  элементарным относительным объемам  $g$  с одинаковой суммарной дозой  $D_T$ ;  $V = 1$  относительный тотальный объем облученной ткани.

**Утверждение 5.1.** Если предположения 5.1 и 5.2 справедливы 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 описывается в виде  $Q(D_i, V, g)$ ,  $i = 1, \dots, m$ , то значение ВОЛО в ткани объема  $V$  есть среднее геометрическое от распределения ВОЛО в элементарных объемах  $g$ , которые описываются формулой (5.26).

**Доказательство.** Доказательство тривиально. Если предположение 5.1 и Предположение 5.2 справедливы, тогда 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 описать следующим образом:

$$Q(D, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V} = \left[ \prod_{i=1}^m Q(D_i, V) \right]^{g_1}, \quad (5.27)$$

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

**Утверждение 5.2.** Если предположения 5.1 и 5.2 верны, то из ММ (5.27) можно получить ММ (5.23) (или (5.24)).

**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 ткани. ММ (5.26) для неоднородного распределения дозы, которое представлено в форме ДГДО, может быть описана следующим образом:

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m \exp \left[ -\frac{g}{V} \left( \frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[ -\left( \frac{V^b}{A_1} \right)^{A_2} \frac{g}{V} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right] = \exp \left\{ -\left[ D_{\text{АД}}(D, V) \cdot V^b A_1 \right]^{A_2} \right\}, \end{aligned} \quad (5.28)$$

где  $A_2$  – параметр ММ МРВ.

В ММ (5.28) выделена адекватная доза (АД),  $D_{\text{АД}}(D, V)$ , однородного облучения ткани, которая сохраняет структуру ММ МРВ и эквивалентна по ВОЛОр (или по ВЛОр), ее неоднородному облучению в форме ДГДО. ММ, которая описывает адекватную дозу,  $D_{\text{АД}}(D, V)$ , имеет следующий вид:

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[ \frac{g}{V} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}. \quad (5.29)$$

Нетрудно видеть, что в том случае, когда неоднородное дозовое поле описывается в виде ДГДО, получаем:

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[ \sum_{i=1}^K \left( \frac{V_i}{V} \right) D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}. \quad (5.30)$$

Таким образом, в нашем распоряжении оказались две ММ (5.26) и ((5.29) или (5.30)), предназначенные для свертки (редукции) ВОЛО (ММ (5.26)) и редукции неоднородных дозовых распределений в форме ДГДО (ММ (5.30)).

Напомним, что, к сожалению, *реально оценить точность редукции неоднородных распределений дозы при помощи ММ (5.26) и (5.30), можно только при наличии соответствующим образом подготовленной специальной систематизированной клинической информации, которой мы в настоящее время еще не располагаем.*

## 5.9. Свойства ММ (5.26) и ММ (5.30)

Покажем, что ММ (5.26) и (5.30) являются приближенными! Рассмотрим свойства ММ (5.25), которая может быть использована для расчета значения ВОЛО в элементарном объеме с учетом всего облученного объема ткани. Эти свойства могут быть полезными при анализе редуцированных значений суммарных доз, АД или редуцированных значений ВОЛОр. Приведем их описание.

1.  $Q(D, V, g)$  является убывающей функцией от значения объема  $g$ .

2. Если в ММ (5.26) облучаемый объем ткани  $V$  уменьшить до размеров элементарного объема, т.е.  $V = g$ , то из (5.26) получаем значение ВОЛО в элементарном объеме  $g$ , описанное при помощи ММ МРВ:

$$Q(D, g, g) = \exp \left[ - \left( \frac{g}{g} \right) \left( \frac{Dg^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[ - (Dg^b A_1)^{A_2} \right] = Q(D, g). \quad (5.31)$$

3. Если элементарный объем облученной ткани  $g$  увеличить до объема всей облученной ткани  $V$ , то получаем ВОЛО в облучаемом объеме  $V$ , т.е.

$$Q(D, V, V) = \exp \left[ - \left( \frac{V}{V} \right) \left( \frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[ - (DV^b A_1)^{A_2} \right] = Q(D, V), \quad (5.32)$$

также описанное ММ МРВ!

4. Пусть рассматривается два элементарных объема  $V_1 \neq V_2$ , которые облучаются одной и той же дозой  $D$ , и соответствующие значения ВОЛО, с учетом всего облучаемого объема  $V$ , могут быть рассчитаны при помощи ММ (5.26). Пусть

$$\begin{aligned} Q(D, V, V_1) &= \exp \left[ - \left( \frac{V_1}{V} \right) \left( \frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \\ Q(D, V, V_2) &= \exp \left[ - \left( \frac{V_2}{V} \right) \left( \frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right]. \end{aligned} \quad (5.33)$$

Отношение логарифмов (5.33) будет:

$$\frac{\ln [Q(D, V, V_1)]}{\ln [Q(D, V, V_2)]} = \frac{V_1}{V_2}. \quad (5.34)$$

5. При тех же условиях, при равных элементарных объемах  $V_1 = V_2$ , но не равных значениях суммарных доз,  $D_1 \neq D_2$ , получим,

$$\frac{\ln [Q(D_1, V, V_1)]}{\ln [Q(D_2, V, V_2)]} = \left( \frac{D_1}{D_2} \right)^{A_2}. \quad (5.35)$$

**6. Утверждение 5.3.** Если предположения 5.1 и 5.2 верны, то ММ (5.25) является приближенной.

**Доказательство.** Нам надо показать, что ММ (5.25) приближенно описывает ВОЛО в элементарном объеме  $g$ . Для этого нам достаточно рассмотреть при каких условиях значения ВОЛО в элементарном объеме  $g$ , рассчитанное при помощи ММ МРВ и ММ (5.25), будут приводить к одинаковым значениям ВОЛО, т.е. когда будет справедливым равенство,

$$\exp\left[-\left(\frac{D_i g^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] = \left\{ \exp\left[-(D_i V^b A_1)^{A_2}\right] \right\}^{g/V}. \quad (5.36)$$

После необходимых преобразований, получаем:

$$\Psi = b A_2 = 1. \quad (5.37)$$

Таким образом, только при условии (5.37) использование ММ (5.25) будет приводить к точным редуцированным значениям ВОЛО и редуцированным значениям АД.

В работе [7] мы показали, что при условии (5.37) лучевые повреждения элементарных объемов ткани не зависят от распределения дозы в элементарных объемах и объема всей облученной ткани.

7. Если ВОЛО в элементарном объеме зависит от объема всей облученной ткани, ей должно соответствовать неравенство

$$\text{ВЛО}(D, g) < \text{ВЛО}(D, V, g), \quad (5.38)$$

так как чем больше объем облученной ткани, тем больше может быть значение ВЛО (но не меньше, эмпирический факт), тем меньше должно быть значение ВОЛО = 1 – ВЛО, и

$$\text{ВОЛО}(D, g) > \text{ВОЛО}(D, V, g). \quad (5.39)$$

Отсюда следует, что

$$\exp\left[-\left(\frac{Dg^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] > \exp\left[-\left(\frac{g}{V}\right)(DV^b A_1)^{A_2}\right], \quad (5.40)$$

$$\left(\frac{Dg^b}{A_1}\right)^{A_2} > \left(\frac{g}{V}\right)(DV^b A_1)^{A_2}, \quad (5.41)$$

и  $\Psi = b \cdot A_2 > 1. \quad (5.42)$

Таким образом, при  $\Psi = b \cdot A_2 = 1$ , ВЛО (ВОЛО), в элементарных объемах не зависят от объема всей облученной ткани, а при  $\Psi = b \cdot A_2 > 1$  – зависят. Отсюда следует, что для здоровых органов и тканей организма величина  $\Psi > 1$ , а для опухолевых тканей, по-видимому, будет меньше, чем для здорового органа или ткани. Но

это предположение еще требует своего обоснования на основе систематизированного клинического или экспериментального материала.

8. Из (5.28) следует, что при одной и той же дозе облучения элементарных объемов в ткани редуцированное значение ВОЛО<sub>р</sub> будет точно равно значению ВОЛО в ткани. Чем меньше будет неоднородность в распределении дозы, тем ближе будут редуцированные значения параметров облучения ткани, ВОЛО<sub>р</sub> и АД, к их истинным значениям ВОЛО и D.

Но, как мы уже отмечали, реальную точность расчетов можно будет оценить на основе обработки систематизированных клинических и экспериментальных данных по неоднородным облучениям органов и тканей и соответствующих им значений ВЛО, (или ВОЛО).

9. Рассмотрим графики функции (5.26), которые описывают зависимость ВЛО от дозы D в элементарном объеме g органа или ткани с поправкой на весь облучаемый объем V = 1 для головного мозга. Клинические данные для настройки ММ МРВ были взяты из работы Emami et al. (табл. 1.1). Результаты настройки параметров ММ МРВ приводятся в табл. 5.1. Критерий оптимальности – ТД.

**Таблица 5.1**

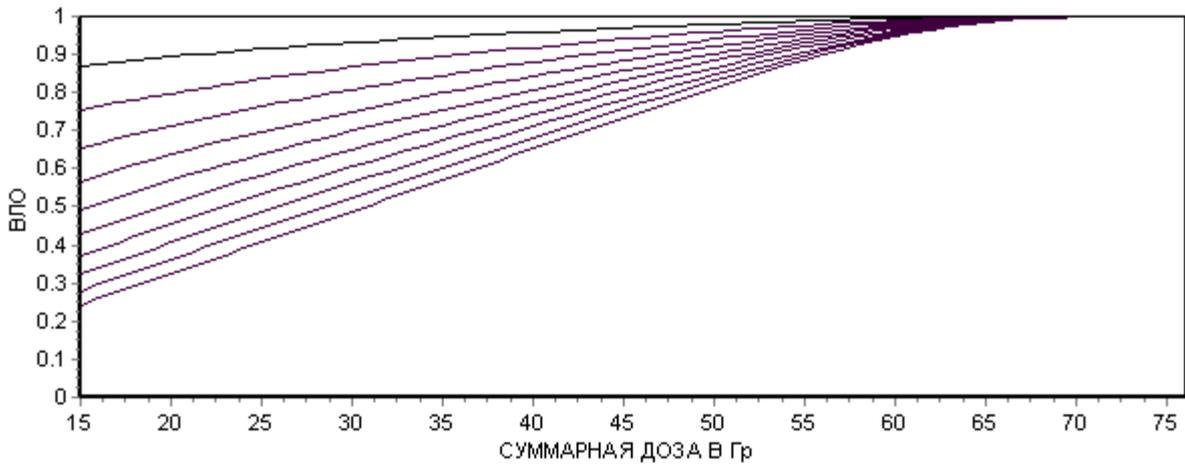
Головной мозг. Параметры модели МРВ, определенные на основе клинических данных Emami et al. (табл.1.1)

$P_{\text{кл}}$	V	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	$\varepsilon\%$	$P_{\text{теор}}$	$\varepsilon\%$	b	$A_1$ Гр	$A_2$
0,05	1/3	60	58,96	-1,74	0,059	18,76	0,233	61,244	10,102
0,05	2/3	50	50,17	0,33	0,048	-3,21			
0,05	1	45	45,64	1,43	0,043	-13,07			
0,50	1/3	75	76,25	1,72	0,442	-11,61			
0,50	2/3	65	64,91	-0,13	0,505	0,93			
0,50	1	60	59,06	-1,56	0,556	11,27			

Критерий оптимальности – ТД. Лучевые осложнения – инфаркт, некроз.

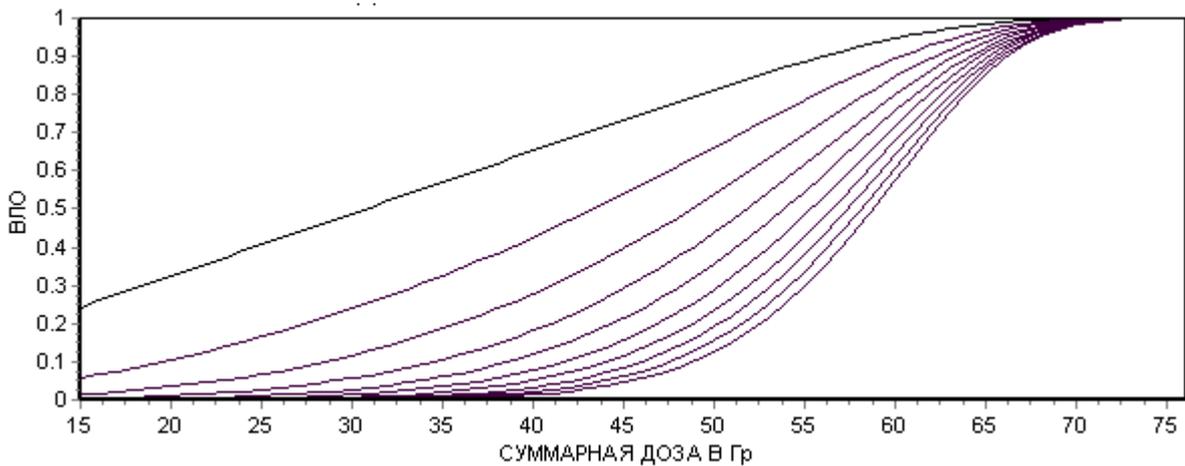
Максимальная разница в описании клинических и теоретических значений суммарных ТД не превышает 2%. Для ВЛО она равна 18,8%. Интересно, что примерно такой же результат мы получим, если оптимизация будет происходить не по значениям ТД, а по значениям ВЛО.

Рассмотрим графики значений ВЛО, построенные при помощи ММ (5.26) в зависимости от суммарной дозы при различных значениях элементарных объемов g. На рис. 5.1 приводятся 10 графиков зависимости ВЛО от дозы для относительных размеров элементарных объемов, которые изменяются от g = 0,01 до 0,1 с шагом 0,01. Верхний график соответствует g = 0,01, нижний график – V<sub>1</sub> = 0,1.



**Рис. 5.1.** Зависимости ВЛО в элементарных объемах головного мозга от суммарных доз  $D$  с учетом всего объема облучения головного мозга  $V = 1$ . Элементарные объемы  $g$  изменяются от 0,01 (верхний график) до 0,1 (нижний график).

На рис. 5.2 приводятся графики зависимостей значений ВЛО от дозы  $D$  в головном мозгу для элементарных объемов  $g$  (ММ (5.26)), относительные размеры которых изменяются от  $g = 0,1$  (верхний график) до 1,0 (нижний график) с шагом 0,1.



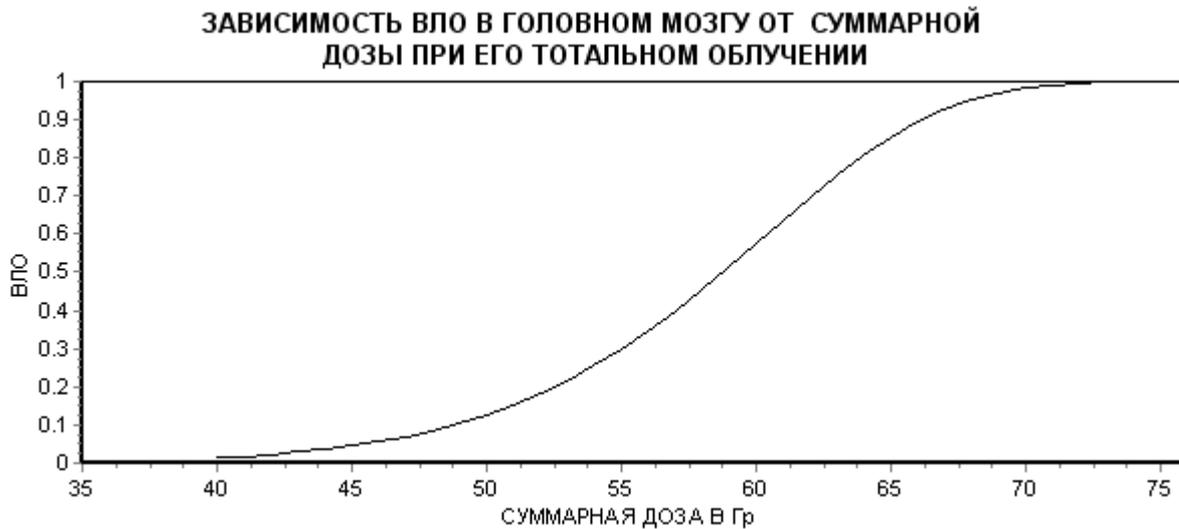
**Рис. 5.2.** Головной мозг. Зависимости ВЛО в элементарных объемах от суммарных доз, рассчитанных при помощи ММ (5.26)

Элементарные объемы  $g$  изменяются от 0,1 до 1,0 с шагом 0,1

При тотальном облучении головного мозга графическая зависимость ВЛО в головном мозгу от дозы представлена на рис. 5.3.

Анализ графиков, приведенных на рис. 5.1 и 5.2, показывает, что все они описывают возрастающие значения ВЛО как функции от дозы. Для малых значений  $g < 0,1$  в интервале  $D \in (15, 65; 75)$  Гр, это выпуклые вверх функции. Для  $g > 0,1$  вы-

пукло-вогнутые. Интересно, что при  $g = 0,1$  график зависимости ВЛО от  $D$  представляет почти прямую линию. Это означает, что при относительном размере элементарного объема, равного 0,1, ВЛО как функцию от суммарной дозы для некоторого интервала изменения дозы можно приближенно описать в виде линейной функции! График зависимости ВЛО от дозы  $D$  при  $V = 1$  приводится на рис. 5.2 (самый нижний график) и на рис. 5.3 приводится отдельно.



**Рис. 5.3.** График зависимости ВЛО в головном мозгу от суммарной дозы при  $V = 1$  при разовой дозе  $d = 2$  Гр.

### 5.10. О точности расчета редуцированного значения ВОЛОр и АД при помощи ММ (5.26) и ММ (5.30)

Для приближенной оценки точности расчета при помощи ММ (5.26) и ММ (5.30), воспользуемся клиническими данными о ТД уровня ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 для объемов облучения 1/3, 2/3 и 1.0 (табл. 1.1 и 1.2), которые мы уже использовали для настройки ММ МРВ, для определения значений ее параметров (см. гл. 2).

*Покажем, что эта информация может быть использована для проверки ММ, которая описывает редукции неоднородных дозовых распределений, но тогда, когда неоднородность дозового поля характеризуют всего два типа планов облучения, для значений ВЛО = 0,05 и для ВЛО = 0,50, (объем клинической информации невелик!).*

Рассмотрим в качестве примера кожу (данные Kehwar et al. (табл. 5.2), и головной мозг (данные Etami et al. (табл. 5.3) и Kehwar et al. (табл. 5.4)). Здесь и далее  $\varepsilon\%$  – отклонения теоретических, модельных значений ТД или ВЛО (ВОЛО), от их клинических значений в %.

**Таблица 5.2**

Кожа. Параметры модели МРВ, определенные  
на основе клинических данных Kehwar et al. (табл. 1.2)

$P$	$V$ от.ед	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	$\varepsilon\%$	$P_{\text{теор}}$	$\varepsilon\%$	$b$	$A_1$ Гр	$A_2$
0,05	1/3	60,84	60,36	-0,79	0,054	7,91	0,109	72,388	9,852
0,05	2/3	55,97	55,97	-0,01	0,050	0,06			
0,05	1.0	53,12	53,55	0,80	0,046	-7,42			
0,50	1/3	77,92	78,62	0,89	0,470	-5,93			
0,50	2/3	73,06	72,90	-0,22	0,508	1,54			
0,50	1.0	70,21	69,74	-0,66	0,523	4,59			

Критерий оптимальности – ТД. Лучевые осложнения на коже, некрозы и изъязвления.

Максимальная разница между клиническими и теоретическими значениями суммарных ТД для кожи не превышает 0,89%. Для ВЛО они не превышает 7,91%!

**Таблица 5.3**

Головной мозг. Параметры модели МРВ, определенные  
на основе клинических данных Emami et al., (табл. 1.1)

$P_{\text{кл}}$	$V$	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	$\varepsilon\%$	$P_{\text{теор}}$	$\varepsilon\%$	$b$	$A_1$ Гр	$A_2$
0,05	1/3	60	58,96	-1,74	0,059	18,76	0,233	61,244	10,102
0,05	2/3	50	50,17	0,33	0,048	-3,21			
0,05	1	45	45,64	1,43	0,043	-13,07			
0,50	1/3	75	76,25	1,72	0,442	-11,61			
0,50	2/3	65	64,91	-0,13	0,505	0,93			
0,50	1	60	59,06	-1,56	0,556	11,27			

Критерий оптимальности – ТД. Лучевые осложнения – инфаркт, некроз.

Для головного мозга, (данные Emami et al., табл. 2.2), максимальная разница в описании клинических и теоретических значений суммарных ТД не превышает 1,74%. Для ВЛО она составляет 18,76%!

**Таблица 5.4**

Головной мозг. Параметры модели МРВ, определенные  
на основе клинических данных Kehwar et al., (табл. 1.2)

$P_{\text{кл}}$	$V$	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	$\varepsilon\%$	$P_{\text{теор}}$	$\varepsilon\%$	$b$	$A_1$ Гр	$A_2$
0,05	1/3	58,56	57,65	-1,58	0,056	12,25	0,166	71,188	7,551
0,05	2/3	51,42	51,38	-0,08	0,050	0,57			
0,05	1	47,25	48,04	1,66	0,044	-11,45			
0,50	1/3	80,00	81,38	1,73	0,456	-8,77			
0,50	2/3	72,86	72,54	-0,44	0,511	2,34			
0,50	1	68,68	67,81	-1,26	0,534	6,72			

Критерий оптимальности – ТД. Лучевые осложнения – инфаркт, некроз.

Для головного мозга (данные Kehwar et al., табл. 5.4), максимальная разница в описании клинических и теоретических значений суммарных ТД не превышает 1,66%. Для ВЛО – она составляет 12,25%!

5.10.1. Использование ММ (5.26) для оценки точности клинической информации о значениях ВОЛО (ВЛО), путем редукции неоднородного распределения ВОЛО

Для кожи и головного мозга (табл. 5.2–5.4), мы имеем информацию всего для двух значений ВЛО, равных 0,05 и 0,50 (%).

*Кожа (Kehwar et al.).* Исходя из структуры клинических данных и используя ММ (5.26), получаем следующую ММ для вычисления редуцированного значения ВОЛОр:

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V, V_i) = \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V)^{V_i/V}. \quad (5.43)$$

Если достаточно доверчиво отнестись к клинической информации, представленной в табл. 5.2 для кожи, и воспользоваться ММ (5.43), то должны выполняться равенства: для ВЛО = 0,05 или ВОЛО = 0,95

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V, V_i) = Q(60; 84; 1; 1/3) \cdot Q(55; 97; 1; 2/3) = \\ &= Q(60, 84; 1)^{1/3} \cdot Q(55, 97; 1)^{2/3} = 0,95^{1/3} \cdot 0,95^{2/3} = 0,95 \end{aligned} \quad (5.44)$$

и для ВЛО = 0,50 (ВОЛО = 0,50) равенство

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V, V_i) = Q(77, 92; 1; 1/3) \cdot Q(73, 06; 1; 2/3) = \\ &= Q(77, 92; 1)^{1/3} \cdot Q(73, 06; 1)^{2/3} = 0,50^{1/3} \cdot 0,50^{2/3} = 0,50. \end{aligned} \quad (5.45)$$

Но, в действительности этого равенства нет, так как мы получаем:

$$Q(D, V) = Q(60, 84; 1)^{1/3} \cdot Q(55, 97; 1)^{2/3} = 0,893 \neq 0,95! \quad (5.46)$$

$$Q(D, V) = Q(77, 92; 1)^{1/3} \cdot Q(73, 06; 1)^{2/3} = 0,242 \neq 0,50! \quad (5.47)$$

Для ВЛО = 0,05 отклонение рассчитанного ВОЛОр от клинического составляет –6,4%. Для ВЛО = 0,50, отклонение составляет –51,6%!

Такая же картина наблюдается для головного мозга (данные Emami et al., табл. 5.3) если использовать клинические данные для ВЛО = 0,05 (ВОЛО = 0,95) и ВЛО = 0,50 (ВОЛО = 0,50), получаем:

$$Q(60; 1)^{1/3} \cdot Q(50; 1)^{2/3} = 0,700 \neq 0,95, \quad (5.48)$$

$$Q(75; 1)^{1/3} \cdot Q(65; 1)^{2/3} = 0,495 \neq 0,50. \quad (5.49)$$

Отклонение составляет: –26,32% и –1,0%. Аналогично обстоит дело и для головного мозга, для данных Kehwar et al., табл. 5.4:

$$Q(58, 56; 1)^{1/3} \cdot Q(51, 42; 1)^{2/3} = 0,875 \neq 0,95! \quad (5.50)$$

$$Q(80; 1)^{1/3} \cdot Q(72, 86; 1)^{2/3} = 0,202 \neq 0,50. \quad (5.51)$$

Отклонение составляет  $-7,9\%$  и  $-59,6\%$ .

Теперь воспользуемся теоретическими данными, полученными в результате настройки ММ МРВ, восстановленными значениями ТД и соответствующими им значениями ВЛО.

1. Для теоретических значений ВЛО = 0,054 и ВЛО = 0,050, объемов 1/3 и 2/3 (см. табл. 5.2), ВОЛОр будет:

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V, V_i) = Q(60,36; 1; 1/3) \times Q(55,97; 1; 2/3) = 0,946^{1/3} \times 0,950^{2/3} = 0,949 \neq 0,954. \quad (5.52)$$

Отклонение полученного редуцированного значения ВОЛО = 0,949 от теоретического значения 0,954 составляет всего  $-0,05\%$ !

2. Для теоретических значений ВЛО = 0,470 и ВЛО = 0,508, объемов 1/3 и 2/3, получим:

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V, V_i) = Q(78,62; 1; 1/3) \cdot Q(72,90; 1; 2/3) = 0,530^{1/3} \cdot 0,492^{2/3} = 0,504 \neq 0,477. \quad (5.53)$$

Отклонение редуцированного значения ВОЛО от теоретического значения составляет  $5,66\%$ .

### 5.10.2. Использование ММ (5.30) для оценки точности клинической информации о значениях ТД путем редукции неоднородного распределения ТД в АД

Клиническая информация для кожи и головного мозга приводит к ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 при относительных объемах (площадах) облучения  $V = 1/3; 2/3; 1,0$  и значениях суммарных ТД (см. табл. 5.2–5.4).

Из табл. 5.2 для кожи следует, что для ВЛО = 0,05 неоднородность дозового поля можно описать в виде: дозы 60,84 Гр для относительной площади  $V = 1/3$ , и дозы 55,97 Гр для относительной площади облучения  $V=2/3$ . Эту информацию запишем в виде ДГДО

$$\text{ДГДО} = \{(60,84; 1/3), (55,97; 2/3)\}. \quad (5.54)$$

Два плана облучения, приведенные в ДГДО, эквивалентны тотальному облучению кожи ( $1/3 + 2/3 = 1$ ). При тотальном облучении кожи, как это следует из табл. 5.2, доза 47,80 Гр должна приводить к ВЛО = 0,05. Редукция неоднородного распределения дозы в форме ДГДО (5.54) при помощи модели (5.30) приводит к следующему значению АД

$$\text{АД} = \left[ (1/3)60,84^{9,852} + (2/3)55,97^{9,852} \right]^{1/9,852} = 58,02 \text{ Гр}. \quad (5.55)$$

Но, из табл. 5.2 следует, что АД должна быть равно  $D_3 = 55,12$  Гр. Отклонение от 58,02 Гр составляет 8,4%. При ВЛО = 0,50 неоднородное дозовое поле в форме множества ДГДО будет:

$$\text{ДГДО} = \{(77,92; 1/3), (73,96; 2/3)\}. \quad (5.56)$$

Редукция неоднородного дозового распределения при помощи ММ (5.30) приводит к АД равной

$$\text{АД} = \left[ (1/3)77,92^{9,852} + (2/3)73,06^{9,852} \right]^{1/9,852} = 75 \text{ Гр}. \quad (5.57)$$

Отклонение от клинической дозы 70,21 Гр, редуцированной дозы (75 Гр), составляет 6,4%.

При определении АД для кожи и головного мозга мы решили использовать всю возможную информацию, в том числе и теоретические значения ТД, которые мы получаем в результате определения параметров ММ МРВ и при их последующем восстановлении при помощи ММ МРВ. Мы исходили из того, что они могут давать более согласованные значения ТД чем клинические. Ниже приводятся ДГДО, выделенные из табл. 5.2 для кожи (Kehwar et al.). Стрелки указывают на значения ВЛО и значения клинических доз, которым должны соответствовать редуцированные значения ТД, соответствующие тотальному облучению органа или ткани:

1. ДГДО =  $\{(60,84; 1/3), (55,97; 2/3)\} \rightarrow 0,05 \rightarrow (53,12; 1)$ ,
2. ДГДО =  $\{(77,92; 1/3), (73,06; 2/3)\} \rightarrow 0,50 \rightarrow (70,21; 1)$ ,
3. ДГДО =  $\{(60,36; 1/3), (55,97; 2/3)\} \rightarrow 0,046 \rightarrow (53,55; 1)$ ,
4. ДГДО =  $\{(78,62; 1/3), (72,90; 2/3)\} \rightarrow 0,523 \rightarrow (69,74; 1)$ .

ДГДО, выделенные из табл. 5.3 для головного мозга имеют следующий вид (Emami et al.):

5. ДГДО =  $\{(60; 1/3), (50; 2/3)\} \rightarrow 0,05 \rightarrow (45; 1)$ ,
6. ДГДО =  $\{(75; 1/3), (65; 2/3)\} \rightarrow 0,50 \rightarrow (60; 1)$ ,
7. ДГДО =  $\{(58,96; 1/3), (50,17; 2/3)\} \rightarrow 0,059 \rightarrow (45,64; 1)$ ,
8. ДГДО =  $\{(76,25; 1/3), (64,91; 2/3)\} \rightarrow 0,556 \rightarrow (59,06; 1)$ .

ДГДО, выделенные из табл. 5.4 для головного мозга (данные Kehwar et al.), будут:

9. ДГДО =  $\{(58,56; 1/3), (51,42; 2/3)\} \rightarrow 0,05 \rightarrow (47,25; 1)$ ,
10. ДГДО =  $\{(80; 1/3), (72,86; 2/3)\} \rightarrow 0,50 \rightarrow (68,68; 1)$ ,
11. ДГДО =  $\{(57,65; 1/3), (51,38; 2/3)\} \rightarrow 0,044 \rightarrow (48,04; 1)$ ,

$$12. \text{ДГДО} = \{(81,38; 1/3), (72,54; 2/3)\} \rightarrow 0,511 \rightarrow (67,81; 1).$$

Результаты расчетов АД для кожи и головного мозга приводятся в табл. 5.5. В ней строки (1–4) относятся к коже (Kehwar et al), строки (5–8) и (9–12) – к головному мозгу (Emami et al. и Kehwar et al). В девятом и десятом столбцах табл. 5.5 приводятся значения АД, полученные в результате обработки ДГДО, и их отклонения (клинических от теоретических значений).

**Таблица 5.5**

Редукция неоднородных дозовых распределений при помощи ММ (5.30):  
для кожи (№ 1, 2 3, 4) (Kehwar et al.), головного мозга (№ 5, 6, 7, 8) (Emami et al.)  
и головного мозга (№ 9, 10 11, 12) (Kehwar et al.).

№	$P$	$V_1$ от.ед.	$D_1$ Гр	$V_2$ от.ед.	$D_2$ Гр	$V_3$ от.ед.	$D_3$ Гр	АД Гр	$\varepsilon$ %
Кожа, Kehwar et al.									
1	0,05	1/3	60,84	2/3	55,97	1,0	53,12	58,02	8,4
2	0,50	1/3	77,92	2/3	73,06	1,0	70,21	75,00	6,4
3	0,046	1/3	60,36	2/3	55,97	1,0	53,55	57,78	7,3
4	0,523	1/3	78,62	2/3	72,90	1,0	69,74	75,26	7,3
Головной мозг, Emami et al.									
5	0,05	1/3	60	2/3	50	1,0	45	55,31	18,6
6	0,50	1/3	75	2/3	65	1,0	60	69,89	14,15
7	0,043	1/3	58,96	2/3	50,17	1,0	45,64	54,64	16,5
8	0,556	1/3	76,25	2/3	64,91	1,0	56,06	70,68	20,7
Головной мозг, Kehwar et al.									
9	0,05	1/3	58,56	2/3	51,42	1,0	47,25	54,52	13,3
10	0,50	1/3	80,0	2/3	72,86	1,0	68,68	75,75	9,3
11	0,044	1/3	57,65	2/3	51,38	1,0	48,04	54,03	11,1
12	0,534	1/3	81,38	2/3	72,54	1,0	67,81	76,27	11,1

Расчеты велись для ВЛО =  $P = 0,05$  и  $0,50$ . №№ 1, 2, 5, 6 и 9, 10 соответствуют клиническим значениям ТД, №№ 3, 4, 7, 8 и 11, 12 – теоретическим (модельным) значениям ТД.

Анализ полученных результатов по облучению кожи, приведенные в первых четырех строках табл. 5.5, свидетельствует о том, что ошибка в расчете АД для кожи не превышает 8,4%. Хуже обстоит дело с обработкой клинических и теоретических данных для головного мозга (Emami et al.). Здесь максимальная ошибка в расчете АД не превышает 20,7%. Для данных Kehwar et al. отклонение значений АД не превышает 13,3%. Не исключено, что это вызвано тем, что данные Kehwar et al., как на это указывают авторы работы, являются уточненными и поэтому их точность может отличаться в лучшую сторону от данных Emami et al.

Анализ табл. 5.5 показывает, что все отклонения  $\varepsilon\%$  одного знака. Можно предположить, что это происходит потому, что в экстремальной задаче, связанной с определением параметров модели МРВ, не все ограничения были учтены. Можно предположить, например, что параметр  $b$  в модели МРВ должен удовлетворять некоторым дополнительным ограничениям. Последующий анализ показал, что это

предположение не лишено основания. Но, этот вопрос мы постараемся рассмотреть в наших последующих работах.

Приведенная проверка ММ для редукции ДГДО показала, что все обстоит, более или менее, благополучно, но, необходимая, настоящая и «жесткая» проверка ММ, может быть проведена только на основе специально подготовленной клинической информации. Хочется надеяться, что клиницисты не заставят себя ждать. Уж очень такая информация необходима для проверки существующих ММ и создания новых ММ для редукции неоднородных дозовых распределений.

Мы установили (гл. 2), что ММ МРВ достаточно хорошо описывает ТД и хуже описывает значения ВЛО. Поэтому, следует ожидать, что ММ (5.30) будет точнее описывать редуцированные значения ТД, чем ММ (5.26) редуцированные значения ВОЛОр.

Возможный выход из этого положения заключается в том, что медицинскому физику вначале следует рассчитывать АД, а потом использовать их для расчета ВОЛОр (или ВЛОр).

### 5.11. Приближенный расчет АД для неоднородных распределений дозы при помощи ММ (5.30)

Предположим, что ММ (5.30) удовлетворительно описывает редуцированное однородное дозовое поле в ткани, эквивалентное по ВЛО ее неоднородному облучению. Мы покажем, что АД является возрастающей функцией от параметра  $A_2$ , (см. разд. 5.12.7). Отсюда следует, что чем больше параметр  $A_2$ , тем ближе значение АД будет к максимальной дозе в облучаемом объеме ткани. Это естественно! Для того, чтобы исследовать зависимость АД от ДГДО рассмотрим наиболее простой случай неоднородного дозового распределения. Пусть относительный объем облучаемой ткани разделен на две части,  $V_1 \leq 1$  и  $V_2 \leq 1$ , но  $V_1 + V_2 = 1$ , и облучается дозами  $D_1$  и  $D_2$ . Относительный объем первой половины облученной ткани  $V_1$  изменяется от 0,1 до 0,9 с шагом 0,1. Соответственно, объем второй половины  $V_2$  изменяется от 0,9 до 0,1. ДГДО облученной ткани содержит всего два члена,

$$\text{ДГДО} = \{(V_1, D_1), (V_2, D_2)\}. \quad (5.61)$$

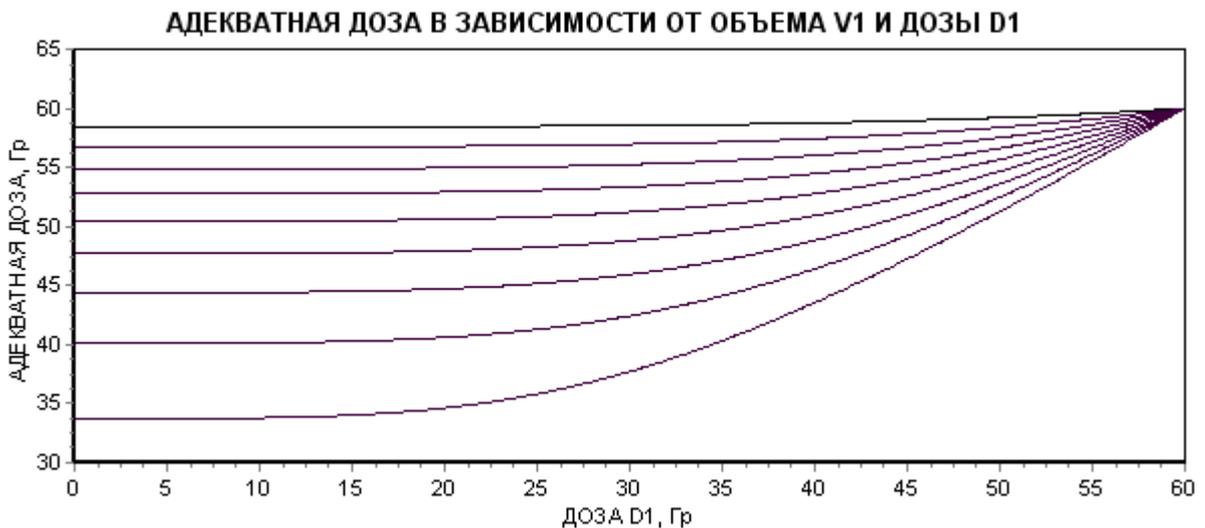
АД рассчитываем при помощи ММ (5.30)

$$D_{\text{АД}} = (V_1 D_1^{A_2} + V_2 D_2^{A_2})^{1/A_2}. \quad (5.62)$$

Для того, чтобы исследовать зависимость АД от ДГДО, будем считать, что  $D_2$  принимает максимальное значение, а  $D_1$  изменяется от 1 до  $D_2$ . Тогда, для малых значений  $D_1 \ll D_2$ , приближенно будем иметь:

$$D_{\text{АД}} = \left( V_1 D_1^{A_2} + V_2 D_2^{A_2} \right)^{1/A_2} = D_2 \left( V_1 \left( \frac{D_1}{D_2} \right)^{A_2} + V_2 \right)^{1/A_2} D_2 V_2^{1/A_2}. \quad (5.63)$$

Накопленный опыт определения параметров ММ МРВ для здоровых тканей [5–7] свидетельствует о том, что, приближенно, параметр  $A_2$  лежит в интервале  $A_2 \in (4; 18)$ . Мы рассмотрим три значения параметра  $A_2$ : 4, 11 и 18. Максимальное значение дозы в ткани положим равным  $D_{\text{max}} = 60$  Гр (значение  $D_2$ ). На рис. 5.4, 5.5 и 5.6 приводятся графики зависимости АД от  $D_1$  для фиксированных относительных объемов облученной ткани  $V_2$ , которые изменяются от 0,1 (верхний график) до 0,9, (нижний график) с шагом 0,1. Параметр  $A_2$  принимает значения:  $A_2 = 4$  (рис. 5.4);  $A_2 = 11$  (рис. 5.5);  $A_2 = 18$  (рис. 5.6). Наиболее близкому к оси абсцисс графику соответствует  $V_2 = 0,1$ . Для каждого последующего графика  $V_2$  возрастает на 0,1.



**Рис. 5.4.** АД в зависимости от объема  $V_1$  и дозы  $D_1$  при  $A_2 = 4$



Рис. 5.5. АД в зависимости от объема  $V_1$  и дозы  $D_1$  при  $A_2 = 11$

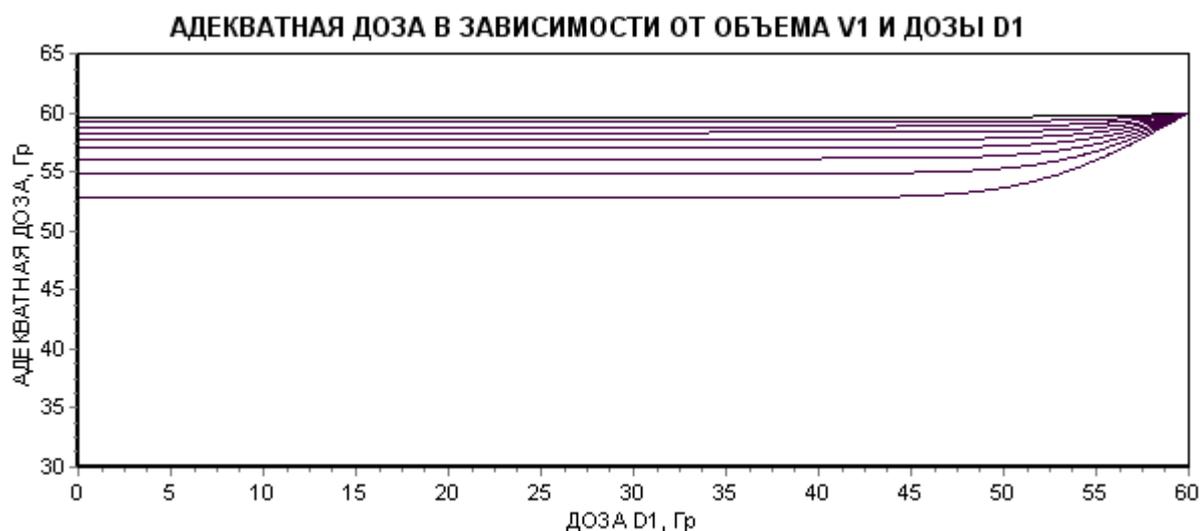


Рис. 5.6. АД в зависимости от объема  $V_1$  и дозы  $D_1$  при  $A_2 = 18$

Анализ приведенных графиков показывает, что:

- 1) для неоднородного дозового поля в ткани  $D_{АД} \leq D_{\max}$  ;
- 2)  $D_{АД}$  является возрастающей функцией от  $D_1$  ;
- 3) для малых значений  $D_1$  графики  $D_{АД}$  для различных значений  $V_1$  параллельны и их ординаты полностью определяются выражением (5.63), т.е. значениями  $D_2$  и  $V_2$  ;
- 4) с ростом  $D_1$  значение  $D_{АД}$  возрастает и приближается к  $D_2$  ;
- 5) при всевозможных значениях параметра  $V_1$  значение АД лежит в интервале  $АД \in [АД_{\min}, АД_{\max}]$ , где  $АД_{\min} = D_2 V_2^{1/A_2}$ ,  $АД_{\max} = D_2$  ;

б) чем больше значение  $A_2$ , тем меньше интервал  $[AD_{\min}, AD_{\max}]$ , в котором лежит значение АД, тем ближе значение АД к максимальной дозе в объеме  $V$  к  $D_2$ .

В табл. 5.6 приводятся значения нижней границы интервала, в котором лежит АД и ее отклонение в процентах от верхней границы дозы в ткани (60 Гр).

$$\varepsilon\% = 100\% \left( D_{AD} / D_2 \right) = 100\% \times V_2^{1/A_2}. \quad (5.64)$$

**Таблица 5.6**

*Нижняя граница АД в зависимости от значения относительного объема  $V_2$  и значения параметра  $A_2$ .*

$V_2$ от.ед.	$A_2$					
	5	$\varepsilon\%$	10	$\varepsilon\%$	15	$\varepsilon\%$
0,1	37,86	36,90	47,66	20,57	51,46	14,23
0,2	43,49	27,52	51,08	14,87	53,89	10,18
0,3	47,16	21,40	53,19	11,35	55,37	7,72
0,4	49,95	16,75	54,75	8,75	56,44	5,93
0,5	52,23	12,95	55,98	6,70	57,29	4,52
0,6	54,17	9,72	57,01	4,98	57,99	3,35
0,7	55,87	6,88	57,90	3,50	58,59	2,35
0,8	57,38	4,37	58,67	2,22	59,11	1,43
0,9	58,75	2,08	59,37	1,05	59,58	0,70

Максимальное значение дозы –  $D_2 = 60$  Гр.  $\varepsilon\%$  – отклонение АД от  $D_2$ .

При неоднородном распределении дозы отклонение АД в ткани от максимальной дозы, в %, зависит от относительного объема ткани, соответствующего максимальному значению дозы. Анализ табл. 5.6 подтверждает выводы, которые были сделаны в результате анализа графиков изменения АД, приведенных на рис. 5.4. Из анализа табл. 5.6 и графиков, приведенных на рис. 5.4–5.6 видно, что *чем больше значение  $A_2$ , тем ближе значение АД к максимальной дозе в ткани и тем меньше дозовый интервал, в котором лежат значения АД.*

В рассмотренных примерах ДГДО состояло из двух членов. Максимум дозового поля находился в объеме  $V_2$ . Тот же результат мы получим, если в рассматриваемом объеме область максимума дозы будет разделена на множество из  $k$  малых объемов,  $V_{2,1}, V_{2,2}, \dots, V_{2,k}$ , в которых дозовое поле однородно и равно  $D_2$ , так как

$$D_{AD} = \left( V_1 D_1^{A_2} + \sum_{i=1}^k V_{2,i} D_2^{A_2} \right)^{1/A_2} = \left( V_1 D_1^{A_2} + D_2^{A_2} \sum_{i=1}^k V_{2,i} \right)^{1/A_2} = \left( V_1 D_1^{A_2} + V_2 D_2^{A_2} \right)^{1/A_2}. \quad (5.65)$$

ММ для расчета АД «нечувствительна» к тому, является объем  $V_2$  однородной областью максимума дозы (как в рассматриваемом примере) или малые области

равных максимумов дозы рассеяны по всему облучаемому объему, но в сумме составляют  $V_2$ . Так ли это в действительности? Ответ на этот вопрос дадут дальнейшие изыскания.

Приближенная оценка АД в ткани при ее неоднородном облучении может быть осуществлена следующим образом (предполагается, что параметр  $A_2$  нам известен):

1) необходимо определить относительный объем облученной ткани  $V_{\max}$ , который соответствует максимальной (преобладающей) дозе  $D_{\max}$  в ткани;

2) рассчитать величину нижней границы  $AD_{\min} = D_{\max} V_{\max}^{1/A_2}$ ;

3) АД в ткани будет лежать в интервале  $(AD_{\min}, D_{\max})$ .

Аналогичным образом можно оценить АД в опухолевой ткани при ее неоднородном облучении, если описанный формализм может быть применен к опухолевым тканям. По-видимому, это возможно. В работе [86] мы показали, что использование АД для расчета вероятности локального излечения опухолевого заболевания в внутритканевой ЛТ находится в удовлетворительном согласии с клиническими результатами.

## **5.12. О проблеме формирования однородных и неоднородных оптимальных дозовых распределений для лучевой терапии злокачественных опухолей**

Рассмотрим Утверждения, которые характеризуют свойства ММ редукции неоднородных дозовых распределений (5.30) в эквивалентные по ВЛО АД однородного облучения органов и тканей.

### *5.12.1. Адекватные и средние дозы в облученных органах и тканях организма*

Следующее утверждение характеризует связь между средней дозой и АД, а также АД и ВЛО в органах и тканях организма.

**Утверждение 5.4.** Для фиксированной интегральной дозы в объеме облученной ткани и средней дозы, равной интегральной дозе, деленной на облучаемый объем ткани, наименьшее значение ВЛО в ткани соответствует ее однородному облучению средней дозой  $D_{\text{cp}}$  и  $AD = D_{\text{cp}}$ . Любое неоднородное распределение дозы в ткани при фиксированной интегральной дозе приводит к тому, что  $AD > D_{\text{cp}}$ .

**Доказательство.** Пусть объем неоднородно облученной ткани  $V$  разбит на  $m$  равных элементарных объемов,  $g = V / m$  и  $A_2 > 2$ . Распределение доз в элементарных объемах неоднородно и описывается вектором  $D = (D_1, \dots, D_m)$ . Необходимо показать, что

$$AD = \left[ \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i = D_{\text{cp}} \quad (5.66)$$

или 
$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \left( \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i \right)^{A_2} \quad (5.67)$$

Обозначим  $f_i(D_i) = D_i^{A_2}$ . Эта функция выпуклая, т.к. ее вторая производная

$$\frac{\partial^2 f_i(D_i)}{\partial D_i^2} = A_2(A_2 - 1)D_i^{A_2-2} > 0, \quad (5.68)$$

так как мы предполагаем, что  $A_2 > 2$  (эмпирический факт). Сумма выпуклых функций есть выпуклая функция. Отсюда следует справедливость неравенства (5.66).

*Утверждение доказано.*

Рассмотрим выводы, которые можно сделать из доказанного утверждения 5.4 для здоровых и опухолевых тканей.

### 5.12.2. Здоровые ткани организма

Из утверждения 5.4 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 дозовым распределениям (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 ВЛО и АД, (результат редукции, свертка ДГДО), использование АД для расчета ВЛО в органах и тканях при их неоднородном облучении, открывает интересные возможности для изучения этой важной проблемы в лучевой терапии, радиобиологии и в радиационной биофизике.*

### 5.12.3. Опухолевые ткани

Опыт планирования ЛТ показал, что ММ МРВ может быть успешно использована для описания вероятностей излечения, (ВИ), опухолевых заболеваний. Об этом свидетельствуют графики зависимости ВИ от дозы, построенные в результате обработки клинической информации [6, 7]. Они имеют логистический вид. ММ МРВ можно использовать для расчета зависимости ВИ опухолевого заболевания от объема опухолевой ткани и дозы облучения. Представляют интерес теоретические выводы, которые можно сделать из утверждения 5.4 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 [87], однородность дозового поля необходимо поддерживать в определенных пределах  $[-5\%, +7\%]$ . Заметим, что в настоящее время существует контактная ЛТ, которая характеризуется чрезвычайно неоднородным дозовым распределением в опухоли и является одним из наиболее эффективных методов ЛТ [5]. 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, т.к. оно будет приводить к большей величине адекватной дозы (АД) и, следовательно к большему значению ВИ 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. Редукции неоднородных суммарных и разовых доз мы постараемся рассмотреть в наших последующих работах.

5.12.4. Оценка меры связанности клеток в ткани (радиобиологическая оценка тканевой системы клеток)

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

**Утверждение 5.5.** Пусть облучаемый объем ткани разделен на  $m$  элементарных объемов и распределение дозы в элементарных объемах однородны и равны  $D_i, i = 1, \dots, m$ . Пусть ВОЛО в облучаемом элементарном объеме может быть описано при помощи ММ (5.26). Тогда, если параметры  $A_2$  и  $b$  ММ МРВ для рассматриваемой ткани связаны в виде

$$\Psi = A_2 b = 1, \quad (5.69)$$

(или  $b = 1/A_2$ , или  $A_2 = 1/b$ ), то ВЛО в элементарном объеме ткани зависит от его объема, дозы, и не зависит от распределения доз в других элементарных объемах 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 и от распределения доз в других элементарных объемах. Действительно, из ММ (5.26) и (5.28) следует, что

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V} = \prod_{i=1}^m \exp \left[ - \left( \frac{D_i V_i^d}{A_1} \right)^{g/V} \right]. \quad (5.70)$$

При  $\Psi = A_2 b = 1$  будет справедливо следующее соотношение,

$$\frac{g}{V} = \left( \frac{g^b}{V^b} \right)^{A_2}. \quad (5.71)$$

Используя (5.71), в ММ (5.70), получаем:

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \exp \left[ - \left( \frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m \left( \frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[ - \sum_{i=1}^m \left( \frac{g^b D_i V^b}{V^b A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[ - \sum_{i=1}^m \left( \frac{g^b D_i}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= q(D_1, g) \cdot q(D_2, g) \cdot \dots \cdot q(D_m, g) = \prod_{i=1}^m q(D_i, g), \end{aligned} \quad (5.72)$$

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

5.12.5. Клинические данные о лучевых реакциях органов и тканей в результате их облучения и характеристика тканевой организации клеток

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

**Утверждение 5.6.** 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

$$\Psi = bA_2 > 1, \quad (5.73)$$

т.е. мы имеем дело с тканевой организацией клеток.

**Доказательство.** Перепишем ММ (5.70) следующим образом,

$$\begin{aligned} Q(D_i, V, g) &= \exp \left[ - \left( \frac{g}{V} \right) \left( \frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[ - \left( \frac{D_i g^{1/A_2} V^b}{A_1 V^{1/A_2}} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[ - \left( \frac{D_i \Delta V_{ef}^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \end{aligned} \quad (5.74)$$

где 
$$\Delta V_{ef} = g \left( \frac{V}{g} \right)^{1-1/(bA_2)} - \quad (5.75)$$

эффективный элементарный объем ткани, когда облучается объем  $V$  ткани и  $V \gg g$ .  
Случай, когда  $\Psi = 1$ , уже был нами рассмотрен. В выражении (5.75) он приводит к равенству,  $\Delta V_{ef} = g$ . Влияние всего облучаемого объема на ВОЛО в элементарном объеме, как это следует из ММ (5.26), 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  $\Delta V_{ef}$ , так как только  $\Delta V_{ef}$  в (5.75) связано с объемом облученной ткани  $V$ . Нетрудно видеть, что  $\Delta V_{ef} > g$  в том случае, когда  $bA_2 > 1$ . Действительно, в этом случае  $1 - 1/bA_2 \geq 0$  и, так как  $V > \Delta V_{ef}$ ,  $\Delta V_{ef} > g$ . *Утверждение доказано.*

Было бы очень интересно, если бы утверждение 5.4 было бы проверено радиологами, радиобиологами и биофизиками.

5.12.6. График функции  $P(D, V)$  и мера связанности клеток  $\Psi = bA_2$  в тканевую систему

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

**Утверждение 5.7.** Для любого фиксированного значения параметра  $b$ ,  $0 \leq b \leq 1$  с ростом  $\Psi = bA_2$ , график функции  $P(D, V)$  от  $D$  до точки перегиба функции будет становиться более пологим (чем больше  $A_2$ , тем график функции будет становиться более пологим) и точка перегиба функции будет смещаться в сторону больших доз.

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

$$F = \left( \frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} < 1. \quad (5.76)$$

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

**Следствие 5.2.** 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, а просто множество клеток, то  $\Psi = |b|A_2 \approx 1$ . Для здоровых органов и тканей  $\Psi = bA_2 > 1$ . В известной степени значение параметра  $\Psi = bA_2$  можно рассматривать как меру «структурной организованности», связанности, клеток в тканевую систему!

5.12.7. Зависимость ВОЛО и АД в органе или ткани от параметра  $A_2$

Докажем утверждение, характеризующее зависимость ВОЛО (ВЛО) от параметра ММ МРВ  $A_2$ .

**Утверждение 5.8.** В ММ МРВ ВОЛО в ткани есть возрастающая функция от параметра  $A_2$ .

**Доказательство.** Это утверждение мы докажем, основываясь на теории надежности систем [37]. В соответствии с этой теорией интенсивность отказов системы,  $r(D)$ , в которой вероятность отсутствия лучевого осложнения в ткани описывается ММ МРВ,

$$\text{ВОЛО} = Q(D) = \exp \left[ - \left( \frac{D}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (5.77)$$

будет

$$r(D) = \frac{d}{dD} \left[ -\ln(Q(D)) \right] = \frac{A_2}{A_1} \left( \frac{D}{A_1} \right)^{A_2-1}. \quad (5.78)$$

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

В действительности, как показали практические расчеты, 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  $[D, D + dD]$  [37]. Докажем теперь, что АД есть возрастающая функция от  $A_2$ .

**Утверждение 5.9.** Значение АД, рассчитанное при помощи ММ (5.30)

$$\text{АД}(D, V) = \left[ \left( \frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[ \left( \frac{1}{m} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}, \quad (5.79)$$

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 (5.79) следующим образом

$$m(\text{АД})^{A_2} = \sum_{i=1}^m D_i^{A_2}. \quad (5.80)$$

Производная АД по  $A_2$  будет величиной положительной и равной

$$\text{АД}'_{A_2} = \frac{\sum_{i=1}^m D_i^{A_2}}{m(\text{АД})^{A_2} \ln(\text{АД})}, \quad (5.81)$$

так как все величины, входящие в (5.81) – положительны. *Утверждение доказано.*

Рассмотренные свойства ММ (5.30) могут оказаться полезными при анализе результатов лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани организма.

**Следствие 5.3.** Рассмотрим систему «опухоль + ложе опухоли» и ее облучение однородным и неоднородным дозовым полем.

1. *Однородное облучения системы.* В этом случае опухоль и ложе опухоли облучаются одной и той же дозой. Значения ВИ 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 оказаться различными. Если значение параметра  $A_2$  для нормальной ткани больше значения этого параметра для опухолевой ткани, тогда значение АД для нормальной ткани будет больше этого значения для опухолевой ткани и наоборот.

Интересно, не связана ли эффективность облучения запущенных опухолевых заболеваний через решетчатые диафрагмы неоднородными дозовыми полями [82], потому, что для них параметр  $A_2$  был больше, чем для окружающих нормальных тканей? Причем, для здоровых органов и тканей он может быть известен из опыта их облучения при ЛТ, а для опухолевых образований он может зависеть от степени их запущенности. Для них возникает проблема разработки метода его определения, который лучевым терапевтам, радиобиологам и медицинским физикам еще предстоит разработать! стереотип

### 5.13. Заключение

Успех ЛТ опухолевого заболевания в значительной степени определяется выбором суммарной и разовой дозы облучения системы, которую образуют очаг опухолевого заболевания и здоровый орган или здоровая ткань организма, образующее ложе опухоли, а также распределением дозы во всем облучаемом организме. В большинстве случаев лучевая нагрузка на опухолевую ткань оказывается такой же, как и на здоровую ткань, которая образует ложе опухоли. Поиск оптимальных условий облучения системы «опухоль + ложе опухоли» является одной из основных проблем планирования ЛТ опухолевых заболеваний. Традиционное решение этой важной задачи в большой степени базировалось на клиническом опыте лучевых терапевтов и носило эмпирический характер.

Мы показали, что, базируясь на клиническом опыте лучевых терапевтов можно создавать различные ММ, которые позволят формировать оптимальные планы ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» и системы «опухоль + здоровые органы или ткани организма». В работе [12] мы показали, что интересные возможности открываются при планировании ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» неоднородными дозовыми полями. Дело в том, что при однородном дозовом распределении в опухоли и в ложе опухоли значения доз в них будут одинаковыми, но при одном и том же неоднородном распределении доз в опухоли, в ложе опухоли и в нормальных

*органах и тканях, редуцированные неоднородные распределения дозы, эквивалентные по ВИ и ВЛО однородным облучениям опухоли и ложа опухоли могут оказаться разными и это зависит от значений параметра  $A_2$ . Если параметры  $A_2$  для опухолевой ткани и ложа опухоли будут отличными друг от друга, то редуцированные и эквивалентные по ВИр и ВЛОр значения доз однородного облучения двух тканей окажутся разными.*

Уж не в этом ли заключается успех использования для ЛТ неоднородного распределения дозы, которое образуется облучением опухолей через решетчатые диафрагмы, которыми, в относительно недавнем прошлом, занимался Алиев [82] и другие лучевые терапевты как за рубежом, так и в России?

В заключение этой главы считаю необходимым отметить тот вклад, который внес в проблему использования неоднородного дозового распределения для ЛТ опухолевых заболеваний Б.М. Алиев и его коллеги в СССР [88, 93–95]. Алиев писал: «Нам кажется, что пришло время пересмотреть существующие представления относительно характера распределения доз в месте расположения злокачественных новообразований и на этой основе разработать рациональные подходы к их лечению». Далее он отмечал, «что сформулированное положение о необходимости равномерного облучения злокачественных новообразований независимо от клинической стадии развития опухолевого процесса, *без достаточного радиобиологического обоснования, укоренилось в клинической практике и до настоящего времени применяется для сравнительной оценки различных программ и методов лучевой терапии*». Он отмечал, что «неравномерное облучение опухолей открывает широкие перспективы для дальнейших физико-дозиметрических, радиобиологических и клинических исследований. Применение неравномерного облучения опухолей в сочетании с другими методами позволит разработать более рациональные схемы комплексного лечения злокачественных новообразований и на этой основе существенно улучшить эффективность лечения онкологических больных».

Мы полагаем, что в настоящее время стремление к повышению эффективности ЛТ опухолевых заболеваний, делают актуальной проблему исследования и применения неоднородных дозовых распределений. В России пионерами этого нового направления в ЛТ безусловно были Б.М. Алиев, его сотрудники и коллеги [82, 88–95].

## ГЛАВА 6.

### ГИПОТЕЗА WITHERS ET AL. О КЛЕТОЧНОЙ СТРУКТУРЕ ЗДОРОВЫХ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА, НАЛИЧИИ В НИХ СТРУКТУРИРОВАННЫХ КЛЕТОЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМНЫХ ЕДИНИЦ (FSU)

В 1988 г. Withers et al. [15] предложили гипотезу о возможной клеточной структуре нормальных тканей организма, согласно которой:

1) устойчивость к воздействию излучения на здоровые ткани организма определяется присутствием в них функциональных субъединиц (FSU), которые можно уподобить таким анатомическим структурам, как бронхиолы, или стволовые элементы;

2) FSU представляют максимальный объем ткани или сообщества клеток, которые могут быть восстановлены из одной выжившей клоногенной клетки;

3) при облучении FSU инактивируются независимо. Это приводит к образованию в облучаемом объеме структурных повреждений. Количество инактивируемых FSU и, следовательно, тяжесть лучевого поражения зависит от их собственной радиочувствительности, от дозы и прочих параметров облучения, от режимов доставки дозы в ткани и от общего времени облучения;

4) в работе [15] предполагается, что наступившие изменения можно диагностировать соответствующими методами, например, при помощи системы визуализации изображений результатов воздействия;

5) клинические последствия облучения зависят от размещения FSU в облучаемой ткани. Подобно батареям в электрических цепях они могут располагаться последовательно или параллельно;

6) при параллельном расположении FSU функционируют независимо. Поэтому клинически эффект облучения проявляется только в том случае, если количество активных FSU оказывается слишком мало для того, чтобы обеспечивать функционирование органа или ткани. Следовательно, при выборе параметров режима облучения необходимо учитывать предельный объем, который не должен быть слишком большим, но, в пределах которого можно облучать в высоких дозах;

7) *степень риска развития осложнений зависит от характера распределения доз в органе или в ткани, а не от отдельных «горячих точек».* Примерами органов с преимущественно параллельным расположением FSU являются легкие, почки и печень;

8) функционирование органов или тканей с последовательным, (или «тубулярным»), расположением субъединиц FSU, зависит от функционирования каждой из них. Инактивация лишь одной FSU уже приводит к развитию побочных эффектов. В таких органах риск осложнения сильно зависит от присутствия в них «горячих точек», а распределение дозы по органу или ткани в целом играет меньшую роль;

9) примерами преимущественно последовательно структурированных органов является спинной мозг, кишечник и пищевод;

10) мы полагаем, что опухолевая ткань представляет собой структурно нечто целое, но облучение приводит к ее лучевому повреждению так, что образуются некоторое множество неповрежденных участков, которые и представляют собой множество FSU!

(Приведенная гипотеза Withers et al. цитирована из работы В. Дёрр и О.Дж. ван дер Когель [9]).

Однако параллельное или последовательное расположение FSU в органе или ткани представляют собой лишь крайние случаи. На самом деле, ни один орган или ткань нельзя рассматривать всего лишь как цепь, состоящую из многих FSU. Более того, одним из проявлений поздних эффектов служит реакция со стороны сосудов и капилляров, причем отдельные мелкие сосуды последовательно соединяются между собой, что приносит некоторый фактор последовательности в ткани для FSU, которые организованы параллельно. Это обстоятельство приводит к появлению представления о варьирующей последовательности организации FSU в некоторых органах и тканях, которые использовались для математического моделирования объемных эффектов, и т.д.

Withers et al. считают, что ввод в рассмотрение FSU (или предложенные нами тканеподобные объединения опухолевых клеток (ТПО)), о которых речь пойдет в седьмой главе, приводит к необходимости отметить, и это очень важно, что *радиобиологические характеристики нормальных и опухолевых тканей,  $\gamma$  и  $\tau$ , не являются постоянными величинами, а зависят от суммарной и разовой дозы облучения.* Эту гипотезу мы постараемся обосновать в следующей, седьмой главе.

## ГЛАВА 7.

# АНАЛИЗ ГИПОТЕЗЫ О КЛЕТОЧНОЙ СТРУКТУРЕ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ В ВИДЕ ТКАНЕПОДОБНЫХ (ТПО) ОБРАЗОВАНИЙ И РАСЧЕТ ЕЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ПОМОЩИ ММ МРВ, ММ НРВ, ММ СММ-3 И ММ ПУАССОНА

### 7.1. Введение

В 1988 г. Н.Р. Withers, J.M. Taylor, В. Maciejewski [15], предложили гипотезу о клеточной структуре нормальных органов и тканей организма, согласно которой их устойчивость к облучению определяется присутствием в них функциональных клеточных субединиц, FSU.

В настоящей работе мы рассматриваем клеточную структуру опухолевой ткани и считаем, что ее устойчивость к лучевому воздействию определяется наличием в ней тканеподобных, (ТПО), образований из опухолевых клеток.

Мы считаем полезным дополнить гипотезу Н.Р. Withers, J.M. Taylor, В. Maciejewski еще двумя гипотезами, которые одинаково значимы как для нормальных, так и для опухолевых тканей:

**Гипотеза 7.1.** До воздействия облучения на опухолевую ткань, она представляет собой единую и структурно целостную систему из опухолевых клеток в виде ТПО. Под действием облучения, и в зависимости от дозы облучения, образуются «островки» выживших и структурно связанных между собой клеток, которые образуют или единое ТПО, или множество фрагментов ТПО. Не исключено, что первоначальная структура опухолевой ткани уже представляет собой некоторое множество ТПО.

**Гипотеза 7.2.** Если гипотеза 7.1 верна, тогда под действием облучения и в связи с гибелью опухолевых клеток число опухолевых единиц, из которых состоит опухоль (ТПО, фрагменты ТПО, и свободные клоногенные опухолевые клетки), будут увеличиваться.

Прежде, чем перейти к обоснованию выдвинутых нами гипотез, мы считаем полезным привести отдельные и важные фрагменты из работы Ю.М. Васильева и И.М. Гельфанда «Взаимодействие нормальных и неопластических клеток со средой», опубликованную в 1981 г. [16]. В ней авторы отмечают, что *для того, чтобы*

*попытаться ответить на такие сложные вопросы, как клеточная структура органов и тканей, и как от вероятностей гибели клеток можно перейти к вероятностям возникновения лучевых осложнений в органах и тканях, необходимо рассмотреть современные представления об организации и управлении в живых системах.* Авторы отмечают, что «живая система отличается от искусственных неживых систем тем, что каждая структурная единица в ней имеет свои «личные» задачи, важнейшими из которых являются сохранение ее стабильности, создание для себя условий, при которых воздействия на систему факторов, могущих ее разрушить, становятся минимальными. Одно из основных средств повышения стабильности ткани заключается в объединении клеток в коллективы, (в ткани организма), так как в тканевых коллективах задача поддержания химического состава среды обитания клеток существенно упрощается». Они отмечают, «что в организме существуют, по меньшей мере, два основных типа тканей, в которых по-разному решена проблема уменьшения взаимодействия клеток с внешней средой. В покровных эпителиальных тканях все клетки соединяются друг с другом своими боковыми поверхностями и резко уменьшают часть поверхности клетки, контактирующей с внешней средой. В тканях другого типа каждая клетка окружена большим количеством межклеточного вещества, вырабатываемого клетками совместно, и защищает все клетки ткани от контакта с внешней средой. По-видимому, каждая ткань характеризуется определенной плотностью клеток и существуют специальные механизмы регуляции, которые поддерживают необходимую тканевую структуру». Они отмечают, что «воздействие ионизирующего излучения на клетки ткани, а также самые разные факторы, обратимо нарушающие изоляцию клетки от среды, могут вызвать в ней восстановительные процессы, состоящие из чистого восстановления клеток и репопуляции (размножения клеток)».

Авторы замечают, что «живые системы имеют иерархическую структуру. Целесообразное поведение системы требует управления деятельностью всех ее элементов. Из отдельных элементов управляющей системы в зависимости от задач, стоящих перед организмом, формируются подсистемы. Каждая подсистема решает задачу гораздо меньшей сложности, чем вся система. Задачу, решаемую подсистемой, предлагается называть «синергией» [16]. Реакция подсистемы много сложнее, чем сигнал, вызывающий реакцию. Это чрезвычайно важно для организации отдельного уровня управления подсистемой на более низком уровне и регулирования взаимодействия между ними. При таком способе организации управления даже при небольшом разнообразии подсистем, общее количество задач, которые может решать иерархическая многоуровневая система, в целом очень велико. Связь между подси-

стемами нежесткая, что позволяет им адаптироваться к изменению внешних условий, а также действовать согласованно с другими подсистемами. Важная отличительная способность подсистемы живой системы заключается в том, что на управляющие сигналы она отвечает привычными, «запаянными» в ней реакциями, приспособлениями для решения личных задач. Иначе говоря, формирование сложного живого коллектива идет таким образом, что реакции, которые были индивидуальными и целесообразными для каждого элемента, складываются в систему реакций, выгодную для коллектива в целом, т.е. происходит замена глобального принципа локальным: каждый живой элемент стремится к осуществлению своих «личных» целей, но система сформирована таким образом, что при этом достигаются общие цели. Элементы, входящие в подсистему, объединяются на время выполнения данной задачи, при решении других задач эти элементы могут входить в другие подсистемы». В работе [16] отмечается, что «общее число синергий, которые присущи клетке при действии на нее внешних агентов, по-видимому, не очень велико. Способность к основным синергиям «запаяна» в клетках уже с первых стадий эволюции. Синергиями клетки адекватно отвечали на типичные изменения внешней среды. Набор типичных изменений среды стал для клеток первым языком, контролирующим их поведение. Когда эволюция привела к образованию сложных многоклеточных организмов, этот язык был использован для организации управления поведением клетки. Таким образом, предполагается, что факторы, регулирующие поведение клеток, не просто включают или выключают какие-то определенные звенья внутриклеточных процессов, но меняют взаимоотношения клеток со средой, причем меняют их привычными для клеток образом. Анализ данных о различных ситуациях в жизни клетки дали основание предполагать, что клетки реагируют на разные нарушения обособленности сходной синергией синтетических процессов, приводящих к восстановлению поврежденных внутриклеточных структур».

С точки зрения развиваемого системного подхода, в [16] отмечается, что *«опухолевые клетки – это клетки, которые хуже, чем нормальные клетки способны к построению коллективов»*. (Здесь мы не согласны с авторами. Можно предположить, что это зависит от типа опухолевых образований и стадии ее развития).

Уже краткий перечень основных положений работы [16] показывает, какое важное методологическое значение они могут иметь при изучении воздействий ионизирующего излучения на тканевые структуры органов и тканей организма, и на злокачественные опухолевые образования. Воздействие излучения на здоровые и опухолевые ткани можно рассматривать как факторы, приводящие к нарушению структурной целостности тканей, вызывающих синергии восстановительных про-

цессов, а также, при интенсивных воздействиях, и к выходу из строя тканевых организаций клеток, возникновению лучевых осложнений, или, ближе к техническому языку, к «отказам» системы. Отказы под влиянием внешних воздействий могут происходить на самых разных уровнях».

Рассматривая различные факторы, влияющие на вероятности инактивации клеток, Хуг и Келлерер [8] отмечают, что *«жизнедеятельность клеток – это сложный процесс, который является результатом согласованной деятельности большого числа функциональных структурных единиц. Можно предполагать, что облучение клеток нарушает эту согласованность и приводит к отказам системы с некоторой частотой, к определенной реактивности системы».*

«Если не рассматривать биологическую вариабельность и «негомогенность поглощенной энергии», то сигмоидные (логистические) кривые доза–эффект можно связать с «компенсаторной способностью» клеток, которая исчерпывается в результате их облучения» [16].

## **7.2. «Надежность» тканевой организации клеток (системный подход для описания ВЛО или ВИ, в зависимости от условий ее облучения)**

Математическая теория надежности систем возникла в годы второй мировой войны в связи с эксплуатацией сложной военной техники, для описания продолжительности безотказной работы различных устройств и систем. Под надежностью некоторой системы (или ее структуры) подразумевается вероятность того, что система (ее структура) при некоторых условиях ее функционирования не выйдет из строя, или наоборот, выйдет из строя.

Впервые проблема создания надежных систем из ненадежных элементов путем соответствующей организации избыточности элементов, была рассмотрена Дж. Нейманом.

В 1986 г., в работе [6], мы рассмотрели возможность использования теории надежности систем для описания вероятностей «отказа» живых систем (возникновения лучевых осложнений в органах и тканях организма), как функций от вероятностей гибели составляющих их клеток (элементов системы). Надежность органов и тканей организма намного выше надежности составляющих их клеток (радиочувствительность клеток намного выше радиочувствительности органов и тканей).

В нашей работе [6], для того чтобы сблизить клинические данные о результатах лучевого воздействия на органы и ткани с результатами их математического

моделирования при помощи теории надежности систем, мы предположили, что *ВЛО в ткани должна зависеть не только от числа выживших клеток ткани, но и от их пространственного распределения*. Мы показали, что для адекватного описания возникновения ВЛО в органах и тканях необходимо предположить, что существуют репаративные пространственные структуры, образованные выжившими после облучения клетками, которые приводят к восстановлению ткани, и не репаративные структуры, которые приводят к возникновению лучевых осложнений в ткани. Более подробное описание использования теории надежности систем для описания вероятностей «отказа» в живых системах, (возникновения лучевых осложнений в органах и тканях организма, как функций от вероятностей гибели составляющих их клеток), можно найти в наших работах [6, 11].

### **7.3. Гипотеза Withers et al. о клеточной структуре нормальной ткани организма**

В 1988г. Withers et al., [15], высказали предположение о том, что нормальная ткань организма может состоять из некоторого количества функциональных системных единиц, FSU, объединения клеток, которые образуют тканевую систему. Предполагалось, что FSU это функционально связанное сообщество клеток, которое может быть восстановлено даже из одной выжившей клоногенной клетки. Простейшие пространственные структуры, которые могут образовывать FSU, это последовательные и параллельные «связи» между FSU. ВЛО в ткани в результате ее облучения возникает при нарушении системной целостности строения ткани, гибели клеток, образующих FSU и разрушении структуры ткани.

Withers et al. предположили, что FSU представляют собой структурированные объединения клеток в ткани, определяющие их радиобиологические свойства, и что устойчивость ткани к облучению определяется наличием в ней жизнеспособных FSU, которые могут состоять даже из одной жизнеспособной клетки.

Но, к сожалению, до настоящего времени эта интересная гипотеза так и осталась гипотезой.

В предлагаемой работе нами сделана попытка обосновать гипотезу Withers et al. применительно к опухолевым тканям (но предлагаемый метод ее обоснования, безусловно, может быть использована и для нормальных органов и тканей организма).

## 7.4. Гипотеза о клеточной структуре опухолевой ткани

В настоящей работе нами высказано предположение, что опухолевые ткани содержат в себе тканеподобные образования, (ТПО), а излечение опухолевого заболевания связано с разрушением ТПО под действием излучения, а также с разрушением образующихся фрагментов ТПО, и гибелью свободных, клоногенных опухолевых клеток.

Для анализа этой гипотезы нами был разработан метод получения информации о зависимости радиобиологических параметров опухолевой ткани от суммарной и разовой дозы облучения,  $D$  и  $d$ , в результате обработки ММ, которые описывают феноменологические зависимости ВИ от дозы. В его основе лежит *метод последовательного восстановления радиобиологических параметров опухоли (ВРПО) в малых сегментах, на которые разбивается весь интервал изменения суммарной дозы облучения  $D$ , а в каждом сегменте осуществляется аппроксимация зависимости ВИ от дозы  $D$  при помощи ММ Пуассона, структура которой содержит интересующие нас радиобиологические параметры опухолевой ткани*, а именно:

1.  $N(D)$  – число опухолевых единиц, каждая из которых может состоять из ТПО, или из ТПО и его фрагментов, или из свободных клоногенных опухолевых клеток;

2. Радиобиологический параметр опухоли  $\tau(D) = (\alpha(D) + \beta(D)d) \text{Гр}^{-1}$ , характеризующий ее радиочувствительность в зависимости от разовой дозы облучения  $d$ ;

3. Параметр радиочувствительности всей опухолевой ткани,  $\gamma(D) = (\alpha(D) / \beta(D)) \text{Гр}$ , (тканевая характеристика), где  $\alpha(D) \text{Гр}^{-1}$  и  $\beta(D) \text{Гр}^{-2}$  – радиобиологические параметры опухолевой ткани.

В результате обработки феноменологической зависимости ВИ от  $D$ , при помощи метода ВРПО, мы получили значения радиобиологических параметров опухоли в точках, распределенных в выделенных сегментах, при помощи которых можно построить непрерывные графические зависимости значений радиобиологических параметров опухолевой ткани от суммарной и разовой дозы облучения. Фрагменты метода ВРПО были описаны в наших работах [11, 32–36].

Разработанный нами метод восстановления радиобиологических параметров опухолевой ткани, на основе аппроксимации феноменологического описания зависимости ВИ от дозы в дозовых сегментах при помощи ММ Пуассона, мы назвали методом ВРПО (метод восстановления радиобиологических параметров опухоли).

При создании метода ВРПО мы исходили из того, что *если ММ Пуассона, которая содержит радиобиологические параметры ткани, адекватно описывала*

*бы их для опухолевой ткани, которая, по нашему предположению, состоит из опухолевых единиц в виде ТПО образований, тогда под действием ионизирующего излучения распад ТПО образований привел бы вместо уменьшения числа рассматриваемых опухолевых единиц  $N$ , к их увеличению!!!*

Но в начале покажем, каким образом осуществляется переход от описания зависимости ВИ от дозы при помощи ММ МРВ к эквивалентному описанию при помощи ММ Пуассона.

### **7.5. Описание ВИ опухолевого заболевания в результате ЛТ при помощи ММ МРВ, ММ НРВ, ММ СММ-3 и ММ Пуассона**

Проблема создания ММ для формирования оптимальных терапевтических дозовых распределений и расчета вероятностей лучевых осложнений (ВЛО), в нормальных органах и тканях организма и вероятностей излечения (ВИ), опухолевых образований в зависимости от выбранных условий ЛТ, является актуальной проблемой современной клинической радиологии. ММ позволяют выбирать разовую и суммарную опухолевую дозу, разумно соразмерять тяжесть онкозаболевания с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях облучаемого организма, рассчитывать значения ВИ и ВЛО. Они позволяют осуществлять выбор компромиссных планов ЛТ, которые приводят к излечению опухолевого заболевания без серьезных (необратимых) лучевых осложнений в здоровых органах и тканях, окружающих очаг опухолевого заболевания.

*Особенно остро в ЛТ стоит проблема формирования терапевтических дозовых полей, выбора суммарной опухолевой дозы (СОД) и разовой опухолевой дозы (РОД), и прогнозирования вероятности излечения опухолевого заболевания, ВИ, при заданных ограничениях на значения ВЛО в здоровых органах и тканях организма, попадающих в зоны интенсивного лучевого воздействия.*

Анализ и моделирование результатов ЛТ свидетельствует о том, что зависимости ВИ опухолевых заболеваний от СОД при фиксированных значениях РОД, могут быть описаны различными ММ. Основные ММ, которые будут использованы в настоящей работе, это: предложенное нами модифицированное распределение вероятностей Вейбулла (ММ МРВ) [6], нормальное распределение вероятностей (ММ НРВ) [17], предложенная нами синтезированная ММ СММ-3 [26–31], и ММ Пуассона [4].

Эти четыре ММ по-разному описывают значения ВИ опухоли и ВЛО в здоровых органах и тканях в зависимости от условий их облучения, от суммарной дозы и объема облученной здоровой или опухолевой ткани.

ММ Пуассона описывает зависимости ВЛО и ВИ не только от значений объема, суммарной и разовой дозы облучения, но и от значений радиобиологических параметров облучаемой ткани, которые характеризуют ее радиочувствительность и очень важны при планировании ЛТ и прогнозирования ее результатов. Проблема заключается в том, что ММ МРВ и ММ НРВ удовлетворительно описывают зависимость ВИ или ВЛО от суммарных доз и от объема облученного органа или ткани, на основе систематизированных клинических данных, но они не содержат радиобиологических параметров, характеризующих радиочувствительность нормальных или опухолевых тканей, в то время как ММ Пуассона содержит в качестве параметров необходимые радиобиологические характеристики облученной ткани. Но она, к сожалению, плохо описывает зависимость ВИ и ВЛО от суммарной дозы облучения во всем диапазоне ее изменения.

Но, с другой стороны, *ММ Пуассона может быть «настроена» таким образом, что будет удовлетворительно описывать локальную зависимость ВИ или ВЛО от суммарной дозы облучения в небольшом сегменте изменения суммарной дозы облучения.*

*Таким образом, при помощи ММ Пуассона мы можем получать локальные, «точечные» значения радиобиологических параметров облучаемой опухолевой ткани, на основе которых можно, в результате интерполяции между значениями параметров в отдельных точках сегментов, построить столь необходимые для нас графики зависимости радиобиологических параметров опухолевой ткани от суммарной дозы облучения.*

Благодаря использованию методов математического моделирования на основе систематизированных клинических данных, нам удалось разработать ММ, которая позволяет рассчитывать ВЛО или ВИ в нормальных и опухолевых тканях в зависимости от объема облучаемой ткани, а также от *суммарной и разовой дозы облучения*. Это синтезированные ММ СММ (см. гл. 3). ММ СММ-3 была успешно использована нами для решения такой важной задачи как выбор оптимального плана облучения рака молочной железы (РМЖ), точнее системы, состоящей из двух тканей, опухолевой ткани и молочной железы (МЖ), в качестве ложа опухоли [10].

Благодаря ММ СММ-3 нам удалось разработать схемы выбора оптимальных планов ЛТ Систем, состоящих из опухоли и ложа опухоли, в которых в качестве параметров оптимального плана облучения фигурируют не только суммарные, но и разовые дозы облучения, а также параметры  $\tau$  и  $\gamma$ , которые характеризуют радиочувствительность облучаемых тканей. При этом мы показали, что *в зависимости от значений параметров  $\gamma$  для опухоли и ложа опухоли, оптимальный план облучения*

может оказаться: стандартным планом ЛТ ( $d = 2 \text{ Гр}$ ) или гипофракционированным (ГипоФ,  $d > 2 \text{ Гр}$ ) или гиперфракционированным (ГиперФ,  $d < 2 \text{ Гр}$ ) планами облучения опухоли, т.е. план ЛТ определяется значениями параметров  $\gamma$ , для опухоли и здоровой ткани организма [10].

Разработанный метод формирования оптимальных планов ЛТ системы «опухоль + ложе опухоли» может быть использован для анализа эффективности планов облучения. Он позволяет:

- установить, достаточна ли доза в опухоли для ее необратимой инактивации в результате использования плана ЛТ, полученного в результате решения задачи выбора оптимальных условий облучения системы «опухоль + нормальные ткани организма», которые оказываются в зоне интенсивного воздействия ионизирующего излучения, и облучение которых связано с облучением очага опухолевого образования;
- не выходит ли доза в нормальных органах и тканях за заданный предельный (толерантный) уровень облучения.

Основная цель настоящей работы заключалась в проверке гипотезы Withers et al., применительно к опухолевым тканям: существуют ли в опухоли структурированные тканеподобные образования ТПО, которые, как мы полагаем, радиобиологи и лучевые терапевты склонны были принимать за, существование «радиорезистентных» опухолевых клеток в ткани.

Проблема создания ММ для описания ВИ опухолевых заболеваний и описания ВЛО в нормальных органах и тканях организма в зависимости от условий их облучения, была и остается одной из самых сложных и актуальных проблем современной клинической радиологии. Разрабатываемые ММ позволяют правильно выбирать разовые и суммарные опухолевые дозы, разумно соразмерять тяжесть онкозаболевания с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях облучаемого организма. Они позволяют также осуществлять выбор компромиссных планов ЛТ, которые приводят к излечению опухолевых заболеваний без серьезных необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях, окружающих очаг опухолевого заболевания.

Особенно остро в ЛТ стоит проблема выбора плана ЛТ, суммарной и разовой дозы облучения,  $\text{СОД} = D$  и  $\text{РОД} = d$ , и прогнозирования ВИ опухолевого заболевания.

В настоящее время графики зависимости ВИ опухоли от  $D$ , при фиксированной разовой дозе  $d$ , могут быть описаны различными ММ. Основные ММ, которые в настоящее время будут находиться в центре нашего внимания, это: ММ МРВ, ММ НРВ, ММ СММ-3 и ММ Пуассона. Эти ММ по-разному описывают ВИ опухолевого заболевания в зависимости от  $D$  и  $d$ . Описание этих ММ можно найти во второй и третьей главе настоящей работы.

Расчеты ВИ опухоли при помощи ММ МРВ и ММ НРВ приводят к близким результатам. Расхождения в результатах расчетов между ММ наблюдаются на «концах распределений», т.е. при малых и больших значениях дозы. Особое место среди перечисленных ММ занимает ММ Пуассона, которая в качестве радиобиологических параметров включает в себя: число клоногенных опухолевых клеток  $N$  и параметры их радиочувствительности,  $\tau$  и  $\gamma$ , а также суммарную и разовую дозу облучения,  $D$  и  $d$ .

*Однако, проведенный нами анализ показал, что зависимость ВИ от дозы, описанная при помощи ММ Пуассона, плохо согласуется с феноменологическими описаниями этих зависимостей, основанных на систематизированных клинических результатах ЛТ.*

Это может выглядеть довольно странно, т.к. если предполагать, что опухоль состоит из множества независимых клоногенных опухолевых клеток, для описания вероятности выживания каждой из которых в результате облучения суммарной дозой  $D$  и разовой дозой  $d$  с успехом может быть использована ММ LQ:

$$E = \exp[-D(\alpha + \beta d)], \quad (7.1)$$

где  $\alpha$ ,  $\beta$  – радиобиологические параметры опухолевых клеток;  $E$  – уровень лучевого воздействия на клетки опухоли, который может быть связан с значением ВИ опухоли при плане облучения ( $D$ ,  $d$ ). Предполагается, что вероятность излечения опухолевого заболевания должна быть равна вероятности гибели всех образующих ее клоногенных опухолевых клеток и должна успешно описываться при помощи ММ Пуассона, которая имеет следующий вид [4,58,59]:

$$P(D, d, N) = \exp(-N \times E) = \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\}, \quad (7.2)$$

где  $N$  – число опухолевых клеток;  $\alpha$ ,  $\beta$  – радиобиологические параметры опухолевых клеток, образующие опухолевую ткань,  $D$  и  $d$  – план ЛТ. (Здесь предполагается, что схема фракционирования дозы во времени остается постоянной).

Но, как показали расчеты, ММ (7.2) не позволяет рассчитывать реальные и приемлемые значения ВИ опухолевого заболевания в зависимости от условий ее облучения,  $D$  и  $d$ . Почему это происходит? В работе М.С. Джойнер, С.М. Бентцен ([9], гл. 8), указывается, что «параметр  $\gamma = \alpha / \beta \text{ Гр}$  не является константой», и что это имеет место «для некоторых опухолей человека, для меланом и сарком». Для них характерны низкие значения параметров  $\gamma = \alpha / \beta \text{ Гр}$ . Предполагается, что опухоли предстательной и молочной железы на ранних стадиях развития отличаются более низкими величинами соотношениями  $\gamma = \alpha / \beta \text{ Гр}$  по сравнению с здоровыми тканями».

В настоящей работе в разд. 7.13 мы рассчитаем зависимость параметра  $\gamma = \alpha / \beta$  Гр для ранней стадии рака молочной железы (РМЖ) и рассмотрим его зависимость от суммарной и разовой дозы облучения. Мы также покажем, что при описании ВИ плоскоклеточного рака гортани (ПРГ), в зависимости от СОД =  $D$  при помощи ММ Пуассона, происходит более быстрое возрастание ВИ с ростом суммарной опухолевой дозы  $D$ , чем это наблюдается в клинической практике.

В работе [47] было высказано предположение о том, что *несоответствие между результатами облучения, описанными при помощи ММ Пуассона, и систематизированными клиническими данными, наряду с другими факторами, может быть связано с присутствием в опухоли радиорезистентных клеток* [46,47]. Было показано, что такое предположение не лишено смысла, т.к. оно позволяет сблизить теоретические и клинические значения ВИ, но, только в области больших значений терапевтических доз. В области малых доз это расхождение остается в силе.

Но, если принять во внимание гипотезу Withers et al., можно прийти к заключению, что за радиорезистентные клетки в ткани мы принимаем тканевой эффект, вызываемый структурной организацией клеток ткани, которая понижает ее радиочувствительность, и которую Withers et al. предлагают считать результатом присутствия в ткани функциональных клеточных единиц, FSU [9, 15], которые понижают ее радиочувствительность.

В работе [6] мы отмечали, что расхождения между теоретическими и клиническими данными можно объяснять по-разному. Можно предположить, что:

1. Опухолевую ткань нельзя рассматривать как совокупность независимых клеток, и что клетки опухолевой ткани образуют связанное, организованное в тканеподобную (ТПО), систему клеток (подобно FSU для нормальных органов и тканей, (Withers et al. [9, 15])), и системная реакция опухолевой ткани на облучение приводит к указанным расхождениям.

2. Можно предположить, как это было сделано в работах [45–47], что расхождение вызвано наличием в опухоли радиорезистентных клеток, причем наличие даже небольшой радиорезистентной составляющей в популяции опухолевых клеток позволяет сблизить теоретические и клинические значения ВИ. Но, как показали расчеты, это удастся сделать только для локальных областей изменения терапевтических доз.

3. В работе [8] было показано, что к такому же результату может привести предположение о существовании распределенных значений радиобиологических параметров опухоли и о распределенной плотности клоногенных клеток в опухоли.

## 7.6. Гипотеза о клеточной структуре опухолевой ткани и ВИ опухолевого заболевания в результате ЛТ

Анализ результатов математического моделирования зависимости ВИ опухолевого образования от дозы облучения при помощи ММ МРВ, ММ НРВ, ММ Пуассона и ММ СММ-3, показал, что во всех рассмотренных случаях настройки ММ, удовлетворительное согласие с ММ Пуассона можно добиться *только в выделенных специалистом локальных областях изменения дозы*, а не во всем допустимом диапазоне ее изменения! (Эта проблема будет рассмотрена нами подробно на примере определения радиобиологических параметров плоскоклеточного рака гортани, (ПРГ), в разделе 7.10).

Можно предположить, что это происходит потому, что опухоль, также как и здоровые органы и ткани организма, нельзя рассматривать как несвязанное между собой множество независимых клеток. Скорее всего, их следует рассматривать как клетки ткани, которые образуют определенную тканеподобную структуру, ТПО, определенную структурную или системную организацию клеток [16].

Мы пришли к заключению, что ММ Пуассона не пригодна для описания зависимости ВИ опухоли от суммарной и разовой дозы во всем диапазоне изменения доз облучения. Но мы также считаем, что ее можно и полезно использовать для расчета радиобиологических параметров опухоли на локальных участках зависимости ВИ от дозы, которые удовлетворительно описываются ММ, таких как ММ МРВ, ММ НРВ и ММ СММ-3. Аппроксимируя локальные участки графика зависимости ВИ от дозы при помощи ММ Пуассона, мы получаем очень важные локальные значения радиобиологических параметров опухоли, такие как:

1) число опухолевых клеточных образований, (число опухолевых единиц  $N$ ), в зависимости от суммарной дозы облучения;

2) значения радиобиологических параметров, которые характеризуют радиочувствительность популяции опухолевых клеток к воздействию излучения:  $\tau(D) = (\alpha(D) + \beta(D)d) \Gamma p^{-1}$ ,  $\alpha(D) \Gamma p^{-1}$ ,  $\beta(D) \Gamma p^{-2}$  и  $\gamma(D) = \alpha(D) / \beta(D) \Gamma p$ , как функции от суммарных доз облучения. (Далее станет ясно, почему мы считаем радиобиологические параметры зависящими от дозы  $D$ );

3) все рассмотренные радиобиологические параметры опухоли могут быть рассмотрены как функции не только от суммарной дозы, но, при необходимости, и как функции от суммарной и разовой дозы.

Мы решили использовать ММ Пуассона для описания зависимости ВИ от дозы не во всей области изменения дозы облучения, а для того, чтобы использовать

ее в качестве своеобразного «микроскопа» для анализа локальных участков, дозовых сегментов, на которые мы разбиваем всю область изменения клинической зависимости ВИ от дозы, чтобы на каждом участке, в сегменте, рассчитать интересующие нас локальные значения радиобиологических параметров лучевого воздействия:  $N(D)$ ,  $\tau(D) = \alpha + \beta d \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\alpha(D) \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\beta(D) \text{ Гр}^{-2}$  и  $\gamma(D) = \frac{\alpha(D)}{\beta(D)} \text{ Гр}$ , как функции от дозы облучения.

Таким образом, мы получаем дискретные наборы интересующих нас значений радиобиологических параметров, характеризующих свойства облученной опухолевой ткани в рассматриваемом сегменте как функции от дозы облучения  $D$  и разовой дозы  $d$ . На основе этой информации мы можем построить графики зависимости радиобиологических параметров опухоли от суммарной, а также и от разовой дозы облучения!

Тем самым у нас появляется возможность описать зависимость радиобиологических параметров ММ от дозы облучения. Если значение параметра не изменяется в зависимости от дозы, то он может войти в число параметров ММ как константа, в противном случае его следует использовать в ММ как параметр, зависящий от дозы (возможно также и от объема облученной ткани и от разовой дозы). Эти операции могут позволить доопределить число параметров в ММ в виде функций от дозы и других параметров облучения, которые позволят улучшить адекватность ММ. Иначе говоря, описанная нами процедура расчета значений параметров ММ как функций от дозы позволят уточнить число значимых параметров ММ и улучшить структуру ММ, которая повысит точность описания лучевого воздействия излучения на облучаемую ткань.

Мы полагаем, например, что структура ММ СММ-3 может быть сделана более адекватной по отношению к систематизированным клиническим данным, если, например, выяснится, что параметр  $\gamma$ , который входит в ММ СММ-3, зависит от дозы  $D$ , а в настоящее время он входит в ММ как константа. Но к этому вопросу мы вернемся в наших последующих публикациях!

### *7.6.1. Построение графиков зависимостей радиобиологических параметров опухоли от суммарной и разовой дозы облучения*

Построение графиков, которые описывают зависимости значений радиобиологических параметров опухоли от дозы ее облучения, происходит следующим образом. Интервал изменения суммарной дозы мы разбиваем на ряд малых и равных интервалов, (сегментов). Последовательно выбирается каждый дозовый сегмент. Он определяется двумя крайними значениями дозы в сегменте, начальной и конечной,

и значениями ВИ в этих точках сегмента:  $P_1(D_1)$  и  $P_2(D_2)$ , где  $D_2 = D_1 + \Delta D$ , и  $\Delta D$  малое число (приращение дозы). В этом интервале мы можем достаточно точно описать изменение ВИ от дозы при помощи ММ Пуассона и определить искомые радиобиологические параметры облучения в рассматриваемом интервале, например, в первой, или в любой другой точке рассматриваемого сегмента  $D$ . Затем переходим к следующему сегменту и т.д., каждый раз определяя набор радиобиологических параметров облученной опухолевой ткани. В малом интервале  $[P_1(D_1), P_2(D_2) = P(D_1 + \Delta D)]$ , мы аппроксимируем поведение функции  $P(D)$  при помощи ММ Пуассона и для сегмента  $[D_1, D_1 + \Delta D]$ , в любой его точке получаем радиобиологические значения параметров опухоли, (Чтобы не усложнять расчеты, будем пока считать разовую дозу  $d$  фиксированной величиной).

Рассчитаем значения следующих радиобиологических параметров опухоли при  $D = D_1$ .

1.  $N(D_1)$  – число опухолевых единиц, число ТПО, каждая из которых содержит одну или несколько структурно связанных опухолевых клеток, а также число фрагментов ТПО, образованных в результате их облучения, и свободных клоногенных опухолевых клеток.

2.  $\tau(D_1) = [\alpha(D_1) + \beta(D_1)d] \Gamma p^{-1}$ , (при фиксированном значении разовой дозы  $d$ ), Но, в действительности, параметр  $\tau$  может зависеть от  $D$  и  $d$ .

3.  $\alpha(D_1) \Gamma p^{-1}, \beta(D_1) \Gamma p^{-2}, \gamma(D_1) = (\alpha(D_1) / \beta(D_1)) \Gamma p$ .

*Заметим, что мы считаем все радиобиологические параметры опухоли зависящими от суммарной дозы. (Обычно в ММ (например, в ММ Пуассона), они считаются постоянными величинами.)*

*Двигаясь от одного малого сегмента к другому (в рассматриваемом случае следующий интервал будет  $[P_2(D_2), P_3(D_3 = D_2 + \Delta D)]$ , и т.д.), мы можем построить графики изменения параметров:  $N$ ,  $\tau$  и  $\gamma$  как функции от дозы во всем рассматриваемом диапазоне изменения дозы  $D$ .*

Таким образом, предлагаемый нами метод определения значений радиобиологических параметров ММ Пуассона, например, в первых точках сегментов, дает нам возможность описать дискретные значения, набор, радиобиологических параметров опухолевой ткани, образованный в результате ее облучения во всем диапазоне изменения дозы  $D$ , т.е.

1) рассчитать число опухолевых единиц  $N$ , которые находятся в опухоли при заданном значении  $D$ , число ТПО + фрагменты ТПО + свободные опухолевые клетки;

2) значение радиобиологического параметра  $\tau(D) = [\alpha(D) + \beta(D)d] \text{Гр}^{-1}$  в зависимости от  $D$  и  $d$ ;

3) значения  $\gamma(D) = [\alpha(D) / \beta(D)] \text{Гр}$  в зависимости от дозы  $D$ .

Чтобы не усложнять расчеты, мы будем пока считать разовую дозу  $d$  постоянной величиной. Но в дальнейшем разовая доза будет использована при определении радиобиологических параметров рака молочной железы (РМЖ). *Полученная информация позволит нам построить графики зависимости радиобиологических параметров рассматриваемой опухоли от дозы облучения! Более того, в результате анализа построенных графиков мы получаем возможность судить о том, в каком случае, в каком дозовом интервале, рассматриваемый радиобиологический параметр ММ можно считать постоянной величиной, константой! В этом заключается еще одно достоинство предлагаемого нами метода ВРПО!*

Таким образом, поскольку ММ Пуассона не может корректно описывать значения ВИ во всем диапазоне изменения дозы  $D$ , мы предложили использовать ее для определения радиобиологических параметров опухолевой ткани в отдельных малых сегментах, на которые делится заданный интервал изменения дозы, и затем, по дискретным значениям параметров опухолевой ткани, строить непрерывные графики зависимости радиобиологических параметров от дозы облучения  $D$ .

*Естественно, что мы предполагаем, что ММ Пуассона достаточно верно описывает радиобиологические параметры опухоли в заданном малом сегменте изменения суммарной дозы, когда в малом сегменте изменения ВИ от дозы удовлетворительно описывается ММ МРВ, ММ НРВ или ММ СММ-3.*

Разработанный метод определения зависимости параметров опухолевой ткани от дозы облучения дает нам возможность рассмотреть гипотезу о возможной структуре опухолевой ткани и о возможной схеме инактивации опухоли под действием ионизирующего излучения.

Следует заметить, что мы рассматриваем ТПО как аналог FSU (из работы [15]), но для опухолевых образований. Существуют ли в действительности такие структурированные образования из нормальных и опухолевых клеток, FSU и ТПО, и как их использовать для совершенствования ЛТ опухолевых заболеваний, покажут последующие исследования.

Мы полагаем, что *FSU и ТПО это некоторые параметры, которые характеризует степень связанности клеток в ткани и радиобиологические параметры, которые мы определяем, являются уже не клеточными, а тканевыми параметрами, которые характеризуют радиочувствительность тканевой организации клеток.*

Более того, настраивая ММ МРВ и ММ НРВ на систематизированном клиническом материале как функции от объема и дозы облучения опухоли, мы должны основываться не на радиочувствительности изолированных клеток, образующих опухолевую ткань, а на радиочувствительности, которая характеризует тканевую организацию клеток, ТПО, и структура которой будет зависеть от дозы!

Мы полагаем, что предлагаемый нами метод восстановления радиобиологических параметров опухолевых тканей (ВРПО), позволит сделать следующий шаг в исследовании проблемы о наличии структурированных ТПО образований в опухолевых тканях и FSU в нормальных тканях организма, и позволит повысить эффективность ММ, которые используются для формирования оптимальных планов ЛТ злокачественных опухолей.

### **7.7. Гипотеза о клеточной структуре опухолевого образования, о представлении опухолевой ткани в виде ТПО, или в виде ТПО плюс его фрагменты, плюс «свободные», не связанные опухолевые клетки**

Рассмотрим гипотезу о существовании в опухоли тканеподобных образований, ТПО. Предположим, что опухолевая ткань до облучения представляет собой структурированную систему, состоящую из ТПО, а в результате ее облучения она будет состоять из совокупности опухолевых единиц: ТПО, фрагментов ТПО и свободных клоногенных опухолевых клеток. Мы будем называть их *опухолевыми единицами*. Организованность клеток опухолевой ткани означает, что ее можно рассматривать как одно, или множество структурированных опухолевых единиц.

1. Под действием ионизирующего излучения происходит гибель опухолевых клеток и разрушение опухолевых единиц, составляющих опухолевую ткань.

2. При этом увеличивается число фрагментов ТПО и не связанных с ТПО независимых опухолевых клеток, растет число опухолевых единиц. Точная структура такой промежуточной агломерации опухолевых единиц нам не известна.

3. Можно предполагать, что существует некоторое значение дозы, (она должна быть близкой к терапевтической дозе), когда облученную опухоль уже будет можно и даже необходимо, рассматривать не как совокупность ТПО и ее фрагментов, а как совокупность свободных, независимых клоногенных опухолевых клеток.

*Можно предположить, что именно с такой свободной, популяцией опухолевых клеток, которая образуется в результате облучения опухолевой ткани терапевтическими дозами, в основном и приходится иметь дело лучевым терапевтам,*

цель которых заключается в уничтожении опухоли (т.е. всех опухолевых единиц ТПО, ее фрагментов и свободных опухолевых клеток).

Лучевых терапевтов не интересует структура, строение опухолевой ткани на начальном этапе ЛТ. Для них представляют интерес только те значения дозы, которые приводят к конечному и нужному результату ЛТ, к уничтожению опухолевых клеток и к излечению опухолевого заболевания, т.е. те значения дозы, при которых клеточные единицы можно рассматривать как структуру, близкую к совокупности не связанных между собой клоногенных опухолевых клеток.

Таким образом, метод ВРПО позволяет выяснить вопрос о том, при каких значениях дозы радиобиологический параметр опухоли в ММ можно рассматривать как постоянную (или квазипостоянную, величину, или до какого значения дозы его необходимо рассматривать как переменную величину, функцию от дозы облучения.

## **7.8. ММ LQ для описания заданных уровней облучения органов и тканей в зависимости от суммарной и разовой дозы облучения**

Воспользуемся широко известной ММ LQ для описания зависимости заданного уровня облучения ткани  $E$  от разовой дозы облучения  $d$  и суммарной дозы облучения  $D$

$$E = D(\alpha + \beta d). \quad (7.3)$$

Мы будем предполагать, что ММ LQ, предназначенная для описания лучевого воздействия на опухолевые клетки, и ММ LQ, предназначенная для описания лучевых воздействий на опухолевые ткани, несмотря на внешнее сходство, отличаются значениями параметров и не приводят к одинаковым результатам. Параметры их радиочувствительности  $\alpha$  и  $\beta$ , скорее всего, будут отличными и будут зависеть от дозы облучения. Мы предполагаем, что только при больших терапевтических дозах эти радиобиологические параметры могут стать близкими друг к другу.

Некоторые исследователи считают, что радиобиологические параметры  $\alpha$  и  $\beta$ , установленные для популяции опухолевых клеток, совпадают с теми же значениями параметров, определенными для опухоли, на тканевом уровне. Мы полагаем, что это не так, что радиобиологические свойства свободных опухолевых клеток и радиобиологические свойства опухолевой ткани, состоящей из таких же клеток, не совпадают, так как скорее всего опухолевая ткань представляет собой организованное, структурированное тканеподобное объединение клеток, ТПО. Но при больших

терапевтических дозах тканевая организация клеток разрушается, и тогда лучевые терапевты уже имеют дело с радиобиологическими параметрами свободных клоногенных и независимых или слабо зависимых опухолевых клеток.

Можно предположить, что если бы в ММ Пуассона радиобиологические параметры облучаемой ткани зависели от СОД, тогда ее можно было бы использовать для корректного расчета ВИ опухоли от дозы во всем диапазоне изменения дозы облучения! Если это предположение соответствует действительности, тогда мы можем считать, что радиорезистентные опухолевые клетки в опухолевой ткани являются просто структурированными ТПО образованиями из опухолевых клеток.

Необходимо отметить, что лучевые терапевты имеют дело не с клетками, а с органами и тканями, которые состоят из клеток, т.е. с тканевыми организациями клеток. Мы полагаем, что должно существовать различие между описаниями радиобиологических параметров опухолевых клеток и радиобиологическими параметрами опухолевых тканей, состоящих из тех же клеток, и что эти различия обусловлены тем, что опухолевые ткани состоят из тканеподобных образований, ТПО, из их поврежденных фрагментов, а также из «свободных» опухолевых клеток. В последующих разделах мы постараемся обосновать наше предположение.

## **7.9. Описание метода ВРПО, сегментарного «восстановления радиобиологических параметров опухоли» при помощи ММ Пуассона**

Опишем метод ВРПО для расчета радиобиологических параметров опухолей при помощи ММ Пуассона и на основе ММ, которые описывают феноменологические зависимости ВИ опухоли от условий их облучения. Это ММ МРВ, ММ НРВ и ММ СММ-3.

Пусть область феноменологического описания зависимости  $ВИ = P(D)$  опухоли от дозы  $D$  осуществляется в дозовом интервале  $[D_{на}, D_{кн}]$  и описывается при помощи, например, ММ МРВ. Разобьем интервал изменения дозы облучения на малые сегменты,  $\Delta D$ , и в каждом сегменте, на которые разбивается рассматриваемый дозовый интервал, будем считать заданными значения ВИ  $= P(D)$  на границах сегмента, в точках:  $(D_1, P_1(D_1))$  и  $(D_2, P_2(D_2))$ , где  $D_2 - D_1 = \Delta D$ . В этом сегменте, опишем изменение ВИ от  $D$  при помощи ММ Пуассона, считая, что на границах сегмента она принимает заданные значения, полученные при помощи ММ МРВ. Будем

считать, что разовая доза облучения равна 2 Гр. (В ММ МРВ в качестве параметра она не фигурирует).

Алгоритм метода ВРПО основан на обработке феноменологической зависимости  $VI = P(D)$  от дозы  $D$  при помощи ММ Пуассона. Суть метода ВРПО заключается в том, чтобы последовательно, для двух близких значений дозы рассматриваемого сегмента  $[D_1, D_2 = D_1 + \Delta D]$ , и соответствующих им значений  $VI$  ( $P_1(D_1), P_2(D_2)$ ), полученные при помощи ММ МРВ, рассчитать локальные радиобиологические параметры опухоли в зависимости от дозы  $D$  при помощи ММ Пуассона, и на их основе построить графики, описывающие изменение этих параметров в зависимости от суммарной дозы облучения  $D$ . (Будем считать, что  $P_1(D_1)$  и  $P_2(D_2)$  рассчитаны при разовой дозе, равной 2Гр).

Рассмотрим первый сегмент. Предположим, что величины ( $P_1(D_1), P_2(D_2)$ ) были рассчитаны при помощи ММ Пуассона, т.е. имеют место равенства:

$$\begin{aligned} P_1(D_1, 2) &= \exp\left[-N \exp(-\tau(D_1, 2)D_1)\right], \\ P_2(D_2, 2) &= \exp\left[-N \exp(-\tau(D_2, 2)D_2)\right]. \end{aligned} \quad (7.4)$$

Из системы уравнений (7.4) находим значение радиобиологического параметра  $\tau$ , связанного с дозой  $D_1$  и с разовой дозой  $d = 2$  Гр в рассматриваемом сегменте:

$$\tau(D_1, 2) = \ln \frac{|\ln(P_2(D_2, 2))|}{|\ln(P_1(D_1, 2))|} / (D_2 - D_1). \quad (7.5)$$

Поскольку значение  $\Delta D = D_2 - D_1$  мало, мы можем приближенно считать, что рассчитанное в (7.5) значение  $\tau$  есть функция от  $D_1$ , (или функция от любого значения  $D$ , которое лежит в малом интервале дозы,  $\Delta D \in (D_2 - D_1)$ ).

Используя параметр радиочувствительности  $\tau$ , связанный с разовой дозой  $d$ , можно рассчитать число опухолевых единиц  $N$  в опухолевой ткани, связанное с суммарной дозой облучения  $D_1$  в рассматриваемом сегменте.

Напомним, что мы постулируем, что каждая опухолевая единица может состоять в виде суммы из следующих элементов: ТПО, фрагментов ТПО или клоногенных опухолевых клеток. Для первого уравнения Пуассона (7.4), имеем:

$$P_1(D_1, N) = \exp\left[-N \exp(-\tau(D_1, 2)D_1)\right]. \quad (7.6)$$

Из (7.6) можно найти локальное значение числа опухолевых единиц  $N(D_1)$  при дозе облучения опухоли  $D_1$ :

$$N(D_1) = \frac{|\ln(P(D_1, 2))|}{\exp[-\tau(D_1, 2) \times D_1]}. \quad (7.7)$$

Число опухолевых единиц, которое выживет в результате облучения  $N$  опухолевых единиц, будет:

$$M(D_1, 2, N) = N(D_1) \exp[-\tau(D_1, 2) D_1]. \quad (7.8)$$

Локальное значение ВИ опухоли в зависимости от суммарной и разовой дозы, можно рассчитать при помощи ММ:

$$P(D_1, d, N) = \exp[-M(D_1, 2, N)]. \quad (7.9)$$

Для расчета радиобиологических параметров опухоли в зависимости от суммарной дозы облучения  $D_1$ , (разовая доза фиксирована и равна 2 Гр), будем считать, что радиобиологические параметры опухолевой ткани состоят из:

1) числа опухолевых единиц  $N(D_1)$ ;

2) параметра  $\tau(D_1, d) = (\alpha(D_1) + \beta(D_1))d \text{ Гр}^{-1}$ , характеризующего радиочувствительность опухоли в зависимости от разовой дозы  $d = 2 \text{ Гр}$  ее однородного облучения;

3) параметров  $\alpha(D_1) \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\beta(D_1) \text{ Гр}$  и  $\gamma(D_1) = \alpha(D_1) / \beta(D_1) \text{ Гр}$ , которые характеризуют радиочувствительность опухолевой ткани.

4) для расчета параметра  $\gamma$ , необходимо рассчитать значение параметра  $\tau$  для двух значений разовой дозы,  $d$  и  $d + \Delta d$ . Алгоритм расчета параметра  $\gamma$  будет рассмотрен нами в разд. 7.16.

Мы назвали процедуру восстановления радиобиологических параметров опухолевого образования методом «ВРПО». Ее алгоритм основан на восстановлении в каждом малом сегменте радиобиологических параметров опухоли при помощи ММ Пуассона для заданного значения  $D$ , лежащего в рассматриваемом сегменте. В настоящей работе, это наименьшая доза в сегменте, равная  $D_1$ , но, ввиду малости сегмента, это не имеет существенного значения для построения непрерывной зависимости значения параметров от дозы во всем диапазоне изменения дозы.

Суть метода ВРПО заключается в том, чтобы в результате его применения мы получили в каждом малом сегменте для двух близких значений СОД ( $D_1, D_2$ ), и соответствующих им значений ВИ ( $P_1(D_1), P_2(D_2)$ ), рассчитанных при помощи ММ МРВ (или ММ НРВ или других ММ), возможность при помощи ММ Пуассона восстановить локальные значения радиобиологических параметров опухоли, характеризующие ее радиочувствительность в зависимости от  $D$ . Искомые нами параметры

ММ Пуассона будут зависеть от типа используемой феноменологической ММ для описания зависимости ВИ от  $D$ .

Напомним, что если в нашем распоряжении окажутся феноменологические зависимости ВИ от СОД с различными фиксированными значениями разовой дозы,  $d_1$  и  $d_2$ , тогда у нас появляется возможность определить локальные значения радиобиологических параметров опухоли:  $\alpha(D_1)$ ,  $\beta(D_1)$  и  $\gamma(D_1) = \alpha(D_1) / \beta(D_1)$  Гр из системы уравнений:

$$\tau_1(D_1, d) = \alpha(D_1) + \beta(D_1)d_1, \quad \tau_2(D_1, d) = \alpha(D_1) + \beta(D_1)d_2. \quad (7.10)$$

Таким образом, при помощи ММ (7.4)–(7.9) для заданных значений СОД ( $D_1, D_2$ ), образующих сегмент, и соответствующих им значений ВИ ( $P_1(D_1), P_2(D_2)$ ), мы можем получить локальную информацию о структуре опухолевой ткани в каждом сегменте, и на их основе построить следующие зависимости.

1. Зависимость числа опухолевых единиц  $N(D)$  от дозы  $D$  при фиксированной разовой дозе  $d$ . Опухолевая единица может содержать в себе сумму числа ТПО, плюс число фрагментов ТПО, и плюс число свободных (не связанных между собой) клоногенных опухолевых клеток.

2. Зависимость параметра радиочувствительности опухолевой ткани  $\tau(D, d)$  Гр<sup>-1</sup> от  $D$  при фиксированной разовой дозе  $d$ .

3. Зависимость  $\gamma(D, d)$  Гр радиочувствительности всей опухолевой ткани от  $D$  при фиксированной разовой дозе  $d$ .

4. Если у лучевого терапевта есть необходимость, можно также рассчитать зависимость числа выживших опухолевых единиц в зависимости от дозы  $D$

$$M(D, d, N) = N \exp(-\tau(d)D) \text{ от } D.$$

## **7.10. Плоскоклеточный рак гортани (ПРГ).**

**Анализ зависимостей ВИ ПРГ от дозы  $D$ , полученные при помощи МММРВ, ММ НРВ и ММ Пуассона, на основе систематизированных клинических данных**

Исходные клинические данные по результатам лучевого лечения метастазов плоскоклеточного рака гортани (ПРГ), были предоставлены нам к.м.н. Л.Д. Стиоп, сотрудницей кафедры клинической радиологии ЦОЛИУврачей (зав. кафедрой, академик АМН А.С. Павлов). Они были обработаны нами и приведены к эквивалентному объему опухоли в 1 см<sup>3</sup> [97–99], табл. 7.1.

Таблица 7.1

Частотные характеристики резорбции ПРГ в зависимости от соответствующих средних значения дозы, приведенные к объему ПРГ в 1 см<sup>3</sup> [97–99]

№	Среднее значение дозы, Гр	Относит. частота резорбции ПРГ	$A_1$ Гр	$A_2$
1	38,0	0,010	56,058	10,113
2	42,5	0,400		
3*	47,5	1,000		
4	52,5	0,666		
5	57,5	0,500		
6	62,5	0,833		
7*	67,5	0,600		
8	72,5	0,990		

Параметры ММ МРВ,  $A_1$  и  $A_2$ , были рассчитаны для описания феноменологической зависимости ВИ ПРГ от дозы облучения  $D$ .

Значения параметров ММ МРВ,  $A_1$  и  $A_2$ , были определены в результате решения специальной экстремальной задачи на основе систематизированных клинических данных. Звездочками отмечены номера, которые не были использованы в вычислениях как ненадежные.

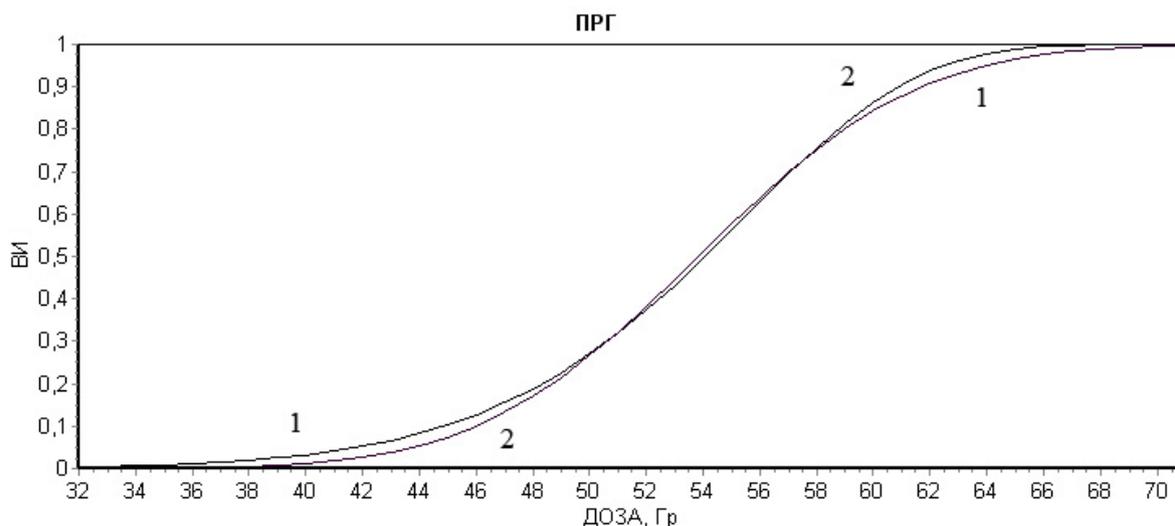
На основе информации, приведенной в табл. 7.1, были рассчитаны параметры ММ МРВ и ММ НРВ:

$$P(D) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{D}{56,058}\right)^{10,113}\right], \quad (7.11)$$

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left[-\frac{y^2}{2}\right] dD, \quad x = \frac{D - 53,84}{6,12}. \quad (7.12)$$

На рис. 7.1 приводятся графики зависимости ВИ ПРГ от  $D$ , описанные при помощи двух ММ (ММ НРВ – график 1, ММ МРВ – график 2). Они близки друг к другу и немного расходятся при малых и больших значениях  $D$ . Исходные клинические данные для определения параметров ММ были взяты из работы [97], и приводятся в табл. 7.1.

Определим радиобиологические параметры ММ Пуассона так, чтобы они наилучшим образом соответствовали результатам расчета ВИ ПРГ при помощи ММ МРВ (7.11). Заметим, что радиобиологические параметры опухолевых клеток ПРГ,  $\alpha$ Гр<sup>-1</sup> и  $\beta$ Гр<sup>-2</sup>, были определены *in vitro* в работах [45–47] и оказались равными:  $\alpha = 0,273$ Гр<sup>-1</sup>,  $\beta = 0,045$ Гр<sup>-2</sup>, для  $d=2$ Гр, и  $\gamma = \alpha / \beta = 0,273 / 0,045$ Гр = 6,07Гр,  $\tau = \alpha + \beta d = 0,363$ Гр<sup>-1</sup>.



**Рис. 7.1.** Графики зависимости ВИ ПРГ от дозы, построенные при помощи ММ НРВ (1) и ММ МРВ (2)

При традиционном методе облучения ПРГ  $n$  фракциями с разовой дозой  $d$  Гр и СОД =  $D = nd$  Гр, ВИ ПРГ и параметры ММ ПРГ могут быть рассчитаны при помощи, следующей ММ Пуассона:

$$\begin{aligned}
 P(D, d) &= \prod_{i=1}^n \exp(-0,273d - 0,045d^2) = \exp\left[\sum_{i=1}^n (-0,273d - 0,045d^2)\right] = \\
 &= \exp\left(-0,273d - \frac{0,045D^2}{N}\right) = \exp(-0,273D - 0,045Dd) = \exp(-\tau D),
 \end{aligned}
 \tag{7.13}$$

где  $\tau = (0,273 + 0,045d) \text{ Гр}^{-1}$ . Для разовой дозы  $d = 2$  Гр ММ Пуассона принимает следующий вид:

$$\begin{aligned}
 P(D, N) &= \exp[-N \cdot P(D, 2)] = \exp[-N \exp(-0,363D)] = \\
 &= \exp[-\rho V \exp(-\tau D)],
 \end{aligned}
 \tag{7.14}$$

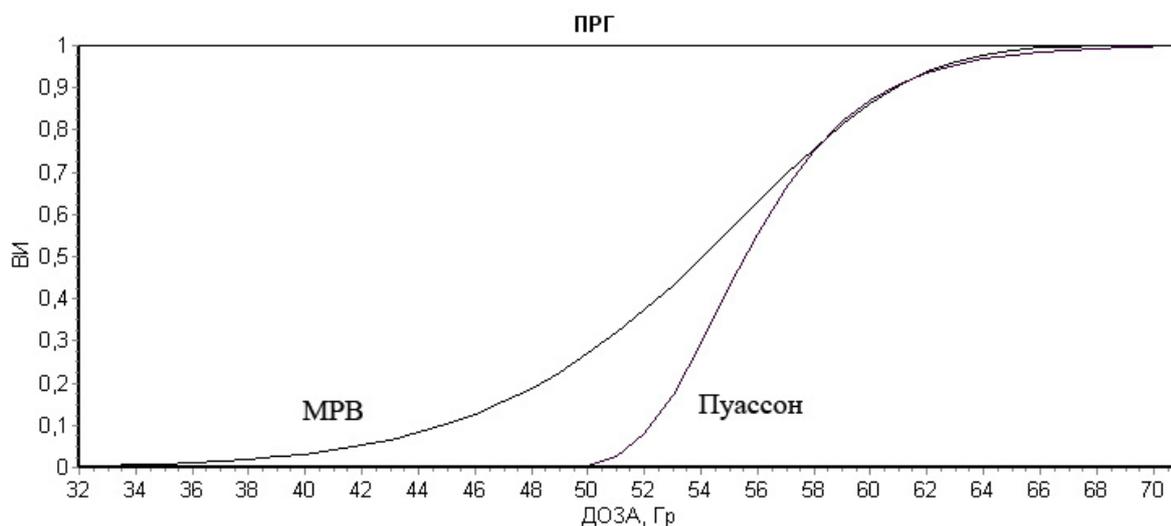
где  $N$  – число клоногенных клеток в объеме  $V$  опухоли;  $\rho$  – плотность опухолевых клеток:  $M(D, N) = N \exp(-0,363D)$  – число выживших опухолевых единиц при их облучении дозой  $D$ . ВИ ПРГ, определенная при помощи ММ Пуассона, будет  $P(D, N) = \exp[-M(D, N)]$ . Напомним, что параметр  $\tau = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$  нам известен из работ [45–47].

## 7.11. Попытка «согласовать» описание зависимости ВИ ПРГ от дозы $D$ при помощи ММ МРВ и ММ Пуассона

В качестве параметра для настройки ММ Пуассона воспользуемся числом опухолевых клеток  $N$ , поскольку параметр  $\tau = 0,363\text{Гр}^{-1}$  нам известен. Для согласования результатов расчета ВИ ПРГ при помощи двух ММ, ММ МРВ и ММ Пуассона, на графике, полученном при помощи ММ МРВ, была выбрана доза  $D = 57$  Гр,  $\text{ВИ} = 0,7$ . Для этой точки параметр настройки  $N$  оказался  $N = \rho = 0,4 \cdot 10^9$  клеток/см<sup>3</sup>. Для произвольного относительного объема опухоли  $V$  ММ Пуассона принимает следующий вид:

$$P(D, V) = \exp\left[-0,4 \times 10^9 V \exp(-0,363 \times D)\right]. \quad (7.15)$$

В общем случае, процедуру согласования значений ВИ для двух ММ, Пуассона и МРВ, следовало бы производить подбором двух радиобиологических параметров, числа опухолевых единиц  $N$  и их радиочувствительности  $\tau$ . Но, поскольку нам известен параметр  $\tau = 0,363\text{Гр}^{-1}$ , мы ограничились только интерактивным подбором значения  $N$ . На рис. 7.2 приводятся графики зависимости ВИ от СОД, построенные при помощи ММ МРВ и при помощи, сформированной ММ Пуассона (7.15).

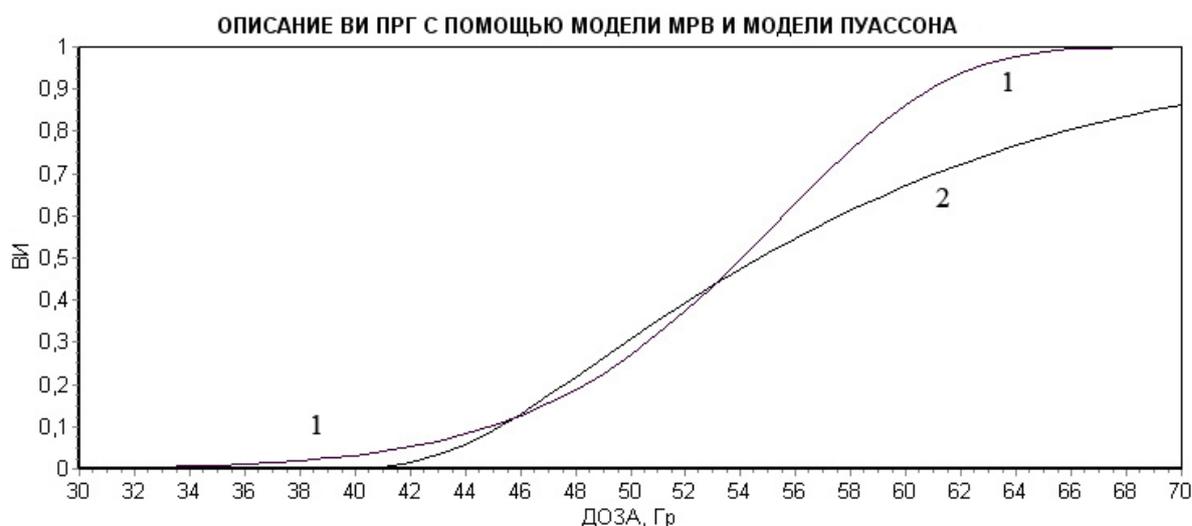


**Рис. 7.2.** Графики зависимости ВИ ПРГ от дозы для ММ МРВ и ММ Пуассона, при  $N = \rho = 0,4 \cdot 10^9$

Из рис. 7.2 следует, что для СОД больше 57 Гр ( $\text{ВИ} > 0,7$ ), графики, построенные при помощи двух ММ, близки друг к другу, а для  $D < 57$  Гр отличаются друг от друга тем больше, чем меньше значение  $D$ .

В работе [7] сообщалось, что дополнительный ввод в ММ Пуассона «радиорезистентных» опухолевых клеток приводит к более пологому графику зависимости ВИ от СОД. Но как показали расчеты, даже с регулируемой «радиорезистентной» составляющей опухолевых клеток в ПРГ невозможно добиться удовлетворительного сближения графиков во всем диапазоне изменения суммарной дозы  $D$  [7].

На рис. 7.3 приводится результат решения экстремальной задачи определения параметров ММ Пуассона для нормальной и «радиорезистентной» составляющей ПРГ, при помощи которой удалось максимально сблизить графики.



**Рис. 7.3.** Результаты поиска наилучшего приближения графиков зависимости ВИ ПРГ от дозы, построенные при помощи ММ Пуассона (1) и ММ МРВ (2) с учетом «радиорезистентных» опухолевых клеток

Решение задачи осуществлялось методом подбора значений параметров ММ Пуассона в следующих интервалах:

- 1) число клоногенных опухолевых клеток –  $N_1 \in [10^6; 10^9]$ ;
- 2) число «радиорезистентных» опухолевых клеток –  $N_2 \in [1; 300]$ ;
- 3) параметр радиочувствительности «радиорезистентных» клеток –  $\tau_2 \in [0,01; 0,3]$ ;
- 4) параметр  $\tau_1 = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$ . (Он был определен *in vitro* в работах [45–47]).

Найденные оптимальные значения радиобиологических параметров ММ Пуассона для ПРГ имели следующие значения:

- для нормальных опухолевых клеток:  $N_1 = 7,5389 \cdot 10^6$ ;  $\tau_1 = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$ .
- для радиорезистентных клеток:  $N_2 = 1,6 \cdot 10^2$ ;  $\tau_2 = 0,100 \text{ Гр}^{-1}$ .

Из рис. 7.3 следует, что построенные графики расходятся в зоне больших доз. Настройка ММ Пуассона была предпринята нами для того, чтобы сравнить полученные радиобиологические параметры ПРГ с радиобиологическими параметрами, которые можно определить методом ВРПО. Если применение метода ВРПО приведет к таким радиобиологическим параметрам ПРГ, которые будут близки к значениям  $\tau = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$  и  $N = 0,4 \cdot 10^9$ , то можно будет считать, что метод ВРПО приводит к разумным результатам, близким к экспериментальным.

## **7.12. Вычисление радиобиологических параметров ПРГ при помощи метода ВРПО путем сегментированной обработки клинической информации о зависимости ВИ ПРГ от дозы $D$ , описанной при помощи ММ МРВ и ММ НРВ**

В разделе 7.11 мы показали, что невозможно согласовать клиническую зависимость ВИ от дозы облучения при помощи ММ МРВ и ММ Пуассона.

Поэтому мы воспользовались методом ВРПО, который позволил нам на основе феноменологического описания зависимости ВИ от дозы  $D$  при помощи ММ МРВ построить аппроксимацию ММ МРВ при помощи ММ Пуассона в малых сегментах, на которые разбивается доза облучения ПРГ. В каждом сегменте аппроксимация функции МРВ от дозы при помощи ММ Пуассона позволила получить:

- число опухолевых единиц  $N$ ;
- радиобиологические параметры радиочувствительности ПРГ

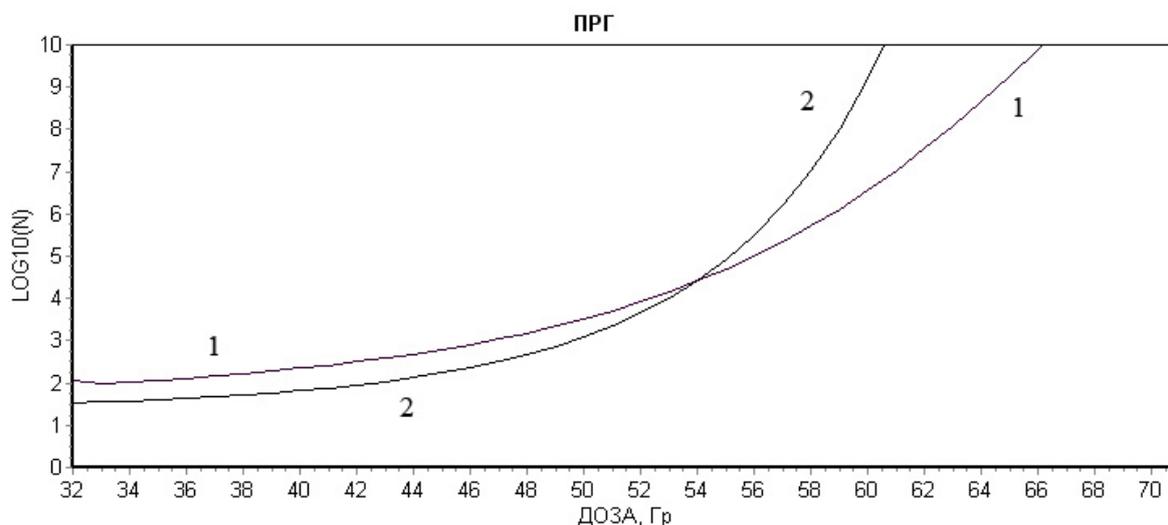
$$\tau = (\alpha + \beta d) \text{ Гр}^{-1};$$

- мы не стали рассчитывать параметр  $\gamma = (\alpha/\beta) \text{ Гр}$ , так как ММ МРВ не содержит в качестве параметра разовую дозу  $d$ . Расчет параметра  $\gamma = (\alpha/\beta) \text{ Гр}$  мы продемонстрируем, когда будем рассматривать ЛТ ранней стадии рака молочной железы (РМЖ).

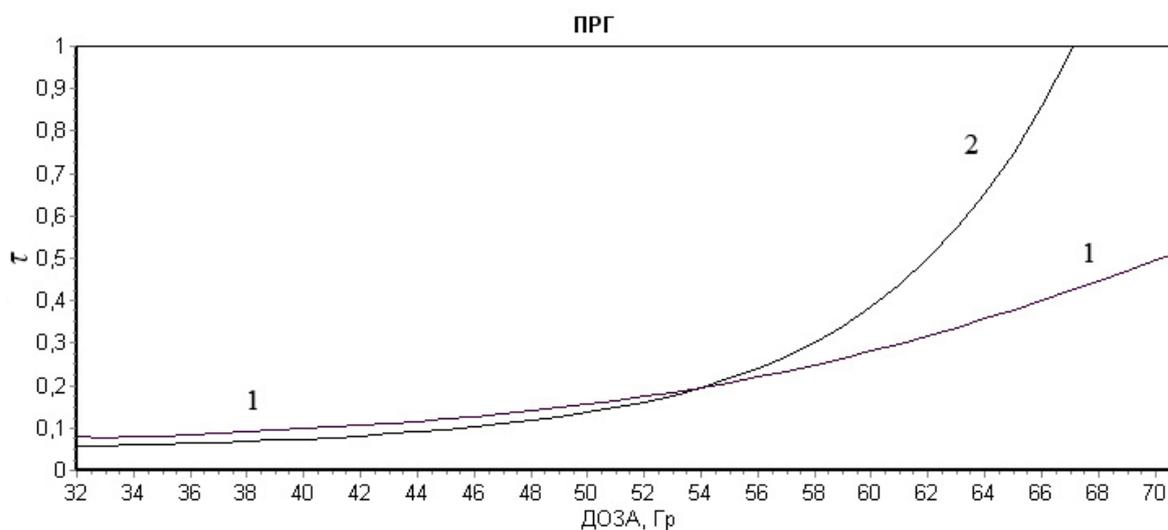
При помощи метода ВРПО мы построили зависимость числа опухолевых единиц  $N$  от дозы облучения  $D$ . На рис. 7.4 приводятся графики зависимости логарифма числа опухолевых единиц  $\text{LOG}_{10}(N)$  как функция от суммарной дозы  $D$ , полученные при помощи ММ МРВ и ММ НРВ, а на рис. 7.5 – графики зависимости параметра  $\tau$  от  $D$ , построенные путем реализации метода ВРПО и выделения радиобиологических параметров ПРГ при фиксированной разовой дозе  $d = 2 \text{ Гр}$ .

Затем мы сравнили значения параметров  $\tau$ , полученных *in vitro* [46, 47], с значением этого же параметра, полученного путем использования метода ВРПО, а

также проследили за изменением числа опухолевых единиц  $N$  в зависимости от дозы облучения  $D$ .



**Рис. 7.4.** Графики зависимости  $\text{LOG}_{10}(N)$  для ПРГ от СОД, построенные при помощи моделей НРВ (1) и МРВ (2) методом ВРПО



**Рис. 7.5.** Графики значений параметра  $\tau \text{ Гр}^{-1}$  для ПРГ в зависимости от  $D$  для НРВ (1) и МРВ (2), построенные при помощи метода ВРПО

Полученные результаты позволяют сделать следующие важные выводы.

1. Число опухолевых единиц является возрастающей функцией от дозы облучения  $D$ , рис. 7.4. Мы полагаем, что оно вызвано разрушением ТПО образований в результате их облучения, и что это приводит к увеличению числа опухолевых единиц с ростом дозы  $D$ .

2. Графики зависимости  $\text{LOG}_{10}(N)$  от дозы в определенных границах ведут себя сходным образом, но при больших значениях дозы, близких к терапевтическим

они начинают расходиться (см. рис. 7.4). ММ МРВ приводит к более высоким значениям  $\text{LOG}_{10}(N)$ , но это происходит при дозах близких к терапевтическим и превышающих их.

3. График зависимости параметра  $\tau$  от дозы  $D$ , при фиксированной разовой дозе  $d = 2$  Гр является возрастающей функцией от дозы  $D$ . Мы полагаем, что это означает, что один из параметров,  $\alpha$  или  $\beta$ , или оба параметра являются возрастающими функциями от дозы облучения.

График ММ МРВ в области терапевтических доз и превышающих их, приводит к более резкому возрастанию  $\tau$  с ростом дозы, по сравнению с ММ НРВ. Поскольку целью планирования ЛТ является излечение опухолевого заболевания, мы посчитали разумным выбирать интервалы определения значений дозы для больших значений ВИ ПРГ,  $\text{ВИ} \in (0,95; 0,99)$ . Из рис. 7.5 видно, что он соответствует интервалу значений дозы  $D \in (64; 68)$  Гр.

В соответствии с методом ВРПО для ММ МРВ и ММ НРВ, он приводит к следующим интервалам, в которых лежат значения радиобиологических параметров ПРГ:

$$\text{МРВ: } \text{ВИ} \in (0,95; 0,99); \quad D \in (64; 68) \text{ Гр}; \quad N \in (3,25 \cdot 10^{16}; 1,18 \cdot 10^{30}); \\ \tau \in (0,654; 1,122) \text{ Гр}^{-1}.$$

$$\text{НРВ: } \text{ВИ} \in (0,95; 0,99); \quad D \in (64; 68) \text{ Гр}; \quad N \in (4,5 \cdot 10^8; 1,7 \cdot 10^{11}); \\ \tau \in (0,358; 0,448) \text{ Гр}^{-1}.$$

Анализ показывает, что значения радиобиологических параметров ПРГ, полученные при помощи феноменологической ММ НРВ, выглядят более разумными, если учесть, что найденные в работах [45, 47] экспериментальным путем параметр  $\tau = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$  и число клеток ПРГ в  $1 \text{ см}^3$  должно быть порядка  $10^9$  клеток. Результаты вычислений свидетельствуют о том, что:

1) используемые феноменологические ММ для расчета ВИ от СОД влияют на размеры интервалов, в которых лежат искомые значения радиобиологических параметров ПРГ;

2) радиобиологические параметры ПРГ являются возрастающими функциями от суммарной дозы, (СОД);

3) дополнительная информация о границах, в которых должны лежать значения радиобиологических параметров опухоли, может существенно облегчить анализ и решение поставленной задачи. Анализ показывает, что в рассматриваемом случае для расчета радиобиологических параметров ПРГ следует использовать модель

НРВ, так как параметр  $\tau = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$  лежит в интервале  $(0,358; 0,448)$ , число опухолевых клеток ПРГ при терапевтических значениях дозы лежит в разумных (допустимых) пределах  $N \in (4,5 \cdot 10^8; 1,7 \cdot 10^{11})$ .

Для объяснения характера графиков, которые описывают зависимости радиобиологических параметров ПРГ от дозы  $D$  мы использовали гипотезу о существовании в опухоли ТПО образований.

1. Мы установили, что значения радиобиологических параметров ПРГ являются возрастающими функциями от  $D$ .

2. Из возрастающего значения  $N$  в зависимости от  $D$  можно заключить, что опухоль содержит в себе структурированные ТПО образования, которые в результате облучения распадаются на *множества независимых, или слабо зависимых ТПО образований, на их фрагменты, которые образуются под действием ионизирующего излучения, а также на свободные, не связанные клоногенные опухолевые клетки.*

Напомним, что мы предложили называть их опухолевыми единицами. Каждая опухолевая единица может содержать определенным образом связанное между собой множество опухолевых клеток в виде ТПО, или фрагмент ТПО, или свободную клоногенную опухолевую клетку. При малых значениях дозы  $D$ , число таких опухолевых единиц невелико и их радиочувствительность минимальна. С ростом дозы облучения число таких единиц растет и растет их радиочувствительность. Мы полагаем, что это происходит за счет распада ТПО под действием излучения.

3. Опухолевые единицы, ТПО и их фрагменты, обладают меньшей радиочувствительностью, чем независимые клоногенные опухолевые клетки. Скорее всего в этом и заключается смысл образования сообществом клеток связанных, структурированных образований в виде ТПО.

4. С ростом дозы облучения происходит распад ТПО, распад структурированных опухолевых единиц, что приводит к возрастанию числа опухолевых единиц. При этом опухоль уже можно рассматривать как агломерацию, которая состоит: из структурированных ТПО, фрагментов ТПО и свободных клоногенных опухолевых клеток, образованных в результате распада ТПО. В процессе облучения число опухолевых единиц возрастает. Их число и радиочувствительность опухоли также возрастает. Наконец, при терапевтических значениях СОД, ТПО оказываются разрушенными и опухоль можно рассматривать как популяцию, состоящую из независимых, не связанных, или слабо связанных между собой, клоногенных опухолевых клеток.

5. С ростом дозы облучения радиочувствительность опухолевых единиц приближается к радиочувствительности независимых опухолевых клеток и становится близкой к радиочувствительности опухолевых клеток ПРГ, определенных *in vitro* для терапевтических значений дозы.

6. Необходимо отметить, что результаты, полученные при помощи метода ВРПО, зависят от используемых феноменологических ММ, которые описывают зависимость  $P(D)$  от  $D$ . Число используемых ММ может быть полезным для выбора наиболее эффективной феноменологической ММ.

Таким образом мы считаем, что полученные нами результаты не противоречат гипотезе о существовании в опухолевой ткани специфических опухолевых единиц, ТПО, и характера их эволюции при увеличении дозы облучения.

Для дальнейшего исследования рассматриваемой гипотезы необходимо рассмотреть различные типы опухолевых заболеваний и использовать различные феноменологические ММ для описания зависимостей ВИ от СОД.

В разделе 7.13 мы покажем, что наряду с ММ МРВ и ММ НРВ можно с успехом использовать и созданную нами ММ СММ-3.

### **7.13. Описание ВИ рака молочной железы (РМЖ) в результате ЛТ при помощи ММ СММ-1, ММ СММ-2, ММ СММ-3**

Приведенные в главе 3 ММ СММ могут быть использованы для описания лучевого воздействия на нормальные и опухолевые ткани. В настоящей работе они будут использованы для описания зависимости ВИ РМЖ от выбранного плана ЛТ, суммарной и разовой дозы облучения, (относительный объем облучения принят равным 1, что соответствует тотальному облучению РМЖ).

#### *7.13.1. ММ СММ-1 для описания зависимости ВИ РМЖ от дозы $D$*

Описание созданных нами модификаций ММ СММ можно найти в наших работах [27–31], а также в гл. 3 настоящей работы.

ММ СММ-1 имеет следующий вид:

$$D(Q, d) = D_R(P) \frac{\gamma + D_R(P)}{\gamma + d}, \quad (7.16)$$

где  $D = nd$  – суммарная доза облучения органа или ткани;  $d$  – разовая доза;  $D_R(P)$  – однократная доза облучения, задающая уровень, необходимый для излечения опухолевого образования;  $P(D)$  – ВИ опухолевого заболевания;  $\gamma$  – параметр, характеризующий радиобиологические свойства облучаемой опухолевой ткани.

### 7.13.2. ММ СММ-2 для описания зависимости ВИ РМЖ от дозы $D$

ММ СММ-2 была получена из ММ СММ-1 в результате использования ММ МРВ для расчета однократной дозы облучения, приводящей к  $ВИ = P$ . ММ СММ-2 имеет следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}}{\alpha + \beta d}, \quad (7.17)$$

где  $(\alpha, \beta)$  – радиобиологические параметры опухолевой ткани;  $(\alpha, \beta, A_1, A_2)$  – параметры ММ СММ-2.

Заметим, что в настоящем разделе рассматривается ЛТ РМЖ только с одним основным планом облучения, который осуществляется после хирургического удаления опухолевого образования (см. [10]). Дополнительный план ЛТ не используется (одноплановый метод ЛТ). Таким образом, облучению подвергается вся молочная железа (тотальное облучение МЖ, относительный объем облучения принят нами равным 1). ЛТ используется для того, чтобы инактивировать, как опухолевые клетки, которые могли остаться в операционном поле МЖ, так и клетки, которые могли мигрировать за пределы операционного поля МЖ.

Напомним, что в ММ СММ-2:  $P$  – ВИ РМЖ,  $Q$  – вероятность рецидива РМЖ,  $(\alpha, \beta, A_1, A_2)$  – параметры ММ СММ-2. Для настройки ММ мы воспользовались клиническими данными, приведенными в работе Qi et al. [10, 81]. Клиническая информация, извлеченная из этих работ, соответствующая ранним стадиям РМЖ, приводится в табл. 7.2.

**Таблица 7.2**

Параметры ММ СММ-2 для ранних стадий РМЖ, полученные в результате решения экстремальной задачи на основе семи планов ЛТ, взятых из работы [81]

№	$Q_{кл}$	$Q_{теор}$	$g\%$	$d$ Гр	$n$	$D_{кл}$ Гр	$D_{теор}$ Гр	$f\%$	$\alpha$ Гр <sup>-1</sup>	$\beta$ Гр <sup>-2</sup>	$T_1$ Гр	$T_2$
1	0,032	0,0313	-2,15	2,0	25	50,0	49,49	-1,01	0,871	0,933	18,450	0,620
2	0,028	0,0286	2,00	2,66	16	42,58	42,96	0,90				
3	0,035	0,0360	2,70	2,5	16	40,0	40,53	1,31				
4	0,032	0,0324	1,25	2,26	20	45,2	45,47	0,59				
5	0,032	0,0312	-2,63	3,34	10	34,4	33,98	-1,23				
6	0,032	0,0323	0,97	4,93	5	24,65	24,76	0,46				
7	0,032	0,0314	-1,99	3,39	10	33,90	33,58	-0,94				

$(D_{кл}, D_{теор})$  и  $(Q_{кл}, Q_{теор})$  – клиническое и теоретическое значение суммарной дозы и клинических значений вероятностей рецидива опухолевых заболеваний.  $g\%$  и  $f\%$  – отклонения теоретических значений  $Q$  и  $D$  от клинических (%).  $n$  – число сеансов облучения.  $d$  – разовая доза.

В табл. 7.2 число сеансов облучения варьируется от 5 до 25, суммарная доза от 24,65 до 50 Гр. Первый план ЛТ в табл. 7.2 является стандартным. В остальных

шести планах облучения использовались ГипоФ планы ЛТ с значениями  $POD = d > 2$  Гр.

Параметры настройки ММ СММ-2 были получены в результате решения специальной экстремальной задачи, в которой минимизировалась сумма квадратов отклонений клинических значений СОД от соответствующих теоретических, модельных значений. Оптимальные значения параметров ММ СММ-2 приводятся в табл. 7.2 в четырех последних столбцах.

Анализ табл. 7.2 показывает, что наблюдается хорошее согласие между  $D_{\text{кл}}$  и  $D_{\text{теор}}$ , а также между  $Q_{\text{кл}}$  и  $Q_{\text{теор}}$ , хотя в экстремальной задаче искалось только наилучшее согласие между клиническими и теоретическими значениями СОД. Максимальное отклонение  $D_{\text{теор}}$  от  $D_{\text{кл}}$  не превышает 1,31%, а максимальное отклонение теоретического значения  $Q$  от клинического не превышает 2,7%. Это означает, что предложенная нами ММ СММ-2, может быть успешно использована для планирования стандартных и ГипоФ методов одно-плановой ЛТ ранних стадий РМЖ.

Оптимальные значения параметров ММ СММ-2  $(\alpha, \beta, T_1, T_2)$ , нуждаются в уточнении, поскольку значения величины  $D$ ,  $d$  и  $Q$  не изменятся, если параметры модели  $(T_1, \alpha, \beta)$  умножить на одно и то же число, т.е. они могут оказаться смещенными.

### 7.13.3. Уточнение параметров ММ СММ-2

Случайная, небольшая ошибка в исходных данных (во второй строке табл. 7.2 вместо дозы 42,58 Гр была взята доза 42,5 Гр), приводит к смещенным значениям параметров  $(\alpha, \beta, T_1)$  в ММ СММ-2 (см. табл. 7.3).

Сравнение параметров  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $T_1$ , приведенных в табл. 7.2, с теми же параметрами из табл. 7.3, показывает, что они ведут себя неустойчиво. Однако, как это следует из свойств ММ СММ-2, отношение  $\gamma = \alpha / \beta$  остается неизменным (в табл. 7.2  $\gamma = 0,871 / 0,933 = 0,934$ , в табл. 7.3 –  $\gamma = 0,217 / 0,232 = 0,935$ ). Параметры ММ изменились:  $\alpha$  в  $0,217 / 0,871 = 0,249$  раз,  $\beta$  в  $0,232 / 0,933 = 0,249$  раз, параметр  $T_1$  в  $4,74 / 18,45 = 0,257$  раз. Некоторое расхождение в значении коэффициента  $T_1$  вызвано изменившимся начальным условием, (вместо  $D = 42,58$  Гр было использовано  $D = 42,50$  Гр).

**Таблица 7.3**

Параметры ММ СММ-2 для ранних стадий РМЖ, полученные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, взятых из работы [81]

№	$Q_{\text{кл}}$	$Q_{\text{теор}}$	$f\%$	$D$ Гр	$n$	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	$f\%$	$\alpha$ Гр <sup>-1</sup>	$\beta$ Гр <sup>-2</sup>	$T_1$ Гр	$T_2$
1	0,032	0,0313	-2,27	2	25	50,0	49,47	-1,05	0,217	0,232	4,740	0,630
2	0,028	0,0286	2,18	2,66	16	42,5	42,51	0,96				
3	0,035	0,0360	2,87	2,5	16	40,0	40,54	1,35				
4	0,032	0,0324	1,20	2,26	20	45,2	45,44	0,55				
5	0,032	0,0311	-2,70	3,34	10	34,4	33,97	-1,25				
6	0,032	0,0323	0,99	4,93	5	24,65	24,76	0,45				
7	0,032	0,0313	-2,06	3,39	10	33,90	33,58	-0,95				

Вместо  $D_{\text{кл}} = 42,58$  Гр (вторая строка табл. 2, седьмой столбец), было использовано значение 42,5 Гр.

Таким образом, если рассматривать смещенные значения параметров  $\alpha' = h\alpha$ ,  $\beta' = h\beta$  и  $T_1' = hT_1$  на одну и ту же величину  $h$ , то рассчитанные значения параметров  $(D, d, Q)$  ММ СММ-2, не изменятся.

Какими же должны быть истинные значения параметров ММ СММ-2? Каким образом можно их доопределить, связав с реальной клинической информацией? Ответы на эти вопросы можно найти в наших работах [10–12, 18, 26]. Мы показали, что уточнение параметров ММ СММ-2 может быть связано с вопросами индивидуализации планов ЛТ РМЖ для конкретных пациентов.

Еще один важный результат следует из приведенных в табл. 7.3 результатов численных расчетов. *Длительности курсов ЛТ для шести рассмотренных планов облучения изменяются от одной недели до пяти недель. При определении параметров ММ СММ-2 длительности курсов ЛТ не учитывалась, и это не сказалось на близости клинических и теоретических значений СОД. Этот факт может указывать на то, что для рассмотренных условий облучения (табл. 7.2 и 7.3), восстановлением опухолевых клеток и их пролиферацией, (для рассматриваемых планов ЛТ, стандартного и ГипоФ планов облучения), в первом приближении можно пренебречь.*

Таким образом, ММ СММ-2 может быть успешно использована для планирования ЛТ ранних стадий РМЖ. Варьируя условия облучения РМЖ (РОД и СОД), и получая при помощи ММ СММ-2 оценку плана облучения в виде ВИ РМЖ =  $P = 1 - Q$ , лучевой терапевт может выбрать рациональный план ЛТ. Он может найти зависимость СОД от РОД (или РОД от СОД), использование которых приведет к заданному значению ВИ РМЖ.

Разумеется, для эффективного планирования ЛТ РМЖ необходимо уметь вычислять и другие критериальные оценки планов ЛТ РМЖ: ВЛО в сердце, ВЛО в

легких, ВЛО на коже, ВЛО в подкожной клетчатке, и т.д. (см. работу [81]). Необходимо из множества Парето оптимальных альтернативных планов ЛТ выбрать допустимые планы облучения, и на этом множестве при помощи специалистов-медиков, медицинских физиков, и др. экспертов интерактивными методами выделить эффективный (компромиссный) план ЛТ РМЖ.

#### 7.14. Описание зависимости ВИ РМЖ от суммарной и разовой дозы облучения при помощи ММ СММ-3

Рассмотрим ММ СММ-3, которую мы считаем одной из наиболее эффективных ММ для описания ВИ опухолевого заболевания в зависимости от суммарной и разовой дозы облучения, а также от объема опухолевой ткани (см. главу 3). Относительный объем РМЖ был принят нами равным единице, т.к. в клинической информации, которой мы располагали, он не указывался [81]. Поэтому здесь и далее мы полагаем его равным единице и ММ СММ-3 имеет следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\gamma + d}, \quad (7.18)$$

где  $(D, d)$  – план ЛТ, (СОД и РОД);  $Q$  – вероятность рецидива опухолевого заболевания;  $(\gamma, T_1, T_2)$  – параметры ММ СММ-3.

Для идентификации параметров ММ СММ-3 мы воспользовались клиническими данными, приведенными в работе [10], которые уже были использованы нами для идентификации параметров ММ СММ-1 и ММ СММ-2. Результаты определения параметров ММ СММ-3 приводятся в табл. 7.4, а окончательный вид ММ СММ-3 с рассчитанными параметрами ММ для РМЖ на основе клинической информации, приведенной в табл. 7.4, описан виде ММ (7.19). Ее анализ показывает, что наблюдается замечательное согласие между теоретическими, (модельными), и реальными клиническими значениями СОД, а также между клиническими и теоретическими значениями ВИ РМЖ.

Максимальное отклонение в значениях СОД не превышает 1,3%, а отклонения в значениях ВИ РМЖ =  $P$  не превышают 0,09%! Следует также отметить, что в наших расчетах мы получили значение параметра  $\gamma = 0,94$  Гр, более низкое, чем приведенное в работе [81]. В ней отмечается, что по данным разных авторов этот параметр лежит между 1,44 и 4,39 Гр.

Мы полагаем, что параметр  $\gamma$  в ММ СММ-3 может быть рассмотрен как тканевой параметр, описывающий радиочувствительность опухолевой ткани. Но это

предложение требует обоснования. И в наших последующих публикациях мы постараемся вернуться к этому предложению.

**Таблица 7.4**

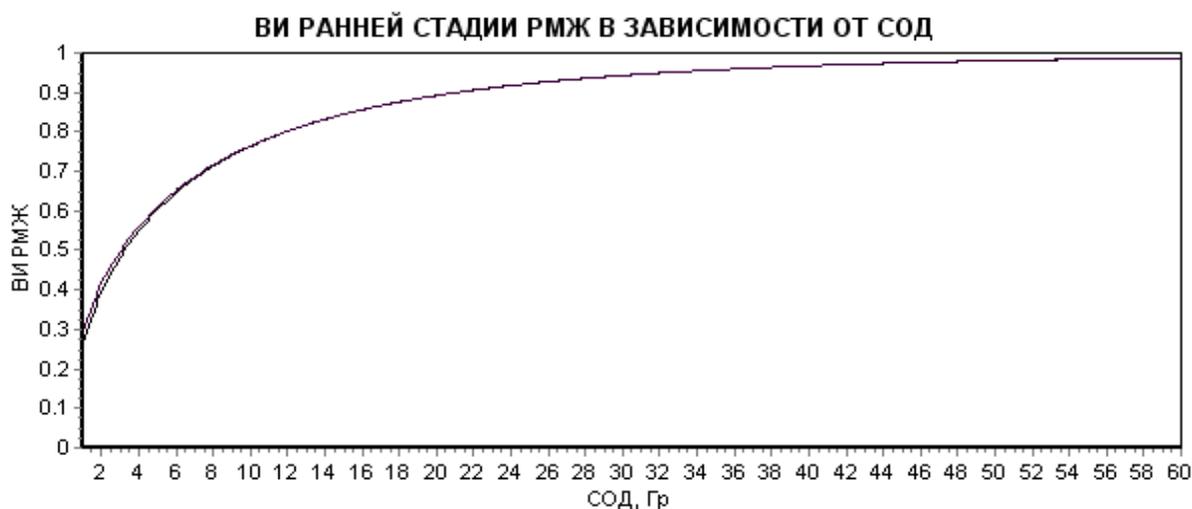
Параметры ММ СММ-3 для описания ВИ ранних стадий РМЖ (ВИ РМЖ) определенные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, приведенных в работе [10]

№	$P_{\text{кл}}$	$P_{\text{теор}}$	$f\%$	$D$ Гр	$n$	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	$g\%$	$\gamma$ Гр	$T_1$ Гр	$T$
1	0,968	0,969	0,07	2,00	25	50,0	49,46	-1,07	0,94	4,07	1,18
2	0,972	0,971	-0,06	2,66	16	42,50	42,99	0,96			
3	0,965	0,964	-0,09	2,5	16	40,0	40,50	1,24			
4	0,968	0,968	-0,04	2,26	20	45,2	45,45	0,56			
5	0,968	0,969	0,08	3,34	10	34,4	33,98	-1,21			
6	0,968	0,968	-0,04	4,93	5	24,65	24,78	0,59			
7	0,968	0,969	0,06	3,39	10	33,90	33,59	-0,91			

$f\%$  и  $g\%$  – отклонение клинических значений  $P_{\text{кл}}$  и  $D_{\text{кл}}$  от соответствующих теоретических (модельных) значений.  $(\gamma, T_1, T_2)$  – параметры ММ СММ-3.

ММ СММ-3 и ММ СММ-2 приводят практически к одному и тому же значению параметра  $\gamma = (0,93 - 0,94)$  Гр. ММ СММ-3 для описания функции  $D(Q, d)$  для РМЖ. с рассчитанными параметрами ММ, приведенными в табл. 7.4, имеет следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{4,07 \times 0,94 |\ln(Q)|^{1/1,18} + 4,07^2 |\ln(Q)|^{2/1,18}}{0,94 + d} = \frac{3,8258 |\ln(Q)|^{0,8475} + 16,565 |\ln(Q)|^{1,695}}{0,94 + d}. \quad (7.19)$$

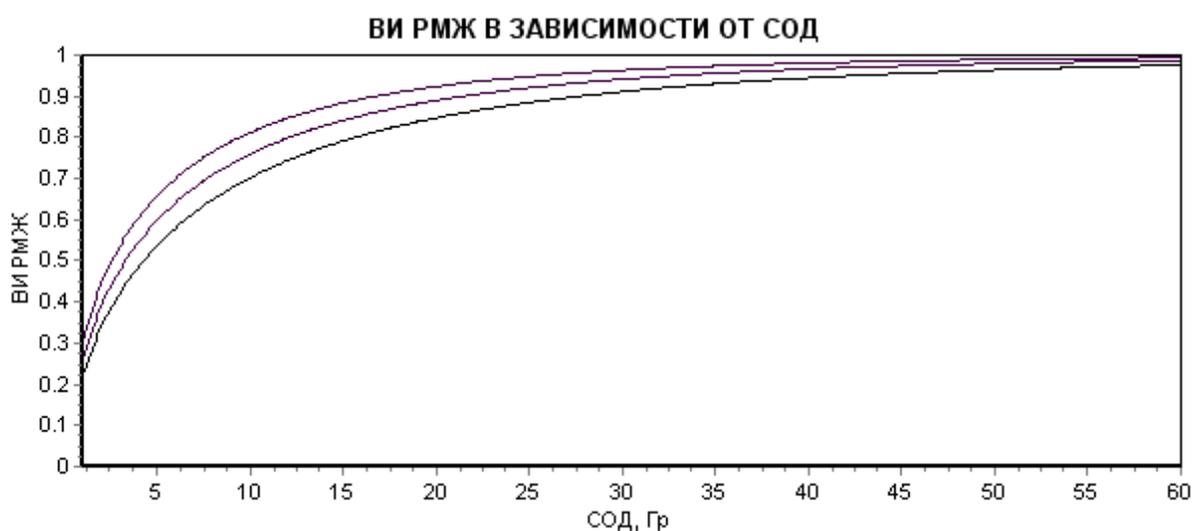


**Рис. 7.6.** Графики зависимости ВИ РМЖ от СОД, построенные при помощи ММ СММ-2 и ММ СММ-3

Параметры ММ приводятся в табл. 7.2 и 7.4. Графики практически совпадают.

Графики зависимости ВИ РМЖ от СОД, построенные при помощи ММ СММ-2 и ММ СММ-3 приводятся на рис. 7.6. Они практически совпадают.

На рис. 7.7 приводятся графики зависимости ВИ РМЖ от СОД для значений РОД, равных 1,8; 2,6 и 3,6 Гр, рассчитанные при помощи ММ СММ-3.



**Рис. 7.7.** Зависимости ВИ РМЖ от СОД для РОД = 1,8 Гр (нижний график), РОД = 2,6 Гр (средний график) и РОД = 3,6 Гр (верхний график)

### **7.15. Вычисление радиобиологических параметров $N$ и $\tau$ как функции от $D$ для РМЖ методом ВРПО с использованием ММ СММ-3**

Воспользуемся методом ВРПО для определения радиобиологических параметров РМЖ: числа опухолевых единиц  $N$ , значения параметра радиочувствительности РМЖ:  $\tau$  Гр<sup>-1</sup>. (В разделе 7.16 мы рассмотрим задачу использования метода ВРПО для расчета параметра  $\gamma$  Гр на основе приведенной клинической информации в табл. 7.4).

Рассматривается комплексный метод лечения РМЖ, который включает в себя радикальную секторальную резекцию опухоли МЖ (органосохраняющая операция) и ЛТ РМЖ, которая является важным компонентом в комплексной программе лечения. Она используется для инактивации опухолевых клеток, которые могли остаться в операционном поле МЖ, или оказаться в объеме МЖ в результате их миграции (см. [10]).

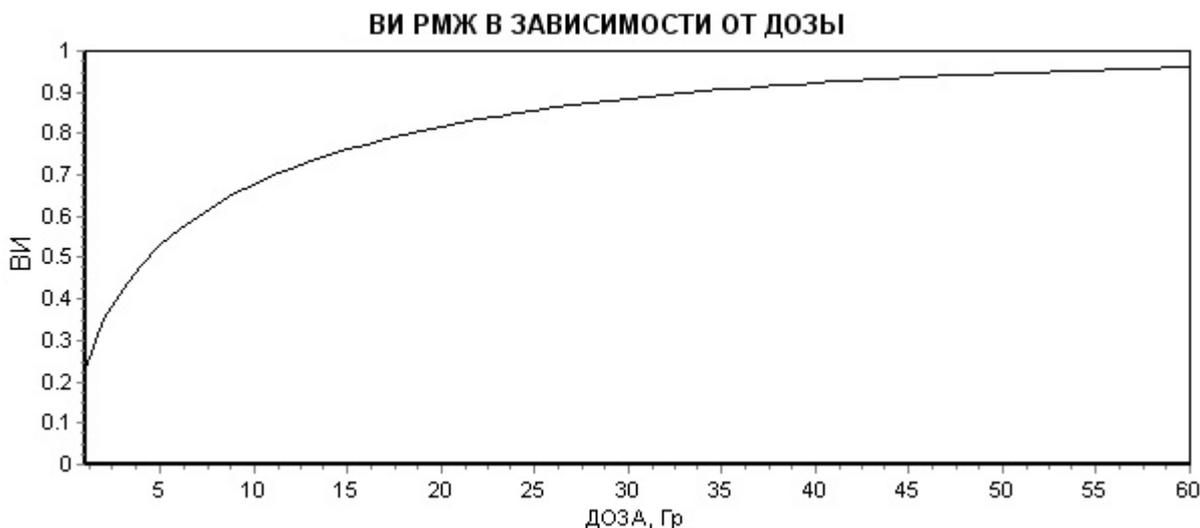
Для расчета зависимости ВИ РМЖ от СОД мы воспользуемся ММ СММ-3, которая, в отличие от ММ МРВ и от ММ НРВ, содержит в качестве параметров ММ  $T_1$ ,  $T_2$  и радиобиологический параметр  $\gamma$ , а также параметры  $D$  и  $d$ , описывающие план ЛТ.

Определенные нами параметры ММ СММ-3 на основе систематизированных клинических данных из работы [81], приводятся в табл. 7.4. ММ СММ-3 для описания зависимости дозы  $D$  от  $Q = 1 - P$  и разовой дозы  $d$ , описывается следующим образом:

$$D(Q, d) = \frac{T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\gamma + d}. \quad (7.20)$$

Воспользуемся методом ВРПО для определения радиобиологических параметров РМЖ, числа опухолевых единиц  $N$  и радиочувствительности РМЖ,  $\tau$  Гр<sup>-1</sup> в зависимости от  $D$ . При помощи метода ВРПО построим графики, которые описывают:

- 1) зависимость ВИ РМЖ от  $D$  (рис. 7.8);
- 2) зависимость числа опухолевых единиц РМЖ,  $(\log_{10}(N))$  от  $D$  (рис. 7.9);
- 3) зависимость радиобиологического параметра  $\tau$  от  $D$  (рис. 7.10);



**Рис. 7.8.** График зависимости ВИ РМЖ от суммарной дозы облучения, рассчитанный при помощи ММ СММ-3,  $d = 2$  Гр

Форма графика на рис. 7.8 не логистическая. Это свидетельствует о том, что в облучаемой МЖ отсутствуют опухолевые образования в виде ТПО и, следовательно, не происходит разрушение клеточной структуры РМЖ (опухолевые клетки не взаимосвязаны).

Дополнительная информация, полезная для анализа результатов применения метода ВРПО для РМЖ, имела следующий вид: при СОД =  $D = 50$  Гр равномерного тотального облучения МЖ с РОД =  $d = 2$  Гр, ВИ РМЖ приводит к излечению РМЖ с вероятностью  $P(50) = 0,946$  (вероятность рецидива РМЖ –  $Q(50) = 0,054$ ).

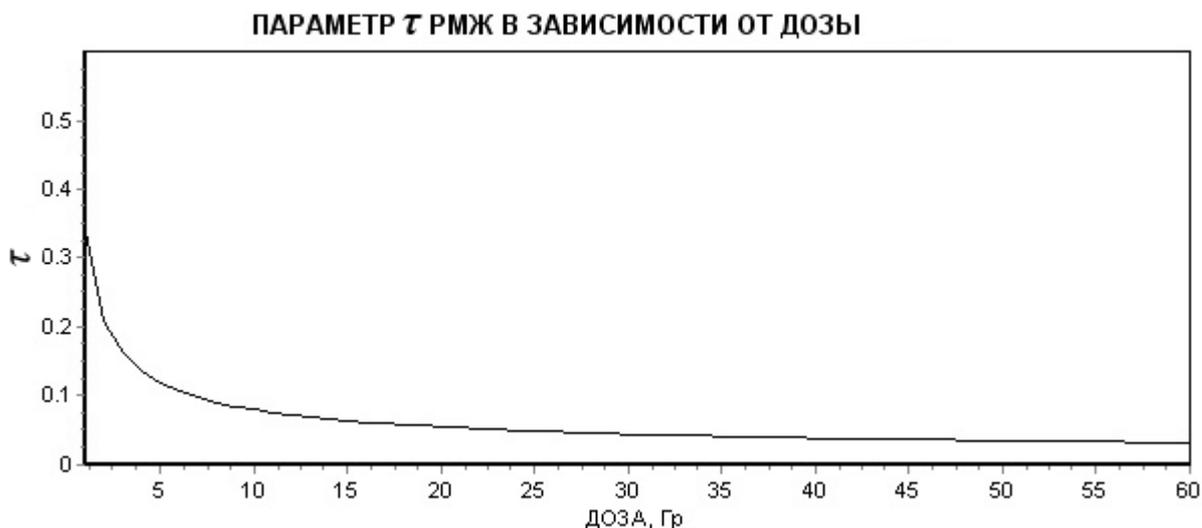
Представляет интерес, каким будет график зависимости числа опухолевых клеток от дозы облучения для РМЖ, построенный при помощи метода ВРПО. Он приводится на рис. 7.9 и свидетельствует о том, что число опухолевых единиц уменьшается с ростом дозы. Это означает, что опухоль состоит из опухолевых единиц, который представляют из себя изолированные клоногенные опухолевые клетки. Напомним, что в случае ПРГ (рис. 7.4) зависимость числа опухолевых единиц  $N$  от дозы была возрастающей функцией.



**Рис. 7.9.** График зависимости числа опухолевых единиц,  $\log_{10}(N)$ , от дозы  $D$  для РМЖ,  $d = 2$  Гр

*Отсутствие опухолевых единиц в виде ТПО подтверждается тем, что  $\log_{10}(N)$  есть убывающая функция от дозы. Это можно истолковать также, как отсутствие в РМЖ ТПО, так как не происходит разбиение ТПО на фрагменты, которое сопровождается ростом числа опухолевых единиц!*

Начальное число клеток РМЖ,  $\log_{10}(N) = 0,3$ , т.е.  $N \approx 2$  клетки. При терапевтической дозе 50 Гр равномерного курса ЛТ с разовой дозой 2 Гр выжившее число клеток РМЖ будет  $N = 0,331 < 1$ . Для доз  $D > 30$  Гр параметр  $\tau$  близок к некоторому постоянному значению (рис. 7.10).



**Рис. 7.10.** График зависимости параметра  $\tau$  Гр<sup>-1</sup> от суммарной дозы  $D$  для фиксированной разовой дозы  $d = 2$  Гр

Рис. 7.10 свидетельствует о том, что параметр  $\tau(D)$  является убывающей функцией от  $D$ . При  $D=50$  Гр и  $d=2$  Гр параметр  $\tau(D) = 0,0356$  Гр<sup>-1</sup>. В области терапевтических значений дозы он мало изменяется и оказывается близок к  $0,05$  Гр<sup>-1</sup>.

### 7.16. Вычисление радиобиологических параметров РМЖ:

$$\alpha(D) \text{ Гр}^{-1}, \beta(D) \text{ Гр}^{-2} \text{ и } \gamma(D) = \alpha(D)/\beta(D) \text{ Гр}$$

Поскольку ММ СММ-3, которая используется для описания ВИ РМЖ, содержит в качестве параметра разовую дозу, мы, варьируя ее значение, можем рассчитать радиобиологические параметры РМЖ:  $\alpha(D) \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\beta(D) \text{ Гр}^{-2}$ ,  $\gamma(D) = \alpha(D)/\beta(D) \text{ Гр}$ , как функции от разовой и суммарной дозы облучения  $D$  и  $d$ .

Определение перечисленных радиобиологических параметров мы осуществим путем использования метода ВРПО. Рассмотрим два плана облучения, которые описываются при помощи ММ Пуассона и отличаются друг от друга только суммарной дозой  $D$ . Разовая доза равна  $d_1$  и фиксирована.

$$\begin{aligned} P_1(D_1, d_1) &= \exp\left[-N \exp(-D_1(\alpha + d_1))\right]; \\ P_2(D_2, d_1) &= \exp\left[-N \exp(-D_2(\alpha + d_1))\right], \end{aligned} \tag{7.21}$$

причем  $D_2 = D_1 + \Delta D$ , где  $\Delta D$  – малое число.

Дважды логарифмируя (7.21), получаем:

$$\ln|\ln(P_1(D_1, d_1))| = \ln(N) - D_1(\alpha + \beta d_1) = \ln(N) - \mu_1 D_1, \quad (7.22)$$

$$\ln|\ln(P_2(D_2, d_1))| = \ln(N) - D_2(\alpha + \beta d_1) = \ln(N) - \mu_1 D_2,$$

где  $D_2 = D_1 + \Delta D$ . Обозначим:

$$\mu_1(D_1, d_1) = \alpha(D_1) + \beta(D_1)d_1. \quad (7.23)$$

$$\mu_1(D_1, d_1) = \frac{\ln \frac{|\ln(P_1(D_1, d_1))|}{|\ln(P_2(D_2, d_1))|}}{D_1 - D_2} = \alpha(D_1) + \beta(D_1)d_1. \quad (7.24)$$

Аналогично, для тех же значений суммарных доз, но для другого значения разовой дозы,  $d_2 = d_1 + \Delta d$ , получаем:

$$\mu_2(D_1, d_2) = \frac{\ln \frac{|\ln(P_1(D_1, d_2))|}{|\ln(P_2(D_2, d_2))|}}{D_1 - D_2} = \alpha(D_1) + \beta(D_1)d_2. \quad (7.25)$$

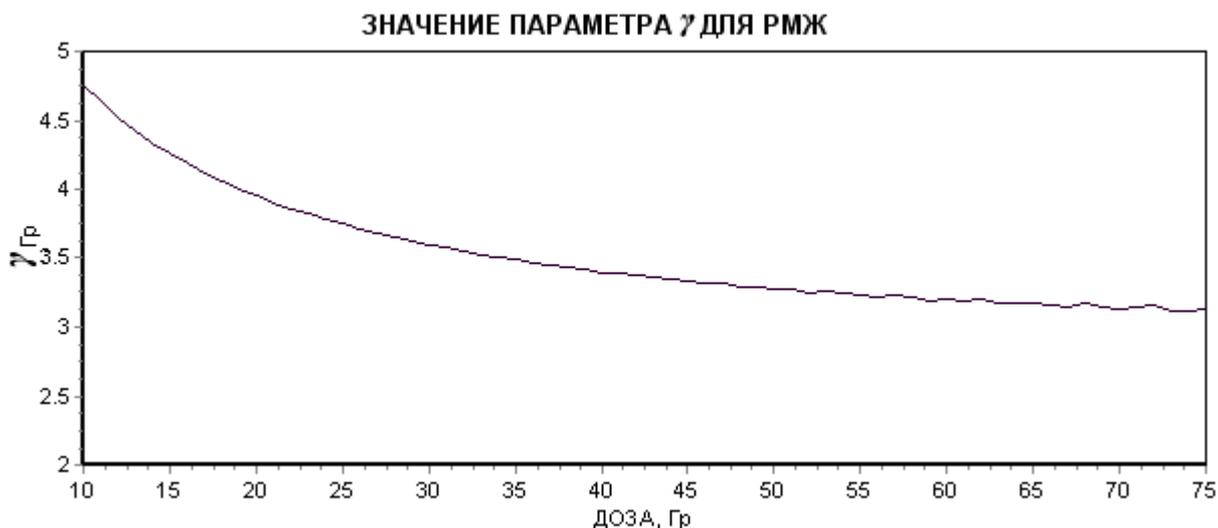
Из системы уравнений (7.24) и (7.25) находим значения параметров  $\alpha(D_1)$ ,  $\beta(D_1)$ :

$$\alpha(D_1) = \frac{\mu_2(D_1, d_2) \times d_1 - \mu_1(D_1, d_1) \times d_2}{d_1 - d_2} \Gamma p^{-1}, \quad (7.26)$$

$$\beta(D_1) = \frac{\mu_1(D_1, d_1) - \mu_2(D_1, d_2)}{d_1 - d_2} \Gamma p^{-2}, \quad (7.27)$$

$$\gamma(D_1, d_1) = \frac{\alpha(D_1)}{\beta(D_1)} = \frac{\mu_2(D_1, d_2) \times d_1 - \mu_1(D_1, d_1) \times d_2}{\mu_1(D_1, d_1) - \mu_2(D_1, d_2)} \Gamma p. \quad (7.28)$$

Будем считать, что суммарная доза  $D$  изменяется от 10 до 75 Гр с шагом 0,1 Гр, а разовые дозы принимают значения  $d_1 = 2$  Гр и  $d_2 = 2,1$  Гр. На рис. 7.11 приводится график зависимости  $\gamma(D)$  от  $D$ .

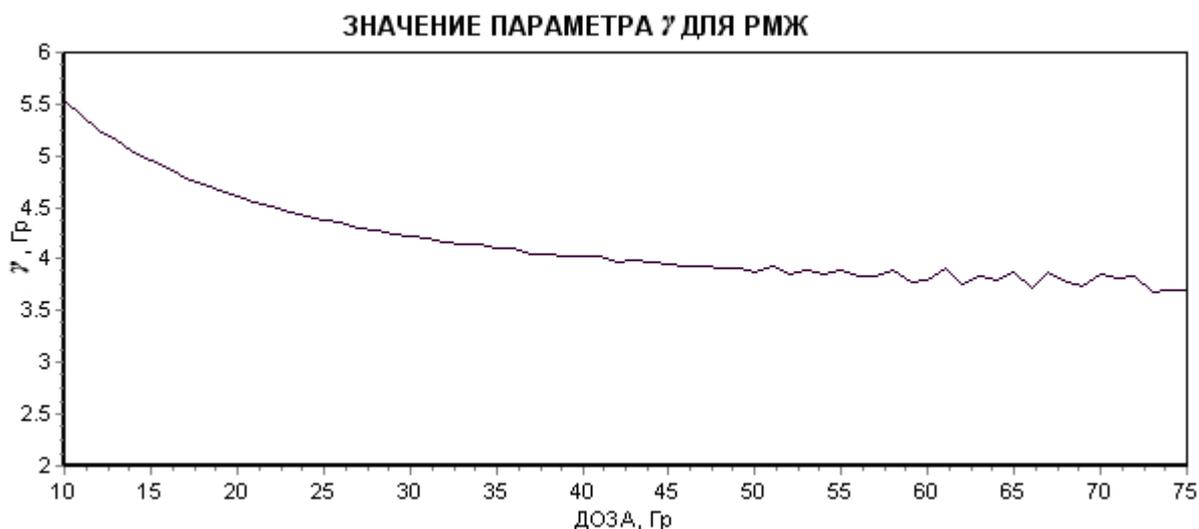


**Рис. 7.11.** График зависимости  $\gamma(D) = \alpha(D)/\beta(D)$  Гр от дозы  $D$ , построенный на основе разовых доз:  $d_1 = 2$  Гр,  $d_2 = 2,1$  Гр

Из рис. 7.11 следует, что  $\gamma(D) = (\alpha(D)/\beta(D))$  Гр не константа и является убывающей функцией от суммарной дозы  $D$ . При  $D = 10$  Гр,  $\gamma = 4,76$  Гр при  $D = 50$  Гр,  $\gamma = 3,27$  Гр.

Анализ показывает, что чем больше значение суммарной дозы, тем меньше изменяется параметр  $\gamma$ , и тем ближе он становится к константе.

На рис. 7.12 приводится график зависимости параметра  $\gamma$  от суммарной дозы облучения при разовой дозе  $d_1 = 3$  Гр.



**Рис. 7.12.** График зависимости  $\gamma(D) = \alpha(D)/\beta(D)$  Гр от суммарной дозы  $D$  для разовых доз  $d_1 = 3$  Гр и  $d_2 = 3,1$  Гр

Из рис. 7.12 следует, что функция  $\gamma(D)$  убывает с ростом значения СОД =  $D$ . Для РОД =  $d = 3$  Гр (рис. 7.12), находим: при  $D = 10$  Гр,  $\gamma = 5,53$  Гр, при  $D = 50$  Гр,  $\gamma = 3,87$  Гр. Таким образом, для РМЖ мы находим, что:

1) функция  $\gamma(D, d)$  является убывающей функцией от дозы  $D$ , и возрастающей функцией от разовой дозы  $d$ ;

2) в области терапевтических значений дозы,  $D \in (50-70)$  Гр, параметр  $\gamma$  слабо меняется, уменьшаясь с ростом суммарной дозы, и приближается к постоянной величине.

Следовательно, можно предположить, что если в МЖ после секторальной резекции и уцелели какие-то клоногенные опухолевые клетки, то их число мало и они не образуют ТПО из опухолевых клеток! В противном случае мы бы получили возрастающее число опухолевых единиц с ростом дозы облучения РМЖ.

## 7.17. Заключение

Мы рассмотрели гипотезу о существовании в опухолях ПРГ и РМЖ специфических опухолевых единиц, ТПО, состоящих из структурно связанных в систему опухолевых клеток. Для проверки этой гипотезы был разработан метод ВРПО, основанный на использовании ММ Пуассона для описания структуры опухолевого образования: числа опухолевых единиц и их радиочувствительности в зависимости от суммарной и разовой дозы облучения. ММ Пуассона, образно говоря, была использована нами в качестве «микроскопа», который позволял «заглядывать» в клеточную структуру опухолевого образования и судить о числе опухолевых единиц в виде ТПО, фрагментов ТПО и независимых опухолевых клеток). Мы не исключаем, что в действительности структура опухолевого образования может быть намного сложнее. Ответ на это замечание могут дать дальнейшие исследования.

Подытожим вкратце полученные результаты применения метода ВРПО для анализа опухолевых образований ПРГ и РМЖ.

Плоскоклеточный рак гортани (ПРГ). Для определения радиобиологических параметров ПРГ нами был использован метод ВРПО (метод восстановления радиобиологических параметров опухоли), в отдельных сегментах, на которые разбивался весь интервал изменения дозы. При помощи феноменологических ММ, настроенных на клиническом материале, последовательно рассчитывались ВИ опухоли в зависимости от дозы,  $P(D_1)$  и  $P(D_2)$  на концах лозового сегмента. На их основе рассчитывались значения радиобиологических параметров ММ Пуассона. Мы предполагали,

что рассчитанные таким образом параметры будут адекватны реальной действительности. Описанная процедура ВРПО позволила получить множество точечных значений радиобиологических параметров опухоли в сегментах: число опухолевых единиц  $N$ , значения радиобиологических параметров  $\tau$  и  $\gamma$  в зависимости от суммарной или от суммарной и разовой дозы облучения. Ввиду малости сегментов  $\Delta D = 0,1$  Гр, для построения графиков зависимости радиобиологических параметров от дозы  $D$ , мы ограничились только одной информационной точкой для каждого параметра в сегменте. При помощи рассчитанных значений параметров в сегменте были построены графики зависимости параметров от дозы. Их анализ позволил ПРГ получить следующие результаты:

1. На рис. 7.1 приводятся графики зависимости ВИ ПРГ от дозы, построенные при помощи ММ МРВ и ММ НРВ на основе систематизированной клинической информации. Графики практически совпадают.

2. На рис. 7.4 приводится график зависимости числа опухолевых единиц в ПРГ,  $\log_{10}(N)$ , в зависимости от дозы облучения  $D$ . Он оказался монотонно возрастающей функцией от дозы облучения.

Рост числа опухолевых единиц с ростом дозы свидетельствует о наличии в ПРГ ТПО образований, которые распадаются под воздействием облучения и, тем самым, увеличивают число опухолевых единиц.

3. На рис. 7.5 приводятся графики зависимости  $\tau(D)$  от дозы облучения, построенные на основе ММ МРВ и ММ НРВ. Оба график являются возрастающими функциями от дозы облучения. Это означает, что параметр  $\alpha(D)$  или  $\beta(D)$ , или оба параметра  $\alpha(D)$  и  $\beta(D)$  являются возрастающими функциями от дозы облучения  $D$ .

4. Для ПРГ мы не рассчитывали параметр  $\gamma(D)$ , так как у нас не было возможности рассчитать при помощи ММ МРВ и ММ НРВ значения параметров ПРГ  $\tau(D, d)$  для разных значений суммарных и разовых значений дозы  $D$  и  $d$ . Для этого необходимо настроить и использовать ММ СММ-3, которая в качестве параметра содержит разовую дозу. Настройку ММ СММ-3 для описания ВИ ПРГ мы предоставляем читателю в виде полезного упражнения. Расчет параметра  $\gamma(D, d)$  мы приведем для РМЖ, для которого зависимость ВИ от плана ЛТ описывает при помощи ММ СММ-3 и в которую в качестве параметров ММ входит суммарная и разовая доза  $D$ .

Ранняя стадия рака молочной железы (РМЖ). Для РМЖ, в результате использования метода ВРПО мы получили следующие результаты.

1. На рис. 7.8 приводится график зависимости ВИ от суммарной дозы  $D$  при фиксированной разовой дозе  $d$ . Он не носит логистический характер и, учитывая результаты работ [8, 66], мы полагаем, что РМЖ не содержит клеточных структур в виде ТПО. Мы постараемся подтвердить это предположение.

2. На рис. 7.9 приводится график зависимости числа опухолевых единиц  $\log_{10}(N)$  в РМЖ в зависимости от дозы облучения  $D$  при фиксированной разовой дозе  $d$ . Он является монотонно убывающей функцией от дозы облучения  $D$ . Следовательно, мы можем предположить, что РМЖ не содержит в себе ТПО образований из опухолевых клеток.

3. На рис. 7.10 приводится зависимость параметра  $\tau(D)$  от  $D$ . Она представляет собой монотонно убывающую функцию от дозы  $D$ . При  $D \rightarrow 0$ , и  $d = 2$  Гр  $\tau(D) \rightarrow 0,33$  Гр<sup>-1</sup>. При  $D = 50$  Гр и  $d = 2$  Гр, параметр  $\tau(50) = 0,036$  Гр<sup>-1</sup>. В области терапевтических значений дозы  $\tau(D, d)$  мало изменяется с ростом  $D$  и близок к  $0,05$  Гр<sup>-1</sup>. В то же время значения функции  $\tau(D, d)$  при фиксированной суммарной дозе  $D$ , возрастают с ростом разовой дозы.

4. На рис. 7.11 приводится график зависимости радиобиологического параметра  $\gamma(D) = \alpha(D)/\beta(D)$  Гр от дозы  $D$  Гр. Его анализ свидетельствует о том, что  $\gamma(D)$  является монотонно убывающей функцией от дозы  $D$ . При  $D = 10$  Гр,  $\gamma = 4,76$  Гр, при  $D = 50$  Гр,  $\gamma = 3,27$  Гр. Чем больше значение суммарной дозы  $D$ , тем меньше изменяется параметр  $\gamma$ , и тем ближе становится он к постоянному числу, к константе.

5. Мы полагаем, что проведенный анализ позволяет нам сделать следующее предположение, которое позволит улучшить точность расчета планов ЛТ при помощи ММ СММ-3. Для этого необходимо в ММ СММ-3 рассматривать  $\gamma(D)$  не как константу, что имеет место в настоящее время, а как функцию от дозы  $D$ , которая должна органично войти в число параметров ММ СММ-3.

6. Проведенная работа показала, что метод ВРПО позволяет выявить зависимость параметров ММ от дозы облучения, и установить при каких терапевтических значениях дозы параметры ММ можно считать константами и, тем самым, существенно облегчить и оптимизировать расчеты планов ЛТ.

Мы считаем, что анализ метода ВРПО и оценку его полезности в планировании ЛТ опухолевых образований следует продолжить.

7. В качестве примера покажем, как можно, используя результаты, полученные при помощи метода ВРПО, использовать для повышения точности расчетов ВИ

РМЖ в зависимости от дозы. Пусть речь идет о ММ СММ-3. В эту ММ входит параметр  $\gamma$  Гр в виде постоянной величины. Но, в результате использования метода ВРПО мы установили, что этот параметр зависит от дозы  $D$ . Соответствующий график зависимости  $\gamma(D)$  от дозы  $D$  приводится на рис. 7.11. Мы можем построить функцию, которая описывает зависимость параметра  $\gamma(D)$  от  $D$ , и, тем самым можем рассчитать уточненное значение  $QI = 1 - \text{ВИ}$  как функцию от  $D$ , где  $QI$  – вероятность рецидива опухолевого заболевания. Уточненная ММ СММ-3 принимает следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{T_1 \gamma(D) |\ln(QI)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(QI)|^{2/T_2}}{\gamma(D) + d}. \quad (7.29)$$

Уточненное значение  $QI = 1 - \text{ВИ}$  как функцию от суммарной и разовой дозы можно найти в результате решения следующего квадратного уравнения:

$$T_1^2 X^2 + T_1 \gamma(D) X - D[\gamma(D) + d] = 0, \quad (7.30)$$

где  $X = |\ln(QI)|^{1/T_2}, \quad (7.31)$

а  $QI = 1 - \text{ВИ} = \exp(-X^{T_2}). \quad (7.32)$

Аналогично можно поступить и с теми параметрами ММ, которые, по мнению лучевого терапевта, нуждаются в уточнении и могут повлиять на точность расчета ВИ опухолевого заболевания в зависимости от суммарной, или от суммарной и разовой дозы.

Автор надеется, что разработанные методы формирования, анализа и оценки планов ЛТ позволят сделать следующий шаг в повышении эффективности ММ, которые используются в ЛТ опухолевых заболеваний.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Клеппер Л.Я.* О выборе оптимальных условий облучения злокачественных опухолей. М.: ЦЭМИ АН СССР, 1964.
2. *Клеппер Л.Я.* Применение методов линейного программирования и ЭВМ для выбора оптимальных условий облучения в дистанционной лучевой терапии злокачественных опухолей. М.: ЦЭМИ АН СССР, 1965.
3. *Гольштейн Е.Г., Юдин Д.Б.* Новые направления в линейном программировании. М.: Наука, 1979.
4. *Феллер Б.* Введение в теорию вероятностей и ее приложения. М.: Мир, 1967.
5. *Клеппер Л.Я.* Формирование дозовых полей радиоактивными препаратами и аппликаторами. М.: Энергоатомиздат, 1983.
6. *Клеппер Л.Я.* Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1986.
7. *Клеппер Л.Я.* Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1993.
8. *Хуг О., Келлерер А.* Стохастическая радиобиология. М.: Атомиздат, 1969.
9. Основы клинической радиобиологии / под ред. М.С. Джойнера и О. Дж. ван дер Когель. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013, 600 с.
10. *Клеппер Л.Я.* Методы математического моделирования и оптимизации лучевой терапии рака молочной железы. М.: ЦЭМИ РАН, 2015.
11. *Клеппер Л.Я.* Методы математического моделирования и оптимального планирования лучевой терапии злокачественных опухолей. М.: ЦЭМИ РАН, 2017.
12. *Клеппер Л.Я.* Неоднородные дозовые распределения и планирование лучевой терапии злокачественных опухолей. М.: ЦЭМИ РАН, 2018.
13. *Костылев В.А., Наркевич Б.Я.* Медицинская физика. М.: Медицина, 2008.
14. *Краснощеков П.С., Петров А.А.* Принципы построения моделей. М.: Изд-во МГУ, 1983.
15. *Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B.* Treatment volume and tissue tolerance // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, 14, 751–759.
16. *Васильев Ю.М., Гельфанд И.М.* Взаимодействие нормальных и неопластических клеток со средой. М.: Наука, 1981.
17. *Lyman J.T., Wolbarst A.B.* Optimisation of radiation therapy, 111: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987. Vol. 13. P. 103–109.
18. *Клеппер Л.Я.* Проблемы стохастической радиологии. М.: ЦЭМИ РАН, 2019.
19. *Ellis F.* Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis // *Clin. Radiol.* 1969. Vol. 2. P. 1–7.
20. *Kirk J., Gray W., Watson E.* Cumulative radiation effect. Part 1. Fractionated treatment regions // *Clin. Radiol.* 1971. № 22. P. 145–155.

21. *Orton C., Ellis F.* A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy // *Brit. J. Radiol.* 1973. Vol. 46. № 457. P. 529–537.
22. *Barendsen G.W.* Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationships for normal tissue response // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. № 8. P. 1981–1997.
23. *Lyman J.T.* Complication probability as assessed from djse-volume histograms // *Radiat. Res. Suppl* 8:S13–9.
24. *Кленнер Л.Я.* LKB модель для расчета вероятности возникновения лучевых осложнений в органах и тканях и ее анализ // *Медицинская физика.* 2015. № 1 (65). С. 32–38.
25. *Munro N.R., Gilbert C.W.* The relation between tumor lethal doses end the radio sensitivity of tumor cells // *Brit. J. Radiol.* 1961. № 34. P. 246–251.
26. *Кленнер Л.Я.* МРВ модели для планирования ЛТ злокачественных опухолей. М.: ЦЭМИ РАН, 2020.
27. *Кленнер Л.Я.* Синтез радиологических моделей и радиологические инварианты. Часть первая // *Медицинская техника.* 2005. № 3. С. 27–32.
28. *Кленнер Л.Я.* Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть вторая // *Медицинская техника.* 2006. № 3. С. 23–27.
29. *Кленнер Л.Я.* Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть третья. Синтез популяционно-феноменологических моделей и ММ Клеппера // *Медицинская техника.* 2006. № 4. С. 22–26.
30. *Кленнер Л.Я.* Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть четвертая. Синтез популяционно-феноменологических моделей и математической модели Lyman // *Медицинская техника.* 2006. № 5. С. 36–40.
31. *Кленнер Л.Я.* Синтез модифицированной LQ модели и функции нормального распределения вероятностей для прогнозирования лучевых осложнений в органах и тканях // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011. № 1 (56). С. 43–50.
32. *Кленнер Л.Я., Юрьева Т.В.* Определение параметров немелкоклеточного рака легкого методом трех графиков: число клоногенных клеток и их радиочувствительность // *Медицинская физика.* 2012. № 1 (53). С. 17–26.
33. *Кленнер Л.Я.* Моделирование вероятности излечения лимфомы Ходжкина (задача определения числа опухолевых клеток и их радиочувствительности методом «трех графиков») // *Медицинская физика.* 2012. № 2 (54). С. 12–19.
34. *Кленнер Л.Я.* Определение параметров опухоли (число клеток и их радиочувствительность) на основе феноменологического описания вероятности ее локального излечения от дозы облучения // *Радиационная онкология и ядерная медицина.* 2012. № 2. С. 16–23.
35. *Кленнер Л.Я., Юрьева Т.В.* Метод «трех графиков» для приближенного определения радиобиологических параметров опухоли и его анализ // *Медицинская физика.* 2013. № 2 (58). С. 20–30.
36. *Кленнер Л.Я., Замятин О.А., Летучий М.А., Макарова Г.В.* Построение и анализ стохастических моделей описания локальных радиационных воздействий на органы и

ткани организма, выявление радиологических инвариантов. Надежность тканевой организации клеток как основа для перехода от количественной радиобиологии к количественной радиологии». 1995, ФО: РФФИ. Грант №95-01-00064.

37. Барлоу Р., Прошан Ф. Математическая теория надежности. М.: Советское радио, 1969.
38. Cohen L. Theoretical «iso-survival» formulae for fractionated radiation therapy // Brit. J. Radiol. 1968. № 41. P. 522.
39. Cohen L. A study of optimal dosage in relation to physical and biological parameters for epidermoid cancer // Amer. J. Roengenol. 1960. № 84. P. 741–753.
40. Cohen L. Cell population kinetic model for fractionated radiation therapy // Radiology. 1971. № 101. P. 419–427.
41. Cohen L. Dose-time relationship: computation of cell lethality following fractionated radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1978. № 3. P. 267–271.
42. Cohen L., Creditor M. Iso-effect tables for tolerance of irradiated normal human tissues // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1983. Vol. 9. P. 233–241.
43. Павлов А.С., Кленнер Л.Я., Ступон Л.Д., Кужаев Е.В., Гуревич Ю.Б. Вероятность резорбции метастазов плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема очага поражения и дозы облучения // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2001. № 4 (46). С. 67–74.
44. Кленнер Л.Я. Математические модели для описания вероятности локального излечения плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема опухоли и суммарной дозы // Медицинская физика. 2009. № 4 (44). С. 21–29.
45. Fertil B., Malaise E. Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981. № 7. P. 621–629.
46. Malaise E., Fertil B., Chavaudra N., Gichard M. Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological type: comparison of in vitro and in vivo data // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1986. № 4 (12). P. 617.
47. Yaes R.J. Some implications of the linear quadratic model for tumor control probability // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988. № 14, 39.
48. Кленнер Л.Я. Математическое моделирование оптимальных дозовых полей в лучевой терапии злокачественных опухолей. Часть 1 (дистанционная лучевая терапия) // Медицинская техника. 2004. № 1. С. 30–37.
49. Кленнер Л.Я. Математическое моделирование оптимальных дозовых полей в лучевой терапии злокачественных опухолей. Часть 2 (контактные методы лучевой терапии). // Медицинская техника. 2004. №4. С. 27–32.
50. Кленнер Л.Я., Антипина Н.А. Определение вероятности излечения опухолевого заболевания при внутритканевой лучевой терапии злокачественных новообразований // Медицинская физика. 2006. № 4 (32). С. 30–41.

51. *Клеппер Л.Я.* Синтезированная математическая модель для планирования мультифракционированной лучевой терапии опухолевых заболеваний. Сообщение 1. Неравномерный метод облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. № 5. С. 61–70.
52. *Клеппер Л.Я.* Синтезированная математическая модель для планирования мультифракционированной лучевой терапии опухолевых заболеваний. Сообщение 2. Анализ математических моделей мультифракционированного облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. № 6 (52). С. 56–62.
53. *Strandqvist M.* Studien uber die kumulative wirkung der rontgenstrahlen bei fraktionierung // Acta Radiol. 1944. Suppl. P. 55–57.
54. *Fowler J.F., Denekamp J.* Radiation effects on normal tissues // Cancer. A comprehensive treatise. Ney York, London, 1977, Vol. 6.
55. *Рудерман А.И., Вайнберг М.Ш., Жолкивер К.И.* Дистанционная гамма-терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1977.
56. *Schultheiss T.E., Orton C.G., Peck R.A.* Model in radiotherapy: volume effects // Med. Phys. 1983. № 10 (4). P. 410.
57. *Ulmer W.* Aspects of the volume effect in the linear-quadratic and cubic model // Strahlentherapie und Onkologie. 1987. № 2 (163). P. 123–129.
58. *Kehwar T.S., Sharma S.C.* Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability // Oncology online journal (www.rooj.com), 2003.
59. *Kehwar T.S., Sharma S.C.* Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability // J. Cancer Res. Ther.-September. 2005. № 1. Iss. 3. P. 1–27.
60. *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 therapeutic radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. № 21. P. 109–122.
61. *Жолкивер К.И., Зевриева И.Ф., Досаханов А.Х.* Количественная оценка биологического эффекта радиации в нормальных тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований: Методические рекомендации. Алма-Ата, МЗ КазССР, 1983.
62. *Orton C., Ellis F.* A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy // Brit. J. Radiol. 1973. № 457 (46). P. 529–537.
63. *Kellerer A.M.* Grundlagen der ellis-formel // Strahlentherapie. 1977. № 38. P. 153.
64. Факторы время – доза – фракционирование и их использование в лучевой терапии злокачественных опухолей (методические рекомендации). Фадеева М.А., Костромина К.Н., Даценко В.С., Клеппер Л.Я. и др. М.: МЗ СССР, ЦОЛИУ врачей, 1987.
65. *Chadwick K.H., Leenhouts H.P.* A molecular theory of cell survival // Phis. Med. Biol. 1973. № 18. P. 78–87.
66. *Kellerer A.M., Rossi H.H.* RBE and the primary mechanism of radiation action // Radiat. Res. 1971. № 47. P. 14–34.

67. *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 therapeutic radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991. № 1 (21). P. 109–122.
68. *Kehwar T.S., Sharma S.C.* Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability // *Oncology online journal* ([www.rooj.com](http://www.rooj.com)), 2003.
69. *Kehwar T.S., Sharma S.C.* Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability // *J. Cancer Res. Ther.* September 2005. № 1. Iss. 3. P. 1–27.
70. *Videroe R.* // *Acta Radiol.* 1966. № 4. P. 257.
71. *Холин В.В.* Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. Л.: Медицина. 1979.
72. *Pitkanen M., Viitanen J., Ojava A.* Application of linear quadratic model for clinical radiotherapy. Teshnical Research Centr of Finland, 1988.
73. *Cohen L.* Cell population kinetic model for fractionated radiation therapy // *Radiology.* 1971. № 101. P. 419–427.
74. *Клеппер Л.Я., Олейник Ю.А.* Задачи выбора оптимальных физических и динамических условий облучения злокачественных опухолей // *Мед. Радиология.* 1969. № 3. С. 64–73.
75. *Олейник Ю.А., Клеппер Л.Я.* Определение оптимальных динамических условий облучения злокачественных новообразований и адаптивное лучевое лечение. // *Мед. радиология.* 1973. № 2. С. 49–54.
76. *Fertil B., Malaise E.* Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981. № 7. P. 621–629.
77. *Malaise E., Fertil B., Chavaudra N., Gichard M.* Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological type: comparison of in vitro and in vivo data // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. № 4 (12). P. 617.
78. *Yaes R.J.* Some implications of the linear quadratic model for tumor control probability // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988. № 39 (14).
79. *Мoiseев Н.Н.* Математические задачи системного анализа. М.: Наука, 1981.
80. *Подиновский В.В., Ногин В.Д.* Парето оптимальные решения многокритериальных задач. М.: Наука, 1982.
81. *Qi X.S., White J., Li X.A.* Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? // *Radiotherapy and Oncology.* 2011. № 100. P. 282–288.
82. *Алиев Б.М.* Лучевая терапия запущенных форм злокачественных новообразований. М.: Медицина. 1978.
83. *Клеппер Л.Я.* Методы математического моделирования и оптимизации планов лучевой терапии систем «опухоль + ложе опухоли. М.: ЦЭМИ РАН, 2021.
84. *Бронштейн И.Н., Семендяев К.А.* Справочник по математике для инженеров и учащихся ВТУЗОВ. М.: Наука, 1981.

85. *Кейрим-Маркус И.Б.* Эквидозиметрия. М.: Атомиздат. 1980.
86. *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.
87. ICRU (1999). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU, Report 62. Oxford University Press.
88. *Алиев Б.М.* Неравномерное облучение злокачественных опухолей (физико-дозиметрические, экспериментальные и клинические исследования). Докт. дисс. М., 1973.
89. *Liberson F.* The value of a multiperforated screen in deep x-ray therapy // Radiology. 1933. № 20. P. 186–195.
90. *Клеппер Л.Я.* Рациональные параметры решётчатых диафрагм для лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская радиология. 1989. 34. № 7. С. 63–67.
91. *Галина Л.С., Кодюков В.М., Сулькин А.Г.* Атлас дозных распределений к комплекту формирующих принадлежностей. М.: Атомиздат. 1974.
92. Атлас дозных распределений к комплекту формирующих принадлежностей. Под редакцией профессора И.А. Переслегина. М.: Атомиздат. 1974.
93. *Пиртузилов М.Б.* Дистанционная гамма-терапия неорганических первичных и метастатических опухолей забрюшинного пространства. Автореф. канд. дисс. 1979.
94. *Харитоновна Н.Т.* Возможности неравномерной дистанционной гамма-терапии при распространённом раке пищевода. Автореф. канд. дисс. 1980.
95. *Юрьева Т.В.* Возможности дистанционно гамма-терапии местно распространённых сарком мягких тканей в плане комбинированного лечения. Автореф. канд. дисс. 1982.
96. *Новицкая Н.Н., Снегирев Г.П., Ставицкий Р.В.* Сопоставление эффектов равномерного облучения организма и воздействия через решетку // Радиобиология. 1982. № 22. С. 709–711.
97. *Павлов А.С., Клеппер Л.Я., Стиоп Л.Д., Кижжаев Е.В., Гурвич Ю.Б.* Вероятность резорбции метастазов плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема очага поражения и объема облучения // Мед. радиология и радиац. Безопасность. 2001. № 4 (46). С. 67–74.
98. *Клеппер Л.Я.* Математические модели для описания вероятности локального излечения плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема опухоли и суммарной дозы // Медицинская физика. 2009. № 4 (44). С. 21–29.
99. *Клеппер Л.Я.* Использование метода расчета эквивалентных условий облучения для увеличения объема полезной клинической информации для расчета вероятности резорбции очага поражения в зависимости от его объема и суммарной очаговой дозы // Медицинская техника. 2004. № 5. С. 25–30.
100. *Fertil B., Malaise E.* Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981. № 7. P. 621–629.

101. *Malaise E., Fertil B., Chavaudra N., Gichard M.* Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological type: comparison of in vitro and in vivo data // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. № 4 (12). P. 617.
102. *Yaes R.J.* Some implications of the linear quadratic model for tumor control probability // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988. № 14. P. 39.
103. *Клеппер Л.Я., Юрьева Т.В.* Метод трех графиков для приближенного определения радиобиологических параметров опухоли и его анализ // *Медицинская физика.* 2013. № 2 (58). С. 20–30.
104. *Клеппер Л.Я.* Моделирование локального излучения опухолевых заболеваний в зависимости от объема, суммарной и разовой дозы // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2012. № 4 (57). С. 53–61.
105. *Клеппер Л.Я.* Использование метода расчета эквивалентных условий облучения для увеличения объема полезной клинической информации для расчета вероятности резорбции очага поражения в зависимости от его объема и суммарной очаговой дозы // *Мед. техника.* 2004. № 5. С. 25–30.
106. *Клеппер Л.Я.* Моделирование вероятности излечения лимфомы Ходжкина (задача определения числа опухолевых клеток и их радиочувствительности методом «три графика») // *Медицинская физика.* 2012. № 2 (54). С. 12–19.
107. *Клеппер Л.Я.* Математическое моделирование оптимальных дозовых полей в лучевой терапии злокачественных опухолей. Часть 2 (контактные методы лучевой терапии) // *Медицинская техника.* 2004. № 4. С. 27–32.
108. Evaluation of treatment planning for particle beam radiotherapy. Published by the radiotherapy development branch radiation research program division of cancer treatment national cancer institute, 1987.
109. *Kaplan N.E.* Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease // *Cancer Research.* 1966. № 26. Pt. 1. P. 1221–1224.
110. *Shukovsky L.J.* Dose, time, volume relationships on squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. // *Amer. J. Roentgenol.* 1971. Vol. 108. № 1. P. 27–29.

*Монография*

**КЛЕПШЕР Лев Яковлевич**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ  
РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ  
ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЕЙ**

---

Подписано в печать 09.01.2023 г.

Формат 60×90/16. Печ. л. 10,8. Тираж 300 экз. Заказ № 1.

ФГБУН Центральный экономико-математический институт РАН

117418, Москва, Нахимовский пр., 47

Тел. 8 (499) 724-21-39

E-mail: [ecr@cemi.rssi.ru](mailto:ecr@cemi.rssi.ru)

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

---

ISBN 978-5-8211-0811-1



9 785821 108111 >