

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

**ПРОБЛЕМЫ
СТОХАСТИЧЕСКОЙ
РАДИОЛОГИИ**

Москва
ЦЭМИ РАН
2019

УДК 51-76:616-006
ББК 28.071 в6
К48

DOI: 10.33276/978-5-8211-0778-7

К48 Клеппер Л.Я. Проблемы стохастической радиологии [Текст]: монография. – М.: ЦЭМИ РАН, 2019. – 227 с. (Рус.)

Работа посвящена становлению нового научного направления в лучевой терапии злокачественных опухолей, проблеме стохастической радиологии. Она включает в себя создание математических моделей для редукции неоднородных суммарных и разовых дозовых распределений в эквивалентные по вероятностям возникновения лучевых осложнений в здоровых и опухолевых тканях организма однородные суммарные и разовые дозовые распределения.

Предполагается, что разработанные математические модели позволят целенаправленно генерировать оптимальные терапевтические планы лучевой терапии злокачественных опухолей, основанные как на традиционных однородных распределениях доз, так и на нетрадиционных неоднородных дозовых распределениях.

Необходимо отметить, что оценка однородных и неоднородных дозовых распределений и их направленное формирование является актуальной проблемой не только в радиологии и радиобиологии для лечения онкологических заболеваний. Она актуальна везде, где человеку приходится иметь дело с радиоактивным излучением – и на земле, и в космосе.

Ключевые слова: моделирование, оптимизация, дозиметрия, радиобиология, лучевая терапия, неоднородные распределения дозы.

Klepper L.Ia. Problems to stochastic radiology. – Moscow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2019. – 227 p. (Rus.)

Work is dedicated to formation of the new scientific direction in RT of the malignancies, problem to stochastic radiology. She comprises of itself making the mathematical models for reduction of non-uniform total dose and single dose distribution in equivalent of NTCP and TCP total dose and single dose distribution. She comprises of itself making the mathematical models for reduction lumpy total and single dose distribution in equivalent on probability of the arising the NTCP and TCP uniform total and single dose distributions. It Is Expected that designed mathematical models will allow goal-directed to generate the optimum therapeutic plans RT malignancies, founded as on ordinary (uniform) the dose distribution, so and on non-ordinary, lumpy dose distribution.

Necessary to note that estimation uniform and non-uniform dose distribution and their directed generation is an actual problem not only in radiology and radiobiology for treatment diseases. She is actual everywhere, where people happens to deal with radioactive radiation, and on the land, and in cosmos.

Keywords: modeling, optimization, dosimetry, radiobiology, radiotherapy, non-uniform dose distribution.

Монография публикуется по решению Ученого Совета ЦЭМИ РАН. Протокол № 9 от 14 октября 2019 г.

Рецензенты: Каткова И.П., д.м.н., гл.н.с. ИСЭПН РАН;
Царфин Л.В., к.э.н., с.н.с. ЦЭМИ РАН.

УДК 51-76:616-006
ББК 28.071 в6

ISBN 978-5-8211-0778-7

© Текст. Клеппер Л.Я., 2019 г.

© ФГБУН Центральный экономико-математический институт РАН,
2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	10
ГЛАВА 1. ТОЛЕРАНТНЫЕ ДОЗЫ В ПЛАНИРОВАНИИ ЛТ ОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ.....	31
1.1. Толерантные дозы (ТД) – предельные значения доз при ЛТ для здоровых органов и тканей организма	31
1.2. Зависимость ТД от объема облученного органа или ткани	32
1.3. Модель Ellis.....	37
1.3.1. Модель CRE.....	37
1.3.2. Модель TDF.....	38
1.4. LQ модель.....	39
1.5. Свойства LQ модели	41
ГЛАВА 2. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ОПИСАНИЯ СВЯЗИ МЕЖДУ ВЛО, ТД И ОБЪЕМАМИ ОБЛУЧЕННЫХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ (РАЗОВЫЕ ДОЗЫ ФИКСИРОВАНЫ).....	44
2.1. Модель МРВ (модифицированное распределения Вейбулла) для расчета ВЛО в органах и тканях при их однородных облучениях	44
2.2. Зависимость ВОЛО (ВЛО) от параметра A_2	44
2.3. Экспресс-метод расчета ВЛО в ткани при помощи модели МРВ.....	45
2.4. Нормальное распределение ВЛО (НРВ)	47
2.5. Анализ результатов расчета ВЛО в тканях организма при помощи моделей МРВ и НРВ	49
2.5. Модель Пуассона.....	51
2.6. Общий взгляд на проблему формирования эффективных терапевтических дозовых распределений для ЛТ злокачественных опухолей.....	52
ГЛАВА 3. СИНТЕЗИРОВАННЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РАСЧЕТА ВЛО В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА КАК ФУНКЦИИ ОТ ИХ ОБЪЕМОВ, СУММАРНЫХ И РАЗОВЫХ ДОЗ	56
3.1. Синтезированные математические модели (СМ модели)	56
3.2. СМ1 модель (синтез модели Ellis и модели МРВ)	59
3.3. СМ2 модель (синтез модели Ellis и модели НРВ).....	64
3.4. Модифицированная LQ модель (MLQ модель).....	66
3.5. СМ3 модель (синтез модели MLQ и модели МРВ)	67
3.6. Упрощенные методы расчета зависимости между суммарными и разовыми дозами в органах и тканях при помощи СМ3 модели	71
3.6.1. Фиксированы значения ВЛО и объемы облучения V	71
3.6.2. Значение ВЛО фиксировано.....	72
3.7. Интраоперационная ЛТ РМЖ	75
ГЛАВА 4. ФОРМИРОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛТ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ» ПРИ ПОМОЩИ СМ3 МОДЕЛИ (РАЗОВАЯ ДОЗА ВАРЬИРУЕТСЯ)	76
4.1. Введение.....	76

4.2. Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли»	76
4.3. Оптимальные условия облучения Системы «опухоль + здоровая ткань организма (ЗТО)»	81
4.4. Примеры вычисления оптимальных планов ЛТ ранней стадии рака молочной железы (РМЖ)	82
4.5. Неравные дозы в РМЖ и в ПК МЖ.....	86
4.6. Неоднородные дозовые распределения в Системе «опухоль + ложе опухоли»	87
ГЛАВА 5. МОДЕЛИ РЕДУКЦИИ НЕОДНОРОДНЫХ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ В ЭКВИВАЛЕНТНЫЕ ПО ВЛО ОДНОРОДНЫЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ (РАЗОВАЯ ДОЗА ФИКСИРОВАНА)	88
5.1. Введение.....	88
5.2. Толерантные суммарные и разовые дозы в органах и тканях организма и их зависимость от объемов облучения	90
5.3. Модель МРВ для расчета ВЛО в органах и тканях в зависимости от объема и суммарной дозы облучения (разовая доза фиксирована)	90
5.4. Описание неоднородного дозового распределения в виде дифференциальной гистограммы доза–объем (ДГДО)	91
5.5. Описание неоднородного дозового распределения в виде интегральной гистограммы доза–объем (ИГДО)	92
5.6. Анализ свойства неоднородных дозовых распределений, описанных в форме ДГДО (или ИГДО).....	92
5.7. Описание традиционной математической модели для редукции неоднородного распределения дозы в органе или в ткани в адекватную по ВЛО дозу (АД) однородного облучения	94
5.8. Модель редукции неоднородного распределения дозы в ткани Schultheiss, Orton, Peck [61], которая могла послужить аналогом для создания модели (5.15) и (5.16).....	95
5.9. Математические модели TM_n _МРВ для редукции неоднородных распределений ВОЛО и неоднородных распределений дозы, созданные при помощи модели МРВ (разовая доза фиксирована).....	96
5.10. Модель $TM_{1.1}$ _МРВ	97
5.11. Модель $TM_{1.2}$ _МРВ	99
5.12. Анализ математических моделей TM_n _МРВ	100
5.13. Расчет редуцированного значения ВОЛО _р и АД при помощи моделей $TM_{1.1}$ _МРВ и $TM_{1.2}$ _МРВ.....	106
5.14. Новые математические модели (HM_n _МРВ) для редукции неоднородных дозовых распределений в органах и тканях, основанные на использовании модели МРВ (разовая доза фиксирована).....	108
5.14.1. Введение.....	108
5.14.2. Новые математические модели HM_n _МРВ, предназначенные для редукции неоднородного распределения ВОЛО и неоднородного распределения дозы	109

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ СИСТЕМАТИЗИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛУЧЕВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНЫ И ТКАНИ ОРГАНИЗМА ПУТЕМ АНАЛИЗА ЕЕ «ВНУТРЕННЕЙ» НЕОДНОРОДНОСТИ	112
6.1. Введение	112
6.2. Анализ «внутренней» неоднородности дозовых распределений в клинической информации, характеризующей лучевое воздействие на кожу и головной мозг ...	113
ГЛАВА 7. ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРА <i>b</i> В МОДЕЛИ МРВ НА ТОЧНОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ СИСТЕМАТИЗИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ	119
7.1. Введение	119
7.2. Влияние параметра <i>b</i> на точность воспроизведения клинической информации при помощи модели МРВ (значений ВЛО и ТД).....	119
7.2.1. Кожа (<i>Kehwar et al.</i>)	120
7.2.2. Головной мозг (<i>Etami et al.</i>).....	122
7.2.3. Головной мозг (<i>Kehwar et al.</i>)	124
7.2.4. Определение зависимости параметра <i>b</i> от значения ВЛО.....	127
ГЛАВА 8. АНАЛИЗ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ РЕДУКЦИИ ДГДО В АД	128
8.1. Анализ математических моделей (5.27) и (5.28) редукции ДГДО в АД.....	128
8.2. Радиобиологическая оценка меры связанности клеток в ткани (оценка тканевой организации системы клеток).....	130
8.3. Радиобиологическая системная организация клеток в ткани	131
8.4. Зависимость $P(D, V)$ от меры связанности клеток $\Psi = A_2 \cdot b$ в тканевую систему	132
ГЛАВА 9. О ПРИБЛИЖЕННОЙ ОЦЕНКЕ АДЕКВАТНОЙ ДОЗЫ	134
9.1. Анализ зависимости АД от ДГДО	134
ГЛАВА 10. РЕДУКЦИЯ НЕОДНОРОДНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ВОЛО, СУММАРНЫХ И РАЗОВЫХ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ В ЭКВИВАЛЕНТНЫЕ ПО ВОЛОр ОДНОРОДНЫЕ СУММАРНЫЕ И РАЗОВЫЕ ДОЗОВЫЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ	139
10.1. Редукция неоднородного распределения ВОЛО и распределения дозы в форме ДГДО в однородные распределения ВОЛОр и АД при помощи модели МРВ	139
10.2.1. Модель ТМ1.1_МРВ.....	139
10.2.2. Модель ТМ1.2_МРВ.....	141
10.3. Новые математические модели НМп_МРВ для редукции неоднородных распределений ВОЛО и неоднородных распределений дозы в форме ДГДО в однородные распределения ВОЛОр и АД, полученные при помощи модели МРВ	142
10.3.1. Модель НМ2.1_МРВ.....	142
10.3.2. Модель НМ2.2_МРВ.....	143
10.4. Описание неоднородного распределения суммарных и разовых доз в органах и тканях в виде расширенной, модифицированной дифференциальной гистограммы доза–объем (МДГДО).....	144
10.5. Описание неоднородного распределения суммарных и разовых доз в виде модифицированной интегральной гистограммы доза–объем (МИГДО)	146

10.6. Свойства неоднородных дозовых распределений в форме множеств МДГДО....	147
10.7. Модифицированная математическая модель СМЗ для расчета значения ВОЛО	148
10.8. ТМп_СМЗ модели для расчета редуцированных значений ВОЛОр, АД и АД при помощи СМЗ модели	149
10.9. Новые НМп_СМЗ модели для расчета редуцированных значений ВОЛОр, АД и АД	153
10.9.1. Модель НМЗ.1_СМЗ	153
10.9.2. Модель НМЗ.2_СМЗ.	154
ГЛАВА 11. О ФОРМИРОВАНИИ НЕОДНОРОДНЫХ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ В СИСТЕМЕ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ» ПРИ ПОМОЩИ АНАЛОГА РЕШЕТЧАТОЙ ДИАФРАГМЫ (РД) (ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ).....	156
11.1. Введение. Лучевая терапия злокачественных опухолей неоднородными дозовыми распределениями, образованными решетчатыми диафрагмами (ретроспектива)	156
11.2. Описание неоднородного дозового распределения на коже в форме ДГДО	159
11.3. Редукция неоднородного распределения дозы на коже, образованного РД («шахматная» неоднородность распределения доз в элементарных квадратах)	162
11.4. Кожа. Зависимость ВЛО от дозы однородного и однократного облучения D_{II} и зависимость редуцированного значения ВЛОр от D_{II}	166
11.5. Эпидермоидный рак кожи (ЭРК). МРВ модель для описания ВЛИ ЭРК при его однократном и однородном облучении в зависимости от дозы и от площади ЭРК	170
11.6. Зависимость ВЛИ ЭРК от дозы однородного и однократного облучения и зависимость ВЛИр от неоднородного однократного облучения ЭРК через РД.....	172
11.7. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» при неоднородном распределения дозы. Графики зависимости ВЛИр и ВЛОр от дозы в прикрытом квадрате D_{II} . Относительная площадь облучения мишени – 1 (100 см ²).....	175
11.8. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. Графики зависимости ВЛОр и ВЛИр от дозы в прикрытом квадрате. Относительная площадь мишени – 0,5	178
11.8.1. Однократное и однородное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. Графики зависимости ВЛО и ВЛИ от дозы. Относительная площадь мишени – 0,3.....	181
11.8.2. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. Зависимость ВЛОр (график 1) и ВЛИр (график 2) от дозы в прикрытом квадрате. Относительная площадь облучения мишени – $S = 0,01$ (1 см ²).....	181
11.9. Фракционированное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД в зависимости от дозы в прикрытом квадрате D_{II} . Расчеты велись при помощи СМ1 модели (разовая доза фиксирована и равна 2 Гр).....	185

11.9.1. Описание СМ1 модели для расчета ВЛО на коже и ВЛИ ЭРК в зависимости от фракционированного облучения и площади облученной мишени	185
11.9.2. Метод визуальной оптимизации ЛТ Системы «ЭРК + кожа» для фиксированных режимов ФД при их облучении открытыми полями.....	187
11.10. Облучение Системы «ЭРК + кожа» через аналог РД. $S = 0,01$ (1 см^2).....	189
11.10.1. Графики зависимости ВЛИр ЭРК и ВЛОр на коже при облучении через РД от дозы в прикрытом квадратике D_{Π} , и при фиксированной схеме ФД и значении D_0	189
11.10.2. Графики зависимости ВЛИр ЭРК и ВЛОр на коже при фракционированном облучении через РД и при фиксированной схеме ФД и значении D_0 от дозы в прикрытом квадратике D_{Π}	190
11.10.3. Графики зависимости ВЛИр ЭРК и ВЛОр на коже при облучении через РД от дозы в прикрытом квадратике D_{Π} . Схема ФД и значения – фиксированы	192
11.11. Заключение.....	193
ГЛАВА 12. ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛИ МЕТОДОМ «ТРИ ГРАФИКА» НА ОСНОВЕ ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ВЛИ ОПУХОЛЕВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ОТ СУММАРНОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ.....	197
12.1. Введение	197
12.2. Модель Пуассона и ВЛИ опухолевого заболевания.	197
12.3. Клеточная структура опухолевой ткани и ВЛИ опухолевого заболевания.....	199
12.4. Метод «Три Графика» (ТГ) для определения числа опухолевых единиц (клеток) N и параметра их радиочувствительности γ на основе феноменологического описания зависимости ВЛИ от СОД	201
12.5. Определение параметров моделей МРВ и НРВ на основе систематизированных клинических данных для плоскоклеточного рака гортани (ПРГ).....	203
12.6. Вычисление радиобиологических параметров ПРГ методом ТГ	207
12.7. Вычисление радиобиологических параметров РМЖ методом ТГ	210
12.8. Вычисление параметров α , β и $\tau = \alpha / \beta$ для РМЖ.....	213
12.9. Заключение.....	215
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	219
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	222

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- ЛТ** – лучевая терапия опухолевого заболевания.
- ЗТО** – здоровая ткань организма.
- МЖ** – молочная железа.
- РМЖ** – рак молочной железы.
- ПРГ** – плоскоклеточный рак гортани.
- ЭРК** – эпидермоидный рак кожи.
- ПК** – подкожная клетчатка МЖ (рассматривалась в качестве ложа опухоли).
- ТД** – толерантная доза для здорового органа или ткани организма.
- СОД** – суммарная опухолевая доза облучения.
- РОД** – разовая опухолевая доза.
- Гр** – единица измерения дозы.
- ВИ, ВЛИ** – вероятность излечения и вероятность локального излечения опухолевого заболевания.
- ВЛО, ВОЛО** – вероятность лучевого осложнения и вероятность отсутствия лучевого осложнения в здоровом органе или ткани организма.
- ВЛОр, ВОЛОр** – редуцированные значения ВЛО и ВОЛО.
- АД, АРД** – адекватная суммарная и адекватная разовая доза.
- МРВ** – модифицированное распределение Вейбулла для расчета ВЛО (или ВЛИ).
- НРВ** – нормальное распределение вероятностей для расчета ВЛО (или ВЛИ).
- ФД** – фракционированная доза.
- LQ** – линейно-квадратичная модель, предназначенная для планирования фракционированных схем (методов) ЛТ.
- СМ модель** – синтезированная математическая модель, образованная в результате объединения двух математических моделей: модели и которая описывает эквивалентные по ВЛО, или по ВЛИ, схемы ФД в зависимости от условий облучения.
- ДГДО, ИГДО** – дифференциальная и интегральная гистограмма доза-объем, которые состоят из значений суммарных доз и объемов облучения.
- МДГДО, МИГДО** – модифицированная дифференциальная и интегральная гистограмма доза-объем.
- ТМ_n_МВР** – традиционные модели редукции неоднородных распределений ВОЛО и ТД в органах и тканях, созданных на основе МРВ модели. $n = 1.1$ – модель, предназначенная для свертки ВОЛО, $n = 1.2$ – модель, предназначенная для свертки неоднородного распределения ТД.

НМn_МРВ – новые модели редукции неоднородных распределений, созданные на основе модели МРВ. При $n = 1.1$ – модель, предназначена для свертки ВОЛО, при $n = 1.2$ – модель, предназначенная для свертки неоднородного распределения ТД.

ТГ – метод «Три графика» для определения радиобиологических параметров органов и тканей на основе феноменологической зависимости ВЛО от дозы облучения.

ГипоФ – гипофракционированный метод облучения (облучение с разовой дозой, которая меньше традиционной разовой дозы в 2 Гр).

ГиперФ – гиперфракционированный метод облучения с разовой дозой, которая больше 2 Гр.

РД – решетчатая диафрагма.

ММ – математическая модель

ВВЕДЕНИЕ

Успех лучевого лечения опухолевого заболевания зависит от ряда факторов: локализации опухоли, типа опухолевого заболевания, радиочувствительности здоровых органов и тканей, окружающих патологический очаг заболевания, общего состояния пациента и эффективности выбранного плана облучения [1–14].

Опыт применения ЛТ свидетельствует о том, что она может быть чрезвычайно эффективной как самостоятельный метод лечения, а также и в сочетании с хирургией и химиотерапией. Успеху лучевого лечения способствует применение различных модификаторов, радиосенсибилизаторов и радиопротекторов.

В настоящее время задача планирования ЛТ осуществляется на основе толерантных доз (ТД) в контрольных точках, размещенных в здоровых органах и тканях, и на основе задаваемых терапевтических доз в контрольных точках, размещаемых в очаге опухолевого заболевания (мишени). Выбор плана ЛТ осуществляется лучевым терапевтом и медицинским физиком. 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 распределения, и процесс анализа и сопоставления альтернативных дозовых полей продолжается. Такая же процедура реализуется и в том случае, когда по заданным ограничениям на дозовое поле в результате решения специальной экстремальной задачи определяются оптимальные планы ЛТ.

Назовем описанную схему планирования ЛТ традиционной. Важнейшая ее характеристика заключается в том, что к распределению доз в Системе «опухоль + ложе опухоли», мишени, предъявляется достаточно жесткое требование однородности дозового поля в мишени (требования ICRU [15]).

Нетрадиционная схема планирования ЛТ включает в себя направленное формирование как однородных, так и неоднородных терапевтических дозовых распределений. Для ее реализации необходимо создание математических моделей для оценки неоднородных дозовых распределений в опухолевых и в здоровых органах и тканях организма, для решения задачи выбора оптимальных неоднородных условий облучения Системы «опухоль+ложе опухоли».

Рассмотрим, какими недостатками, на наш взгляд, обладает традиционная схема формирования планов ЛТ и что необходимо сделать для того, чтобы повысить ее эффективность?

1. 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 облученных органов и тканей, так и распределения доз.

2. Предполагается, что ТД должны приводить к ВЛО, 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 математические модели, которые с достаточной точностью будут описывать ВЛО в здоровых органах и тканях как функций от условий облучения, т.е. обобщить понятие ТД и учитывать это в планировании ЛТ.

3. Для корректного планирования ЛТ необходимо создавать и использовать математические модели, 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 все **разработанные в настоящее время математические модели, которые используются в планировании ЛТ, предполагают, что распределения доз в органах и тканях 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 ФД существенно упрощает проблему оценки альтернативных планов ЛТ и определение оптимальных планов ЛТ.

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, считается, что достаточно выбрать такой план облучения, при котором дозы в здоровых органах и тканях не превосходят толерантных значений, 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. Так было и во всех тех случаях, совокупность которых образовала «опыт» ЛТ. Возникает важный вопрос, какие дозы в условиях ее неоднородного распределения в органах и тканях следует считать толерантными дозами? Для корректного планирования ЛТ злокачественных опухолей и оценки альтернативных планов облучения необходимо для неод-

народных распределений дозы в органах и тканях разработать метод перехода к редуцированным «Адекватным Дозам» (АД) эквивалентных по ВЛО их однородного облучения. При помощи «Равноценной Дозы», впервые введенной Кейрим-Маркусом [16], (мы предложили назвать ее Адекватной Дозой (АД) [17]), может быть осмыслен опыт ЛТ и сохранена традиционная для ЛТ терминология, «доза в органе, 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 выступают в качестве критериев 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 численные значения и число которых относительно невелико, врач-радиолог и медицинский физик смогут соразмерять «тяжесть» онкозаболевания с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях в результате ЛТ.

7. Основная цель ЛТ – добиться необратимой регрессии опухолевого процесса без серьезных лучевых осложнений в стромальных тканях (ложе опухоли), а также и в других здоровых органах и тканях организма. В настоящее время выбор опухолевой (канцерицидной) дозы и режима ФД в основном осуществляются лучевым терапевтом и медицинским физиком на основе накопленного коллективного опыта лучевой терапии.

8. Для повышения эффективности ЛТ необходимо совершенствовать математические модели, описывающие кинетику лучевых повреждений и восстановления опухолевых и здоровых тканей организма, и на их основе осуществлять объективный выбор оптимальных планов ЛТ.

В настоящей работе сделана попытка наметить пути решения некоторых поставленных вопросов. В ряде случаев недостаток клинических наблюдений затруднил проверку гипотез, с помощью которых может быть построена система непротиворечивых радиологических моделей, и которые в силу этого выделяются в виде предположений. Эффективная проверка этих предположений возможна в результате целенаправленного сбора и обработки клинической и экспериментальной информации о лучевых реакциях в органах и тканях при различных методах их облучения. Мы считаем, что очень важно, чтобы эта работа велась в тесном сотрудничестве лучевых терапевтов, радиобиологов, медицинских физиков и математиков ведущих научных учреждений РФ.

Что можно ожидать, на наш взгляд, от нетрадиционных планов ЛТ, и можно ли будет в результате их применения повысить эффективность планирования ЛТ злокачественных опухолей? Какие предпосылки существуют для этого?

1. Следует сразу же отметить, что вопросы неоднородного и однородного лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани человека и животных имеют важное научное и практическое значение не только для лучевой терапии опухолевых заболеваний, но и во всех других областях деятельности человека, где он соприкасается с радиоактивным излучением. Одной из наиболее важных областей является радиология, направленная на ЛТ онкологических заболеваний.

2. Какие предпосылки существуют в настоящее время для того, чтобы обратить особое внимание на исследования неоднородных дозовых распределений и их использования для повышения эффективности планирования и ЛТ опухолевых заболеваний? Дело заключается в том, что изучение неоднородных дозовых распределений необходимо вообще для корректного планирования ЛТ. Но существует и другой аспект этой проблемы. Нельзя ли извлечь из изучения свойств неоднородных дозовых распределений такие их свойства, которые могут оказаться полезными для повышения эффективности ЛТ опухолевых заболеваний?

3. Остановимся вкратце на результатах, полученных нами, которые описаны в настоящей работе. Они связаны с анализом уже ставшей традиционной математической модели, предназначенной для редукции (трансформации) неоднородных дозовых распределений в эквивалентные по ВЛО однородные распределения дозы.

Мы впервые показали [6, 12, 17], что при однородном облучении Системы «опухоль + ложе опухоли», и при фиксированной поглощенной энергии излучения, редуцированные значения адекватной по ВЛО дозы облучения, АД, идентичны, как в опухоли, так и в ложе опухоли. Но, если при **фиксированной поглощенной энергии излучения распределение дозы будет неоднородно, тогда АД, полученные в результате свертки (редукции) неоднородных дозовых распределений могут быть разные.** Они зависят от параметра A_2 , который, как мы показали в [11, 12], входит в разработанную нами модель МРВ (модифицированное распределение Вейбулла). Мы показали, что **чем больше будет значение параметра A_2 , тем больше будет значение АД.**

Расчеты показали, что, в подавляющем большинстве случаев параметр A_2 для ложа опухоли больше значения этого параметра для опухолевой ткани. Заметим, что **опыт планирования ЛТ привел лучевых терапевтов к довольно жесткому требованию к распределению дозы в Системе «опухоль + ложе опухоли». Оно заключается в требовании однородности распределения доз в Системе**

«опухоль + ложе опухоли». Это означает, что мы теоретически и численно подтвердили важность этого требования, сформулированного лучевыми терапевтами и отражающими их опыт в планировании ЛТ.

Что же касается опухоли, то ее облучение неоднородными распределениями дозы при фиксированной поглощенной энергии излучения являются полезными, так как приводят к повышению значения АД и, следовательно, к повышению значения ВЛИ. Описанные результаты безусловно должны учитываться при планировании ЛТ.

Таким образом, мы установили, что если для ложа опухоли значение параметра A_2 больше, чем у опухоли, тогда значение АД в ложе опухоли будет больше, чем в самой опухоли. В этом случае полезно, чтобы при фиксированной поглощенной энергии излучения распределение доз в Системе «опухоль + ложе опухоли» было бы однородным. В противном случае наиболее выгодным для ЛТ Системы «опухоль+ложе опухоли» будет неоднородное распределение дозы. В целом, если не углубляться в детали, мы показали, что опыт лучевых терапевтов позволил им верно сформулировать требования к распределению дозы в Системе «опухоль + ложе опухоли». Оно должно быть однородным, достигать заданного уровня и повторять конфигурацию мишени (очага опухолевого заболевания).

4. Но, в то же время, можно ожидать, что в некоторых случаях восстановление лучевого повреждения ложа опухоли будет происходить намного быстрее, чем восстановление и размножение опухолевых клеток. Это означает, что для выбора эффективной стратегии лучевого лечения опухолевого заболевания было бы полезно учитывать различные факторы, которые влияют на состояние опухолевой ткани и ложа опухоли. Они могут сыграть важную роль при планировании ЛТ, например, через решетчатые диафрагмы (РД) или их аналоги.

5. Говоря о применении неоднородных распределений дозы в ЛТ злокачественных опухолей нельзя не обратить внимание на внутритканевую ЛТ (брахитерапию), которая является одной из наиболее эффективных и широко распространенных методов лучевого лечения. В чем причина этого? Может быть это связано не только с неоднородным распределением суммарной дозы, но и с неоднородной мощностью дозы в Системе «опухоль + ложе опухоли»? Во всех этих вопросах специалистам еще предстоит разобраться.

6. Большую озабоченность вызывает способ представления неоднородного распределения доз в виде ДГДО и ИГДО. Они подготавливают и упорядочивают неоднородное распределение доз для их последующей редукации. Но, вместе с тем, они нивелируют реальную структуру неоднородного распределения доз. Используя

ДГДО или ИГДО, нельзя восстановить реальную структуру первоначального неоднородного дозового распределения!

7. Говоря о редукции неоднородного распределения дозы, мы забываем о неоднородном распределении ВОЛО в отдельных локальных фрагментах дозового поля, которые образуют ДГДО. Определение редуцированного значения ВОЛОр (или ВЛОр) является важной задачей, так как она является глобальной оценкой неоднородного распределения дозы, прогностической оценкой лучевого воздействия на орган или ткань. Впервые созданные нами математические модели для расчета ВОЛОр послужили основой для выделения традиционной модели редукции неоднородных распределений дозы, а также для создания новых, более совершенных математических моделей для редукции неоднородных распределений дозы. Не следует также забывать, что ВОЛОр и АД являются важными характеристиками лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани организма, которые в настоящее время одинаково недостаточно используются в планировании ЛТ злокачественных опухолей.

8. В настоящей работе мы впервые показали, что клиническая информация о лучевых воздействиях на различные органы и ткани организма в том виде, в каком это осуществляется в настоящее время, обладают «внутренней» неоднородностью дозового распределения, которая может служить мерой «качества», надежности клинической информации, а также использоваться для ее коррекции.

9. Современное планирование ЛТ происходит в основном на основе ТД, а не на основе ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в здоровых органах и тканях. К сожалению, это обстоятельство лишает нас возможности оценивать и выбирать эффективные планы облучения, соразмеряя ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в здоровых органах и тканях организма. Восстанавливая клиническую информацию при помощи математических моделей для проверки их адекватности, мы сталкиваемся с тем, что выполнение ограничений на дозы в отдельных локальных областях опухолевых и здоровых органов и тканей организма могут существенно отклоняться от исходных клинических значений. Оценить эти отклонения лучше всего путем расчета соответствующих значений ВЛИ и ВЛО.

10. Вместе с тем не следует забывать, что значения ТД в системе контрольных точек, размещенных в мишени и в здоровых органах и тканях организма, позволяют формировать требуемое дозовое поле в мишени и регулировать значения доз в локальных участках мишени и здоровых органов и тканей. Таким образом, система ограничений на дозы в контрольных точках позволяет формировать структуру дозового поля (распределение доз), а значения ВЛИ для опухоли и ВЛО для здоровых органов и тканей позволяют прогнозировать результат лучевой терапии

опухолевого заболевания. К сожалению, в настоящее время достаточно полно реализован метод формирования терапевтических дозовых полей при помощи значений доз, заданных в системе контрольных точек, но отсутствует в должной мере глобальная оценка выбранного метода размещения контрольных точек в виде значений ВЛИ опухолевых заболеваний и в виде ВЛО в здоровых органах и тканях.

11. Необходимо подчеркнуть, что создание математических моделей для оценки и направленного формирования неоднородных дозовых распределений являются полезным, важным и необходимым не только в онкологии, но и в других областях деятельности людей. Например, в расчете средств защиты от проникающего радиоактивного излучения для человека, животных и технических устройств, а также в использовании радиоактивного излучения в различных отраслях производственной деятельности человека, в которой используется ионизирующее излучение.

Настоящая работа состоит из двенадцати глав.

В **первой главе** рассматривается проблема создания математических моделей, которые описывают толерантные дозы (ТД) для здоровых органов и тканей в зависимости от условий их облучения. Среди множества существующих в настоящее время математических моделей была выбрана модель Ellis и две ее модификации, CRE и TDF [18–20], а также наиболее распространенная в настоящее время LQ модель [21]. Эти модели были использованы для создания Синтезированных Математических моделей (СМ моделей), описание которых приводятся в главе 3 [6, 7, 11, 12, 22–26].

Во **второй главе** приводятся описания математических моделей, которые предназначены для расчета ВЛО в здоровых органах и тканях и ВЛИ опухолевых заболеваний в зависимости от объема облучения и от суммарной дозы однородного облучения, но при фиксированных значениях разовой дозы. Это предложенное нами в 1986г. модифицированное распределение вероятностей Вейбулла (МРВ модель) [6, 7], нормальное распределение вероятностей (НРВ модель), предложенная Lyman [27, 28] и модели, Пуассона [29].

Приводятся результаты воспроизведения клинических значений ТД уровня 5 и 50%, систематизированных в работах [30, 31], при помощи математических моделей. По ним можно судить о точности расчетов и адекватности математических моделей. В то же время они позволяют судить о том, насколько сложна работа по выделению толерантных доз на основе обработки клинического материала.

Для модели МРВ нами разработан экспресс-метод определения ВЛО при изменении условий облучения.

В **третьей главе** рассматриваются СМ1, СМ2 и СМ3 модели, которые позволяют описывать ВЛО или ВЛИ в зависимости от облученного объема органа или ткани, суммарной и, что очень важно, разовой дозы облучения. Разработка таких моделей была начата нами в 1986 году и была посвящена синтезу модели Ellis [18] и модели МРВ [6, 7]. В настоящей работе рассматриваются три СМ модели. Две из них, СМ1 и СМ2 модели, представляют собой результат синтеза модели Ellis с моделью МРВ и моделью НРВ [22, 23]. СМ3 модель была получена в результате синтеза LQ модели с моделью МРВ [24, 25]. В настоящей работе в основном используются МРВ и СМ3 модели. Достаточно полное описание и примеры применения первой и второй СМ модели можно найти в работах [6, 7, 22–25]. В работе исследована связь модели МРВ с моделью СМ3.

В **четвертой главе** рассмотрена основная задача планирования ЛТ злокачественных опухолей, задача расчета оптимальных планов облучения Систем «опухоль + ложе опухоли», а также Систем «опухоль + здоровая ткань организма» (ЗТО). В первом случае дозовые поля в очаге опухолевого заболевания и в ложе опухоли считаются идентичными. Во втором случае дозовые поля в опухоли и в здоровых органах и тканях могут значительно отличаться друг от друга [32–34]. В этих работах впервые удалось показать, какую важную роль играют радиобиологические параметры $\tau = \alpha/\beta$ для Системы «опухоль + ложе опухоли» при выборе оптимальных условий ее облучения. Доказано утверждение: если ВЛИ опухолевого образования и ВЛО в ложе опухоли могут быть описаны СМ3 моделью, то выбор оптимальных планов ЛТ (стандартного, ГиперФ или ГипоФ) существенно упрощаются. Они зависят от радиобиологических параметров τ : для опухоли (τ_0) и для ложа опухоли (τ_L). Если $\tau_0 < \tau_L$, оптимальный план ЛТ должен быть ГипоФ с максимально допустимым значением разовой дозы. Если $\tau_0 > \tau_L$, оптимальный план облучения должен быть ГиперФ с минимальным допустимым значением разовой дозы. При $\tau_0 = \tau_L$ существует множество эквивалентных оптимальных планов ЛТ, которые описываются при помощи модифицированной LQ модели. Они могут соответствовать любым из возможных планов ЛТ, ГиперФ или ГипоФ планов, включая и стандартный план ЛТ с $d = 2$ Гр. В этом случае план ЛТ Системы зависит от требуемой дозы в опухоли, или от допустимой дозы в ложе опухоли.

Следует отметить, что полученный результат оказался возможным в основном благодаря применению СМ3 модели, которая дает возможность рассчитывать ВЛИ и ВЛО с учетом суммарной и разовой дозы в зависимости от объема облученной ткани.

В работе рассмотрена проблема выбора оптимального плана ЛТ, когда необходимо рассмотреть множество Систем «опухоль + здоровые органы и ткани организма», включающие и Систему «опухоль + ложе опухоли» [10].

Заметим, что в работах [11, 12] и в настоящей работе, мы показали, что при неоднородном облучении Системы «опухоль + ложе опухоли», значения редуцированных АД в опухоли и ложе опухоли могут оказаться разными. В этом случае может оказаться востребованным разработанный нами метод расчета ВЛО для Системы «опухоль + ложе опухоли», облученных разными дозами!

В **пятой главе** описываются разработанные математические модели для редукции неоднородных распределений ВОЛО и редукции неоднородных распределений дозы, которые описываются в виде ДГДО (или ИГДО).

В работе приводится анализ двух наиболее распространенных методов, предназначенных для первичной обработки неоднородных распределений дозы в виде дифференциальных и интегральных гистограмм доза–объем, ДГДО и ИГДО. Эти гистограммы являются упорядоченными множествами, которые характеризуют неоднородные распределения дозы и строятся по сходному принципу. Минимальное и максимальное значение дозы в ткани образуют дозовый интервал, в который входят все значения дозы исходного неоднородного дозового распределения. Этот интервал делится на заданное число малых интервалов. ДГДО и ИГДО строятся следующим образом:

ДГДО. Каждому малому интервалу множества ДГДО соответствует суммарный объем облученной ткани для значений доз, лежащих в этом интервале.

ИГДО. Каждый элемент множества ИГДО задает суммарный объем облученной ткани, в котором значения дозы больше или равны значению дозы, соответствующей рассматриваемому интервалу [12, 23, 35–38].

Обе процедуры, генерирующие ДГДО и ИГДО, преобразуют и упорядочивают неоднородные дозовые распределения. Но при таком «переходе» теряется связь между реальными дозовыми распределениями и их представлениями в виде ДГДО и ИГДО. *Например, множества ИГДО можно представить как изоцентрические вложенные друг в друга шаровые дозовые поля, а ДГДО – как множество значений доз, которые лежат в шаровых сегментах между двумя соседними шаровыми изодозными поверхностями. Актуальной задачей современной радиологии и радиобиологии является проведение исследований, которые установят, в каких случаях (при каких условиях) реальные дозовые поля и их отображения в форме ДГДО и ИГДО будут эквивалентными по ВЛО (или по ВЛИ для опухоли).*

Для редукции ДГДО в Адекватную Дозу (АД) эквивалентного по ВЛО однородного облучения органа или ткани была создана математическая модель, ос-

нованная на модификации модели МРВ для описания ВОЛО в элементарном объеме облученного органа или ткани. Предполагалось, что ВОЛО в элементарном объеме зависит от всего облученного объема ткани, от дозы в элементарном объеме, но не зависит от распределения доз в других элементарных объемах.

Мы впервые показали, что из модели для расчета редуцированного значения ВОЛОр (см. главу 5) можно выделить традиционную модель для редукиции неоднородного распределения дозы, которая позволяет рассчитывать АД однородного облучения ткани [11, 12], и которая при однородном облучении ткани дозой АД приводит к ВОЛОр в ткани (редуцированному значению ВОЛО).

Созданные математические модели для редукиции неоднородных дозовых распределений в эквивалентные по ВОЛОр однородные распределения дозы позволяют выявить новые интересные аспекты проблемы планирования ЛТ злокачественных опухолей. Вот некоторые из них (см. главу 5).

1) ВЛО в здоровом органе или ткани зависит от интегральной поглощенной дозы и распределения дозы. В пятой главе доказано утверждение о том, что при фиксированной интегральной дозе в органе или ткани минимальное значение ВЛО соответствует *однородному облучению органа или ткани средней дозой, которая равна интегральной дозе, деленной на объем облученного органа или ткани.*

Отсюда следует, что для уменьшения лучевой нагрузки на здоровые органы и ткани организма необходимо стремиться к минимизации интегральной дозы. В случае равных интегральных доз предпочтение следует отдавать однородным дозовым распределениям. Они приводят к минимальным значениям ВЛО.

2) В современной радиологии требования к однородности дозового поля в объеме мишени (опухоли) достаточно высоки. Согласно рекомендациям ICRU [15] однородность дозового поля необходимо поддерживать в пределах [-5%,+7%]. Однако, в настоящее время существует контактная ЛТ, которая характеризуется чрезвычайно неоднородным дозовым распределением в опухоли, нарушающим рекомендации ICRU [15], но она является одним из наиболее эффективных методов ЛТ. А это означает, что медико-биологические критерии эффективного терапевтического дозового поля в опухоли не разработаны в должной мере. Опыт применения контактных методов ЛТ свидетельствует о том, что неоднородное терапевтическое дозовое поле в опухоли может быть достаточно эффективным [4]. Проблема заключается в том, чтобы установить, каким критериям оно должно удовлетворять.

Если опухоль можно рассматривать как ткань со всеми присущими ткани свойствами, то *оптимальным* дозовым полем в опухоли при фиксированной интегральной дозе должно быть неоднородное дозовое поле, которое предлагается формировать в настоящее время, а не однородное, в определенных пределах, дозо-

вое поле! Оно приведет к максимальному значению ВЛИ. Эта проблема до настоящего времени радиобиологами и лучевыми терапевтами не рассматривалась.

Косвенным указанием на то, что опухоль следует все же рассматривать как организованное в ткань множество клеток, может служить тот факт, что графики реальных кривых, которые описывают ВЛИ опухолевого заболевания в зависимости от дозы, являются логистическими по форме. Если рассматривать опухолевую ткань как простое множество не связанных структурно клеток, тогда график ВЛИ опухолевого заболевания будет круто возрастающая функция дозы [8].

В настоящей работе нами выделен критерий, по значению которого можно судить о мере связанности клеток, образующих ткань. Этот критерий – $\Psi = b \times A_2$, где b параметр, регулирующий влияние объема на ТД (гл.1), A_2 и b – параметры модели МРВ и модели СМЗ. Доказано утверждение о том, что если параметр $\Psi > 1$, то клетки образуют связанную в ткань систему. Чем больше значение Ψ , тем прочнее связь между клетками, образующими ткань и ее способность к восстановлению от лучевых повреждений. Показано, что если $\Psi = b \times A_2 = 1$ то ВЛО в элементарных объемах опухолевой ткани не зависят от всего облученного объема опухоли и от распределения дозы во всем облучаемом объеме. Элементарные объемы (клетки ткани) можно рассматривать как независимые.

МДГДО. В пятой главе приводятся математические модели, ТМn_МРВ и НМn_МРВ. Мы считаем, что новые математические модели, предназначенные для редукции неоднородных распределений ВОЛО и ТД, свободны от некоторых недостатков. Старые модели, оперируют со значениями ВОЛО, которые приведены не к тотальному объему облучения ткани, как новые модели, а к элементарным объемам, полученным путем коррекции ВОЛО для тотального объема облучения. В настоящей работе показано, что эти дополнительные операции приводят к погрешностям в вычислении ВОЛО в элементарных объемах. В предлагаемых новых моделях информация о распределениях ВОЛО_{*i*}, $i = 1, \dots, m$, в элементарных объемах (где m – число элементарных объемов, на которые разбивается облучаемый объем ткани) приводится к значениям ВОЛО_{*i*}^{*}, $i = 1, \dots, m$, к вероятностям тотального облучения ткани. Мы предлагаем такое расширенное множество начальных значений ВОЛО, ТД и объемов облучения, называть модифицированной гистограммой доза-объем, (МДГДО). Ее можно представить следующим образом:

$$\text{МДГДО} = \{(Q_1, D_1, 1), \dots, (Q_m, D_m, 1)\}.$$

В **шестой главе** мы впервые использовали эту модель для оценки «внутренней» неоднородности клинических данных, приведенных в таблице Emami et al. [30] для головного мозга, и в таблице Kehwar et al. [31] для кожи и головного мозга.

Анализ показал, что точность расчета АД при помощи новой модели редукции неоднородных распределений доз выше, чем у традиционной модели. Это вызвано тем, что $ВОЛО_i^*$, $i = 1, \dots, m$ можно рассматривать как множество независимых случайных величин, точность расчета которых определяется точностью, с которой модель МРВ рассчитывает параметры ЛТ.

В этой главе приводится также метод оценки надежности систематизированной клинической информации в том виде, в каком она представлена в работах [30, 31], (табл. 1.1 и табл. 1.2, глава 1). Он сводится к анализу «внутренней» неоднородности дозовых распределений, к расчету редуцированного значения АД в органе или ткани для заданных относительных частичных объемов (или площадей) облучения, $1/3$ и $2/3$, и соответствующих им значений доз. При совместном использовании они должны приводить к тотальному облучению ткани. Значение клинической дозы, которое приводит к заданному значению ВЛО при тотальном облучении ткани, входит в исходную клиническую информацию. По близости полученного редуцированного значения АД к соответствующей клинической дозе тотального облучения ткани можно судить о «качестве» (надежности) клинической информации. Если эти величины совпадают или близки друг к другу (необходимое, но не достаточное условие), тогда можно считать, что рассматриваемая клиническая информация является «внутренне» согласованной. Правда, следует признать, что это не исключает того, что вся информация может оказаться «смещенной» в одну и ту же сторону и одновременно будет внутренне согласованной.

Седьмая глава посвящена анализу влияния параметра b в модели МРВ на точность воспроизведения систематизированной клинической информации.

В этой главе мы показали, как, используя редукцию «внутренней» неоднородности дозового распределения, можно получить объективные данные о «качестве» клинической информации, которая была восстановлена при помощи модели МРВ. Возникает следующий важный вопрос, нельзя ли, используя критерий качества «внутреннего» неоднородного дозового распределения, получить более точное описание клинической информации путем изменения некоторого из параметров модели МРВ. Одним из таких параметров может быть разовая доза, но в рассматриваемом случае мы (не без основания), считаем разовую дозу фиксированной величиной, равной 2 Гр. Мы полагаем, что если бы это было не так, коллективы авторов, создателей табл. 1.1 и 1.2, непременно указали бы на это обстоятельство. Мы предположили, что для повышения точности воспроизведения клинической информации при помощи модели МРВ, можно использовать параметр модели b . Анализ показал, что это предположение не лишено оснований. (Обсуждение этой проблемы было начато нами в работе [12]).

Мы рассмотрели задачу выбора оптимальных параметров модели МРВ с учетом ограничения на «внутреннюю» неоднородность распределения дозы. Эти ограничения заключаются в том, что рассчитанные редуцированные дозы должны быть как можно ближе к соответствующим заданным клиническим дозам тотального облучения ткани D_T . Варьируя значение параметра b , мы можем нивелировать «внутреннюю» неоднородность распределения доз.

Мы показали, что, изменяя параметр b и рассчитывая оптимальные значения параметров A_1 и A_2 , можно уточнить клинические данные и добиться равенства между АД и дозой тотального облучения ткани D_T . Но эта процедура, как и следовало ожидать, приводит к ухудшению точности воспроизведения клинических значений доз, соответствующих частичным облучениям элементов ткани. Необходим разумный компромисс между заданными клиническими значениями дозы и восстановленными значениями дозы при помощи модели МРВ. Регулировать компромисс можно при помощи параметра b .

Мы также установили, что значение параметра b зависит от значения ВЛО и уменьшается с ростом значения ВЛО, но из-за недостатка информации мы не можем проследить за тем, сохраняется ли этот эффект при увеличении числа рассматриваемых планов облучения (значений ВЛО) в клинической информации и в результате ее редукции. Для радиологов и радиобиологов может представлять значительный интерес вопрос о том, как изменяется параметр b (если он действительно изменяется) с изменением значения ВЛО, задающего уровень толерантности однородного облучения ткани.

В **восьмой главе** приводится анализ свойств математических моделей ТМ1.2_МРВ, модификаций (5.27) и (5.28), построенных при помощи модели МРВ.

Девятая глава посвящена описанию метода приближенной оценки Адекватной Дозы (АД). Необходимость в такой экспресс-оценке АД может возникать при оперативном планировании ЛТ злокачественных опухолей.

В **десятой главе** описываются разработанные нами математические модели для редукции неоднородных суммарных и разовых доз в эквивалентные по ВОЛОр однородные дозовые распределения, выполненные на основе СМЗ модели. Поскольку наряду с суммарной дозой облучения рассматривается и разовая доза, предварительная обработка неоднородного дозового распределения должна быть расширена и сведена к модифицированной гистограмме доза-объем, в МДГДО.

В работе показано, что существенным моментом в создании математической модели для редукции неоднородного дозового распределения, которое включает в себя неоднородные суммарные и неоднородные разовые дозовые распределения, является расчет редуцированного значения ВОЛОр. При этом объем облу-

ченного органа или ткани мы считаем заданным, а редуцированную суммарную дозу АД и редуцированную разовую дозу АРД считаем неопределенными. Существенным для определения АД и АРД является то обстоятельство, что редуцированные значения АД и АРД должны описываться при помощи СМЗ модели, которая связывает между собой рассчитанные редуцированное значение ВОЛОр, АД, АРД и фиксированный объем облученной ткани V . Поэтому, задав АД, при помощи СМЗ модели можно рассчитать редуцированную разовую дозу АРД, или, задав АРД, рассчитать значение АД.

Заметим, что при этом открывается новая возможность для формирования и оценки неоднородных значений ВОЛОр и поиска оптимальных (эффективных) значений АД и АРД. Особенно интересными эти свойства неоднородных дозовых распределений могут оказаться для построения эффективных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли».

Одиннадцатая глава посвящена проблеме формирования однородных и неоднородных дозовых распределений в Системе «опухоль + ложе опухоли» при помощи аналога РД. Эту главу мы предлагаем рассматривать как введение в проблематику построения математических моделей для направленного формирования неоднородных терапевтических дозовых полей. В настоящее время для четкой реализации этой проблемы планирования ЛТ неоднородными распределениями доз необходимо ответить на ряд серьезных вопросов, связанных с закономерностями лучевых повреждений и восстановлений опухолевых и здоровых органов и тканей организма при их неоднородных облучениях. Мы полагаем, что работы в этом перспективном направлении следует продолжить.

В качестве первого шага в настоящей работе мы решили рассмотреть в качестве Системы (мишени) опухоль – эпидермоидный рак кожи (ЭРК), а в качестве ложа опухоли – кожу. Система «ЭРК + кожа» достаточно проста с точки зрения ЛТ и математического моделирования результатов ЛТ, но мы считаем ее достаточно важной для того, чтобы читатель смог представить себе проблему моделирования ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» однородными и неоднородными дозовыми распределениями.

1. Мы показали, что при использовании моделей TM_n _MPB размер мишени и способ ее разбиения на элементарные квадратные площадки в «шахматном» порядке, из которых половина является «открытыми» квадратиками (полями), и в которых значение дозы D_0 зависит от порядкового номера последовательно рассматриваемого примера, и возрастает от 0 до некоторого заданного значения, изменяемого с постоянным шагом. Для фиксированного значения D_0 строятся графики

зависимости редуцированных значений ВЛОр от дозы суммарного облучения D_{Σ} , которая непрерывно изменяется от нуля до максимального заданного значения.

2. Для расчета ВЛИ ЭРК при однократных методах облучения нами была создана специальная математическая модель на основе модели МРВ. Для расчета ВЛО при однократном облучении кожи была использована СМЗ модель, в которой для того чтобы перейти от фракционированного облучения к однократному облучению, достаточно в качестве разовой дозы использовать суммарную дозу, т.е. положить $d = D$.

3. Для описанного метода построения неоднородного дозового поля строится графическая зависимость редуцированного значения ВЛОр на коже, и для сравнения приводится графическая зависимость ВЛО от дозы, образованной открытым полем. Аналогичные графические зависимости ВЛИр и ВЛИ построены для ЭРК. Они дают возможность увидеть, как изменяется ВЛОр и ВЛИр при облучении через РД по сравнению с облучением кожи и ЭРК открытыми полями (без трансформации дозовых распределений при помощи РД).

4. Разработанные методы облучения ЭРК и кожи через РД были использованы для моделирования облучения Системы «ЭРК + кожа» через РД при однократном облучении и при фракционированном облучении. Следует признаться, что для эффективной демонстрации методов облучения через РД Система «ЭРК + кожа» оказалась не очень удачной. Дело заключается в том, что при настройке модели МРВ для описания ВЛИ ЭРК в зависимости от дозы и площади ЭРК параметр b , который использовался для учета площади, оказался очень мал, а параметр $A_2 = 1$. Последнее означает, что при однократном облучении ЭРК при помощи модели МРВ эффект редуцирования неоднородного распределения дозы попросту отсутствует. В то время как при облучении кожи он наблюдается.

5. Мы рассмотрели примеры фракционированного облучения Системы «ЭРК + кожа» через РД. Для того, чтобы описывать ВЛИр в зависимости от суммарной дозы и схемы фракционирования дозы во времени, мы воспользовались СМ1 моделью, описание которой приводится в третьей главе, а настройка модели на соответствующий клинический материал, который был подготовлен Cohen [39], приводится в главе 11 настоящей работы. Кроме того, в работе рассматривались методы облучения Системы «ЭРК + кожа» открытыми полями. Все рассмотренные графические зависимости ВЛИр и ВЛОр от условий облучения мы считаем иллюстративными, но в то же время и полезными. В процессе работы нам, например, стало ясно, как следует располагать результаты расчетов графиков зависимостей ВЛИ и ВЛО от дозы при облучении Системы открытыми полями и при облучении через РД, если мы хотим осуществить визуальный (интерактивный) поиск опти-

мальных планов ЛТ. Для этого, например, на рисунках, на которых приводятся графические зависимости ВЛИ и ВЛО от дозы, следует поместить две дополнительные горизонтальные линии, которые будут задавать предельные уровни $ВЛОр \leq 0,05$ и $ВЛИр \geq 0,90$. Предельные уровни могут быть другими и их может быть даже несколько, чтобы легче было отслеживать уровни ВЛИр и ВЛОр.

В двенадцатой главе приводится разработанный нами метод «Трех Графиков» (метод ТГ), предназначенный для расчета радиобиологических параметров опухоли (числа опухолевых клеток и их радиочувствительности). Он был также использован нами для проверки гипотезы о наличии в опухоли так называемых опухолевых единиц, (структурированных тканеподобных опухолевых образований из функционально связанных опухолевых клеток).

Анализ результатов ЛТ свидетельствует о том, что графики зависимости ВЛИ опухолевых заболеваний от суммарной опухолевой дозы при фиксированной разовой дозе могут быть описаны различными математическими моделями. Основные математические модели, которые были использованы в настоящей работе, это МРВ, НРВ и модель Пуассона [6, 7, 27–29]. Эти модели по-разному описывают ВЛИ в зависимости от СОД. Модели МРВ и НРВ близки друг к другу. Некоторые расхождения между моделями МРВ и НРВ наблюдаются на «концах распределений», т.е. при малых и больших значениях дозы. Особое место среди перечисленных моделей занимает модель Пуассона, которая в качестве параметров включает в себя число клоногенных опухолевых клеток (их следует, по современным радиобиологическим представлениям, рассматривать как независимые), и их радиочувствительность. Опыт моделирования ВЛИ показал, что зависимость ВЛИ от суммарной дозы, описанная при помощи модели Пуассона, плохо согласуется с систематизированными клиническими результатами ЛТ [10]. Это выглядит довольно странно, так как модель Пуассона полностью соответствует современным представлениям радиобиологов о структуре опухолевого образования и о способах описания результатов ЛТ. Они предполагают, что опухоль состоит из независимых клоногенных клеток и LQ модель с достаточной точностью описывает вероятность клетки выжить в зависимости от условий ее облучения. ВЛИ опухолевого образования соответствует вероятности гибели всех клоногенных опухолевых клеток. Но как показал опыт моделирования клинических результатов ЛТ, модель Пуассона не позволяет корректно описывать значения ВЛИ как функции от суммарной и разовой дозы во всем диапазоне их изменений. Она может корректно описывать ВЛИ от СОД и РОД только в локальных областях и для малых интервалов изменения дозы. Естественно было предположить, что опухоль, так же как и здоровые органы и ткани организма, нельзя рассматривать как множество независимых клеток. Ско-

рее всего их следует рассматривать как ткань, которая обладает определенной тканевой структурой (определенной системной организацией клеток). В работе исследуется гипотеза о том, что опухоль представляет собой множество клеток, организованных в некоторую тканеподобную систему (или тканеподобные системы, или в множество тканеподобных опухолевых «единиц»). Предполагается, что:

1) организованность опухолевых клеток означает, что опухолевую ткань можно рассматривать как одну или несколько опухолевых единиц, состоящих из множества системно связанных между собой опухолевых клеток;

2) под действием ионизирующего излучения происходит гибель опухолевых клеток и разрушение структур опухолевых единиц (или структуры опухолевой ткани);

3) с ростом дозы облучения число опухолевых единиц уменьшается, они разрушаются, но при этом увеличивается число фрагментов опухолевых единиц и число свободных, независимых опухолевых клеток. Структура такой промежуточной агломерации фрагментов опухолевых единиц и свободных (несвязанных) клеток нам не известна;

4) предполагается, что существует некоторая доза (она должна быть близкой к терапевтической дозе), когда опухоль можно рассматривать как совокупность независимых опухолевых клеток.

Для проверки гипотезы о существовании системной структуры опухолевой ткани нами был разработан метод «Трех графиков» (метод ТГ). Этот метод позволяет определять радиобиологические параметры опухолевой ткани, число опухолевых единиц (опухолевых клеток) и их радиочувствительность в зависимости от дозы. Метод основан на использовании феноменологического описании зависимости ВЛИ опухолевого заболевания от дозы, полученной в результате обработки систематизированных клинических данных при фиксированном объеме опухолевой ткани и фиксированной разовой дозе облучения. Для локального «просвечивания» опухолевой ткани использовалась модель Пуассона, при помощи которой для двух близких значений дозы и соответствующих им значений ВЛИ можно рассчитать число опухолевых единиц (клеток) и их радиочувствительность. Используя метод локального «просвечивания» опухоли, строятся графические зависимости числа опухолевых единиц (клеток) от дозы и их радиочувствительности от значения дозы. Вместе с феноменологической зависимостью ВЛИ от дозы они образуют три графика, необходимые для анализа структуры опухолевой ткани.

Метод ТГ был использован для исследования структуры плоскоклеточного рака гортани (ПРГ) и структуры ранней стадии рака молочной железы (РМЖ). Что касается РМЖ, то здесь речь заведомо шла об опухолевых клетках, которые могли

остаться в операционном поле и во всей молочной железе после секторальной резекции РМЖ (т.е. предполагалось, что тканевая организация опухолевых клеток отсутствует). Мы получили следующие результаты применения метода ТГ.

ПРГ. Используя клинические данные, мы описали зависимость ВЛИ ПРГ от суммарной дозы облучения при помощи моделей МРВ и НРВ [6, 7, 40, 41]. Предполагалось, что в 1 см^3 содержится $N = 10^9$ клеток ПРГ. Радиочувствительность клеток ПРГ нам была известна. Она была определена *in vitro* и приводится в работах [42–44]: $\alpha = 0,35 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta = 0,045 \text{ Гр}^{-2}$; $\gamma = \alpha + 2\beta = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$. Благодаря этим данным у нас появилась возможность проверить, приведет ли метод ТГ к значениям радиобиологических параметров, которые будут близки к экспериментальным. При каких значениях дозы это будет наблюдаться, и с помощью каких феноменологических моделей, МРВ, или НРВ, эти значения будут достигнуты?

В соответствии с методом ТГ были построены графики зависимости ВЛИ от дозы, $\log 10(N)$ от дозы и $\gamma = \alpha + \beta d$ от дозы. Анализ показал, что полученные радиобиологические параметры ПРГ близки к экспериментальным значениям при больших значениях дозы [12]. Было установлено, что значения радиобиологических параметров ПРГ, N и γ растут с ростом дозы. Это соответствует гипотезе о существовании опухолевых единиц, которые распадаются в процессе облучения на независимые опухолевые клетки. При терапевтических значениях дозы можно считать, что опухоль состоит из независимых опухолевых клеток, радиочувствительность которых совпадает (или близка) с радиочувствительностью опухолевых клеток, определенных *in vitro*.

РМЖ. В работе [10] была рассмотрена проблема выбора оптимальных условий облучения РМЖ, точнее Системы «РМЖ + ложе опухоли», и впервые разработан метод определения оптимальных условий ее облучения в зависимости от радиобиологических параметров τ_0 и τ_L . ЛТ РМЖ является важной составной частью комплексного лечения ранних стадий РМЖ, которая состоит из секторальной резекции опухоли и облучения всей молочной железы для того, чтобы уничтожить опухолевые клетки, которые могли остаться в операционном поле МЖ или мигрировать в другие области МЖ [45–48].

Метод ТГ был использован для определения радиобиологических параметров РМЖ. Для расчета зависимости ВЛИ от дозы была использована СМЗ модель, которая в качестве параметра содержит и разовую дозу, чего нет в моделях МРВ и НРВ. Это обстоятельство давало возможность рассчитать не только параметр $\gamma = \alpha + \beta d$, но и параметр $\tau = \alpha/\beta$. Построенный график зависимости ВЛИ РМЖ от СОД представлял собой вогнутую кривую. В работе Хуга и Келлерера [8] указывается, что не логистический характер графика зависимости радиационного эффекта

от дозы, скорее всего, свидетельствует об отсутствии интенсивного процесса восстановления и репопуляции клеток. Анализ графиков, полученных при помощи метода ТГ, показал, что $\log_{10}(N)$ и τ являются убывающими функциями от D . Поэтому можно предполагать, что в МЖ отсутствуют системные опухолевые образования (опухолевые единицы) и мы имеем дело с независимыми опухолевыми клетками. Похоже, что это соответствует действительности, так как опухоль была удалена из МЖ, а уцелевшие опухолевые клетки (если они уцелели) вполне могут быть рассмотрены как независимые клетки.

Таким образом, если полученные при помощи метода ТГ результаты адекватны реальной действительности, *то лучевые терапевты при планировании ЛТ могут использовать данные о радиочувствительности опухолевых клеток, полученные in vitro, так как при терапевтических значениях дозы радиолог имеет дело не с опухолевыми единицами, а уже с множеством независимых опухолевых клеток.*

Лучевого терапевта не интересует структура (состояние) опухоли на начальном этапе ЛТ, так как его основная цель заключается в уничтожении всех опухолевых клеток, а используемые большие (терапевтические) дозы свидетельствуют о том, что он уже имеет дело с независимыми опухолевыми клетками. Заметим, что *при оценке лучевых воздействий на опухоль дозами, которые ниже терапевтических, нельзя использовать радиобиологические параметры опухоли, определенные in vitro!!!*

Предварительный вывод, который можно сделать из применения метода ТГ к РМЖ заключается в том, что параметр $\tau = \alpha/\beta$ *растет с ростом разовой дозы d и слабо меняется с ростом суммарной дозы D в области терапевтических значений СОД.*

Гипотеза о существовании опухолевых единиц, гипотеза о динамике изменения структуры опухоли с ростом дозы облучения, и т.д. требуют дальнейших исследований в тесном взаимодействии с лучевыми терапевтами и радиобиологами. Если полученные результаты соответствуют реальным законам воздействия ионизирующего излучения на опухолевые ткани, то возникает следующий естественный и важный вопрос: как можно воспользоваться этими знаниями для повышения эффективности ЛТ опухолевых образований? В настоящее время этот вопрос пока остается открытым.

Специфика ЛТ опухолевых образований такова, что в подавляющем большинстве случаев дозовые распределения в органах и тканях являются неоднородными. Стремление лучевых терапевтов снизить лучевую нагрузку на здоровые органы и ткани организма, добиться быстрого спада дозы за пределами облучаемой мишени в большинстве случаев также приводит к неоднородным дозовым распре-

делениям в органах и тканях. Между тем все созданные и создаваемые математические модели для планирования ЛТ злокачественных опухолей предполагают, что дозовое поле в облучаемом объеме органа или ткани однородно. Выход из этого положения заключается в разработке и использовании математических моделей редукции (свертки) неоднородных дозовых распределений в адекватные по значению ВЛО однородные дозовые распределения.

Цель настоящей работы заключалась в анализе сложившейся ситуации, связанной с математическим моделированием и оптимальным планированием ЛТ злокачественных опухолей, в выделении сопутствующих актуальных проблем. Их анализ приводит нас к заключению, что *дальнейший прогресс ЛТ опухолевых заболеваний может быть связан с направленным формированием как однородных, так и неоднородных терапевтических дозовых распределений. Они могут существенно расширить возможности ЛТ, но для их эффективного использования необходимо всесторонне исследовать свойства неоднородных дозовых распределений, разработать методы их моделирования и целенаправленного генерирования для формирования оптимальных неоднородных (или однородных) терапевтических дозовых полей.*

Анализ современного состояния ЛТ опухолевых заболеваний в России и проблемы ее развития были рассмотрены В.А. Костылевым в работе [13].

В заключение хочу выразить глубокую благодарность директору Центрального экономико-математического института РАН, члену-корреспонденту РАН, д.э.н. А.Р. Бахтизину, научному руководителю ЦЭМИ РАН академику В.Л. Макарову, ученому секретарю ЦЭМИ РАН к.э.н. А.И. Ставчикову за понимание важности исследований в области лучевой терапии и постоянное внимание к развитию этого научного направления в Институте. Считаю своим долгом выразить также искреннюю признательность всему коллективу научного Отделения теоретической экономики и математических исследований ЦЭМИ РАН, в котором я тружусь с 1963 года, за дружескую поддержку.

Считаю своим долгом отметить словами благодарности первого директора ЦЭМИ РАН академика Н.П. Федоренко и его заместителя по научной работе к.э.н. Ю.А. Олейника, которые способствовали зарождению и развитию в институте этого нового научного направления исследований, «Математическое моделирование и оптимизация планов лучевой терапии злокачественных опухолей».

Мою признательность за внимание и помощь в работе прошу принять ведущих лабораториями ЦЭМИ РАН д.э.н. Р.М. Качалова и д.ф.-м.н. Л.А. Бекларяна, а старшего научного сотрудника ЦЭМИ РАН, к.ф.-м.н. Л.В. Царфина – за помощь в редактировании текста рукописи и в ряде полезных замечаний.

Я благодарен также врачам-онкологам и медицинским физикам, с которыми мне довелось вести совместные исследования в ЦОЛИУ врачей: академику АМН А.С. Павлову, д.м.н. О.А. Замятину, к.м.н. Л.Д. Стиоп, к.т.н. М.А. Фадееву и к.м.н. Л.И. Виноградову. В НИИ рентгенологии и радиологии: профессору д.ф.-м.н. А.Н. Кронгаузу, к.т.н. Р.С. Мильштейну. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина: к.м.н. Т.В. Юрьеву, к.т.н. Т.Г. Ратнер, д.м.н. И.А. Гладилину. В Институте биофизики МЗ: д.ф.-м.н. И.Б. Кейрим-Маркусу, д.ф.-м.н. Д.П. Осанову, а также многим другим замечательным людям, которых я вспоминаю с теплотой и признательностью.

Хочется надеяться, что разработанные математические модели, методы оптимизации планов лучевой терапии, и затронутые в работе актуальные проблемы поиска новых технологий для совершенствования методов лучевой терапии опухолевых новообразований помогут лучевым терапевтам и другим специалистам, занятых лечением опухолевых заболеваний, в их благородной работе по сохранению здоровья и жизни людей.

ГЛАВА 1.

ТОЛЕРАНТНЫЕ ДОЗЫ

В ПЛАНИРОВАНИИ ЛТ ОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

1.1. Толерантные дозы (ТД) – предельные значения доз при ЛТ для здоровых органов и тканей организма

В ЛТ злокачественных опухолей одним из наиболее распространенных курсов фракционирования дозы (ФД) был и пока остается курс облучения, который состоит из 5 сеансов облучения в неделю, следующих друг за другом, начиная с понедельника так, что интервал времени между 5 сеансами на неделе равен 1 сут., а между неделями – 3 сут. Этот ритм ЛТ повторяет ритм рабочей недели, практичен, и, как показал опыт ЛТ, оказался эффективным с терапевтической точки зрения и для $N = 30$ при разовой дозе 2 Гр в опухоли получил название стандартного курса облучения. Понятно, что *при дозе 2 Гр на опухоль доза в здоровых органах и тканях, окружающих опухоль, 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, N – число сеансов облучения, $T = 7(k - 1) + 5$, где k – число недель.

Схему ФД можно называть стандартизованной, если при 5 следующих друг за другом сеансами облучения в неделю с интервалом в 1 и 3 сут. между каждыми 5 сеансами облучения число сеансов отличается от стандартного, т.е. оно больше или меньше 30 сеансов.

Опыт ЛТ злокачественных опухолей нашел свое отражение в установлении суммарных значений канцерцидных доз, которые следует подводить к опухолевым образованиям в зависимости от их типа и объема, при том или ином ритме фракционирования дозы (ФД). А также в установлении толерантных доз (ТД) для здоровых органов и тканей организма, которые могут оказаться в зоне интенсивного лучевого воздействия.

Определение. Под ТД в органе или в ткани в ЛТ подразумевают такую дозу ионизирующего излучения, превышение которой, при фиксированном режиме ФД и фиксированном объеме облученного здорового органа или ткани, приводит к резкому увеличению вероятности возникновения лучевого осложнения (ВЛО) определен-

ного идентифицируемого лучевым терапевтом типа. В настоящее время принято считать, что ТД приводит к ВЛО в органе или ткани, которая не превышает 3–5% случаев лучевых осложнений за 5-летний срок наблюдения. Иногда, для большей определенности, ее полагают равной 5%. Для здоровых органов и тканей ТД были установлены эмпирически. Они являются обобщением коллективного опыта лучевых терапевтов. Иногда ТД приводятся в виде некоторых интервалов, в которых с наибольшей вероятностью лежат 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 планирования ЛТ, поставить задачу выбора рациональных планов облучения, которые включали в себя выбор числа направлений облучения, размеров полей и углов облучения, точек центрации пучков излучения и длительностей их экспозиции с тем, чтобы подвести к опухоли (мишени) необходимую канцерцидную дозу, не превысив ТД в здоровых органах и тканях [1, 2, 5–7, 49–58].

1.2. Зависимость ТД от объема облученного органа или ткани

В настоящее время одна из наиболее распространенных математических моделей зависимости ТД от объема облученной ткани при фиксированном значении ВЛО носит степенной характер [59–61] и имеет следующий вид:

$$D(P, V_1)/D(P, V_2) = (V_1/V_2)^{-b}, \quad (1.1)$$

где $D(P, V_1)$, $D(P, V_2)$ – ТД уровня P для облученных объемов V_1 и V_2 одной и той же ткани организма, которые приводят к одному и тому же значению ВЛО = P , b – параметр модели. Из (1.1) следует:

$$D(P, V_1)V_1^b = D(P, V_2)V_2^b = D(P, 1) \times 1^b = D(P, 1) = \text{const}(P), \quad (1.2)$$

т.е. произведение ТД на объем облученного органа или ткани в степени b есть величина постоянная для рассматриваемой ткани, равная ТД уровня P для единичного объема (относительная единица) облученной ткани. Параметр b зависит от типа ткани. Полагают, что его значение лежит в интервале $0 \leq b \leq 1$ и не зависит от дозы и объема облученного органа или ткани.

Актуальным остается 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 выделим его в виде предположения, чтобы привлечь к нему внимание специалистов, занимающихся сбором и обработкой радиологической и радиобиологической информации. Правда, рассматривая в 6 главе «внутреннюю» неоднородность клинического дозового распределения [30, 31], можно заподозрить, что параметр b зависит от величины ВЛО в органе или ткани. В дальнейшем будем предполагать, что выполняется

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

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

Таким образом, мы будем предполагать, что структура формулы (1.1.) сохраняется и для «обобщенной на ВЛО = $P\%$ » ТД, или ТД уровня $P\%$. Следует особо подчеркнуть, что предположение 1.1 нуждается в экспериментальном и клиническом обосновании. Важность соотношений (1.1) и (1.2) для корректного планирования ЛТ, как это станет ясно в дальнейшем, трудно переоценить. Оно позволяет уточнять и существенно упрощать структуры математических моделей, описывающих ВЛО в тканях организма, облегчают анализ «надежности и достоверности» клинической информации при определении параметров моделей, описывающих ВЛО. В дальнейшем при создании математических моделей, описывающих ВЛО в здоровых 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 экспериментальном и клиническом обосновании. Следует также отметить, что в созданных нами математических моделях на основе систематизированной клинической информации нет ощущения, что параметр b выходит за разумные значения [52]. Система непротиворечивых предположений, с помощью которых в настоящей работе будут конструироваться радиологические модели, позволит в известной степени избежать такой ситуации, когда в рассмотрение вводятся новые математические модели или происходит расширение области применения хорошо известных моделей без должного логического, математического, клинического и экспериментального обоснования.

Анализ полученных результатов расчета параметра b , которые вместе с доверительными интервалами приводятся в [52, 53], свидетельствует о том, что в настоящее время мы еще не в состоянии однозначно ответить на поставленные вопросы. Для получения обоснованного ответа необходимо иметь более обширную и хорошо систематизированную клиническую информацию. Такая информация по-

является и она чрезвычайно полезна. Следует отметить работы Emami et al. [30] и Kehwar et al. [31]. Они приводятся в табл. 1.1 и 1.2.

Заметим, что при использовании информации из этих таблиц для настройки математических моделей мы полагали, что разовая доза в органе или ткани равна 2 Гр, поскольку она не указывается.

Таблица 1.1

Толерантные дозы уровня 5 и 50% в здоровых органах и тканях организма, систематизированные в работах Emami et al. [30], 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 зритель. Нерва			50			65	Слепота
20	Околоушная слюнная железа		32	32		46	46	Ксеростомия
21	Прямая кишка			60			80	Тяжелый прахит, 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

$D_{5/5}$, $D_{50/5}$ – суммарные дозы, которые приводят к ВЛО 5 и 50% за 5-летний срок наблюдения. Относительные объемы облучения тканей – $1/3$, $2/3$, 1.

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 Kehwar et al. [31] путем использования новых данных, дополненных к табл. 1.1 [30].

Таблица 1.2

**Толерантные дозы для органов и тканей с 95% доверительным интервалом
(сочетание данных Etami et al. [30] и других исследователей),
приведенные в работе Kehwar et al. [31]**

Орган	$TD_{5/5} (1/3)$ +/-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 Телеангиэктазия	48,54 (47,51–49,58)	48,54 (47,51–49,58)	48,54 (47,51–49,58)	65,09 (64,06–66,13)	65,09 (64,06–66,13)	65,09 (64,06–66,13)
Тонкая кишка	48,17 (45,77–50,56)	45,75 (43,36–48,14)	44,33 (41,94–46,73)	61,83 (59,44–64,23)	59,41 (57,02–61,81)	58 (55,61–60,39)
Толстая кишка	55,00 (0,0–0,0)	48,69 (0,0–0,0)	45 (0,0–0,0)	65 (0,0–0,0)	58,69 (0,0–0,0)	55 (0,0–0,0)
Спинальный мозг	46,89 (43,58–50,19)	47,44 (44,13–50,75)	47,76 (44,45–51,07)	70,74 (67,44–74,05)	71,30 (67,99–74,61)	71,62 (68,31–74,93)
Желудок	58,33 (56,10–60,55)	51,04 (48,81–53,26)	46,77 (44,55–49,00)	73,45 (71,22–75,67)	66,16 (63,93–68,39)	61,9 (59,67–64,12)
Височно-нижнечелюстной сустав и нижняя челюсть	60,51 (57,75–63,27)	60,32 (57,56–63,08)	60,2 (57,44–62,96)	78,90 (76,14–81,66)	78,7 (75,94–81,46)	78,58 (75,82–81,35)
Конский хвост	58,65 (47,06–70,25)	58,65 (47,06–70,25)	58,65 (47,06–70,25)	75,19 (63,60–86,79)	75,19 (63,60–86,79)	75,19 (63,60–86,79)

Орган	$TD_{5/5} (1/3)$ +/-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
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)
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)

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 при объемах облученных органов и тканей ($1/3$, $2/3$, 1), а также использовать их 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.

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

Заметим, что опыт, накопленный нами при создании математических моделей, 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 модели, куда они входят как составные части. Например, как это имеет место в предложенных нами синтезированных математических моделях (СМ моделях), о которых речь пойдет в третьей главе.

В настоящее время существуют различные математические модели для расчета ТД. Описание большинства из них и анализ возможностей их применения для планирования ЛТ злокачественных опухолей приводятся в работах [6, 7, 9]. В настоящей работе для построения СМ моделей (глава 3), которые описывают ВЛО в здоровых органах и тканях в зависимости от объема облучения, разовой и суммарной дозы облучения, нам понадобится модель Ellis и две ее модификации, CRE и TDF, а также LQ модель.

1.3. Модель Ellis

Эта феноменологическая модель была предложена Ellis в 1969 г. [64] и имеет следующий вид:

$$D(N, T) = NSD \times N^{k_1} T^{k_2}, \quad (1.4)$$

где $D(N, T)$ – суммарная ТД для N равномерных по разовой дозе сеансов облучения, реализованных за T сут.; NSD – коэффициент пропорциональности; $k_1 \geq 0$ и $k_2 \geq 0$ – параметры модели. Анализ показал, что формула Ellis тем точнее описывает значения ТД, чем ближе режимы облучения к стандартизованным режимам ФД, на основе которых она и создавалась. Было установлено, что модель (1.3) дает приемлемые значения ТД для $N \geq 4$ и $4 \leq T \leq 100$ сут.

Заметим, что функция (1.3), использованная Ellis для описания ТД при различных режимах ФД, хорошо известна в экономике как производственная функция и широко используется в эконометрических исследованиях.

Чтобы облегчить использование модели 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 и TDF [10, 11, 65, 66].

1.3.1. Модель CRE

В 1971 г. Kirk, Grey, Watson [65] предложили формулу для расчета кумулятивного радиационного эффекта (CRE)

$$CRE = \frac{D}{N^{k_1} T^{k_2}} = D \times N^{-k_1} T^{-k_2}. \quad (1.5)$$

Полагая $d = D/N$, $t = T/N$, можно оп $CRE = d \times N^{1-k_1-k_2} t^{-k_2}$. разделить значение CRE, соответствующее толерантному уровню облучения

$$(1.6)$$

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

$$CRE(n, d, x) = d \times n^{1-k_1-k_2} t^{-k_2}, \quad (1.7)$$

которую можно использовать для оценки различных режимов облучения. Здесь n – число реализованных сеансов облучения, d – разовая доза, t – интервал времени между сеансами облучения. Эта модель была подготовлена для практического применения в клинике Жолкивером К.И. и др. [66].

1.3.2. Модель TDF

Вместе с моделью CRE широкое распространение получила также модель TDF (Orton, Ellis [67]), основанная на предположении о существовании парциальной толерантности, которая оценивается в частях NSD

$$PT(n, N) = NSD \frac{n}{N}. \quad (1.8)$$

Здесь N – толерантное число сеансов облучения, n – число реализованных сеансов облучения. В [67] 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

$$\sum_{i=1}^k PT(n_i, N_i) = \sum_{i=1}^r PT(n_i^*, N_i^*). \quad (1.9)$$

Определим N из уравнения Ellis (1.3), подставим его в (1.8) и, полагая $d = D/N, t = T/N$, получаем:

$$TDF(n, d, t) = NSD^{1/(1-k_1-k_2)} n d^{1/(1-k_1-k_2)} t^{-k_2/(1-k_1-k_2)}, \quad (1.10)$$

$$\sum_{i=1}^k PT(n_i, N_i) = \sum_{i=1}^k NSD^{1/(1-k_1-k_2)} n_i d_i^{1/(1-k_1-k_2)} t_i^{-k_2/(1-k_1-k_2)}. \quad (1.11)$$

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

$$CRE(n, d, t) = [NSD^{1/(1-k_1-k_2)} TDF(n, d, t)]^{1-k_1-k_2}, \quad (1.12)$$

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

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:

$$D(P, V) = NSD(P, 1)N^{k_1}T^{k_2}V^{-b}. \quad (1.14)$$

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

$$NSD(Q, V) = NSD(Q, 1) \times V^{-b}, \quad (1.15)$$

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

$$\frac{NSD(Q, V_1)}{NSD(Q, V_2)} = \frac{D(Q, V_1)}{D(Q, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}. \quad (1.16)$$

Соотношение (1.14) понятно, так как $NSD(Q, V)$ по сути дела должна быть равна ТД однократного облучения уровня Q (правда, формула Ellis справедлива и «работает» только для $4 < N < 40$).

В работе Ellis [6, 64] было установлено, что для кожи и соединительной ткани параметры модели принимают значения $k_1 = 0,24$; $k_2 = 0,11$. Методические рекомендации по применению модели (1.10) в клинической практике были подготовлены в работе [68] коллективом авторов во главе с М.А. Фадеевой.

1.4. LQ модель

Для описания фракции выживших после облучения клеток широкое распространение получила LQ функция, введенная Chadwick, Leenhouts [69] и Kellerer, Rossi [70],

$$C(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2), \quad (1.17)$$

где $C(d)$ – фракция выживших клеток после облучения дозой d ; α и β – параметры функции (модели), характеризующие радиочувствительность клеток. Предполагается, что параметр α характеризует начальный наклон кривой и соответствует одномишенной и одноударной гибели клеток. Параметр β характеризует сублетальные повреждения клеток. Предполагается также [39, 71], что параметры α и β могут быть приближенно связаны с параметрами I и K в модели Videroe [83].

При неравномерном по разовой дозе фракционированном облучении клеток их выживаемость может быть описана следующим образом:

$$C(d, n) = \prod_{i=1}^n \exp(-\alpha d_i - \beta d_i^2) = \exp\left(-\sum_{i=1}^n \alpha d_i + \beta d_i^2\right), \quad (1.18)$$

где n – число сеансов облучения.

Опыт показал, что LQ функция (1.17), предназначенная для описания относительного числа 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]:

1) временной интервал между сеансами облучения выбирается таким, что к моменту нового облучения происходит полное восстановление клеток ткани от сублетальных радиационных повреждений;

2) пролиферативной активностью клеток ткани между сеансами облучения можно пренебречь.

LQ модель для описания толерантных уровней облучения органов и тканей была предложена Varendsen [73]. Она может быть использована для равномерных и неравномерных схем ФД и может быть представлена следующим образом:

$$E = \sum_{i=1}^n \alpha d_i + \beta d_i^2 = \alpha D + \beta \sum_{i=1}^n d_i^2. \quad (1.19)$$

где $d = (d_1, \dots, d_n)$ – разовые дозы облучения; n – число сеансов облучения;

$D = \sum_{i=1}^n d_i$ – суммарная доза облучения; E – параметр, задающий уровень толеран-

ности рассматриваемой ткани; (α, β) – радиобиологические параметры ткани, которые *скорее всего не совпадают с радиобиологическими параметрами образующих ее клеток.*

Важно отчетливо понимать, что LQ модель предназначена для описания ТД для органов и тканей, радиобиологические параметры (характеристики) которых, α и β , могут отличаться от характеристик составляющих их клеток. Этот вопрос также рассмотрен нами в работе [11] для опухолевых тканей в связи с исследованием проблемы существования опухолевых единиц (связанных опухолевых клеток).

LQ модель может быть использована для описания эквивалентных уровней облучения опухолевых тканей, приводящих к одним и тем же значениям ВЛИ опухолевого заболевания. Не исключено, что радиобиологические характеристики опухолевых тканей могут отличаться от радиобиологических характеристик составляющих их клеток, но, как было показано нами в [12], *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 тканевая организация опухолевых клеток. Некоторые предпосылки для такого заключения были рассмотрены нами в работах [11].

1.5. Свойства LQ модели

Рассмотрим равномерную схему ФД. Пусть d разовая доза (доза за сеанс), n число сеансов облучения, $D = nd$ – суммарная доза. Тогда из (1.17) получаем:

$$E = \alpha D + \frac{\beta D^2}{n} = \alpha D + \beta D d. \quad (1.20)$$

Для фиксированных значений α и β из (1.20) можно установить зависимость D от n и E

$$D = \left[\sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + \frac{4E}{\beta \times n}} - \frac{\alpha}{\beta} \right] \left(\frac{n}{2}\right). \quad (1.21)$$

Если предположить, что от ВЛО зависит только параметр E , который задает уровень толерантности ткани, мы можем получать, как это будет показано в последующих разделах, различные модели, по-разному задавая зависимости E от ВЛО (см. главу 3 [12]).

В модели

$$E = D(\alpha + \beta d) = \gamma D = \gamma \times n \times d \quad (1.22)$$

независимыми переменными являются D и n или D и d . Формула (1.22) упрощается, если $d = \text{const}$, а варьируются n и D . В этом случае $\gamma = \alpha + \beta d$ и мы получаем

$$E = \alpha D + (\beta/n) D^2 = \alpha D + \beta' D^2, \quad (1.23)$$

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

1) уровень толерантности ткани E является аддитивной величиной

$$E = \sum_{i=1}^n \alpha d_i + \beta d_i^2 = \sum_{i=1}^n E_i. \quad (1.24)$$

Действительно, слагаемые E_i могут трактоваться как парциальные уровни толерантности.

2) можно усложнить LQ модель 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 [39]. В этом случае уравнение (1.17) принимает следующий вид

$$E = \alpha D + \beta D d - \lambda T, \quad (1.25)$$

где λ – параметр модели.

Влияние длительности курса лучевого лечения может быть учтено также в форме, предложенной Varendsen [73]

$$D_{\Pi}(T) = (T - T_p)_+ d^*, \quad (1.26)$$

где $D_{II}(T)$ – поправка к ТД 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 за 1 сутки

$$(T - T_p)_+ = \begin{cases} T - T_p, & \text{если } T - T_p > 0; \\ 0, & \text{если } T - T_p < 0. \end{cases} \quad (1.27)$$

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

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

Таблица 1.3

Параметры LQ модели $\tau = \alpha/\beta$, систематизированные в [73]

Органь, Ткань	Тип осложнения	$\tau = \alpha/\beta$	Ссылки
Ранние реакции			
Кожа	Эритема	9	Tuessson, 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
	Фиброзы	3,6	
Кожа	Фиброзы	3 – 5	Tuessson, Notter, 1984
Кишечник	Изъязвление	7,9	Cohen, Creditor, 1983
Ректум	Осложнения	2,5	Visser et al., 1985

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

Все рассмотренные нами модели 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 математических моделей ФД. Свойство отделимости прослеживается в модели Ellis, в которой число сеансов облучения и общее время лучевого лечения рассматривается как два независимых параметра, а также в LQ модели.

Одно из основных медико-биологических требований при планировании ЛТ злокачественных опухолей заключается в образовании в опухоли–мишени од-

нородного дозового поля заданной конфигурации и заданного 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 с здоровыми органами и тканями, которые находятся в зоне интенсивного лучевого воздействия и в которых распределение доз может быть неоднородным. Можно ли в этом случае использовать уже рассмотренные математические модели ФД? Этот вопрос тем более важен, что в настоящее время модель Ellis и ее модификации TDF, CRE, а также LQ модель уже используются в практической ЛТ.

Чрезвычайно актуальной и сложной проблемой в ЛТ продолжает оставаться проблема создания математических моделей 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 ВЛИ однородным дозовым распределениям. Особенно остро эта проблема стоит в брахитерапии, (внутриканевой и внутритканевой ЛТ опухолевых заболеваний), где создать однородное дозовое поле в принципе невозможно.

ГЛАВА 2.
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ
ДЛЯ ОПИСАНИЯ СВЯЗИ МЕЖДУ ВЛО, ТД
И ОБЪЕМАМИ ОБЛУЧЕННЫХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ
(разовые дозы фиксированы)

2.1. Модель МРВ (модифицированное распределения Вейбулла)
для расчета ВЛО в органах и тканях при их однородных облучениях

При однородном облучении фиксированного объема здорового органа или ткани V с постоянной разовой дозой d и суммарной дозой D для описания ВЛО в органах и тканях мы предложили использовать модифицированное распределение Вейбулла (МРВ) [6, 7, 10–12, 74–76]

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

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

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

Из (2.1) и (2.2) легко получить различные полезные соотношения, которые связывают между собой три радиологических параметра, Q, D и V :

$$\frac{D(Q, V_1)}{D(Q, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}, \quad (2.3)$$

$$D(Q, 1) = D(V)V^b = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}, \quad (2.4)$$

$$V(Q, D) = \left[A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} / D(Q, V)\right]^{1/b}. \quad (2.5)$$

Опыт применения модели (2.1) показал, что она с успехом может быть использована и для описания ВЛИ опухолевых заболеваний в зависимости от условий облучения [6, 7].

2.2. Зависимость ВОЛО (ВЛО) от параметра A_2

Утверждение 2.1. В модели МРВ ВОЛО есть возрастающая функция от параметра A_2 , а ВЛО – убывающая функция.

Доказательство. Это утверждение может быть доказано, основываясь на теории надежности систем [75]. В соответствии с этой теорией интенсивность отказов системы $r(D)$, в которой вероятность отсутствия лучевого осложнения описывается моделью МРВ

$$\text{ВОЛО} = Q(D) = \exp\left[-\left(\frac{D}{A_1}\right)^{A_2}\right], \quad (2.6)$$

значение $r(D)$ описывается выражением

$$r(D) = \frac{d}{dD}[-\ln(Q(D))] = \frac{A_2}{A_1} \left(\frac{D}{A_1}\right)^{A_2-1}. \quad (2.7)$$

и 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 $A_2 > 2$. Заметим, что $r(D)dD$ есть вероятность «отказа» тканевой системы при ее однородном облучении дозой, лежащей в интервале $[D, D+dD]$ [75].

2.3. Экспресс-метод расчета ВЛО в ткани при помощи модели МРВ

Из (2.3) 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

Утверждение 2.2. Рассчитать ВОЛО для произвольного объема V_1 ткани при облучении ее дозой D можно при помощи формулы:

$$Q(D, V_1) = Q(D, V_0)^{(V_1/V_0)^{b \times A_2}} = Q(D, V_0)^{(V_1/V_0)^\Psi}, \quad (2.8)$$

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

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

$$Q(D, V_0) = \exp\left[-(DV_0^b/A_1)^{A_2}\right], \quad Q(D, V_1) = \exp\left[-(DV_1^b/A_1)^{A_2}\right]. \quad (2.9)$$

Отношение логарифмов значений Q из (2.9) будет

$$\frac{\ln(Q(D, V_1))}{\ln(Q(D, V_0))} = \left(\frac{V_1}{V_0}\right)^{bA_2} = \left(\frac{V_1}{V_0}\right)^\Psi. \quad (2.10)$$

Из (2.9) и (2.10) получаем

$$\ln(Q(D, V_1)) = (V_1/V_0)^\Psi \times \ln(Q(D, V_0)), \quad (2.11)$$

$$Q(D, V_1) = Q(D, V_0)^{(V_1/V_0)^\Psi}. \quad (2.12)$$

Утверждение доказано.

Таким образом, если построена зависимость $Q(D, V_0)$ от D для фиксированного объема V_0 и известен параметр $\Psi = b \times A_2$, рассчитать ВОЛО для любого другого объема облучения этой же ткани можно по формуле (2.12). Параметр Ψ можно рассчитать, если известны значения ВОЛО для двух режимов облучения с одинаковой дозой и разными объемами при помощи формулы (2.11)

$$\Psi = \ln \left[\frac{\ln(Q(D, V_1))}{\ln(Q(D, V_0))} \right] / \ln \left(\frac{V_1}{V_0} \right). \quad (2.13)$$

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

$$Q(D, V) = \exp \left[- \left(\frac{DV^{0,47}}{357,3} \right)^{14,5} \right]. \quad (2.14)$$

$\Psi = b \times A_2 = 0,47 \times 14,5 = 6,815$. При $V = 30\%$ облученного сердца дозой 60 Гр $\text{ВОЛО} = Q(60, 30) = 93,45\%$, $\text{ВЛО} = P = 6,55\%$. Предположим, что объем облученного сердца увеличен на 10%, т.е. $V_1 = 40\%$, а доза осталась неизменной. Воспользовавшись формулой (2.11), получаем

$$Q(60, 40) = Q(60, 30)^{(40/30)^{6,815}} = 0,9345^{7,103} = 0,618. \quad (2.15)$$

Таким образом, при увеличении объема облученного сердца на 10% значение ВЛО увеличивается с 6,55 до 30,82%. Непосредственное вычисление $Q(60, 40)$ по формуле (2.12), как и следует ожидать, приводит также к 0,618. Ясно, что предлагаемый формализм необходимо использовать в тех случаях, когда функция $Q(D, V)$ задана в виде математической формулы (или построена графически) и только для одного фиксированного значения V .

Утверждение 2.3. 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 при помощи формулы:

$$Q(D_1, V) = Q(D_0, V)^{(D_1/D_0)^\Psi}, \quad (2.16)$$

$$\Psi = b \times A_2. \quad (2.17)$$

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

$$Q(D, V_0) = \exp\left[-(D_0 V^b / A_1)^{A_2}\right], \quad Q(D, V_1) = \exp\left[-(D_1 V^b / A_1)^{A_2}\right]. \quad (2.18)$$

Отношение логарифмов (2.18) дает

$$\frac{\ln(Q(D_1, V))}{\ln(Q(D_0, V))} = \left(\frac{D_1}{D_0}\right)^{b \times A_2} = \left(\frac{D_1}{D_0}\right)^\Psi. \quad (2.19)$$

Из (2.19) получаем:

$$Q(D_1, V) = Q(D_0, V)^{(D_1/D_0)^\Psi}. \quad (2.20)$$

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 (2.12). Значение $\Psi = b \times A_2 = 6,815$. При $V = 30\%$ облученного сердца дозой 60 Гр $\text{ВОЛО} = Q(60, 30) = 93,45\%$. $\text{ВЛО} = P = 6,55\%$. Если дозу облученного сердца увеличить на 10 Гр, т.е. $D_1 = 70$ Гр, а объем облучения оставить неизменным, значение ВОЛО, рассчитанное при помощи формулы (2.18), будет:

$$Q(70, 30) = Q(60, 30)^{(70/60)^{6,815}} = 0,9345^{2,859} = 0,824. \quad (2.21)$$

При увеличении дозы на 10 Гр 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 (2.12) дает то же самое значение 0,824. Предлагаемый метод удобно использовать в тех случаях, когда функция $Q(D, V)$ задана в виде формулы (или построена графически) или задана только для одного фиксированного значения D .

В главе 5 будет показано, что *параметр $\Psi = b \times A_2$ определяет радиобиологические свойства ткани и может служить мерой связанности клеток в тканевую систему.*

2.4. Нормальное распределение ВЛО (НРВ)

Для фиксированного режима ФД и объема ткани Lyman, Volbarst [27–29] предложил для расчета ВЛО в органах и тканях использовать функцию (модель) НРВ

$$P(D') = \frac{1}{\sqrt{1\pi\sigma}} \int_{-\infty}^{D'} \exp\left[-\frac{(D - D(0,5))^2}{2\sigma^2}\right] dD, \quad (2.22)$$

где $D(0,5) > 0$ – доза, которая приводит к ВЛО = 0,5, $\sigma > 0$ – дисперсия случайной величины. Свойства НРВ хорошо изучены [6, 7, 76]. Сделав замену переменной D на $y = (D - D(0,5))/\sigma$, получим приведенное к нулю НРВ:

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \int_{-\infty}^F \exp\left[-\frac{y^2}{2}\right] dy, \quad (2.23)$$

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

Нетрудно видеть, что формула (2.23) полностью определяет значение ВЛО, которое можно получить, используя (2.24), так как она описывает единственный изменяемый параметр в (2.23). Мы будем рассматривать модель (2.24) вместо модели (2.23).

При фиксированном режиме ФД и фиксированном объеме облученной ткани для настройки модели НРВ на клиническом или экспериментальном материале необходимо определить всего два параметра, $D_{0,5}$ и σ . 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 модели (2.23) от объема зависят параметры $D(0,5)$ и σ . Параметр F не зависит от объема облученной ткани, т.е.

$$F(P) = \frac{D(V) - D(0,5; V)}{\sigma(V)}, \quad (2.25)$$

$$D(P, V) = D(0,5; V) + F(P)\sigma(V). \quad (2.26)$$

Из предположения 2.1. и структуры модели (2.26) 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 модели (2.26) зависимость параметра σ от V имеет следующий вид:

$$\sigma(V) = \sigma(1) \times V^{-b}. \quad (2.27)$$

Действительно, в силу предположения 1.1. имеем

$$D(V) = D(1) \times V^{-b} \quad (2.28)$$

и, следовательно

$$D(0,5; V) = D(0,5; 1) \times V^{-b}. \quad (2.29)$$

Необходимо, чтобы выполнялось соотношение

$$\frac{D(P, V_1)}{D(P, V_2)} = \frac{D(0,5; V_1) + F(P)\sigma(V_1)}{D(0,5; V_2) + F(P)\sigma(V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{-b}, \quad (2.30)$$

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

Анализ (2.27) и (2.29) 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 и становится более крутым. Приведенная к единичному объему модель (2.24) будет иметь следующий вид:

$$D(P, 1) = D(0,5; 1) + F(P)\sigma(1), \quad (2.31)$$

$$D(P, V) = D(P, 1) \times V^{-b} = [D(0,5; 1) + F(P)\sigma(1)] \times V^{-b}. \quad (2.32)$$

2.5. Анализ результатов расчета ВЛО в тканях организма при помощи моделей МРВ и НРВ

Для того чтобы выяснить, как влияет на результаты расчетов ВЛО выбор моделей МРВ и 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. [30]) и табл. 1.2 (Kehwar et al. [31]).

В табл. 2.1 приводятся результаты воспроизведения значений ТД, приведенных в табл. 1.1 при помощи моделей МРВ и 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 [31] (приводятся в круглых скобках),
а их воспроизведения при помощи модели НРВ (2.22) – 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}

№	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 $V = 1$
9	Пищевод	60, (60) {60}	57, (58) {57}	56, (55) {56}	73, (73) {73}	70, (70) {70}	68, (68) {68}
10	Головка и шейка бедра			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}
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 табл. 2.1 показывает, что модели МРВ и 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, 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 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. Модель Пуассона

Модель Пуассона играет значительную роль в радиобиологии и в радиологии. Дело заключается в том, что структура модели Пуассона [6, 7, 10, 27–29, 76] находится в полном соответствии с современными представлениями и требованиями радиобиологов и радиологов к формированию дозовых полей в ЛТ опухолевых заболеваний. Согласно этим представлениям ВЛИ опухолевого заболевания следует рассматривать как функцию от начального числа клоногенных опухолевых клеток N , их радиочувствительности $\gamma = \alpha + \beta d$, (где d – разовая доза), суммарной дозы облучения D и числа выживших после облучения опухолевых клеток [9]. ВЛИ опухолевого заболевания рассматривается как вероятность того, что инактивированы будут все опухолевые клетки. ВЛИ опухолевого заболевания, описанная при помощи модели Пуассона, имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} P(D, N, d) &= \exp(-M(D, d)) = \exp[-N \times C(D, d)] = \\ &= \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\} = \exp\{-N \exp[-\gamma D]\} = \\ &= \exp\{-\rho V \exp[-\gamma D]\}, \end{aligned} \quad (2.33)$$

где $\gamma = \alpha + \beta d$, V – объем опухолевой ткани, ρ – плотность опухолевых клеток, $M(D, d)$ – число выживших опухолевых клеток. В модели Пуассона предполагается, что клоногенные опухолевые клетки независимы и ВЛИ опухолевого заболевания есть вероятность того, что все клоногенные опухолевые клетки будут инактивированы. Свойства модели Пуассона рассмотрены нами в работах [6, 7, 28]. График зависимости ВЛИ опухолевого заболевания от суммарной опухолевой дозы (СОД), построенный при помощи модели Пуассона, представляет собой асимметричную выпукло-вогнутую кривую. Некоторые особенности, связанные с применением модели Пуассона для описания ВЛИ 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 модели Пуассона [42–44].

Таблица 2.2

Параметры LQ функции для различных типов опухолевых клеток, взятые из работы [42–44] ($\gamma = \alpha + 2\beta$ приводятся для разовой дозы 2 Гр)

№	Тип опухоли	α , Гр ⁻¹	β , Гр ⁻²	α/β , Гр	γ , Гр
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				
4	Лимфома	0,311	0,055	5,65	0,421
5	Мелкоклеточный рак	0,451	0,051	8,48	0,553
6	“-----“-----“	0,650	0,081	8,02	0,812

2.6. Общий взгляд на проблему формирования эффективных терапевтических дозовых распределений для ЛТ злокачественных опухолей

В настоящее время модель МРВ, также как и другие математические модели, которые используются для планирования ЛТ злокачественных опухолей, основана на использовании системы контрольных точек, которые размещаются в мишени и в здоровых органах и тканях облучаемого организма. На значения доз в контрольных точках накладываются ограничения. Обычно требуется, чтобы распределение дозы в мишени было однородным с допустимыми небольшими отклонениями в большую или меньшую сторону [15], а значения доз в здоровых органах и тканях не превосходили соответствующие толерантные уровни (ТД). Для заданного множества контрольных точек задается множество направлений облучения с одной или несколькими точками пересечения центральных осей пучков излучения (точек центрации пучков излучения), и рассчитываются значения мощностей доз в контрольных точках. Они образуют матрицу условий задачи. Для каждого направления облучения определяется длительность экспозиции источника излучения. Задается система ограничений на дозы в заданных контрольных точках в виде равенств и неравенств. При ее помощи образуется система линейных или нелинейных ограничений на дозы в контрольных точках. Они образуют допустимое множество планов ЛТ. На этом множестве в результате решения экстремальной задачи необходимо выбрать оптимальный план облучения. Для этого необходимо, в соответствии с требованием лучевого терапевта, создать целевую функцию. Из значений доз в контрольных точках формируется целевая функция. Оптимальные дли-

тельности экспозиции источников, которые находятся в результате решения экстремальной задачи, образуют оптимальный план облучения. Процесс поиска оптимальных условий ЛТ может привести к некоторому множеству альтернативных планов ЛТ [1–3]. Таких альтернативных планов облучения может быть некоторое множество.

Выбор эффективного (наилучшего) плана ЛТ, по мнению лучевого терапевта и других, работающих вместе с ним специалистов, должны включать в себя следующие процедуры.

1. Среди множества конкурентных планов ЛТ выбирается множество конкурентно-способных планов ЛТ, т.е. таких планов облучения, когда сравнительный анализ по некоторым критериям показывает, что этот план может оказаться не хуже других конкурентных планов облучения. Выделенное таким образом множество «несравненных» планов ЛТ носит название Парето оптимальные планы облучения [77, 78].

2. Из множества конкурентно способных планов облучения (множества Парето оптимальных планов ЛТ) необходимо интерактивно, пользуясь экспертными оценками специалистов, выделить один или несколько наиболее эффективных планов ЛТ. Окончательный выбор плана ЛТ, который будет использован для лечения пациента, принадлежит лучевому терапевту.

3. Удобнее всего было бы оценивать планы ЛТ, учитывая лучевые нагрузки на опухолевые и здоровые органы и ткани организма, в виде вероятностей локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания и вероятностей возникновения лучевых осложнений (ВЛО) определенного типа в здоровых органах и тканях организма. Все эти оценки являются критериальными и с их помощью можно соразмерить тяжесть онкозаболевания с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях организма. Но рассчитать ВЛИ и ВЛО в результате ЛТ не так-то просто. Дело заключается в том, что:

4. Все существующие в настоящее время математические модели, предназначенные для расчета значения ВЛИ в опухолевой ткани и ВЛО в здоровых органах и тканях предполагают, что распределения доз в опухоли и в здоровых органах и тканях однородны. Это далеко не всегда так.

5. Для того, чтобы рассчитать критериальные оценки ЛТ в виде ВЛИ в мишени (опухоли) и ВЛО в здоровых органах и тканях, необходимо создать математические модели, которые позволят редуцировать неоднородные распределения доз в опухолевой и в здоровых органах и тканях в однородные, адекватные по редуцированным значениям ВЛИ_р и ВЛО_р дозы (АД) их однородного облучения.

Заметим, что планирование ЛТ при помощи задания предельных доз в системе контрольных точек, размещенных в мишени и в здоровых органах и тканях, позволяет отказаться от расчета ВЛИ в опухоли и ВЛО в ложе опухоли и в других здоровых органах и тканях организма. Необходимо только, чтобы дозы в здоровых органах и тканях не превышали ТД, а в мишени были бы как можно ближе к заданным терапевтическим дозам. При этом, естественно, предполагается, что лучевой терапевт на основе накопленного коллективного опыта лучевых терапевтов знает, как будут складываться лучевые осложнения в органах и тканях, если ограничения на значения дозы в контрольных точках будут нарушены. Ясно, что точный расчет ВЛИ в опухоли и ВЛО в здоровых органах и тканях, которые являются интегральными оценками лучевого воздействия, могут дать более точную оценку плана ЛТ и сделать более надежным выбор эффективного плана облучения на множестве альтернативных планов ЛТ.

При неоднородном распределении дозы в опухоли и в здоровых органах и тканях проблема расчета ВЛИ и ВЛО усложняется. Необходимо от неоднородного распределения дозы перейти к эквивалентному по ВЛИ и ВЛО однородному распределению дозы. Для этого необходимо осуществить редукцию (свертку) неоднородного распределения дозы. В настоящее время для осуществления этой процедуры предлагается упорядочить неоднородное распределение дозы, представить его в виде дифференциальной гистограммы доза-объем (множества ДГДО), или интегральной гистограммы доза-объем (множества ИГДО) [11, 12]. Множество ДГДО имеет следующий вид:

$$\text{ДГДО} = \{(D_1, V_1), \dots, (D_K, V_K)\}, \quad (2.34)$$

где D_i , $i = 1, \dots, K$ – доза однородного облучения суммарного объема V_i ткани, $i = 1, \dots, K$, т.е. предполагается, что все локально распределенные объемы, облученные одной и той же дозой D_i , $i = 1, \dots, K$, приводят к такому же радиационному воздействию на ткань, как и облучение их суммарного объема редуцированной дозой. То есть предполагается, что положение локального облученного объема в ткани не имеет значения, не влияет на результирующее значение ВЛО. Мы полагаем, что это **предположение нуждается в строгой проверке!**

В настоящее время для редукции неоднородного распределения дозы, представленного в форме множества ДГДО, предлагается использовать следующую математическую модель [9], вывод которой не приводится

$$D_{\text{Ад}}(D, V) = \left[\sum_{i=1}^m (V_i/V) D_i^A \right]^{1/A}, \quad D = (D_1, \dots, D_m), \quad (2.35)$$

где АД – редуцированная доза однородного облучения ткани (эквивалентного по ВЛОр ее неоднородному облучению). Заметим, что описание расчета $ВОЛОр = 1 - ВЛОр$, а также метод построения математической модели, не приводится); A – параметр модели, который следует определить. В работе [9] нет никаких указаний на то, каким образом эта модель была получена. Поэтому мы посчитали необходимым разработать метод ее получения. Он был создан на основе модели МРВ и ряда предположений. Ее вывод приводится в главе 5 вместе с новыми моделями, предназначенными для редукции ВОЛОр и для редукции неоднородных дозовых распределений в адекватные по ВОЛОр дозы (АД) однородного облучения органов и тканей (см. главу 5).

ГЛАВА 3.

СИНТЕЗИРОВАННЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РАСЧЕТА ВЛО В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА КАК ФУНКЦИИ ОТ ИХ ОБЪЕМОВ, СУММАРНЫХ И РАЗОВЫХ ДОЗ

3.1. Синтезированные математические модели (СМ модели)

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 математике, так как множество альтернативных планов облучения может оказаться столь большим, что выбор эффективного (оптимального) плана облучения традиционными методами оказывается невозможным. Для его выбора необходимо использовать специальные методы математического моделирования и оптимизации планов ЛТ.

Установление ТД для здоровых органов и тканей (табл. 1.1 и 1.2) было естественным и важным этапом развития ЛТ, обобщением накопленного ею опыта ЛТ опухолевых заболеваний. ТД – это толерантные дозы облучения определенных фиксированных объемов здоровых органов и тканей, установленные для фиксированных схем ФД, которые приводят к определенным значениям ВЛО. Необходимость выбора рациональных условий облучения с учетом ограничений на дозы в органах и тканях, в качестве которых стали использовать ТД, привели к созданию математических моделей, описывающих изоэффективные толерантные уровни облучения тканей при различных схемах ФД. Эти модели, феноменологические и популяционные, связывают между собой основные радиологические параметры: ТД, разовую дозу, число сеансов (фракций) облучения, длительность курса ЛТ, интервалы времени между сеансами облучения и объем облучения. В большинстве случаев для феноменологических моделей связь между ТД и схемой ФД выражается в виде математических формул (и это чрезвычайно удобно для практических целей). Для популяционных моделей толерантные уровни облучения устанавливаются в результате моделирования на ЭВМ фракционированных схем облучения и в сопоставлении числа выживших клоногенных (эффективных) клеток органов и тканей с их предельным (толерантным) числом. В настоящее время ТД установлены для большинства органов и тканей организма (см., например, табл. 1.1 и 1.2. [30, 31]).

Актуальной проблемой современной радиологии является создание математических моделей, которые позволят рассчитывать эффективные планы облучения различных опухолевых локализаций, наилучшим образом решающих 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 вполне естественного стремления врача-радиолога подвести к опухоли (мишени) большую дозу, чтобы избежать рецидива опухолевого заболевания, и вместе с тем уменьшить лучевые нагрузки на здоровые 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 ограничения на дозы в некоторых наименее «ценных» органах и тканях с точки зрения лучевого терапевта. Для его осуществления необходимо разрабатывать математические модели для оценивания 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 [77, 78], их экспертный анализ (оценивание) и на его основе выделение компромиссного (эффективного) плана облучения.

Опыт ЛТ показал, что в качестве критериев ЛТ разумно использовать ВЛИ 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 соразмерять тяжесть онкозаболевания с риском вызвать необратимые лучевые осложнения в здоровых тканях организма. Обычно ВЛО устанавливаются для стандартных (или фиксированных) курсов ФД [6, 7]. Существующие в настоящее время модели позволяют рассчитывать значения ВЛО в органах и тканях в зависимости от облученных объемов и суммарных доз. К сожалению, большинство из них не могут учитывать разовые дозы. Их считают фиксированными (равными 2 Гр), но в действительности они в большей степени относятся к дозе в мишени (опухоли) и в ложе опухоли.

Актуальной проблемой современной радиологии является создание математических моделей, которые позволят рассчитывать ВЛО для стандартных и произвольных схем ФД, включающих в число параметров модели разовые дозы. Мы будем называть такие модели синтезированными математическими моделями

(СМ модели), так как они были получены нами в результате объединения (синтеза) математических моделей, которые позволяют рассчитывать ВЛО при фиксированных схемах ФД, и моделей, которые позволяют рассчитывать дозы при произвольных режимах ФД для фиксированных значений ВЛО. Решению этой проблемы посвящена настоящая глава.

Проблема синтеза математических моделей 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 СМ моделей продолжается и в настоящее время.

Мы показали, что синтез математических моделей, 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, как говорится, «игра стоит свеч», так как СМ модели позволяют сделать серьезный шаг на пути совершенствования планирования ЛТ и прогнозирования ее результатов.

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

Настоятельная необходимость создания СМ моделей 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 (ВЛИ 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 СМ моделей позволят полнее использовать клиническую информацию и, как это не покажется парадоксальным, для них легче определять значения параметров моделей, так как чем разнообразнее клиническая информация (чем больше отличаются друг от друга режимы ФД и соответствующие значения ВЛО) и чем больше ее объем, тем точнее могут быть определены значения параметров СМ модели. (Напомним, что для определения параметров моделей, предназначенных только для расчета традиционных ТД в зависимости от схемы ФД, необходимо из клинической информации выделять только ту ее часть, которая со-

ответствует толерантным уровням облучения (ВЛО $\approx 5\%$). В настоящей работе нами рассмотрены три синтезированные модели: СМ1, СМ2 и СМ3 модели.

3.2. СМ1 модель (синтез модели Ellis и модели МРВ)

Такая модель может быть очень полезной при планировании ЛТ, так как позволяет, в отличие от других СМ моделей, учитывать временные интервалы между сеансами облучения.

Пусть модель Ellis и модель МРВ описывают ТД уровня ВОЛО = Q для одной и той же ткани, одного и того же объема V , при фиксированной схеме ФД = (N, T) , где N – число сеансов облучения, T – длительность курса ЛТ.

Предположение 3.1. В модели Ellis,

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

от ВОЛО = Q зависит только NSD, а в модели МРВ,

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

от режима ФД = (N, T) зависит только параметр A_1 .

Поскольку мы считаем, что модель Ellis и модель МРВ описывают одно и то же значение ТД уровня $Q = 1 - P$, при одной и той же схеме ФД и объеме облученной ткани, они должны быть равными

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

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

Перепишем (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 модели МРВ), необходимо предположить, что выполняются следующие

Предположения 3.2. Синтез модели Ellis и модели МРВ возможен, если:

- 1) параметры A_1 и A_2 не зависят от Q (это условие очевидно);
- 2) параметр A_1 зависит от схемы ФД, $A_1 = A_1(N, T)$, а параметр A_2 – не зависит;
- 3) выполняется синтезирующее условие, которое следует из предположения 3.1. Синтезирующий параметр модели K^1 определяется следующим образом:

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

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

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

Оно может быть использовано 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 модель Ellis «работала» для $N = 1$ и $T = 1$, мы могли бы написать $A_1(1, 1) = K^1$, т.е. синтезирующий параметр K^1 численно равен параметру A_1 в модели МРВ.

СМ1 модель, которая «работает» для произвольного значения Q , с учетом (3.7) можно записать 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).

СМ1 модель, которая описывает ВОЛЮ в ткани для произвольного режима ФД, принимает следующий вид:

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

где $k_4 = 1 - k_1 - k_2$. Параметр модели 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 K^1, k_1, k_2 . Когда параметры модели 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 СМ1 модели, и которые позволят рассчитать ВЛЮ в ткани [6, 7]. Возможны также случаи, когда известными являются параметры модели МРВ A_1 и A_2 для некоторого фиксированного режима ФД, и параметры модели Ellis для фиксированного значения Q . В этом случае построение

СМ1 модели 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 модели Ellis (k_1, k_2, b), режим ФД = (N, T), и задан план облучения (D, V). Необходимо при помощи СМ1 модели определить ВОЛО (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 по формулам, которые приводятся ниже, рассчитать ВОЛО = Q .

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

Следующие утверждения характеризуют свойства полученной СМ1 модели.

Утверждение 3.1. Для СМ1 модели (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 Λ

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

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 СМ1 модели (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 кривой 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:

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

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

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

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

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

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

Параметры СМ1 модели 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,

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

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

В табл. 3.1. приводятся параметры СМ1 моделей A_1 , A_2 , b для стандартных режимов ФД. Параметры модели 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 (соединительной ткани) в работе Ellis. Работы, из которых взяты параметры k_1 и k_2 , приводятся в правом крайнем столбце табл. 3.1. Соответствующие литературные источники можно найти в наших работах [11, 12] под приведенными номерами в восьмом столбце. Значения параметра V соответствуют относительным объемам облученных тканей, но для кожи V является площадью и измеряется в см^2 .

Таблица 3.1

**Параметры СМ1 модели (модель Ellis + модель МРВ)
для различных здоровых органов и тканей организма [14, 18, 64, 79, 80]**

Орган или ткань	Параметры						k_1, k_2 из работы
	A_1	b	A_2	k_1	k_2	K^1	
Кожа	162,1	0,175	10,80	0,24	0,11	47,8	[14]
Легкие	216,2	0,464	6,08	0,377	0,058	160,7	[89]
	848,9	0,718	3,39	0,377	0,058	120,1	[89]
Сердце	392,6	0,476	14,44	0,24	0,11	115,7	[15]
Головной мозг	111,4	0,104	18,00	0,56	0,03	14,8	[33]
Печень	260,8	0,412	9,61	0,24	0,11	79,9	[14]
Кишечник	91,0	0,098	11,05	0,29	0,08	25,3	[33]
Почки	131,8	0,324	7,81	0,25	0,19	27,9	[33]
Желудок	409,5	0,431	13,56	0,24	0,11	120,6	[14]
Спинальный мозг	74,8	0,076	12,98	0,24	0,11	22,0	[14]
Эпидермоидный рак	9,63	0,076	1,00	0,25	0,04	$0,104^{-1}$	[90]

Легко убедиться, что в случае неравномерной схемы ФД синтез моделей Ellis и МРВ, которые описывают 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 СМ модели в случаях сплит-курса и других схем ФД рассмотрена нами в работе [7].

3.3. CM2 модель (синтез модели Ellis и модели НРВ)

Будем считать, что для создания CM2 модели должны выполняться следующие предположения.

Предположение 3.3.

1. В модели Ellis от ВЛО = P зависит только $NSD(P, 1)$

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

2. В модели НРВ от режима ФД = (N, T) зависят параметры модели $D(0,5; N, T, V)$ и $\sigma(N, T, V)$

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

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

Предположение 3.4. Создание синтезированной CM2 модели оказывается возможным, если при любых значениях параметров моделей (P, D, N, T, V) выполняются условия:

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

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

Предположение 3.5. Синтез моделей Ellis и НРВ возможен, если выполняются следующие равенства:

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

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

Откуда следует:

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

где K^2 – синтезирующий параметр, инвариант (константа), который 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 моделей, входящие 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 соответствии с предположением 3.3, получаем

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

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

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

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

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 . СМ2 модель 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 $P = 0,5$, $F(P) = 0$. Формулу (3.40) можно разрешить относительно $F(P)$

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

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 полученной СМ2 модели.

Утверждение 3.4. Для модели СМ2 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 $D(0,5; N, T, V)$, график смещается вправо и при увеличении $\sigma(N, T, V)$ график зависимости ВЛО от D , становится более пологим.

Утверждение доказано.

Утверждение 3.5. Для СМ2 модели 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 моделей $D(0,5; N, T, V)$ 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.**

Заметим, что определить параметры СМ2 модели (3.40) или (3.41) на основе систематизированных клинических наблюдений можно в результате решения следующих экстремальных задач:

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

а также

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

где M – число систематизированных клинических наблюдений. В зависимости от того, какие параметры СМ2 модели известны, могут быть рассмотрены различные модификации задачи определения параметров СМ2 модели.

3.4. Модифицированная LQ модель (MLQ модель)

LQ модель для описания толерантных уровней облучения ткани имеет следующий вид,

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

где (D, d) – режим ФД, суммарная и разовая доза; (α, β) – радиобиологические параметры модели; параметр E задает уровень толерантности ткани. Опыт применения LQ модели для планирования ЛТ показал, что в отличие от модели Ellis, LQ модель может быть использована для расчета однократной толерантной дозы D_R . Учитывая это обстоятельство, мы модифицировали LQ модель (создали MLQ модель), введя в нее однократную толерантную дозу в качестве параметра модели. По определению, поскольку LQ модель «работает» и для однократного облучения, имеет место равенство:

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

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

где $\tau = \alpha/\beta$ – радиобиологический параметр облучаемой ткани. Из MLQ модели (3.48) следует, что толерантная доза равномерного курса фракционированного облучения ткани в $f(d)$ раз больше однократной толерантной дозы, $f(d) \geq 1$. MLQ модель имеет всего два параметра τ и D_R . Эти параметры можно определить, если известны, по меньшей мере, два эквивалентных (по толерантности) режима облучения. Если их больше, значения параметров могут быть определены в результате решения соответствующей экстремальной задачи.

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

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

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

Предположение 3.7. В MLQ модели зависимость параметров (D , d , D_R , α , β , τ) от объема V облученной ткани имеет следующий вид:

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

$$\alpha(V) = \alpha(1) V^b, \quad \beta(V) = \beta(1) V^{2b}, \quad \tau(V) = \tau(1) V^{-b}, \quad (3.52)$$

где b – параметр модели, 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

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

и справедливость предположения 1.1–1.2.

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

3.5. СМЗ модель (синтез модели MLQ и модели МРВ)

Воспользуемся MLQ моделью (3.54) для создания СМЗ модели, учитывая предположение 3.6. Будем считать, что зависимость $D_R(Q, V)$ от Q и V описывается при помощи модели МРВ и

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

Тогда СМЗ модель принимает следующий вид:

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

где $\tau(1) = \alpha(1)/\beta(1)$ Гр. Некоторые модификации СМЗ модели можно найти в работе [10–12]. При однократном тотальном облучении ткани из (3.57) для фиксированного объема получаем

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

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 модели СМЗ, (3.57), уменьшается и происходит смещение графика зависимости $D(d)$ влево, к оси ординат. С ростом V значение D уменьшается. 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 СМЗ модели 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 СМЗ модель для описания ВЛО в сердце как функцию от условий облучения. Для расчета параметров СМЗ модели (3.57) для сердца воспользуемся систематизированными данными, приведенными в табл. 1.2 (Kehwar et al. [31]). Они приводятся в табл. 3.2 вместе с рассчитанными параметрами СМЗ модели ($\tau(1)$, b , $D_R(P, 1)$) отдельно для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50.

Как и ранее, это было сделано для того, чтобы убедиться, что параметры СМЗ модели, вычисленные отдельно для ВЛО = 5% и ВЛО = 50%, окажутся близкими друг к другу. В известной степени это позволит судить об адекватности СМЗ модели к исходной систематизированной клинической информации. Анализ табл. 3.2 свидетельствует о том, что СМЗ модель удовлетворительно описывает разделённые клинические данные о ТД в сердце уровня ВЛО = 5% и ВЛО = 50%.

Максимальное отклонение клинической дозы от рассчитанной (модельной) не превышает 1,9%! Параметры модели b и $\tau(1)$ для разных значений ВЛО близки друг к другу, что может свидетельствовать об адекватности СМЗ модели исходной клинической информации. В табл. 3.3. приводятся параметры СМЗ модели, полученные в результате совместной обработки всей клинической информации.

Таблица 3.2

Сердце. Параметры СМЗ модели (b , $\tau(1)$, $D_R(P, 1)$), определенные на основе клинических данных Kehwar et al. [31] в результате решения экстремальных задач

P , %	V , отн. ед.	$D_{\text{кл}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	Отклонение, %	b	$\tau(1)$ 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 модели определялись отдельно для ВЛО = 5% и ВЛО = 50%. Здесь $D_{\text{кл}}$ и $D_{\text{теор}}$ – клинические и теоретические значения ТД.

Таблица 3.3

Сердце. Параметры СМЗ модели (b , $\tau(1)$, A_1 , A_2), определенные на основе клинических данных Kehwar et al. [31] (табл. 1.2) 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	$\tau(1)$ 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 СМЗ модель можно с успехом использовать для оценки планов облучения сердца. Максимальное отклонение клинического значения дозы от теоретического (модельного) не превышает 3,9%! Клинические данные Kehwar et al. [31], использованные для определения параметров СМЗ модели, оказались более эффективными, чем данные Emami et al. [30]. В этом можно убедиться, сравнив полученные результаты с результатами расчетов, приведенных в табл. 3.4 и 3.5, полученных на основе данных Emami et al. В обоих случаях параметр $\tau(1) \approx 15$ 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

Сердце. Параметры СМЗ модели (b , $\tau(1)$, $D_R(P, 1)$), определенные на основе клинических данных *Etami et al.* [30] в результате решения экстремальных задач

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

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

Таблица 3.5

Сердце. Параметры СМЗ модели (b , $\gamma(1)$, $D_R(P, 1)$), определенные на основе клинических данных *Etami et al.* [30] в результате решения экстремальной задачи на основе всей клинической информации

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

Поскольку в использованной клинической информации разовая доза фиксирована и $d = 2 \text{ Гр}$, ВЛО зависит только от суммарной дозы D и от относительного значения объема V . Поэтому для планирования ЛТ помимо СМ модели 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

Сердце. Параметры модели МРВ (b , A_1 , A_2), определенные на основе клинических данных *Kehwar et al.* [31]

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

Сердце. Параметры модели МРВ (b, A_1, A_2), определенные на основе клинических данных *Etami et al.* [30]

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

3.6. Упрощенные методы расчета зависимости между суммарными и разовыми дозами в органах и тканях при помощи СМЗ модели

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

3.6.1. Фиксированы значения ВЛО и объемы облучения V

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

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

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

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

$$D_1(Q, V) = D_2(Q, V) \frac{\tau(V) + d_2(V)}{\tau(V) + d_1(V)} = D_2(Q, V) \times Z(d_1(V)), \quad (3.62)$$

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

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

3.6.2. Значение ВЛО фиксировано

Рассмотрим более сложный случай: $Q_1 = Q_2 = Q$, $V_1 \neq V_2$, $d_1 \neq d_2$, $D_1 \neq D_2$. Используя (3.57), получаем:

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

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

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 .

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

$$D_1(Q, V_1) = D_2(Q, V_2) \times \Theta(d_1(V), d_2(V)) \times (V_1/V_2)^{-b}, \quad (3.67)$$

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

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 СМЗ модели, приведенными в табл. 3.3. С их помощью 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)

$$D_2 = A_1 |\ln(0,83)|^{1/A_2} V^{-b} = 50,28 |\ln(0,83)|^{1/10,52} 1^{-0,37} = 42,86.$$

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: $\tau(1) = 3,41$; $b = 0,32$. Используя формулу (3.61), находим

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

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 СМ модели могут быть использованы для расчета ВЛИ опухолевого заболевания.

Пример 3.4. Рассмотрим применение СМЗ модели для описания ВЛИ 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 выйти за пределы операционного поля. Поскольку $V = 1$, СМЗ модель будет иметь следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{T_1 \tau |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\tau + d}, \quad (3.68)$$

где (D, d) – план ЛТ; (τ, T_1, T_2) – параметры СМЗ модели. Для идентификации ее параметров мы воспользовались систематизированными клиническими данными, приведенными в работе [81]. Результаты вычисления параметров СМЗ модели приводятся в табл. 3.8.

Таблица 3.8

РМЖ. Параметры СМЗ модели для описания ВЛИ ранних стадий РМЖ в результате ЛТ, полученные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, приведенных в работе [81] и в табл. 3.8. $f\%$ и $g\%$ – отклонение клинических значений $P_{кл}$ и $D_{кл}$ от соответствующих теоретических (модельных) значений

№	$P_{кл}$	$P_{теор}$	$f\%$	d	n	$D_{кл}$	$D_{теор}$	$g\%$	τ	T_1	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			

Ее анализ показывает, что наблюдается удовлетворительное согласие между теоретическими (модельными) и реальными клиническими значениями СОД, а также между клиническими и теоретическими значениями ВЛИ РМЖ. Максимальное отклонение в значениях СОД не превышают 1,3%, а отклонения в значениях ВИ РМЖ = P не превышают 0,09%! Следует также отметить, что в наших расчетах получилось значение параметра $\tau = 0,94$ 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 зависимости ВИ РМЖ от СОД для разовой дозы 1,8; 2,6 и 3,6 Гр, рассчитанные при помощи СМЗ модели.

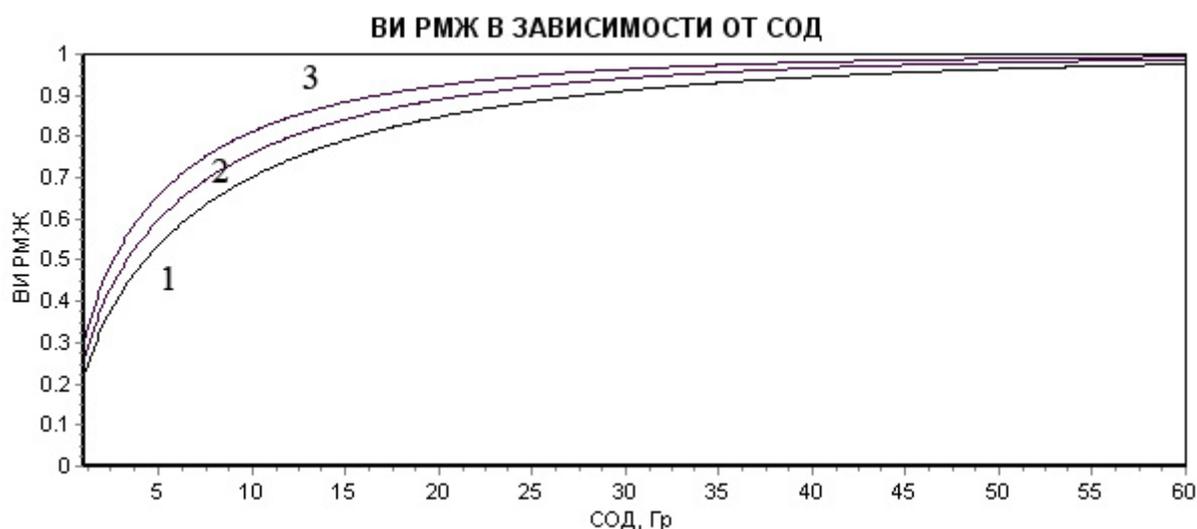


Рис. 3.1. Зависимости ВЛИ РМЖ от СОД для РОД = 1,8 Гр – (график 1), РОД = 2,6 Гр – (график 2) и РОД = 3,6 Гр – (график 3)

Расчеты велись при помощи СМЗ модели.

Пример 3.5. В качестве примера рассчитаем параметры СМЗ модели для некоторых органов и тканей, приведенных в табл. 1.1.

Таблица 3.9

Параметры СМЗ модели для некоторых здоровых органов и тканей, приведенных в табл. 1.1, $\epsilon\%$ – максимальное отклонение суммарной клинической дозы от теоретической (модельной) дозы, %

Орган или ткань	b	τ , Гр	A_1	A_1	$\epsilon\%$
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

Анализ табл. 3.9 показывает, что СМЗ модель удовлетворительно описывает клинические данные. Максимальное отклонение клинической дозы от теоретической (модельной) дозы, рассчитанной при помощи СМЗ модели для всех приведенных органов и тканей, не превышает 6,8% (легкие). Для сердца параметр τ принимает неестественно большое значение.

3.7. Интраоперационная ЛТ РМЖ

С 1998 г. во многих странах стала активно изучаться проблема интраоперационной 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 ВЛИ РМЖ от однократной дозы, рассчитанный при помощи СМ3 модели

Из приведенного графика видно, что однократная доза в 17–21 Гр действительно является достаточной для излечения РМЖ.

Построение СМ4 модели, которая образуется в результате синтеза LQ модели и модели НРВ мы предоставляем читателю.

Таблица 3.10

Сердце. Результаты моделирования клинических значений ВЛО в зависимости от условий облучения при помощи СМ3 модели и модели МРВ

Исходные данные			СМ3 модель		МРВ модель	
$P, \%$	$V, \text{отн. ед.}$	$D_{\text{кл}}, \text{Гр}$	$D_{\text{теор}}, \text{Гр}$	Откл., %	$D_{\text{теор}}, \text{Гр}$	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	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	48,18	47,31	1,80	48,56	0,79

Исходные клинические данные взяты из работы Kehwar et al. [31] табл. 1.2.

Анализ клинических результатов по облучению сердца показывает, что максимальное и минимальное отклонение от клинических значений доз в процентах составляет: для СМ3 модели – (-3,85;2,23), для модели МРВ – (-4,98;0,79). Похоже, что СМ3 модель в среднем лучше описывает клинические данные.

ГЛАВА 4.

ФОРМИРОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛТ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ» ПРИ ПОМОЩИ СМЗ МОДЕЛИ (разовая доза варьируется)

4.1. Введение

В этой главе приводятся результаты наших исследований проблемы поиска оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», основанных на использовании СМЗ модели для описания ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли. Отметим, что успешное решение этой проблемы было бы невозможно без использования СМЗ модели, описание которой приводится в главе 3 и в работах [10-12,22-26]. Будем предполагать, что:

план ЛТ (D,d) идентичен для опухоли и ложа опухоли;

относительные объемы опухоли и ложа опухоли фиксированы и равны единице.

4.2. Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль+ложе опухоли»

Алгоритм построения оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» при $h = \tau_o - \tau_L \neq 0$ и при $h = 0$, $\tau_o = \tau_L$, где $\tau_o = \alpha_o / \beta_o$ – радиобиологический параметр для опухолевой ткани, $\tau_L = \alpha_L / \beta_L$ – радиобиологический параметр для ложа опухоли.

При этих условиях алгоритмы вычисления оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» будут выглядеть следующим образом.

1. Предположим, что относительный объем опухолевой ткани и ложа опухоли фиксированы и равны 1. Как станет ясно в дальнейшем, задача легко обобщается на случай, когда объемы не равны.

2. Рассматривается равномерная схема ФД, равные разовые дозы и равные интервалы времени между сеансами облучения.

3. Радиобиологические параметры для опухоли и ложа опухоли τ_o и τ_L считаются заданными.

4. Задан допустимый интервал значений разовой дозы d , $d_{\min} \leq d \leq d_{\max}$.

Алгоритмы построения оптимальных планов ЛТ Системы состоит из следующих последовательных действий.

1. Лучевой терапевт задает значение $VЛИ = P_o$, которое он считает необходимым для излечения опухолевого заболевания.

2. В соответствии со значениями параметров τ_o и τ_L , осуществляется выбор экстремального допустимого значения разовой опухолевой дозы (РОД), РОД = d .

3. Используя известные величины $VЛИ = P_o$ и d , при помощи СМЗ модели вычисляется оптимальное значение суммарной опухолевой дозы (СОД), СОД = D .

4. Для известных величин D и d (оптимальный план ЛТ), с помощью СМЗ модели для ложа опухоли вычисляется оптимальное (минимальное) значение ВЛО = P_L в ложе опухоли.

Пусть для описания ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли используются созданные нами СМЗ модели. Для ВЛИ опухоли:

$$D(Q_o, d) = \frac{T_1 \tau_o |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}}{\tau_o + d}, \quad (4.1)$$

где (Q_o, D, d) – значения вероятности рецидива опухолевого заболевания и значения СОД и РОД. Для ВЛО в ложе опухоли:

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

где (Q_L, D, d) – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли, суммарная и разовая доза облучения ложа опухоли.

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

$$P_L(D, d) \rightarrow \min_{D, d}, \quad (4.3)$$

при ограничениях

$$P_o(D, d) = P_o, \quad (4.4)$$

$$d \in [d_{\min}, d_{\max}], \quad (4.5)$$

$$D > 0, \quad (4.6)$$

где $P_o = 1 - Q_o$ – заданное значение ВЛИ опухолевого заболевания; $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$ – заданный интервал допустимых значений разовых доз. Для анализа и решения задачи (4.3)–(4.6) воспользуемся СМЗ моделями (4.1) и (4.2), т.е. будем предполагать, что они адекватно описывают реакции рассматриваемых объектов Системы на облучение. Докажем утверждение, характеризующее свойство рассматриваемой задачи и облегчающее ее решение.

Пусть ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли успешно описываются СМЗ моделями (4.1) и (4.2). Значения СОД= D и РОД= d в опухоли и в ложе опухоли идентичны. Значение ВЛИ= P_o задано. Необходимо найти оптимальный план облучения (D, d) ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», который приведет к ВЛИ= P_o 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 τ для опухоли и ложе опухоли, (τ_o, τ_L) . Покажем, что:

1) если $\tau_o < \tau_L$, то РОД = d_{\max} ;

2) если $\tau_o > \tau_L$, то РОД = d_{\min} ;

3) если $\tau_o = \tau_L = \tau$, то существует множество значений СОД и РОД, функциональная связь между которыми определяется значениями τ и P_o , если задано P_o (или τ и P_L , если задано P_L).

Доказательство. Разделим доказательство утверждения 4.1 на две части.

1. *Радиобиологические параметры $\tau_o \neq \tau_L$.* Поскольку вероятность рецидива опухолевого заболевания, $Q_o = 1 - P_o$, мы считаем заданной, уравнение (4.1), связывающее суммарную и разовую дозу в опухоли и, следовательно, в ложе опухоли будет:

$$D = \frac{B}{\tau_o + d}, \quad (4.7)$$

где

$$B = \tau_o T_1 |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} - \text{постоянная величина.} \quad (4.8)$$

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

$$\frac{\tau_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\tau_L + d} = \frac{B}{\tau_o + d}, \quad (4.9)$$

$$\text{или } \tau_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} - B \frac{\tau_L + d}{\tau_o + d} = 0, \quad (4.10)$$

где Q_L – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли. Покажем, что для решения задачи (4.3)–(4.9) достаточно найти производную Q'_L по d . Производная $(Q'_L)_d$, вычисленная на основе (4.10), имеет следующий вид:

$$(Q'_L)_d = - \frac{B \frac{\tau_o - \tau_L}{(\tau_o + d)^2}}{\frac{A_1}{A_2 Q_L} \left[\tau_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2 - 1} + 2A_1 |\ln(Q_L)|^{2/A_2 - 1} \right]}. \quad (4.11)$$

Анализ (4.11) показывает, что знак производной Q'_L зависит только от знака разности

$$h = \tau_o - \tau_L. \quad (4.12)$$

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

2. Радиобиологические параметры $\tau_o = \tau_L = \tau$, $h = 0$. Пусть необходимо, чтобы вероятность локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания была равна ВЛИ = P_o . При этом величина ВЛО = P_L в ложе опухоли будет функцией от P_o , $P_L(P_o)$. Поскольку $\tau_o = \tau_L = \tau$, то для (4.1) и (4.2) должно выполняться равенство:

$$\begin{aligned} F = D(\tau + d) &= T_1 \tau |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} = \\ &= A_1 \tau |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}, \end{aligned} \quad (4.13)$$

где параметры СМЗ моделей (T_1, T_2) и (A_1, A_2) считаются известными. Величина $Q_o = 1 - P_o$, и мы можем рассчитать величину

$$F_o = T_1 \tau |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}, \quad (4.14)$$

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

$$A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} + A_1 \tau |\ln(Q_L)|^{1/A_2} - F_o = 0. \quad (4.15)$$

$$P_L(F_o) = 1 - Q_L(F_o) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{-\tau + \sqrt{\tau^2 + 4F_o}}{2A_1} \right]^{A_2} \right\}. \quad (4.16)$$

Из (4.13) следует, что уравнение

$$F_o = D(\tau + d) \quad (4.17)$$

описывает множество эквивалентных по P_o (или по $P_L(P_o)$) планов ЛТ, (D, d) , которые удовлетворяют уравнению (4.17) и включают в себя, как стандартный план ЛТ с РОД = 2 Гр,

$$D = \frac{F_o}{\tau + 2}, \quad (4.18)$$

так и ГипоФ и ГиперФ планы ЛТ со значениями РОД больше или меньше 2 Гр. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (40) приводят к постоянным значениям критериальных оценок для опухоли и ложа опухоли, P_o и $P_L(P_o)$. Нетрудно видеть, что (4.17) представляет собой модифицированную LQ модель (MLQ модель, см. главу 1 и 2).

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

$$F_L = D(\tau + d). \quad (4.19)$$

MLQ модель (4.19) описывает множество планов ЛТ (D, d) , которые при $d = 2$ Гр соответствуют традиционному (стандартному) плану ЛТ, при $d > 2$ Гр – ГипоФ планам ЛТ, при $d < 2$ Гр – ГиперФ планам ЛТ. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (4.19), приводят к следующим постоянным критериальным оценкам: ВЛО = P_L – в ложе опухоли, ВЛИ = $P_o(P_L)$ – в опухоли.

Интересно, что настройка MLQ модели может осуществляться на заданное значение ВЛИ опухоли (4.17) или на ВЛО в ложе опухоли (4.19). Это чрезвычайно удобно, т.к. позволяет настраивать MLQ модель на ту информацию, которая выглядит наиболее надежной или является необходимой для планирования ЛТ. Например, если заведомо известно, что $\tau_o = \tau_L = \tau$ и значение P_L не должно превышать толерантной величины P_L^{tol} , тогда настройку MLQ модели лучше осуществить на основе ВЛО в ложе опухоли. Для того чтобы найти компромиссные зна-

чения P_o и P_L , достаточно построить график зависимости $P_L(P_o)$ от P_o и выбрать удовлетворяющие лучевого терапевта значения ВЛИ = P_o и ВЛО = P_L .

Заметим, что модели (4.17) и (4.19), как это следует из их построения, могут описывать эквивалентные: стандартный, ГипоФ и ГиперФ планы ЛТ, которые определяются значениями РОД = d ! Возможность выбирать ГиперФ планы ЛТ в практической радиологии, эквивалентные стандартному и ГипоФ планам ЛТ, требует дальнейшего изучения этого вопроса. **Утверждение доказано.**

Таким образом, полученные нами результаты впервые позволили по-новому подойти к проблеме построения оптимального плана ЛТ для Системы «опухоль+ложе опухоли» и ответить на очень важный вопрос, который давно волнует лучевых терапевтов: будут ли результаты применения стандартного (конвенционального) плана ЛТ РМЖ [10] и ГИПОФ планов облучения РМЖ эквивалентными, если τ_o принимает близкие значения к τ_L ? Как рассчитывать эквивалентные планы ЛТ для заданного значения ВЛИ в опухоли или ВЛО в ложе опухоли?

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

4.3. Оптимальные условия облучения Системы «опухоль + здоровая ткань организма (ЗТО)»

Цель ЛТ заключается в том, чтобы добиться излечения опухолевого заболевания при минимальном лучевом повреждении ложа опухоли и здоровых органов и тканей организма, которые подвергаются лучевому воздействию. Поэтому в облучаемом организме может быть рассмотрена не только Система «опухоль + ложе опухоли», но и любая другая Система «опухоль + ЗТО». Рассмотрим результат применения доказанного утверждения для произвольной Системы «опухоль + ЗТО».

Пусть ЗТО не является ложем опухоли, а представляет собой орган или нормальную ткань организма, которая попадает в зону интенсивного лучевого воздействия, чреватого возникновением лучевых осложнений. Пусть план ЛТ характеризуется тем, что для Системы «опухоль + ЗТО» наблюдается следующая зависимость: для СОД = $D = nd$, где n – число сеансов облучения, и РОД = d , доза в ЗТО будет равна $D_{ЗТО} = kD$, $d_{ЗТО} = kd$, $k > 0$. Для оптимизации плана ЛТ Системы «опухоль + ЗТО» мы должны рассмотреть следующую систему уравнений.

Для ВЛИ опухоли:

$$D(Q_o, d) = \frac{T_1 \tau_o |\ln(Q_o)|^{1/A_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/A_2}}{\tau_o + d}. \quad (4.20)$$

Для ЗТО:

$$D_{ЗТО}(Q_{ЗТО}, d_{ЗТО}) = kD(Q_o, d) = \frac{A_1 \tau_{ЗТО} |\ln(Q_{ЗТО})|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_{ЗТО})|^{2/T_2}}{\tau_{ЗТО} + kd}. \quad (4.21)$$

Производная $(Q'_{ЗТО})_d$ будет описываться следующим выражением:

$$(Q'_{ЗТО})_d = - \frac{kB \frac{k\tau_o - \gamma_{ЗТО}}{(\tau_o + d)^2}}{\frac{A_1}{A_2 Q} \left[\tau_{ЗТО} |\ln(Q_{ЗТО})|^{1/A_2 - 1} + 2A_1 |\ln(Q_{ЗТО})|^{2/A_2 - 1} \right]}, \quad (4.22)$$

Анализ (4.22) показывает, что знак производной $Q'_{ЗТО}$ зависит только от знака разности

$$h = k\tau_o - \tau_{ЗТО} \quad (4.23)$$

во всем допустимом интервале изменения значения разовой дозы d . Повторяя приведенные в утверждении 4.1 рассуждения, получаем правило для выбора оптимального значения РОД = d при облучении Системы «опухоль + ЗТО». Поскольку при ЛТ дозы в нормальных органах и тканях, исключая ложе опухоли, меньше величины СОД, имеем $k \leq 1$. Если $k \ll 1$, тогда $h = k\tau_o - \tau_{ЗТО} < 0$, и для ЛТ можно использовать большие значения РОД. При $h > 0$, следует использовать малые значения РОД. При $h = 0$, выбор СОД и РОД должен осуществляться лучевым терапевтом исходя из предельного (заданного) значения ВЛО = $P_{ЗТО}$ и радиобиологического показателя τ (см. доказательство утверждения 4.1), или из значения ВЛИ = P_o и τ .

Для всех критических органов и тканей, включая и ложе опухоли, можно рассчитать оптимальные значения разовых доз. Среди множества значений РОД необходимо выбрать его эффективное (компромиссное) значение, руководствуясь накопленным опытом, здравым смыслом и экспертными оценками специалистов.

4.4. Примеры вычисления оптимальных планов ЛТ ранней стадии рака молочной железы (РМЖ)

Пример 4.1. Расчет оптимального плана ЛТ Системы «Рак молочной железы (РМЖ)+Подкожная клетчатка молочной железы (ПК МЖ). Найдем оптимальный план ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ». Будем считать, что ложе опухоли образует подкожная клетчатка. Для описания вероятности излечения (ВИ) РМЖ и

ВЛО в ПК МЖ мы используем СМЗ модели. В работе [10] мы показали, что они с удовлетворительной для нужд радиологии точностью описывают клинические данные [33]. Мы нашли, что:

- для РМЖ параметры СМЗ модели ($\tau_0 = 0,94$; $T_1 = 4,07$; $T_2 = 1,18$);
- для ПК МЖ параметры СМЗ модели ($\tau_{ПК} = 2,94$; $A_1 = 16,04$; $A_2 = 11,71$).

Поскольку $\tau_0 < \tau_{ПК}$, для облучения Системы «РМЖ + ПК МЖ» следует использовать ГипоФ метод ЛТ с максимальным допустимым значением РОД. Он приведет к минимальному значению ВЛО в ПК МЖ (в виде фиброзов). Пусть ВИ РМЖ = P_0 принимает следующий ряд значений: 0,90; 0,92; 0,94; 0,96; 0,98; 0,99, а разовая доза может принимать любое значение в интервале от 1,8 до 6 Гр. Рассчитанные оптимальные планы ЛТ Системы приводятся в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Шесть заданных значений ВЛИ РМЖ = P_0 и рассчитанные для них оптимальные планы облучения Системы: СОД = D , РОД = d и ВЛО = $P_{ПК}$ в виде фиброзов

№	P_0	D Гр	d Гр	$P_{ПК}$ ($d = 6$ Гр)
1	0,90	10,93	6,0	$0,61 \times 10^{-3}$
2	0,92	12,68	6,0	0,002
3	0,94	15,10	6,0	0,005
4	0,96	18,79	6,0	0,022
5	0,98	25,84	6,0	0,151
6	0,99	33,76	6,0	0,612

Поскольку $h = \tau_0 - \tau_{ПК} < 0$, оптимальные значения РОД, которые приводят к минимальному значению ВЛО = $P_{ПК}$ в ПК МЖ, соответствуют максимально допустимым значениям разовых доз $d = 6$ Гр. При этом с ростом значения ВИ РМЖ = P_0 увеличивается СОД для Системы «РМЖ + ПК МЖ» и, следовательно, увеличивается значение ВЛО в ПК МЖ, от $P_{ПК} = 0,61 \times 10^{-3}$ (для $P_0 = 0,90$), до $P_{ПК} = 0,61$ (для $P_0 = 0,99$).

Таблица 4.2

Зависимость ВЛО = $P_{ПК}$ (фиброзы) от заданных значений ВЛИ РМЖ = P_0 и РОД = d

P_0	0,90		0,92		0,94		0,96		0,98		0,99	
	d , Гр	D , Гр	D , Гр	$P_{ПК}$								
1		39,0	46,3	0,03	53,9	0,10	67,1	0,33	92,3	0,95	120,6	0,99
2		25,8	29,9	<0,01	35,6	0,03	44,3	0,12	60,9	0,60	79,6	0,99
3		19,2	22,3	<0,01	26,6	0,02	33,1	0,06	45,5	0,37	59,4	0,92
4		15,4	17,8	<0,01	21,2	0,01	26,4	0,04	36,3	0,26	47,4	0,81
5		12,8	14,8	<0,01	17,6	<0,01	22,0	0,03	30,2	0,20	39,4	0,70

6	10,9	<0,01	12,7	<0,01	15,1	<0,01	18,8	0,02	25,8	0,16	33,8	0,61
---	------	-------	------	-------	------	-------	------	------	------	------	------	------

В табл. 4.2 приводятся оптимальные значения ВЛО в ПК МЖ = $P_{ПК}$, рассчитанные при помощи разработанного алгоритма для заданных значений ВЛИ РМЖ = P_o и значений РОД, которые изменялись от 1 до 6 Гр с шагом 1 Гр (развернутое представление вычислений, приведенных в табл. 4.1).

Результаты расчетов, приведенные в табл. 4.2, позволяют оценить эффект уменьшения ВЛО в виде фиброзов в ПК МЖ в зависимости от заданного значения ВЛИ РМЖ и от последовательно возрастающих значений РОД. Из табл. 4.2 видно, что значения ВЛО в ПК МЖ уменьшаются с ростом РОД.

На рис. 4.1 приводятся графики зависимостей оптимальных значений ВЛО = $P_{ПК}$ от РОД для значений ВИ РМЖ, равных: 0,96 – график 1, 0,98 – график 2, 0,99 – график 3.

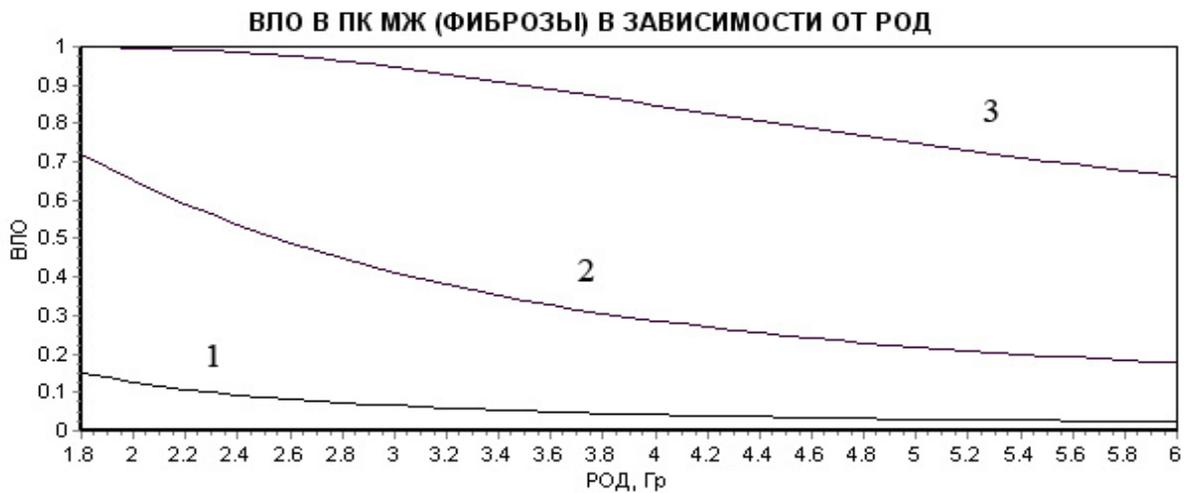


Рис 4.1. Зависимости ВЛО в ПК МЖ от РОД для оптимальных планов облучения, которые задаются значениями ВЛИ РМЖ, равными 0,96 – (график 1), 0,98 – (график 2), 0,99 – (график 3)

Все они описываются убывающими функциями от РОД и наименьшие (оптимальные) значения принимают при максимально допустимых значениях РОД (в нашем случае $d_{max} = 6$ Гр). Оптимальное значение $P_{ПК}$ (6 Гр) для ВЛИ РМЖ = 0,96; 0,98 и 0,99 будет равно: 0,02; 0,16 и 0,61.

Пример 4.2. Если $h = \tau_o - \tau_{ПК} > 0$, то функция $P_{ПК}$ от РОД будет возрастающей функцией от d и минимальные значения будет принимать при минимальных допустимых значениях РОД. Этот случай соответствует традиционным планам ЛТ, для которых предполагалось, что $\tau_o = 10$ Гр, а для здоровых органов и тканей $\tau = 3$ Гр. В этом случае оптимальное облучение Системы «опухоль + ложе опухо-

ли» должно происходить с минимальной разовой дозой 1,8 Гр (или 2 Гр), что и было установлено эмпирически лучевыми терапевтами.

При значении h , близком к нулю, как это было показано, значение РОД и суммарную опухолевую дозу (СОД) следует выбирать, руководствуясь предельным заданным значением ВЛО в подкожной клетчатке молочной железы (ПК МЖ), или ВЛИ рака молочной железы (РМЖ). В этом случае эквивалентные планы ЛТ по критерию ВЛО в ПК МЖ, или ВЛИ РМЖ, могут быть рассчитаны при помощи модифицированной LQ модели 10 см. [10].

Анализ табл. 4.2 и графиков, приведенных на рис. 4.1, свидетельствует о том, что чем больше требуемое значение ВЛИ РМЖ, тем больше сказывается эффект величины РОД на ВЛО в ПК МЖ в виде фиброзов.

Пример 4.3. Приведем пример планирования ЛТ РМЖ, используя результаты, описанные в табл. 4.2. Пусть лучевой терапевт хочет добиться излечения РМЖ с вероятностью $P_o = 96\%$ (частота возникновения рецидива РМЖ – 4%) и собирается использовать стандартную для ЛТ разовую дозу 2 Гр. Для достижения ВЛИ РМЖ = 96% необходима СОД = $D = 44,3$ Гр, а вероятность возникновения фиброза в ПК МЖ будет равна 12%. Если выбрать РОД = 5 Гр, то требуемое значение СОД будет равно $D = 22$ Гр, а вероятность возникновения фиброза будет равна всего 3%, т.е. уменьшится в 4 раза! При РОД = 6 Гр, она уменьшится в 6 раз!

Пример 4.4. Пусть $\tau_{\text{РМЖ}} = \tau_{\text{ПК}} = 4$ Гр [33]. Рассчитаем ГиперФ и ГипоФ планы ЛТ РМЖ, эквивалентные по ВЛИ стандартному плану ЛТ, который для ранних стадий РМЖ имеет следующий вид (50/25/35/2). Из работы [33] для ранней стадии РМЖ параметры СМЗ модели будут: $\tau_{\text{РМЖ}} = 0,95$; $T_1 = 4,07$; $T_2 = 11,71$. Будем считать, что для некоторого гипотетического случая параметр $T_2 = 11,71$ и остается неизменным, суммарная доза равна $D = 50$ Гр, разовая доза равна 2 Гр, $\tau = 4$ Гр. Предположим, что вероятность рецидива РМЖ при стандартном методе ЛТ равна $Q = 0,03$ ($P = 0,97$). Скорректируем параметр T_1 таким образом, чтобы удовлетворялось уравнение

$$D(\tau + d) = \tau T_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}. \quad (4.24)$$

Решаем квадратное уравнение и находим $T_1 = 13,87$. Найдем значение параметра LQ модели F_o из уравнения, которое описывает уровень эквивалентности планов ЛТ,

$$F_o = T_1 \gamma |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} = 299,99. \quad (4.25)$$

Модифицированная LQ модель, которая может быть использована для расчета оптимальных планов ЛТ для произвольных значений разовых доз, будет

$$D = \frac{299,988}{4 + d}. \quad (4.26)$$

При $d = 2$ Гр (стандартизованный план ЛТ), получаем $D = 50,0$ Гр; при $d = 4$ Гр (ГипоФ план ЛТ) $D = 37,50$ Гр; при $d = 1,5$ Гр (ГиперФ план ЛТ) $D = 54,54$ Гр.

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 ее накоплением осуществлялась и ее разумная 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.

4.5. Неравные дозы в РМЖ и в ПК МЖ

Рассматривая планирование ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ», мы предполагали, что суммарные дозы и разовые дозы в РМЖ и ПК МЖ равны. Однако, предлагаемые алгоритмы построения оптимальных планов ЛТ могут быть использованы и в том случае, когда дозы в опухоли и в ложе опухоли не равны, т.е. выполняется условие: $D_{ПК} = kD_o$ ($d_{ПК} = kd_o$), где $k < 1$ – постоянный коэффициент, характеризующий перепад доз для фиксированного распределения дозы.

Описанный в настоящей работе метод поиска оптимальной разовой дозы для Системы «РМЖ + ПК» может быть использован для любой Системы «опухоль + ЗТО» [10, 30, 31]. А это значит, что выбор эффективного компромиссного значения разовой дозы для этого случая можно осуществить, не решая традиционную экстремальную задачу поиска оптимального плана ЛТ.

Для его реализации необходимо:

- определить оптимальные значения разовых доз для всех органов и тканей, которые попадают в зону облучения;
- выбрать компромиссное значение разовой дозы для всех облученных органов и тканей организма, включая и ложе опухоли.

Напомним, что этот выбор мы считаем правомочным только в том случае, когда ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ЗТО могут быть описаны при помощи СМЗ модели. В противном случае предлагаемый метод поиска оптимальных значений РОД нуждается в дополнительном обосновании.

4.6. Неоднородные дозовые распределения в Системе «опухоль + ложе опухоли»

Представляет значительный интерес вопрос об использовании неоднородных дозовых распределений в ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли». Из литературных данных [4] следует, что в некоторых случаях она является чрезвычайно эффективной. Но, в настоящее время еще нет четкого ответа на вопрос о том, в каких случаях она может быть эффективной, а в каких случаях нет. Нам представляется перспективным исследование вопросов об эффективности ЛТ опухолевых образований неоднородными дозовыми полями. Эта работа потребует тесного взаимодействия радиобиологов, радиологов (лучевых терапевтов), медицинских физиков и математиков. Мы приглашаем заинтересованных специалистов к совместной работе над этой интересной и значимой проблемой для ЛТ опухолевых образований.

В настоящей работе приводятся алгоритм формирования неоднородного дозового поля в мишени и актуальные проблемы, которые, на наш взгляд, нуждаются в исследованиях для разработки эффективных методов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» при помощи неоднородных распределений дозы.

Мы полагаем, что такие методы могут и должны быть построены, так как мировой опыт клинического использования неоднородных дозовых полей в ЛТ с фиксированными структурами решетчатых диафрагм (РД) [32–34, 85–94] не дают четкого ответа на вопрос о том, когда и по какой причине ЛТ неоднородными дозовыми распределениями оказываются более эффективными, чем ЛТ открытыми полями.

Заметим еще, что опухолевые образования могут иметь неоднородную структуру, и уже по этой причине эффективные дозовые распределения могут быть неоднородными, т.е. должны зависеть от структуры опухолевых образований.

ГЛАВА 5.

МОДЕЛИ РЕДУКЦИИ НЕОДНОРОДНЫХ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ В ЭКВИВАЛЕНТНЫЕ ПО ВЛО ОДНОРОДНЫЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ (разовая доза фиксирована)

5.1. Введение

Выбор эффективного дозиметрического плана облучения очага опухолевого заболевания (мишени) на множестве альтернативных планов облучения в значительной степени зависит от корректности оценок лучевого воздействия на опухолевые и здоровые ткани организма. Одно из основных современных требований к планированию ЛТ состоит в том, чтобы образовать в объеме мишени однородное (в заданных пределах) дозовое поле требуемого уровня, по форме повторяющего конфигурацию мишени. Если это требование выполняется, тогда однородное дозовое поле в мишени можно охарактеризовать одним числом, значением дозы в любой точке мишени. Сложнее обстоит дело с оценкой лучевого воздействия на здоровые органы и ткани организма там, где распределение доз в большинстве случаев, является неоднородным. Подобное положение дел затрудняет использование методов математического моделирования и оптимизации в ЛТ для оценки (прогнозирования) лучевых осложнений в здоровых структурах организма и для выбора эффективного плана лучевого лечения на множестве альтернативных планов облучения, подготовленных лучевым терапевтом и медицинским физиком. Связано это еще и с тем, что все существующие в настоящее время математические модели, предназначенные для оценки планов ЛТ, в большинстве случаев основаны на предположении о том, что дозовые поля в органах и тканях однородны и, следовательно, суммарные дозы облучения могут быть описаны одним числом.

Иначе обстоит дело при анализе неоднородного распределения дозы. В настоящее время оценка неоднородного лучевого воздействия на здоровые органы и ткани организма носит в основном описательный характер. Растет интерес к описанию неоднородного распределения дозы в виде дифференциальных или интегральных гистограмм доза–объем (ДГДО и ИГДО) [7, 12, 34–40]. Их можно рассматривать как упорядоченные множества характеристик неоднородных объемных дозовых распределений. Одновременно растет интерес и к созданию математических моделей, которые позволяют редуцировать неоднородные дозовые распределения, описанные в виде ДГДО (или ИГДО), переходить к эквивалентным по ВЛО

однородным дозовым распределениям, которые могут быть описаны одним числом, Адекватной Дозой (АД).

Необходимо отметить, что большой вклад в развитие этого нового научного направления в радиационной биофизике, связанного с оценкой лучевых воздействий на организмы животных и человека при их неоднородных облучениях, внесли работы Кеирим-Маркуса и Гозенбука [16].

Мы полагаем, что они первыми предложили метод редукции «свертки» неоднородных дозовых распределений, представленных в виде гистограмм, в эквивалентные (по критерию вероятности кроветворной гибели животных) однородные дозовые распределения. Для оценки неоднородных дозовых распределений в работе [16] использовалась Равноценная Доза, доза однородного облучения организма, которая приводит к такой же вероятности гибели животного или человека, как и рассматриваемое неоднородное распределение дозы. Позже термин «равноценная доза» был использован МКРЗ и, по договоренности с И.Б. Кеирим-Маркусом, в дальнейшем в своих работах мы стали использовать термин Адекватная Доза (АД) [11, 12, 34–38].

В настоящей главе мы описываем разработанные нами математические модели, которые позволяют от заданного неоднородного распределения дозы в органах и тканях, образованного облучением с фиксированной разовой дозой, переходить к упорядоченному неоднородному дозовому распределению в органах и тканях в виде ДГДО (или ИГДО), а от него – к АД их однородного облучения. Критерием адекватности дозовых распределений служат значения ВЛИ для опухолевых заболеваний и ВЛО для здоровых органов и тканей организма. Мы покажем, что создание модели для редукции неоднородного распределения дозы тесно связано с введенной нами математической моделью МРВ (глава 2), которая используется для расчета ВЛО и ВЛИ.

Следует отметить, что в настоящей работе, в последующих разделах, также впервые будут рассмотрены математические модели, которые позволят рассчитывать значения ВЛО и ВЛИ для модифицированного (расширенного) множества ДГДО (МДГДО) при помощи СМЗ модели, когда неоднородными являются не только распределения ВОЛО и распределения суммарных доз, но и распределения разовых доз. Мы покажем, что в этом важном случае, в результате редукции неоднородных дозовых распределений в виде МДГДО, можно определить редуцированное (адекватное) значение ВЛО_р с неопределенными значениями Адекватной Дозы (АД) и Адекватной Разовой Дозы (АРД), которые могут быть рассчитаны при помощи СМЗ модели. При фиксированном значении ВОЛО_р и фиксированном

объеме облучения органа или ткани, при заданном значении АД можно при помощи СМЗ модели рассчитать АД, а при заданном значении АД – рассчитать АД!

5.2. Толерантные суммарные и разовые дозы в органах и тканях организма и их зависимость от объемов облучения

Напомним, что ранее (в главе 1) мы предположили, что выполняются следующие зависимости ТД от объемов облученных органов и тканей при фиксированных разовых дозах

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

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 $D(P, V_i)$, $i = 1, \dots$, которые при разных объемах облученной ткани приводят к одному и тому же значению ВЛО = P , мы условились называть «толелантными дозами уровня P ». Принято считать, что уровень толелантности ткани определяется значением ВЛО = $P = 0,05$ (5%). В дальнейшем мы будем предполагать, что уравнение (5.2) выполняется при любом значении «уровня толелантности» P (понятно, что это смелое заявление нуждается в экспериментальном и клиническом обоснованиях).

5.3. Модель МРВ для расчета ВЛО в органах и тканях в зависимости от объема и суммарной дозы облучения (разовая доза фиксирована)

В главе 2 мы показали, что при однородном облучении органов и тканей организма объема V дозой D и фиксированном значении разовой дозы, ВЛО в ткани определенного клинически идентифицируемого типа можно рассчитать при помощи модели МРВ,

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

где $D(1)$ – суммарная доза, приведенная к единичному (тотальному) объему облучения по формуле (5.2); (A_1, A_2, b) – параметры модели МРВ. ВОЛО в ткани будет описываться следующим образом:

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

Модель МРВ (5.4) позволяет выразить дозу как функцию от ВОЛО=Q и V

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

Если считать, что суммарные и разовые дозы фиксированы, то (5.2) можно записать 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 ТД зависит от объема облученной ткани, то и фиксированная разовая ТД также должна зависеть от объема облученной ткани, т.е. $D(V) = D(1)V^{-b} = rd(V) = rd(1)V^{-b}$ и $d(V) = d(1)V^{-b}$. Напомним, что, если это специально не оговаривается, мы будем считать мощность дозы постоянной величиной.

5.4. Описание неоднородного дозового распределения в виде дифференциальной гистограммы доза–объем (ДГДО)

Рассмотрим неоднородные распределения суммарных доз, когда разовая доза фиксирована. Пусть V_0 – полный 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 всей ткани. Пусть значение дозы в ткани лежат в замкнутом интервале $[D_{\min}, D_{\max}]$, и этот интервал разбит на k интервалов с шагом ΔD .

ДГДО может быть представлено в виде множества

$$G_D = \{(D_1, V_1), \dots, (D_k, V_k)\}. \quad (5.8)$$

Параметры множества – это суммы элементарных объемов g , соответствующих значениям дозы, которые лежат в определенном интервале. При построении ДГДО сначала 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

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

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

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

5.5. Описание неоднородного дозового распределения в виде интегральной гистограммы доза–объем (ИГДО)

При сделанных ранее предположениях ИГДО, также как и ДГДО, может быть представлено в виде множества $G_{\text{И}}$

$$G_{\text{И}} = \{(D_1, V_1), \dots, (D_k, V_k)\}, \quad (5.11)$$

Объемы $V_i, i = 1, \dots, k$, определяются следующим образом:

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

В результате выполнения процедуры (5.12) получаем ИГДО в виде множества (5.11). Из построения ИГДО следует, что справедливы неравенства:

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

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

Нетрудно убедиться в том, что можно легко осуществить переход от $G_{\text{Д}}$ к $G_{\text{И}}$ и от $G_{\text{И}}$ к $G_{\text{Д}}$.

5.6. Анализ свойства неоднородных дозовых распределений, описанных в форме ДГДО (или ИГДО)

Мы уже отмечали [34–38], что использование ИГДО или ДГДО для редукции неоднородного дозового распределения требует ответа на следующий принципиальный вопрос: *будут ли действительно эквивалентными по ВЛО реальные неоднородные дозовые распределения неоднородным дозовым распределениям в виде ИГДО или ДГДО?*

ДГДО и ИГДО являются упорядоченными характеристиками неоднородных дозовых распределений, которые дают представление о характере неоднородного распределения дозы в органе или ткани. Мы полагаем, что применение ДГДО, а также ИГДО, для анализа, сопоставления и определения рационального плана облучения для одного и того же пациента на множестве альтернативных планов облучения требуют серьезного обоснования. Тем более, что в настоящее время при планировании ЛТ злокачественных опухолей в качестве характеристик лучевого воздействия на органы и ткани пациента все большую роль начинают играть ДГДО и ИГДО. Предпринимаются шаги для разработки методов сравнения и оценки неоднородных дозовых распределений при помощи ДГДО и ИГДО, для выбора эффективного варианта лучевого лечения пациента на множестве альтернативных планов облучения.

Но, при этом уходит на второй план вопрос о том, с какими характеристиками дозового поля мы имеем дело и как они, в результате создания ДГДО и ИГДО, отличаются от характеристик реального дозового поля. Анализ показывает следующее.

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

2. При описании дозового поля с использованием ДГДО или ИГДО исчезает, например, информация о распределении экстремумов дозового поля, хотя она может играть важную роль при оценке неоднородных дозовых распределений (например, как это может иметь место в брахитерапии). Получается, что точность редукции неоднородного дозового распределения зависит от максимумов и минимумов дозового распределения, но не имеет значения, собраны эти экстремумы дозового поля вместе или рассредоточены в облучаемом объеме.

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

7. Таким образом, *актуальной проблемой современной клинической радиологии и радиобиологии 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 и близки к истинному значению ВЛО.* Аналогично обстоит дело, если речь идет об опухолевой ткани, но для нее эта проблема, по-видимому, может стоять не так остро.

8. В настоящем разделе мы считали разовую дозу фиксированной. Вопрос о ее влиянии на АД будет рассмотрен в следующих разделах.

9. Очевидно, что свойства ДГДО и ИГДО могут также зависеть от типа рассматриваемых органов и тканей.

10. Мы полагаем, что дело обстоит гораздо сложнее. Главным камнем преткновения является то, что мы не в состоянии описать зависимость ВЛО в элементарном объеме g от значений ВЛО в окружающих его элементарных объемах. Надеяться на достаточно точное описание ВЛО в элементарном объеме можно только тогда, когда значения доз в окружающих элементарных объемах мало отличаются друг от друга! Но вопрос о том, в каких пределах могут отличаться друг от друга значения доз в элементарных объемах в зависимости от типа органа или ткани, чтобы редуцированные значения ВЛО_р и АД можно было бы использовать в клинике для планирования ЛТ неоднородными дозовыми распределениями, в настоящее время еще требует своего разрешения.

11. В дальнейшем мы будем рассматривать только ДГДО. В случае необходимости читатель самостоятельно может перейти к ИГДО.

5.7. Описание традиционной математической модели для редукции неоднородного распределения дозы в органе или в ткани в адекватную по ВЛО дозу (АД) однородного облучения

Наше внимание привлекла математическая модель, предназначенная для редукции неоднородных дозовых распределений в АД, приведенная в литературе [28, 84]). К сожалению мы не смогли узнать кем, когда и как была получена эта модель (см. описание этой модели в лучшем, по словам рекламы, зарубежном учеб-

нике Джойнера и Ван дер Когель «Основы клинической радиобиологии» (2013) [84]). Модель имеет следующий вид:

$$D_{\text{Ад}}(D, V) = \left[(g/V) \sum_{i=1}^m D_i^A \right]^{1/A}, \quad V = mg, \quad D = (D_1, \dots, D_m), \quad (5.15)$$

где $g = V/m$ – элементарный объем облученной ткани, в котором распределение суммарных доз можно считать однородным; $D = (D_1, \dots, D_m)$ – распределение суммарных доз в объеме V , в m элементарных объемах; A – параметр модели, который зависит от вида ткани и который следует определить в результате обработки соответствующего клинического материала. Далее мы покажем, что этот параметр совпадает с параметром модели МРВ A_2 , если модель (5.15) строится на основе модели МРВ.

Легко убедиться, что после приведения неоднородного дозового распределения к множеству ДГДО, модель (5.15) может быть записана следующим образом:

$$D_{\text{Ад}}(D, V) = \left[\sum_{i=1}^K (V_i / V) D_i^A \right]^{1/A}, \quad V = \sum_{i=1}^K V_i, \quad D = (D_1, \dots, D_K). \quad (5.16)$$

5.8. Модель редукции неоднородного распределения дозы в ткани Schultheiss, Orton, Peck [61], которая могла послужить аналогом для создания модели (5.15) и (5.16)

Рассмотрим работу Schultheiss, Orton, Peck (1983) [61], которую можно рассматривать как образец для построения приближенной модели редукции неоднородных дозовых распределений в ткани в адекватную дозу ее однородного облучения.

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 равно $Q(D, 1/m)$. Если рассматривать величины $Q(D, 1/m)$ как независимые величины, то при однородном тотальном облучении ткани дозой D ВОЛО будет равно

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

Если происходит облучение только $m_1 < m$ элементарных объемов, то

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

Полагая $m_1 / m = V_1$, получаем

$$Q(D, V_1) = \left[Q(D, 1)^{1/m} \right]^{m_1} = Q(D, 1)^{m_1/m} = Q(D, 1)^{V_1}. \quad (5.19)$$

Следует отметить, что приведенные рассуждения относились к случаю, когда варьироваться может только 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

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

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

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^K Q(D_i, V, V_i) \quad (5.21)$$

становится приближенной, так как величины $Q(D_i, V, V_i)$, $i = 1, \dots, K$, нельзя рассматривать как независимые величины, и модель (5.21) будет «работать» тем точнее, чем «меньше» будет неоднородность дозового распределения. Таким образом, модель (5.21) предназначенная для редукции ДГДО, в общем случае будет приближенной.

5.9. Математические модели ТМп_МРВ для редукции неоднородных распределений ВОЛО и неоднородных распределений дозы, созданные при помощи модели МРВ (разовая доза фиксирована)

В 1986 г. [6] мы предложили рассчитывать значение ВЛО в ткани объема V , однородно облученной дозой D , при помощи модифицированного распределения Вейбула (МРВ). Разовая доза в качестве параметра в модели МРВ не использовалась. (Предполагалось, что в рассматриваемых фракционированных методах ЛТ использовалась разовая доза 2 Гр, [10])

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

где D – доза облучения в Гр; V – объем облученной ткани в относительных единицах; (b, A_1, A_2) – параметры модели МРВ. Свойства модели МРВ описаны в гл. 2.

Расчеты показали, что при обработке клинических данных, модель МРВ может с удовлетворительной для нужд радиологии точностью рассчитывать значения ТД, но с худшей точностью рассчитывает значения ВЛО в здоровых органах и тканях организма [12]. На наш взгляд, это может быть связано с малым объемом исходной систематизированной клинической информации о значениях ВЛО в органах и тканях в зависимости от условий их облучения.

Используя модель МРВ, мы решили рассмотреть проблему перехода от неоднородного распределения дозы в ткани к эквивалентному по ВЛО (или ВОЛО) однородному распределению дозы. Мы уже отмечали, что все разработанные модели для расчета ВЛО в органах или тканях, (или ВЛИ опухолевых заболеваний), которые используются в ЛТ, были предназначены для однородных дозовых распределений. Для того, чтобы корректно использовать эти модели при планировании 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 математические модели, которые позволяют от неоднородного распределения дозы в тканях переходить к эквивалентным по ВЛО однородным облучениям, т.е. рассчитать редуцированные адекватные дозы (АД) и редуцированные значения ВЛО_р (или ВОЛО_р).

5.10. Модель ТМ1.1_МРВ

Для создания и последующего анализа таких моделей рассмотрим следующее неоднородное дозовое распределение. Пусть объем V ткани (в относительных единицах) разделен на m одинаковых элементарных относительных объемов $g = V/m$, и распределение доз во множестве элементарных объемов m неоднородно и описывается в виде (D_1, \dots, D_m) . Необходимо разработать математическую модель для редукции (свертки) этого неоднородного дозового распределения в ткани, определить, чему будет равно эквивалентное значение ВЛО_р (или ВОЛО_р) при однородном облучении ткани, рассчитать адекватную дозу (АД), которая будет эквивалентна по ВЛО (ВЛО_р) рассматриваемому неоднородному распределению дозы. Процедура создания модели 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 представить в виде модифицированной функции (модели МРВ) [11, 12]

$$Q(D_i, V, g) = \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[- \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] \right\}^{g/V}, \quad (5.23)$$

где g/V – относительное значение элементарного объема g . Поскольку относительный тотальный объем облученной ткани мы считаем равным 1, то $g/V = g$.

Модель (5.23) – это модификация модели МРВ, предназначенная для расчета ВОЛО в элементарном объеме ткани на основе ВОЛО, которая соответствует тотальному относительному объему облученной ткани, $V = 1$.

Значение ВОЛО в элементарном объеме ткани $i = 1, \dots, m$ основано на вычислении ВОЛО при тотальном объеме облучения ткани заданной дозой D_i , $i = 1, \dots, m$, и в его последующей коррекции с учетом рассматриваемого элементарного объема ткани (формула (5.23)).

Следствие 5.1. Если сделанные предположения справедливы, тогда редуцированное значение ВОЛО_р = $Q(D, V)$ можно рассчитать следующим образом:

$$\text{ВОЛО}_р = Q(D, V) = \prod_{T=1}^m Q(D_T, V, g) = \prod_{T=1}^K Q(D_T, V, V_T) = \prod_{T=1}^K Q(D_T, V)^{V_T/V}, \quad (5.24)$$

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

Утверждение 5.1. Если предположения 5.1 и 5.2 справедливы и неоднородные распределения дозы в элементарных объемах ткани описываются в виде множества ДГДО = $\{(D_1, g), \dots, (D_m, g)\}$, ВОЛО в элементарных объемах ткани описываются в виде (5.23), $Q(D_i, V, g)$, $i = 1, \dots, m$, тогда значение ВОЛО_р в ткани объема V есть среднее геометрическое от ВОЛО в элементарных объемах g , которые описываются формулой (5.20).

Доказательство этого утверждения тривиально и не приводится.

Из утверждения 5.1 следует, что при ВОЛО = $Q(D, V)$ в ткани объема V и при ее неоднородном облучении дозами D_i , $i = 1, \dots, m$, значения ВОЛО _{i} , $i = 1, \dots, m$ ее составляющих одинаковых элементарных объемов g можно описать следующим образом:

$$\text{ВОЛОр} = Q(D, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V} = \left[\prod_{i=1}^m Q(D_i, V) \right]^{g_1}, \quad (5.25)$$

где $g_1 = g / V$.

Следует отметить, что сходная математическая модель с предложенной нами моделью (5.23) было получено в работе [61].

5.11. Модель ТМ1.2_МРВ

Утверждение 5.2. Если предположения 5.1 и 5.2 верны, то из модели (5.25) можно выделить математическую модель (5.15) (или (5.16)).

Доказательство. Действительно, пусть неоднородное дозовое распределение представлено в виде множества ДГДО = $\{(D_1, g), \dots, (D_m, g)\}$, где m – число рассматриваемых элементарных объемов ткани, $V = mg$ – относительный объем всей облученной ткани. Модель (5.23) для неоднородного распределения дозы, которое представлено в форме ДГДО, может быть описана следующим образом:

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\frac{V^b}{A_1} \right)^{A_2} \left(\frac{g}{V} \right)^m \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right] = \exp \left\{ - \left[D_{\text{АД}}(D, V) \frac{V^b}{A_1} \right]^{A_2} \right\}, \end{aligned} \quad (5.26)$$

где A_2 – параметр модели МРВ. В (5.26) выделена Адекватная Доза (АД), $D_{\text{АД}}(D, V)$, однородного облучения ткани, которая сохраняет структуру МРВ и эквивалентна по ВОЛОр (или по ВЛОр) ее неоднородному облучению в форме ДГДО. Традиционная модель ТМ1.2_МРВ, которая описывает АД, $D_{\text{АД}}(D, V)$, имеет следующий вид:

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[\frac{g}{V} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}. \quad (5.27)$$

Легко показать, что в том случае, когда неоднородное распределение доз описывается в виде ДГДО и $V_i \geq g$, $i = 1, \dots, K$, АД описывается следующим образом:

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[\sum_{i=1}^K \left(\frac{V_i}{V} \right) D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}. \quad (5.28)$$

Таким образом, в нашем распоряжении оказались две математические модели, (5.24) и (5.27), а также модификация модели (5.27), модель (5.28), предназна-

ченные для свертки (редукции) ВОЛО и связанных с ними неоднородных дозовых распределений.

Полученные две математические модели для расчета ВОЛО_р и АД мы предложили назвать моделями ТМ_n_МРВ, где $n = 1,1$ соответствует свертке значений ВОЛО, $n = 1,2$ – свертке неоднородных дозовых распределений.

К сожалению, реально оценить точность редукции неоднородных распределений ВОЛО и неоднородных распределений дозы при помощи моделей ТМ_n_МРВ можно при наличии соответствующим образом подготовленной специальной клинической информации, которой мы в настоящее время пока еще не располагаем.

5.12. Анализ математических моделей ТМ_n_МРВ

Рассмотрим свойства модели (5.23), 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 АД или редуцированных значений ВОЛО_р:

1. Функция $Q(D, V, g)$ есть убывающая функция от g . Если в (5.28) облучаемый объем ткани V уменьшить до размеров элементарного объема, т.е. $V = g$, то из (5.28) получаем значение ВОЛО в элементарном объеме g ,

$$Q(D, g, g) = \exp \left[- \left(\frac{g}{g} \right) \left(\frac{Dg^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{Dg^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = Q(D, g). \quad (5.29)$$

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

$$Q(D, V, V) = \exp \left[- \left(\frac{V}{V} \right) \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = Q(D, V). \quad (5.30)$$

3. Пусть рассматривается два объема ткани $V_1 \neq V_2$, которые облучаются одной и той же дозой D , и соответствующие значения ВОЛО, с учетом всего облучаемого объема V , могут быть рассчитаны при помощи модели (5.23). Пусть

$$\begin{aligned} Q(D, V, V_1) &= \exp \left[- \left(\frac{V_1}{V} \right) \left(\frac{DV_1^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \\ Q(D, V, V_2) &= \exp \left[- \left(\frac{V_2}{V} \right) \left(\frac{DV_2^b}{A_1} \right)^{A_2} \right]. \end{aligned} \quad (5.31)$$

Отношение логарифмов (5.31) будет равно

$$\frac{\ln[Q(D, V, V_1)]}{\ln[Q(D, V, V_2)]} = \frac{V_1}{V_2}. \quad (5.32)$$

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

$$\frac{\ln[Q(D_1, V, V_1)]}{\ln[Q(D_2, V, V_2)]} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{A_2}. \quad (5.33)$$

5. **Утверждение 5.3.** Если предположения 5.1 и 5.2 верны, то математическая модель (5.27) является приближенной.

Доказательство. Нам достаточно показать, что модель (5.27) приближенно описывает ВОЛО в элементарном объеме g . Для этого достаточно рассмотреть, при каких условиях значения ВОЛО в элементарном объеме g , рассчитанные при помощи модели МРВ и модели (5.15), будут приводить к одинаковым значениям ВОЛО, т.е.

$$\exp\left[-\left(\frac{g}{V}\right)\left(\frac{D_i V^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] = \left\{ \exp\left[-\left(\frac{D_i V^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] \right\}^{g/V}. \quad (5.34)$$

После необходимых преобразований получаем:

$$\Psi = bA_2 = 1. \quad (5.35)$$

Таким образом, только при условии (5.35) использование модели (5.15) будет приводить к точным редуцированным значениям ВОЛО_р и редуцированным значениям АД.

В работе [11, 12] мы показали, что при выполнении условия (5.35) лучевые повреждения элементарных объемов ткани *не зависят от распределения дозы в элементарных объемах и объема всей облученной ткани.*

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

$$\text{ВЛО}(D, g) < \text{ВЛО}(D, V, g), \quad (5.36)$$

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

$$\text{ВОЛО}(D, g) > \text{ВОЛО}(D, V, g), \quad (5.37)$$

Отсюда следует, что

$$\exp\left[-\left(\frac{Dg^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] > \exp\left[-\left(\frac{g}{V}\right)\left(\frac{DV^b}{A_1}\right)^{A_2}\right], \quad (5.38)$$

$$\left(\frac{Dg^b}{A_1}\right)^{A_2} > \left(\frac{g}{V}\right)\left(\frac{DV^b}{A_1}\right)^{A_2}, \quad (5.39)$$

и $\Psi = b \times A_2 > 1.$ (5.40)

Таким образом, мы получили чрезвычайно любопытный результат, а именно, при $\Psi = b \times A_2 = 1$ ВЛО (ВОЛО) в элементарных объемах ткани не зависят от объема всей облученной ткани, а при $\Psi = b \times A_2 > 1$ – зависят. Отсюда следует, что для здоровых органов и тканей организма величина $\Psi > 1$, а для опухолевых тканей, скорее всего, близка к единице, $0 \leq \Psi \leq 1$. (По крайней мере она меньше, чем для здоровых органов и тканей).

7. Из (5.25) следует, что при одной и той же дозе облучения элементарных объемов в ткани редуцированное значение ВОЛОр будет точно равно значению ВОЛО в ткани. Чем «меньше» будет неоднородность в распределении дозы, тем ближе будут редуцированные значения параметров облучения ткани к их истинным значениям, ВОЛОр и АД.

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

8. Покажем, что с ростом параметра A_2 величина АД увеличивается. Из практических расчетов параметров модели МРВ для здоровых органов и тканей нам известно, что $A_2 > 1$. Рассмотрим следующее важное утверждение.

Утверждение 5.4. Адекватная Доза (5.27)

$$АД = D_{АД}(D, V) = \left[\left(\frac{g}{V}\right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}, \quad (5.41)$$

есть возрастающая функция от A_2 .

Доказательство. Положим $АД = D_{АД} > 1$ и перепишем (5.41) следующим образом:

$$m(АД)^{A_2} = \sum_{i=1}^m D_i^{A_2}. \quad (5.42)$$

Производная АД по параметру A_2 будет величиной положительной и равной

$$АД'_{A_2} = \frac{\sum_{i=1}^m D_i^{A_2}}{mАД^{A_2} \ln(АД)} > 0, \quad (5.43)$$

так как все величины, входящие в (5.43) – положительны. **Утверждение доказано.**

Из рассмотренных утверждений следует следующее:

1) значение АД зависит от вида ткани, значения параметра A_2 и распределения дозы;

2) при однородном облучении двух разных тканей одной и той же дозой D , АД будут равны значению дозы D . Но при одинаковых неоднородных распределениях дозы в двух тканях и при неравных значениях параметра A_2 АД будут разными;

3) при одном и том же неоднородном распределении доз, большее значение АД окажется у той ткани, у которой параметр A_2 больше! (Этот вывод следует из утверждения 5.4).

Если происходит неоднородное облучение Системы «опухоль + ложе опухоли» параметр A_2 для ложа опухоли больше, чем для опухолевой ткани, тогда АД в ложе опухоли будет больше, чем АД в опухоли, т.е. опухолевая ткань будет облучаться меньшей дозой, чем ложе опухоли! Таким образом, можно утверждать, что однородное дозовое поле при облучении Системы «опухоль + ложе опухоли» необходимо не только для того, чтобы избежать рецидива опухолевого заболевания в недооблученных участках опухоли и возникновения лучевых некрозов в «переоблученных» участках ткани, а еще и для того, чтобы доза в ложе опухоли не оказалась бы больше, чем в самой опухоли. Надо полагать, что коллективный опыт лучевой терапии неявным образом учел этот эффект неоднородного облучения Системы «опухоль + ложе опухоли».

Предположим, что варьируя неоднородные распределения дозы в Системе «опухоль + ложе опухоли», мы можем получать различные АД для двух тканей, опухолевой и ложа опухоли. У нас появляется возможность расширить возможность формирования оптимального терапевтического дозового поля, включив в рассмотрение не только однородные распределения дозы, но и неоднородные распределения дозы в опухоли и в ложе опухоли. В четвертой главе описан разработанный нами метод решения подобных задач, когда адекватные дозы в опухоли и в ложе опухоли (а также в здоровых органах и тканях) могут оказаться различными.

Таким образом, если при планировании ЛТ оперировать неоднородными дозовыми распределениями, то стратегия формирования терапевтического дозового поля может оказаться гораздо сложнее и эффективнее, чем это в настоящее время представляется лучевым терапевтам, радиобиологам и медицинским физикам. Особое значение этот эффект может иметь при планировании ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли».

9. Приведем графики функции (5.23), 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 модели МРВ были взяты из работы Emami et al. (глава 1, табл. 1.1). Результаты настройки параметров модели МРВ приводятся в табл. 5.1. Определение оптимальных значений параметров модели МРВ осуществлялись в результате решения экстремальной

задачи, в которой минимизировались отклонения теоретических (модельных) значений доз от их клинических значений. Таким образом, критерий оптимальности в экстремальной задаче был связан только с значениями дозы (критерий оптимальности формировался только при помощи ТД).

Таблица 5.1

**Головной мозг. Параметры модели МРВ,
определенные на основе клинических данных Etami et al. [30]**

$P_{\text{КЛ}}$	V	$B_{\text{КЛ}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	A_2
0,05	$\frac{1}{3}$	60	58,96	-1,74	0,059	18,76	0,233	61,244	10,102
0,05	$\frac{2}{3}$	50	50,17	0,33	0,048	-3,21			
0,05	1	45	45,64	1,43	0,043	-13,07			
0,50	$\frac{1}{3}$	75	76,25	1,72	0,442	-11,61			
0,50	$\frac{2}{3}$	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 относительная разница в (%) между клиническими и теоретическими значениями суммарных ТД не превышает 2%. Для ВЛО она равна 18,8%. Лучевые осложнения – инфаркт, некроз.

10. Рассмотрим графики функции (5.23) 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 – $V_1 = 0,1$.

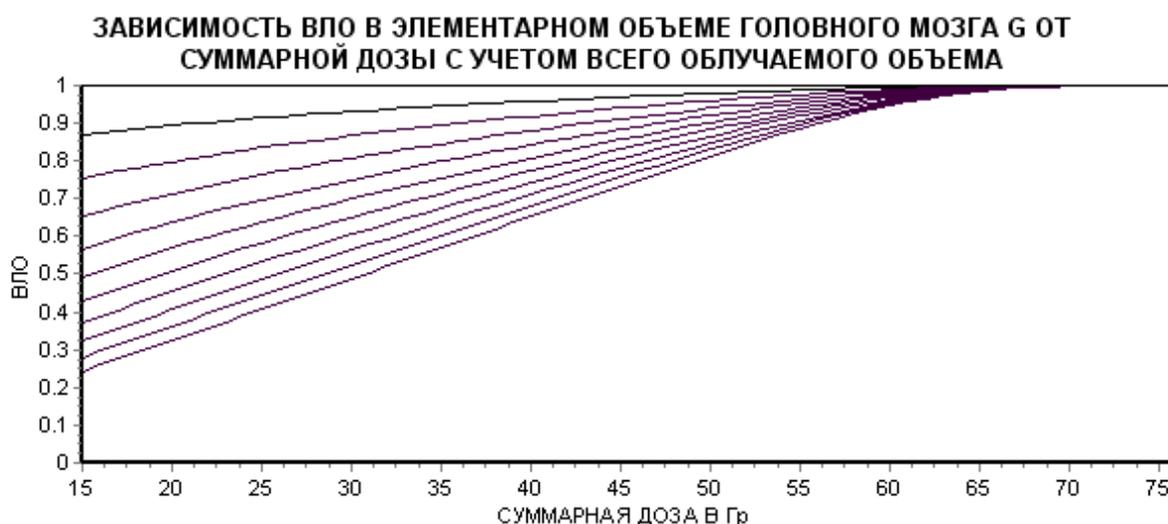


Рис. 5.1. Головной мозг. Зависимости ВЛО в элементарных объемах от суммарных доз D с учетом всего объема облучения головного мозга $V = 1$

Элементарные объемы 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 (модель (5.23), относительные размеры которых изменяются от $g = 0,1$ (верхний график) до $1,0$ (нижний график) с шагом $0,1$.

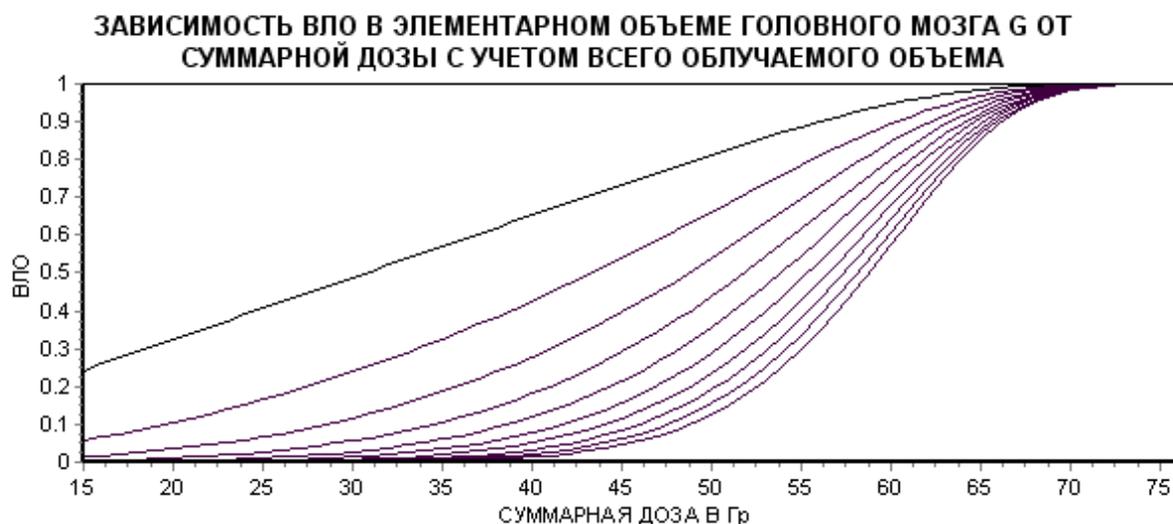


Рис. 5.2. Головной мозг. Зависимости ВЛО в элементарных объемах от суммарных доз, рассчитанных при помощи модели (5.23)

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

При тотальном облучении головного мозга график зависимости ВЛО в головном мозгу от дозы имеет вид, представленный на рис. 5.3.

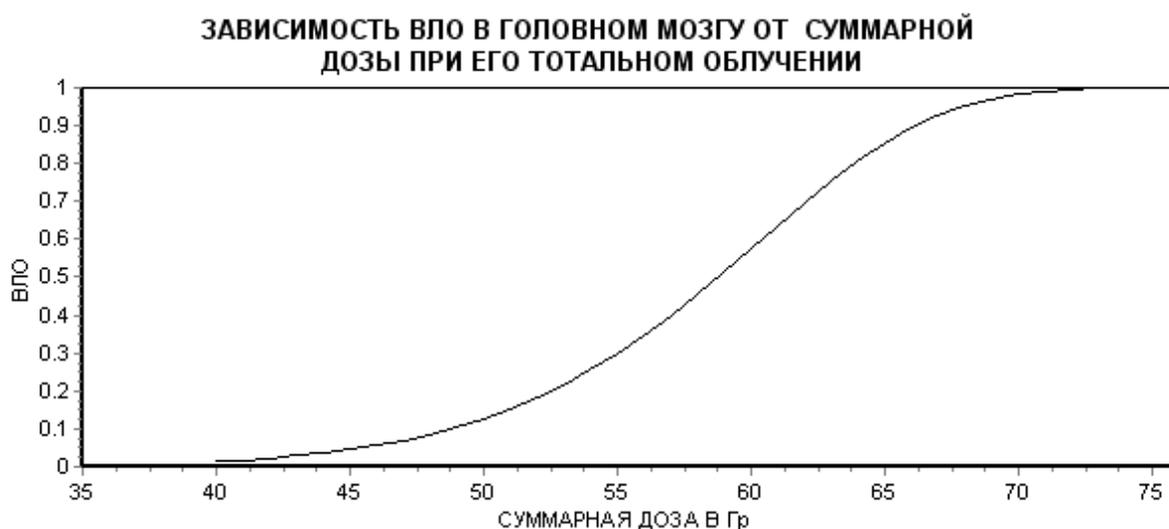


Рис. 5.3. Головной мозг. График зависимости ВЛО от суммарной дозы при $V = 1$ и разовой дозе $d = 2$ Гр

Анализ графиков, приведенных на рис. 5.1 и 5.2 показывает, что все они описывают возрастающие значения ВЛО как функции от дозы. Для малых значе-

ний $g < 0,1$ – в интервале $D \in (15,65; 75)$ Гр, это выпуклые вверх функции. Для $g > 0,1$ выпукло-вогнутые. Интересно, что при $g = 0,1$ график зависимости ВЛО от D представляет собой 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 – отдельно.

Таким образом, с ростом суммарной дозы значения ВЛО увеличиваются, но относительная, разница в значениях ВЛО, уменьшается.

5.13. Расчет редуцированного значения ВОЛОр и АД при помощи моделей TM1.1_MPB и TM1.2_MPB

Для приближенной оценки точности «работы» моделей (5.24) и (5.28) мы можем воспользоваться клиническими данными о ТД уровня ВЛО = 0,05 и уровня ВЛО = 0,50, и объемов облучения $1/3$, $2/3$ и 1.0 (они приводятся в табл. 1.1 и табл. 1.2, в главе 1), которые мы уже использовали для настройки математических моделей MPB, для определения их параметров. Правда, ряд клинических данных при этом был очень небольшой. Неоднородность дозового поля характеризуется всего шестью планами облучения, которые соответствуют значениям ВЛО = 0,05 (три наблюдения) и значениям ВЛО = 0,50 (три наблюдения). Рассмотрим клинические данные для кожи и головного мозга.

Кожа (Kehwar et al., табл. 5.2). Определим оптимальные параметры модели MPB для кожи и приведем восстановленные при помощи модели MPB теоретические (модельные) значения ТД и ВЛО. Они приводятся в табл. 5.2.

Таблица 5.2

Кожа. Параметры модели MPB, определенные на основе клинических данных Kehwar et al.

P	V	$D_{\text{КЛИН}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	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 – не превышает 7,91%!

Исходя из структуры клинических данных, приведенных в табл. 5.2 и используя модель (5.24), получаем следующую формулу для вычисления редуцированного значения ВОЛОр:

$$\text{ВОЛОр} = Q(D, V) = \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V, V_i) = \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V)^{V_i/V}. \quad (5.44)$$

Если достаточно доверчиво отнестись к клинической информации, представленной в табл. 5.2 для кожи, и воспользоваться формулой (5.44), то должны выполняться следующие равенства:

- для ВЛО = 0,05 (ВОЛО = 0,95),

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр} &= Q(D, V) = \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V, V_i) = Q(60,84; 1; 1/3) \times Q(55,97; 1; 2/3) = \\ &= Q(60,84; 1)^{1/3} \times Q(55,97; 1)^{2/3} = 0,95^{1/3} \times 0,95^{2/3} = 0,95; \end{aligned} \quad (5.45)$$

- и для ВЛО = 0,50 (ВОЛО = 0,50),

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр} &= Q(D, V) = \prod_{i=1}^2 Q(D_i, V, V_i) = Q(77,92; 1; 1/3) \times Q(73,06; 1; 2/3) = \\ &= Q(77,92; 1)^{1/3} \times Q(73,06; 1)^{2/3} = 0,50^{1/3} \times 0,50^{2/3} = 0,50. \end{aligned} \quad (5.46)$$

В действительности эти равенства выполняются плохо, они не выполняются:

$$Q(D, V) = Q(60,84; 1)^{1/3} \times Q(55,97; 1)^{2/3} = 0,893 \neq 0,95! \quad (5.47)$$

$$Q(D, V) = Q(77,92; 1)^{1/3} \times Q(73,06; 1)^{2/3} = 0,242 \neq 0,50! \quad (5.48)$$

Для ВЛО=0,05 отклонение модельного (теоретического) значения ВОЛОр от клинического составляет 6,4%. При ВЛО = 0,50 отклонение составляет 51,6%!

Головной мозг (Etmami et al., табл. 5.1). Такая же картина наблюдается для головного мозга, табл. 5.3.

Таблица 5.3

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

$P_{\text{КЛ}}$	V	$D_{\text{КЛ}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	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 (модельных) значений суммарных ТД не превышает 1,74%. Для ВЛО она составляет 18,76%! Это хуже, чем для кожи.

Если для головного мозга использовать клинические данные для ВЛО = 0,05 (ВОЛО = 0,95) и ВЛО = 0,50 (ВОЛО = 0,50), получаем:

$$Q(60; 1)^{1/3} \times Q(50, 1)^{2/3} = 0,700 \neq 0,95, \quad (5.49)$$

$$Q(75; 1)^{1/3} \times Q(65; 1)^{2/3} = 0,495 \neq 0,50. \quad (5.50)$$

Отклонение составляет: $-26,32$ и $-1,0\%$.

Ясно, что для проверки моделей редукции неоднородных дозовых распределений необходима более обширная (систематизированная) клиническая информация.

5.14. Новые математические модели (НМп_МРВ) для редукции неоднородных дозовых распределений в органах и тканях, основанные на использовании модели МРВ (разовая доза фиксирована)

5.14.1. Введение

Напомним вкратце, каким образом мы получили модели ТМп_МРВ (модель (5.23) и модель (5.26)). Считая модель (5.23) уже известной, мы показали, что ее можно создать, используя предположения 5.1 и 5.2. Основное предположение, необходимое для создания модели (5.23) и (5.26), было предположение 5.2, в котором приводится функция (модификация модели МРВ) для расчета ВОЛО в элементарном объеме g при его облучении дозой D , полученной из значения ВОЛО при тотальном облучении ткани. Она имела следующий вид:

$$\begin{aligned} Q(D_i, V, g) &= \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[- \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] \right\}^{g/V} = \\ &= \left\{ \exp \left[- \left(\frac{D_i(1)}{A_1} \right)^{A_2} \right] \right\}^{g/V}, \end{aligned} \quad (5.51)$$

где $\exp \left[- \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right]$ – ВОЛО при тотальном облучении объема V ткани дозой D_i . Выражение (5.51) описывает коррекцию МРВ для получения ВОЛО(D_i, V, g). Эта операция выполняется для всех элементарных объемов g . Аналогично обстоит дело, если дозовое распределение описывается множеством ДГДО (5.8). Тогда (5.51) принимает следующий вид:

$$Q(D_i, V, g) = \exp \left[- \left(\frac{V_i}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \left\{ \exp \left[- \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] \right\}^{V_i/V}, \quad (5.52)$$

где D_i – доза в объеме V_i , который представляет собой сумму элементарных объемов g с одинаковой дозой облучения D_i , для $i = 1, \dots, K$. При помощи этой функции была построена модель (5.23) для расчета редуцированного значения $ВОЛор = Q(D, V, g)$

$$Q(D, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^K Q(D_i, V, V_i) = \prod_{i=1}^K Q(D_i, V)^{V_i/V}. \quad (5.53)$$

Из (5.53) была выделена уже известная модель (5.26), предназначенная для редукции неоднородного распределения ТД, описанного в виде ДГДО, для расчета АД.

5.14.2. Новые математические модели НМn_МРВ, предназначенные для редукции неоднородного распределения ВОЛО и неоднородного распределения дозы

МДГДО. Мы полагаем, что новые математические модели, предназначенные для редукции неоднородных распределений ВОЛО и ТД, свободны от недостатков предварительной обработки информации в форме ДГДО (и, следовательно, ИГДО). Дело заключается в том, что в новых моделях информация о распределениях $ВОЛО_i$, $i = 1, \dots, m$ в элементарных объемах (где m – число элементарных объемов в облучаемой ткани) приводится к значениям $ВОЛО_i^*$ ($V = 1$), $i = 1, \dots, m$, вероятностям тотального облучения ткани. Мы предлагаем такое множество значений ВОЛО и ТД назвать «модифицированная гистограмма доза–объем (МДГДО)». Ее можно представлять следующим образом:

$$\text{МДГДО} = \{(Q_1, D_1, 1), \dots, (Q_m, D_m, 1)\}.$$

В главе 6 новые математические модели впервые были использованы оценки «внутренней» неоднородности клинических данных, приведенных в таблице Етамі at al. [30] для головного мозга, и в таблице Кехвар et al. [31] для кожи и головного мозга. Анализ показал, что точность расчета АД при помощи новой модели редукции неоднородных распределений выше, чем у традиционной модели. Это вызвано тем, что $ВОЛО_i$, $i = 1, \dots, m$ можно рассматривать как множество независимых случайных величин, точность расчета которых определяется точностью, с которой модель МРВ рассчитывает параметры ЛТ.

Покажем, что новые математические модели НМn_МРВ, предназначенные для редукции неоднородных распределений ВОЛО и ТД в ткани, в форме расширенного множества ДГДО, МДГДО, в адекватную по ВЛО дозу ее однородного об-

лучения можно получить непосредственно при помощи модели МРВ, не используя предположение 5.2 и вспомогательную функцию (5.23).

Действительно. Рассмотрим множество МДГДО. В нее входят значения ВОЛО_{*i*}, рассчитанные при помощи модели МРВ в виде $Q_i(D_i, V_i)$, $i = 1, \dots, K$, для каждого элемента множества МДГДО. Оно будет иметь следующий вид:

$$\text{МДГДО} = \{(Q_1, D_1, V_1), \dots, (Q_K, D_K, V_K)\}. \quad (5.54)$$

Модель МРВ, предназначенную для расчета ВОЛО в элементарном объеме, можно представить следующим образом:

$$Q_i = \exp\left[-\left(\frac{D_i V_i^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] = \exp\left[-\left(\frac{D_i(1)}{A_1}\right)^{A_2}\right], \quad i = 1, \dots, K, \quad (5.55)$$

где $D_i(1)$ – суммарная доза тотального облучения ткани; b – параметр модели МРВ; V_i – элемент облучаемого объема, полученный в результате традиционной процедуры обработки гистограммы доза – объем (аналогичный построению ДГДО). Соответственно Q_i будет ВОЛО при тотальном облучении ткани дозой $D_i(1)$.

5.14.2.1. Модель НМ1.1_МРВ. Редуцированное значение ВОЛО_р можно рассчитать при помощи следующей модели:

$$\begin{aligned} \text{ВОЛО}_r(\text{МДГДО}) &= \prod_{i=1}^K Q_i(D_i, V_i) = \prod_{i=1}^K \exp\left[-\left(\frac{D_i V_i^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] = \\ &= \prod_{i=1}^K \exp\left[-\left(\frac{D_i(1)}{A_1}\right)^{A_2}\right]. \end{aligned} \quad (5.56)$$

Она равна произведению приведенных к единичному объему значений ВОЛО_{*i*}, $i = 1, \dots, K$. Таким образом, при облучении Системы «опухоль + ложе опухоли», после приведения ТД в опухоли и в ложе опухоли к единичному объему для последующего расчета АД, дозовые распределения в опухоли и в ложе опухоли уже будут различными. Ведь у опухолевой ткани и ложе опухоли различные параметры b ! Чем больше параметр b , тем больше будет приведенная к единичному объему доза.

5.14.2.2. Модель НМ1.2_МРВ. Эту модель редукции неоднородного распределения дозы в АД, эквивалентную по ВОЛО_р неоднородному распределению дозы, получим из модели (5.56) следующим образом:

$$\begin{aligned}
\text{ВОЛОр(ДГДО}^*) &= \prod_{i=1}^K Q_i(D_i, V_i) = \prod_{i=1}^K \exp \left[- \left(\frac{D_i V_i^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\
&= \exp \left[- \sum_{i=1}^K \left(\frac{D_i V_i^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{1}{A_1} \right)^{A_2} \sum_{i=1}^K (D_i V_i^b)^{A_2} \right] = \\
&= \exp \left[- \left(\frac{\left(\sum_{i=1}^K (D_i V_i^b)^{A_2} \right)^{1/A_2}}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{\left(\sum_{i=1}^K D_i (1)^{A_2} \right)^{1/A_2}}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\
&= \exp \left[- \left(\frac{AD \times 1^b}{A_1} \right)^{A_2} \right],
\end{aligned} \tag{5.57}$$

Выделенная из (5.57) модель НМ1.2_МРВ для расчета АД имеет следующий вид:

$$AD = \left[\sum_{i=1}^K (D_i V_i^b)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[\sum_{i=1}^K D_i (1)^{A_2} \right]^{1/A_2}. \tag{5.58}$$

Она зависит от параметров b и A_2 , которые входят в модель МРВ. Редуцированное значение ВОЛОр при объемах облученной ткани, отличных от тотальных, можно рассчитать при помощи модели МРВ, параметры которой считаем заданными. Они были определены при формировании МДГДО.

В работе [12] мы показали, что редукцию ВОЛОр и расчет АД можно осуществить не только для тотального облучения органа или ткани, но и для любого заданного объема облучения в (5.56) и (5.57).

Таким образом, мы разработали новые НМп_МРВ модели (5.57) и (5.58) для расчета редуцированных значений ВОЛОр и АД, созданные на основе модели МРВ. Легко убедиться, что *пользоваться новыми НМп_МРВ моделями, по сравнению с моделями ТМп_МРВ, гораздо проще и удобнее. Далее в главе 6 на клиническом материале будет показано, что модель (5.58) позволяет точнее описывать АД, чем модель (5.23). Мы покажем это на примерах расчета АД с учетом «внутренней» неоднородности клинических дозовых распределений для кожи и головного мозга.*

ГЛАВА 6.

ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ СИСТЕМАТИЗИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛУЧЕВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНЫ И ТКАНИ ОРГАНИЗМА ПУТЕМ АНАЛИЗА ЕЕ «ВНУТРЕННЕЙ» НЕОДНОРОДНОСТИ

6.1. Введение

Анализ систематизированной клинической информации о толерантных дозах, которые приводят к ВЛО = 0,05 и к ВЛО = 0.50 для относительных объемов облученной ткани ($1/3$, $2/3$, 1,0), приведенной в табл. 1.1 и 1.2, свидетельствует о том, что эта информация обладает «внутренней» неоднородностью дозовых распределений. Она характеризует точность выделения ТД для фиксированного значения ВЛО и различных объемов облучения одного и того же органа или ткани. Редукция «внутренней» неоднородности дозовых распределений позволяет судить о точности и взаимном соответствии рассматриваемой клинической информации.

Найдем оптимальные значения параметров модели МРВ для кожи и головного мозга. Они приводятся в табл. 6.1, 6.2 и 6.3.

Таблица 6.1

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

P	V	$D_{\text{КЛИН}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	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. $\varepsilon, \%$ – отклонение клинических значений ТД и ВЛО от их теоретических (модельных) значений. Лучевые осложнения на коже – некрозы и изъязвления.

Отклонение клинических значений ТД от их теоретических (модельных) значений меньше 1%. Максимальное отклонение клинических значений ВЛО от их модельных значений не превышает 8%.

Отклонение клинических значений ТД от их модельных значений меньше 1,8%. Максимальное отклонение клинических значений ВЛО от их модельных значений не превышает 18,8%.

Таблица 6.2

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

$P_{\text{КЛ}}$	V	$D_{\text{КЛ}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	A_2
0,05	$\frac{1}{3}$	60	58,96	-1,74	0,059	18,76	0,233	61,244	10,102
0,05	$\frac{2}{3}$	50	50,17	0,33	0,048	-3,21			
0,05	1	45	45,64	1,43	0,043	-13,07			
0,50	$\frac{1}{3}$	75	76,25	1,72	0,442	-11,61			
0,50	$\frac{2}{3}$	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.

Таблица 6.3

**Головной мозг. Параметры модели МРВ,
определенные на основе клинических данных Kehwar et al.**

$P_{\text{КЛ}}$	V	$D_{\text{КЛ}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	A_2
0,05	$\frac{1}{3}$	58,56	57,65	-1,58	0,056	12,25	0,106	71,188	7,551
0,05	$\frac{2}{3}$	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	$\frac{1}{3}$	80,00	81,38	1,73	0,456	-8,77			
0,50	$\frac{2}{3}$	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.

Отклонение клинических значений ТД от их модельных значений меньше 1,73%. Максимальное отклонение клинических значений ВЛО от их модельных значений не превышает 12,25%.

Ранее мы отмечали, что модель МРВ удачно описывает ТД и намного хуже описывает значения ВЛО (ВОЛО). Мы полагали, что это может быть вызвано как недостаточным объемом клинической информации, так и недостаточно четкой ее обработкой. В этих вопросах специалистам еще предстоит разобраться.

6.2. Анализ «внутренней» неоднородности дозовых распределений в клинической информации, характеризующей лучевое воздействие на кожу и головной мозг

Рассмотрим проблему оценки качества исходной систематизированной клинической информации для кожи и головного мозга, взятой из табл. 1.1 и 1.2. Она приводится в табл. 6.1–6.3 вместе с параметрами модели МРВ и с восстановленной при ее помощи клинической информацией (теоретическая (модельная) информация).

Анализ «внутренней» неоднородности дозовых распределений сводится к расчету редуцированного значения АД в ткани для объемов (или площадей) $1/3$ и $2/3$ и соответствующих им значений доз. Очевидно, что при совместном использовании они должны приводить к тотальному облучению ткани, которое входит в исходную клиническую информацию. По близости полученного значения редуцированной АД к соответствующей клинической дозе тотального облучения ткани можно судить о качестве клинической информации. Если эти величины совпадут или будут близки друг к другу (необходимое, но не достаточное условие), тогда можно считать, что рассматриваемая клиническая информация является «внутренне» согласованной. Правда, следует признать, что это не исключает того, что вся информация может оказаться «смещенной» в одну и ту же сторону и одновременно будет внутренне согласованной.

Рассмотрим описанный метод анализа «внутренней» клинической неоднородности распределения доз при облучении кожи и головного мозга.

Кожа (Kehwar et al.). Из табл. 6.1 для кожи следует, что при ВЛО=0,05 «внутреннюю» неоднородность дозового распределения образуют дозы 60,84 Гр для площади $S = 1/3$ и дозы 55,97 Гр для площади облучения $S = 2/3$. Их совместное применение будет эквивалентно тотальному облучению кожи ($S = 1/3 + 2/3 = 1$) редуцированной дозой, которая будет равна 58,02 Гр. Согласно клиническим данным, при тотальном облучении кожи ($S = 1$) доза тотального облучения, которая приводит к ВЛО = 0,05, будет равна 53,12 Гр. Отклонение дозы тотального облучения кожи от редуцированного значения АД составляет 8,4%. Для ВЛО = 0,50 отклонение клинической дозы тотального облучения от редуцированной дозы АД = 75 Гр составляет 6,4%. Лучевым терапевтам и медицинским физикам следует решить, удовлетворит ли их такая точность клинической информации при облучении кожи.

Условия облучения кожи, с выделенной «внутренней» неоднородностью дозового распределения и с результатами ее тотального облучения, схематически (для наглядности) можно представить для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 следующим образом:

$$1. \text{ ДГДО} = \{(60,84; 1/3), (55,97; 2/3)\} \rightarrow 0,05 \rightarrow (53,12; 1). \quad (6.1)$$

$$2. \text{ ДГДО} = \{(77,92; 1/3), (73,06; 2/3)\} \rightarrow 0,50 \rightarrow (70,21; 1). \quad (6.2)$$

$$3. \text{ ДГДО} = \{(60,36; 1/3), (55,97; 2/3)\} \rightarrow 0,046 \rightarrow (53,55; 1). \quad (6.3)$$

$$4. \text{ ДГДО} = \{(78,62; 1/3), (72,90; 2/3)\} \rightarrow 0,523 \rightarrow (69,74; 1). \quad (6.4)$$

Стрелки указывают на значения клинической дозы и значения ВЛО при тотальном облучении кожи, которым должны соответствовать редуцированные ТД,

соответствующие частичным облучениям кожи (в фигурных скобках). Дополнительные схемы облучения 3 и 4 построены на информации, которая была получена в результате восстановления клинической информации при помощи модели МРВ (см. табл. 5.2). Для них отклонения составляют: для ВЛО = 0,046 – 7,3%, для ВЛО = 0,523 – 7,3%.

Головной мозг (Etami et al.). Также как и для кожи, условия облучения головного мозга с выделенной «внутренней» неоднородностью дозового распределения и с результатами ее тотального облучения схематически можно записать для ВЛО=0,05 и ВЛО=0,50 следующим образом:

$$5. \text{ ДГДО} = \{(60; 1/3), (50; 2/3)\} \rightarrow 0,05 \rightarrow (45; 1). \quad (6.5)$$

$$6. \text{ ДГДО} = \{(75; 1/3), (65; 2/3)\} \rightarrow 0,50 \rightarrow (60; 1). \quad (6.6)$$

$$7. \text{ ДГДО} = \{(58,96; 1/3), (50,17; 2/3)\} \rightarrow 0,059 \rightarrow (45,64; 1). \quad (6.7)$$

$$8. \text{ ДГДО} = \{(76,25; 1/3), (64,91; 2/3)\} \rightarrow 0,556 \rightarrow (59,06; 1). \quad (6.8)$$

Головной мозг (Kehwar et al.). Аналогичную процедуру осуществим для клинических данных по облучению головного мозга, подготовленную Kehwar et al.

Также, как и для кожи, условия облучения головного мозга с выделенной «внутренней» неоднородностью дозового распределения и с результатами ее тотального облучения схематически можно записать для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 следующим образом:

$$9. \text{ ДГДО} = \{(60; 1/3), (50; 2/3)\} \rightarrow 0,05 \rightarrow (45; 1). \quad (6.9)$$

$$10. \text{ ДГДО} = \{(75; 1/3), (65; 2/3)\} \rightarrow 0,50 \rightarrow (60; 1). \quad (6.10)$$

$$11. \text{ ДГДО} = \{(58,96; 1/3), (50,17; 2/3)\} \rightarrow 0,059 \rightarrow (45,64; 1). \quad (6.11)$$

$$12. \text{ ДГДО} = \{(76,25; 1/3), (64,91; 2/3)\} \rightarrow 0,556 \rightarrow (59,06; 1). \quad (6.12)$$

Покажем схему расчетов АД и ВОЛОр на примере обработки ДГДО (№ 1–4) для кожи при помощи модели НМн_МРВ (5.58).

1. Используя модель (5.58) для обработки клинических данных, соответствующих ВЛО = 0,05, получаем:

$$\begin{aligned} \text{АД} &= \left[\sum_{i=1}^2 (D_i V_i^b)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[\sum_{i=1}^2 D_i (1)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \\ &= \left\{ [60,84 \times (1/3)^{0,109}]^{9,852} + [55,97 \times (2/3)^{0,109}]^{9,852} \right\}^{1/9,852} = 57,68 \text{ Гр}. \end{aligned} \quad (6.13)$$

Отклонение от требуемого значения $D_T = 53,12$ Гр (см. табл. 6.1) составляет 7,91%. Рассчитаем значение ВОЛОр при тотальном неоднородном облучении кожи при помощи МРВ модели. Получаем:

$$\text{ВОЛО}(57,64; 1) = \exp\left[-\left(\frac{57,68 \times 1^{0,109}}{72,388}\right)^{9,852}\right] = 0,899, \quad \text{ВЛО} = 0,101. \quad (6.14)$$

2. Аналогичным образом обрабатывается ДГДО № 2, в котором приводится клиническая информация для ВЛО = 0,50. Получаем:

$$\begin{aligned} \text{АД} &= \left[\sum_{i=1}^2 (D_i V_i^b)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[\sum_{i=1}^2 D_i (1)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \\ &= \left\{ \left[77,92 \times (1/3)^{0,109} \right]^{9,852} + \left[73,06 \times (2/3)^{0,109} \right]^{9,852} \right\}^{1/9,852} = 74,59 \text{ Гр}. \end{aligned} \quad (6.15)$$

Отклонение АД от требуемого значения $D_T = 70,21$ Гр составляет 5,87%.

Значение ВОЛОр при тотальном неоднородном облучении кожи будет

$$\text{ВОЛО}(74,59; 1) = \exp\left[-\left(\frac{74,59 \times 1^{0,109}}{72,388}\right)^{9,852}\right] = 0,261, \quad \text{ВЛО} = 0,739. \quad (6.16)$$

3. Используя модель (5.58) для ДГДО №3 (для теоретических (модельных) данных), получаем:

$$\begin{aligned} \text{АД} &= \left[\sum_{i=1}^2 (D_i V_i^b)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[\sum_{i=1}^2 D_i (1)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \\ &= \left\{ \left[60,36 \times (1/3)^{0,109} \right]^{9,852} + \left[55,97 \times (2/3)^{0,109} \right]^{9,852} \right\}^{1/9,852} = 57,45 \text{ Гр}. \end{aligned} \quad (6.17)$$

Отклонение АД = 57,45 Гр от требуемого значения $D_T = 53,55$ Гр составляет 6,79%. ВОЛОр при тотальном неоднородном облучении кожи, будет

$$\text{ВОЛО}(57,45; 1) = \exp\left[-\left(\frac{57,45 \times 1^{0,109}}{72,388}\right)^{9,852}\right] = 0,902, \quad \text{ВЛО} = 0,098. \quad (6.18)$$

4) Используя описанный метод обработки ДГДО к № 4, получаем:

$$\begin{aligned} \text{АД} &= \left[\sum_{i=1}^2 (D_i V_i^b)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[\sum_{i=1}^2 D_i (1)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \\ &= \left\{ \left[78,62 \times (1/3)^{0,109} \right]^{9,852} + \left[72,90 \times (2/3)^{0,109} \right]^{9,852} \right\}^{1/9,852} = 74,83 \text{ Гр}. \end{aligned} \quad (6.19)$$

Отклонение АД = 74,83 Гр от требуемого значения $D_T = 69,74$ Гр составляет 7,30%. ВОЛОр при тотальном неоднородном облучении кожи будет:

$$\text{ВОЛО}(74,83; 1) = \exp\left[-\left(\frac{74,83 \times 1^{0,109}}{72,388}\right)^{9,852}\right] = 0,250, \quad \text{ВЛО} = 0,750. \quad (6.20)$$

В табл. 6.4 приводятся результаты редукции неоднородных дозовых распределений для кожи (схема вычислений описана первой) и для головного мозга

(отдельно для клинических данных Emami et al. и Kehwar et al.), выполненные при помощи модели (5.57) и (5.58).

Таблица 6.4

Кожа (Kehwar et al.), головной мозг (Emami et al.), головной мозг (Kehwar et al.)

№	D_1	D_2	D_T	АД	$\varepsilon, \%$	ВЛОр	ВОЛОр
Кожа (Kehwar et al.)							
1	60,84	55,97	53,12	57,69	7,91	0,101	0,899
2	77,92	73,06	70,21	74,59	5,87	0,739	0,261
3	60,36	55,97	53,95	57,45	6,79	0,098	0,902
4	78,62	72,90	69,74	74,83	6,80	0,750	0,250
Головной мозг (Emami et al.)							
5	60	50	45	49,26	8,64	0,105	0,895
6	75	65	60	62,79	4,44	0,724	0,276
7	58,96	50,17	45,64	48,89	6,64	0,098	0,902
8	76,25	64,91	59,06	63,24	6,61	0,749	0,251
Головной мозг (Kehwar et al.)							
9	58,56	51,42	47,25	53,10	11,02	0,104	0,896
10	80	72,86	68,68	73,90	7,06	0,734	0,266
11	57,65	51,38	48,04	50,66	8,77	0,098	0,903
12	81,38	72,54	67,81	74,34	8,85	0,750	0,250

Редукция неоднородных дозовых распределений. Расчеты велись для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50, для клинических и теоретических значений ТД.

В табл. 6.4 первые строки (1–4) относятся к коже (данные Kehwar et al.), следующие строки (5–8) – к головному мозгу (данные Emami et al.), следующие за ними четыре строки (9–12) – соответствуют головному мозгу (данные Kehwar et al.). В пятом столбце приводятся АД, которые должны быть близкими к D_T (они приводятся в четвертом столбце). В шестом столбце приводятся отклонения клинических значений дозы тотального облучения ткани от АД (%). В седьмом и восьмом столбцах приводятся рассчитанные редуцированные значения ВЛО и ВОЛО, которые получены для значений АД при помощи модели МРВ.

Для того, чтобы сравнить результаты редукации ДГДО при помощи моделей ТМп_МРВ (табл. 6.4) и моделей НМп_МРВ, мы свели все полученные результаты в табл. 6.5.

Сравнительный анализ показывает следующее.

1. Новая модель, НМп_МРВ, в результате редукации неоднородных дозовых распределений, точнее воспроизводит заданные дозы D_T , чем модель ТМп_МРВ.

2. Возникает следующий важный вопрос, нельзя ли улучшить результаты редукации неоднородного распределения дозы при помощи новой модели НМп_МРВ. Как это можно осуществить?

Таблица 6.5

**Результаты редуцирования неоднородных распределений ТД
при помощи модели ТМп_МРВ и модели НМп_МРВ**

Модель ТМп_МРВ				Модель НМп_МРВ			
P	D_T	АД ₁	$\varepsilon_1, \%$	P	D_T	АД ₂	$\varepsilon_2, \%$
Кожа (Kehwar et al.)							
0,05	53,12	58,02	8,45	0,05	53,12	57,69	7,91
0,50	70,21	75,00	6,39	0,50	70,21	74,59	5,87
0,046	53,55	57,78	7,32	0,098	53,95	57,45	6,79
0,523	69,74	75,26	7,33	0,750	69,74	74,83	6,80
Головной мозг (Emami et al.)							
0,05	45,00	55,31	18,64	0,05	45,00	49,26	8,64
0,50	60,00	69,89	14,15	0,50	60,00	62,79	4,44
0,043	45,64	54,64	16,47	0,098	45,64	48,89	6,64
0,556	56,06	70,68	20,68	0,749	59,06	63,24	6,61
Головной мозг (Kehwar et al.)							
0,05	47,25	54,52	13,33	58,56	47,25	53,10	11,02
0,50	68,68	75,75	9,33	80,00	68,68	73,90	7,06
0,044	48,04	54,03	11,09	0,098	48,04	50,66	8,77
0,534	67,81	75,27	9,91	0,750	67,81	74,34	8,85

Мы предположили, что точность редукиции неоднородных дозовых распределений можно повысить, если соответствующим образом подобрать параметр b (или A_2 , или b и A_2) в модели МРВ. К этой мысли нас привел анализ отклонений значений D_T от значений АД. Они все одного знака, положительны. Проблема выбора параметра b будет рассмотрена нами в главе 7.

ГЛАВА 7.

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРА b МОДЕЛИ МРВ НА ТОЧНОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ СИСТЕМАТИЗИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

7.1. Введение

В шестой главе мы показали, как, используя редукцию «внутренней» неоднородности дозового распределения, можно получить объективные данные о «качестве» клинической информации, которые были получены при помощи модели МРВ. Возникает следующий важный вопрос, нельзя ли, используя критерий качества «внутреннего» неоднородного дозового распределения, уточнить возможность более точного описания клинической информации путем изменения некоторого параметра модели МРВ. Одним из таких параметров может быть разовая доза, но в рассматриваемом случае мы (не без основания) считаем разовую дозу фиксированной величиной, равной 2 Гр. Мы полагаем, что если бы это было не так, коллективы авторов, создателей табл. 1.1 и 1.2, непременно указали бы на это обстоятельство. Мы предположим, что таким параметром модели может быть параметр b модели МРВ.

7.2. Влияние параметра b на точность воспроизведения клинической информации при помощи модели МРВ (значений ВЛО и ТД)

Предположим, что для повышения точности воспроизведения клинической информации при помощи модели МРВ параметр b должен удовлетворять некоторым дополнительным ограничениям. Дальнейший анализ покажет, что это предположение не лишено оснований. (Заметим, что обсуждение этого вопроса было начато нами в работе [12]).

В главе 2 мы установили, что настроенная на заданную клиническую информацию модель МРВ достаточно хорошо описывает ТД и хуже описывает значения ВЛО. Поэтому следует ожидать, что модель (5.28) будет точнее описывать редуцированные значения ТД, чем модель (5.24) редуцированные значения ВОЛОр. Возможный выход из этого положения может заключаться в том, что вначале следует рассчитывать АД, а потом, при помощи модели МРВ, рассчитывать ВОЛОр (ВЛОр).

Мы показали, что для ВЛО = 0,05 «внутреннее» неоднородное распределение дозы содержит два компонента $\{(D_1, V_1 = 1/3), (D_2, V_2 = 2/3)\}$ и клиническое

значение дозы тотального облучения ткани ($D_3 = D_T, V_3 = 1$). Аналогичное неоднородное распределение дозы можно выделить и для ВЛО = 0,50.

Рассмотрим задачу выбора оптимальных параметров математической модели МРВ с учетом ограничений на «внутреннюю» неоднородность распределения дозы. Эти ограничения заключаются в том, что рассчитанные редуцированные дозы должны быть как можно ближе к соответствующим заданным клиническим дозам тотального облучения ткани D_T .

Предположим, что, варьируя значением параметра b , можно достигнуть внутренней непротиворечивости исходной клинической информации. Не забудем, что оптимальное значение параметра b должно приводить к близости дозы тотального облучения ткани к АД. Рассмотрим облучение кожи.

7.2.1. Кожа (Kehwar et al.)

В табл. 7.1 приводятся результаты определения параметров модели

МРВ путем перебора параметра b (каждое новое значение параметра b считается фиксированным), а два других параметра, A_1 и A_2 , находят в результате решения экстремальной задачи. Параметр b изменялся от нуля до 0,40 с шагом 0,01. В результате перебора значения параметра b и решения экстремальных задач получаем оптимальное распределение параметров модели МРВ, которое должно приводить к равенству АД и дозы тотального облучения кожи.

В табл. 7.1 приводятся результаты перебора параметра b и соответствующие значения АД. В табл. приводятся не все значения параметра b . Как стало ясно в дальнейшем, в этом нет необходимости, т.к. анализ показал (см. рис. 7.1), что зависимость АД от b описывается монотонно убывающей функцией, а отклонение $|\varepsilon, \%| = |D_T - \text{АД}|$ имеет единственную точку минимума, в которой оно принимает нулевое значение (см. рис. 7.1). Таким образом, мы предположили, что близость АД к D_T может регулироваться (зависеть) от значения параметра b . Для выбранного шага изменения параметра b мы нашли, что:

- для ВЛО = 0,05 оптимальное значение $b = 0,22$, $\varepsilon, \% = 0,47$, $D_3 = D_T = 53,12$ Гр, АД = 53,37 Гр;
- для ВЛО = 0,50 оптимальное значение $b = 0,19$, $\varepsilon, \% = 0,50$, $D_6 = D_T = 70,21$ Гр, АД = 70,56 Гр.

Таким образом, варьируя значением параметра b , можно «улучшить» воспроизведение исходных клинических данных, учесть их «внутреннюю» неоднородность. Анализ показал, что с увеличением ВЛО оптимальное значение парамет-

ра b уменьшается! В табл. 7.1 приводятся результаты перебора параметра b и найденное значение величины АД, приводящее к минимуму отклонения АД от соответствующей дозы тотального облучения ткани.

На рис. 7.1 приводятся графики изменения АД для кожи в зависимости от параметра b для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50.

Таблица 7.1

Кожа (Kehwar et al). Оценка близости редуцированного значения АД к D_3 в зависимости от параметра b для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50

ВЛО = 0,05				ВЛО = 0,50			
b	АД	D_T	$\varepsilon, \%$	b	АД	D_T	$\varepsilon, \%$
0,20	54,07	53,12	1,78	0,17	71,48	70,21	1,81
0,21	53,71		1,11	0,18	71,02		1,15
0,22	53,37		0,47	0,19	70,56		0,50
0,23	53,03		-0,17	0,20	70,11		-0,14
0,24	52,70		-0,79	0,21	69,67		-0,77

Видно, что АД являются монотонно убывающими функциями от параметра b . Область компромисса значений параметра b для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 лежит в интервале $b \in (0,19; 0,22)$. Из анализа табл. 7.1 также следует, что существует такое значение параметра b , для которого (если в этом будет необходимость) $\varepsilon, \% = 0$. Но таких точек будет две, для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50.

Задав компромиссное (среднее) значение параметра $b = 0,215$, мы заново определили параметры модели МРВ с уже фиксированным значением параметра $b = 0,215$. Они приводятся в табл. 7.2.

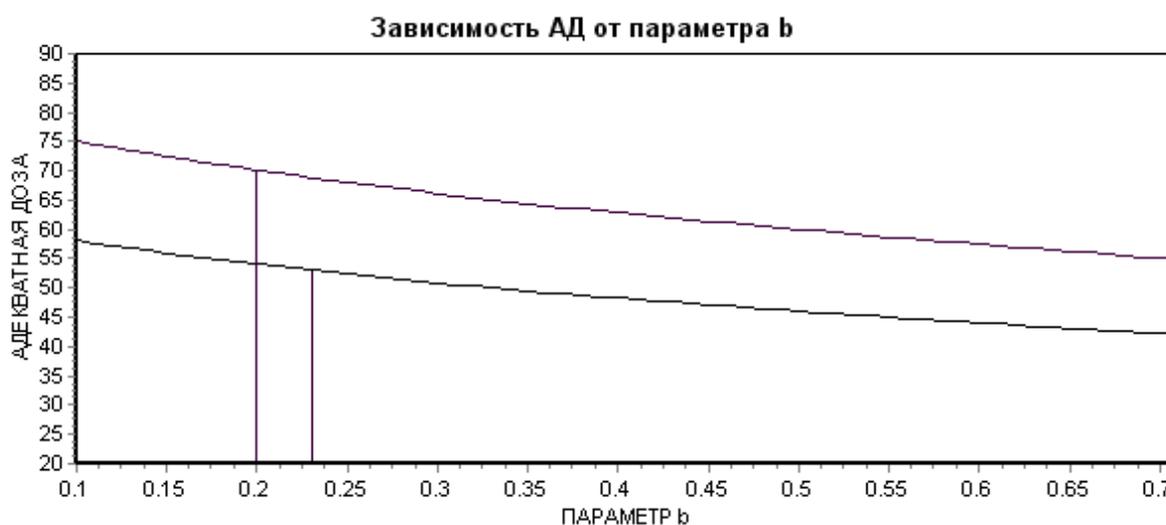


Рис. 7.1. Графики зависимости значений АД от b для кожи

Они являются монотонно убывающими функциями от b и принимают наиболее близкие значения к D_T в точках b , равных 0,22 (ВЛО = 0,05) и 0,19 (ВЛО = 0,50)

Таблица 7.2

Кожа (Kehwar et al.)

P	V	$D_{\text{КЛИН}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	A_2
0,05	$\frac{1}{3}$	60,84	64,30	5,69	0,029	-41,42	0,215	68,641	9,852
0,05	$\frac{2}{3}$	55,97	55,40	-1,01	0,055	10,30			
0,05	1,0	53,12	50,78	-4,41	0,077	53,81			
0,50	$\frac{1}{3}$	77,92	83,75	7,49	0,288	-42,31			
0,50	$\frac{2}{3}$	73,06	72,16	-1,23	0,543	8,62			
0,50	1,0	70,21	66,13	-5,80	0,713	42,66			

Параметр b определен в результате решения вспомогательных задач редукции неоднородных дозовых распределений для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 и использован в виде среднего значения. Критерий оптимальности – ТД. $\varepsilon, \%$ – отклонение клинических значений ТД и ВЛО от их теоретических (модельных) значений. Лучевые осложнения на коже – некрозы и изъязвления

Из сравнительного анализа табл. 7.1 и 7.2 следует, что улучшение точности редукции неоднородных клинических данных (ТД) приводит к ухудшению точности их воспроизведения при помощи модели МРВ. При этом

- параметры модели МРВ, A_1 и A_2 , изменились с (72,388 и 9,252) на (68,840 и 9,852);
- точность воспроизведения ТД ухудшилась.

Максимальное отклонение теоретического значения ТД от клинического в $\varepsilon, \%$ ухудшилось (увеличилось), и изменилось с 0,89 на 7,49%. Но, одновременно с этим, точность редукции неоднородных дозовых распределений улучшилась, она уменьшилась с 8,59 до 0,17%!

Таким образом, мы показали, что существует возможность уточнить параметры модели МРВ и получить возможность найти компромиссное значение параметра b модели МРВ, которое позволит с улучшенной точностью рассчитывать ТД в зависимости от условий облучения и с учетом редуцированного значения АД.

7.2.2. Головной мозг (Emami et al.)

Так же, как и в разделе 7.3.1, рассмотрим влияние параметра b на точность воспроизведения клинических данных при помощи модели МРВ и точность расчета редуцированного значения АД для головного мозга. Так же, как и для кожи, параметр b изменялся от 0 до 0,40 с шагом 0,01. Как и для кожи, в табл. 7.3 приводятся не все значения параметра b , а только те, которые близки к их оптимальным значениям. Анализ показал, что зависимость АД от b является монотонно убывающей функцией, а $\varepsilon, \%$ имеет единственные точки минимума для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50, в которых $|\varepsilon, \%| = |D_T - \text{АД}|$ принимает наименьшее нулевое значение.

Таким образом, близость АД к тотальной дозе зависит от значения параметра b . Для выбранного шага перебора параметра b мы нашли, что:

- для ВЛО = 0,05 оптимальное значение $b = 0,36$, $\varepsilon, \% < 0,001$, $D_T = 45,0$ Гр, АД = 45,0 Гр;
- для ВЛО = 0,50 оптимальное значение $b = 0,29$, $\varepsilon, \% = 0,63$, $D_T = 60,0$ Гр, АД = 60,38 Гр.

В табл. 7.3 приводятся оптимальные значения параметров b для ВЛО = 0,05 ($b = 0,36$) и ВЛО = 0,50 ($b = 0,29$). Здесь так же, как и для кожи, большему значению ВЛО соответствует меньшее значение параметра b .

Таблица 7.3

Головной мозг (Etami et al.). Оценка параметра b при редукации клинических значений ТД для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50

ВЛО=0,05				ВЛО=0,50			
b	АД	D_T	$\varepsilon, \%$	b	АД	D_T	$\varepsilon, \%$
0,34	45,59		1,31	0,28	60,78		1,30
0,35	45,29		0,65	0,29	60,38		0,63
0,36	45,00	45	<0,001	0,30	59,99	60	0,02
0,37	44,72		-0,63	0,31	59,61		-0,65
0,38	44,34		-1,25	0,32	59,24		-1,27

На рис. 7.2 приводятся графики изменения АД для головного мозга в зависимости от параметра b и значений ВЛО. Видно, что АД являются монотонно убывающими функциями от параметра b . Компромиссное значение параметра b для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 лежит в интервале $b \in (0,29; 0,36)$.

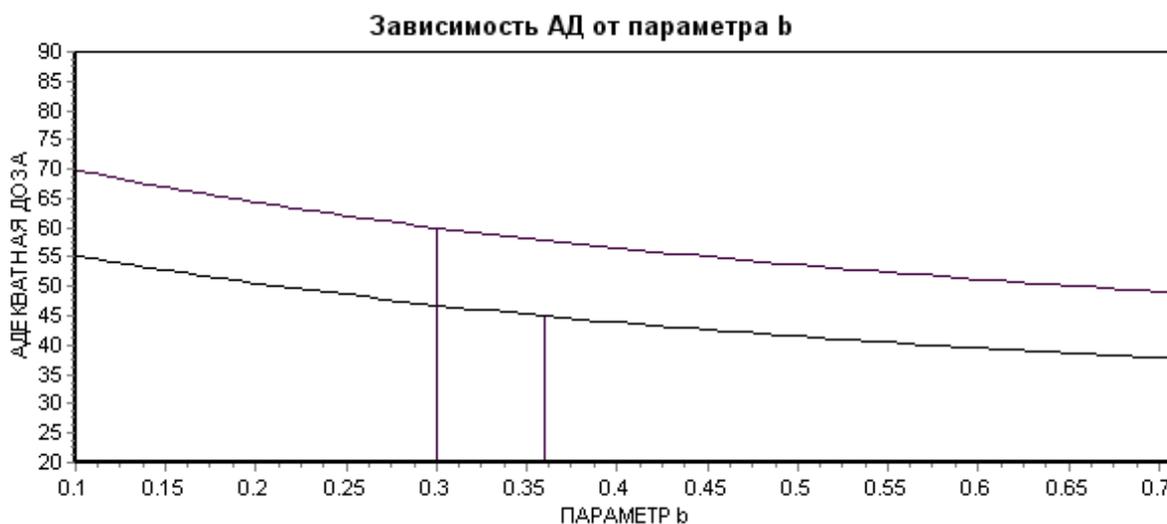


Рис. 7.2. Графики зависимости значений АД от b для головного мозга

Они описывают монотонно убывающие функции от b и принимают наиболее близкие значения к тотальным дозам в точках b , равных 0,36 (ВЛО = 0,05) и 0,29 (ВЛО = 0,5).

Определив компромиссное (среднее) значение параметра $b = 0,325$, мы заново определили параметры модели МРВ с фиксированным средним значением параметра $b = 0,325$. Они описываются в табл. 7.4.

Таблица 7.4

Головной мозг (Емами et al.)

P	V	$D_{\text{КЛИН}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	A_2
0,05	$\frac{1}{3}$	60	62,48	4,13	0,034	-32,96	0,325	58,337	10,102
0,05	$\frac{2}{3}$	50	49,70	-0,60	0,053	6,07			
0,05	1,0	45	43,48	-3,38	0,070	40,12			
0,50	$\frac{1}{3}$	75	80,84	7,79	0,277	-44,52			
0,50	$\frac{2}{3}$	65	64,31	-1,06	0,538	7,55			
0,50	1,0	60	56,26	-6,24	0,735	47,02			

Параметр b определен в результате решения вспомогательной задачи по редукции неоднородных дозовых распределений для $P = 0,05$ и $P = 0,50$. Критерий оптимальности – ТД. $\varepsilon, \%$ – отклонение клинических значений ТД и ВЛО от их теоретических (модельных) значений. Лучевые осложнения – инфаркт, некроз.

Анализ табл. 7.2 и табл. 7.4 показывает, что улучшение точности редукции неоднородных дозовых распределений (клинических данных) приводит к ухудшению точности их воспроизведения при помощи модели МРВ,

- параметры модели МРВ, A_1 и A_2 , изменились с (72,388 и 9,252) на (68,84 и 9,852);
- точность воспроизведения ТД ухудшилась. Максимальное отклонение теоретического значения ТД от клинического изменилось с 0,89 на 7,49%, а точность редукции неоднородных дозовых распределений уменьшилась с 8,59 до 0,17%.

7.2.3. Головной мозг (Kehwar et al.)

Рассмотрим влияние параметра b на точность воспроизведения клинических данных при помощи модели МРВ с учетом точности расчета редуцированного значения АД для головного мозга (Kehwar et al.). Параметр b изменялся от 0 до 0,40 с шагом 0,01. Результаты расчетов оптимальных значений параметра b приводятся в табл. 7.5. В ней приводятся данные только близкие к оптимальным значениям параметра b . Анализ показал, что зависимость АД от b является монотонно убывающей функцией, а $\varepsilon, \%$ имеет единственные точки минимума для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50, в которых $|\varepsilon, \%|$ принимает наименьшее значение, равное нулю.

Таким образом, мы показали, что близость АД к тотальным дозам D_T зависят от значения параметра b . Для выбранного шага перебора параметра b мы нашли, что:

- для ВЛО = 0,05 оптимальное значение $b = 0,33$, $\varepsilon, \% < 0,001$, $D_T = 47,25$ Гр, АД = 47,35 Гр;

- для ВЛО = 0,50 оптимальное значение $b = 0,27$, $\varepsilon, \% = 0,27$, $D_T = 68,68$ Гр, АД = 68,86 Гр.

В табл. 7.5 приводятся наилучшие значения параметров b для ВЛО = 0,05 ($b = 0,33$) и ВЛО = 0,50 ($b = 0,27$). Здесь так же, как и для кожи, и головного мозга (данные Emami et al.), большему значению ВЛО соответствует меньшее значение b .

Таблица 7.5

Головной мозг (Kehwar et al.)

ВЛО = 0,05				ВЛО = 0,50			
b	АД	D_T	$\varepsilon, \%$	b	АД	D_T	$\varepsilon, \%$
0,31	47,96	47,25	1,50	0,25	69,76	68,68	1,57
0,32	47,65		0,86	0,26	69,31		0,91
0,33	47,35		0,22	0,27	68,86		0,27
0,34	47,06		-0,40	0,28	68,43		-0,36
0,35	46,77		-1,25	0,29	68,01		-0,98

На рис. 7.3 приводятся графики изменения АД для головного мозга (Kehwar et al.) в зависимости от параметра b . АД являются монотонно убывающими функциями от параметра b . Компромиссное значение параметра b для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 лежит в интервале $b \in (0,27; 0,33)$.

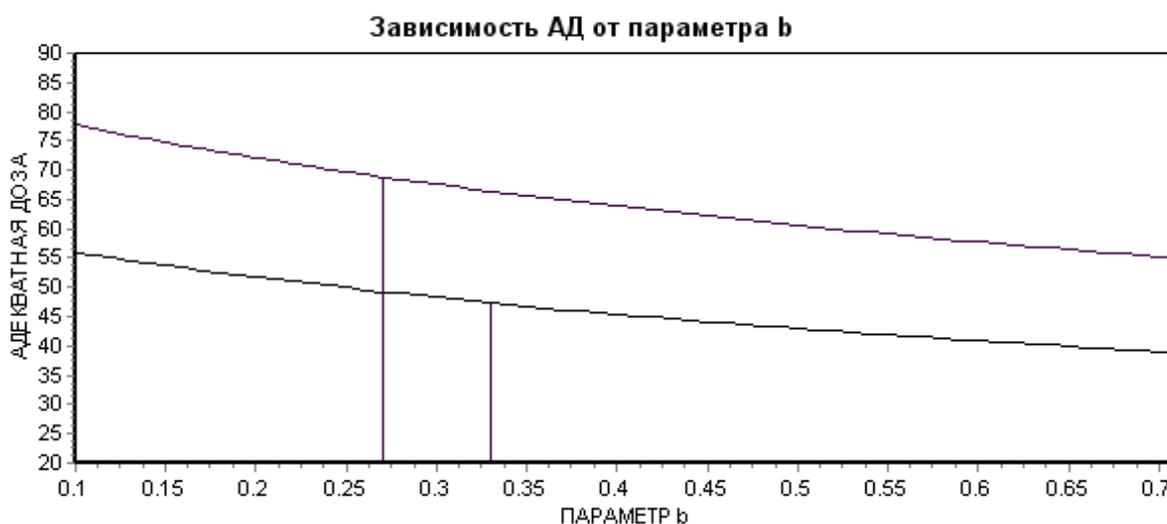


Рис. 7.3. Графики зависимости значений АД от b для головного мозга (Kehwar et al.)

Они являются монотонно убывающими функциями от b и принимают наиболее близкие значения к тотальным дозам в точках b , равных 0,33 (ВЛО = 0,05) и 0,27 (ВЛО = 0,50).

Определив компромиссное (среднее) значение параметра $b = 0,30$, мы заново определили параметры модели МРВ с фиксированным значением параметра $b = 0,30$. Они описываются в табл. 7.6.

Таблица 7.6

**Головной мозг. Параметры модели МРВ,
определенные на основе клинических данных Kehwar et al.**

P	V	$D_{\text{КЛИН}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	b	A_1	A_2
0,05	$\frac{1}{3}$	58,56	62,45	6,64	0,031	-37,86	0,30	66,563	7,551
0,05	$\frac{2}{3}$	51,42	50,72	-1,35	0,055	10,53			
0,05	1,0	47,25	44,91	-4,94	0,072	44,90			
0,50	$\frac{1}{3}$	80,00	88,16	10,20	0,283	-43,38			
0,50	$\frac{2}{3}$	72,86	71,61	-1,72	0,546	9,22			
0,50	1,0	68,68	63,41	-7,68	0,718	43,65			

Параметр b определен в результате решения вспомогательной задачи по редукции «внутренних» неоднородных дозовых распределений для $P = 0,05$ и $P = 0,50$. Критерий оптимальности – ТД. $\varepsilon, \%$ – отклонение клинических значений ТД и ВЛО от их теоретических (модельных) значений. Лучевые осложнения – инфаркт, некроз.

Из анализа табл. 7.4 и 7.6 следует, что улучшение точности редукции неоднородных клинических данных приводит к ухудшению точности их воспроизведения при помощи модели МРВ. При этом

- параметры модели МРВ, A_1 и A_2 , изменились с (72,388 и 9,252) на (66,563 и 7,551);
- точность воспроизведения ТД ухудшилась. Максимальное отклонение теоретического значения ТД от клинического изменилось с 0,89 на 10,20%, а точность редукции неоднородных дозовых распределений уменьшилась с 8,59 до 0,17%.

Из полученных результатов следует, что можно найти компромиссные значения параметров моделей МРВ, которые позволят с приемлемой точностью рассчитывать ТД, в зависимости от условий облучения, и редуцированные значения АД. При этом получается так, что значение параметра b , а также параметры модели МРВ, можно уточнить при помощи учета «внутренней» неоднородности заданной клинической информации, которая приводится в табл. 1.1 и 1.2.

Из табл. 7.1, 7.3, 7.5 следует, что значение параметра b зависит от ВЛО, и что он уменьшается с ростом значения ВЛО и для кожи, и для головного мозга. Из-за недостатка информации мы не можем проследить за тем, сохраняется ли этот эффект при увеличении числа рассматриваемых планов облучения (значений ВЛО) в клинической информации при ее редуцировании. Для радиобиологов может представлять значительный интерес вопрос о том, как изменяется параметр b с изменением значения ВЛО.

Ясно, что все рассмотренные вопросы могут иметь большое значение при работе с неоднородными дозовыми распределениями для эффективного описания ВЛО и ТД в зависимости от условий однородного и неоднородного облучения органов и тканей организма. Следует отметить, что в настоящее время достаточно неопределенным остается вопрос об использовании в полном объеме значения ВЛО и значения ВЛО_р в планировании ЛТ, так как они «плохо» описываются математическими моделями. Мы полагаем, что это связано с недостаточно точным определением клинических значений ВЛО в органах и тканях в зависимости от условий их облучения, или вообще с неточностью исходной клинической информации!

Для головного мозга мы взяли клинические данные Emami et al. и Kehwar et al. для того, чтобы получить представление о том, как они влияют на настройку моделей редукции неоднородных дозовых распределений в зависимости от значений ВЛО. Как видим, значения ВЛО оказывают влияние на настройку моделей.

Мы связали влияние «внутренней» неоднородности дозового поля с параметром b и с поиском его оптимального значения. Но в действительности с изменением параметра b происходит изменение всех параметров модели МРВ. Но это не мешает нам отметить, что «внутренняя неоднородность» позволяет нам уточнить клинические данные и выявить их влияние на параметры модели МРВ.

7.2.4. Определение зависимости параметра b от значения ВЛО

В разделе 7.3.3 мы установили, что значение параметра b зависит от значения ВЛО и что b является убывающей функцией от ВЛО. Чем меньше значение ВЛО, тем больше значение параметра b , тем больше зависит значение ТД от объема облученной ткани.

Для того чтобы определить зависимость параметра b от значения ВЛО, необходимо иметь достаточно обширную клиническую информацию об условиях облучения ткани, которые приводят к множеству зависимостей $(b_i, \text{ВЛО}_i)$, $i = 1, \dots$ Используя эту информацию мы впервые сможем исследовать зависимость значения параметра b от значения ВЛО. ВЛО в ткани зависит от дозы и увеличивается с увеличением дозы. Следует ожидать, что значение параметра b также будет уменьшаться с ростом дозы облучения.

ГЛАВА 8. АНАЛИЗ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ РЕДУКЦИИ ДГДО В АД

8.1. Анализ математических моделей (5.27) и (5.28) редукции ДГДО в АД

Рассмотрим утверждения, которые характеризуют радиобиологические свойства моделей редукции неоднородных дозовых распределений (5.27) и (5.28) в эквивалентные по ВЛО Адекватные Дозы (АД) однородного облучения органов и тканей.

Следующее утверждение характеризует связь между АД, средней дозой и ВЛО в органах и тканях. Имеем:

Утверждение 8.1. Пусть интегральная доза фиксирована в облученном объеме ткани и доза $D_i > 1$, $i = 1, \dots, m$. Средняя доза в объеме ткани равна интегральной дозе, деленной на облучаемый объем ткани. Пусть $A_2 > 1$. Тогда при любом неоднородном распределении дозы, минимальное значение адекватной дозы $D_{АД}$ будет равно средней дозе $D_{ср}$.

Доказательство. Необходимо показать, что

$$D_{АД} = \left[\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2} \geq \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i = D_{ср}, \quad (8.1)$$

или
$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \geq \left(\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m D_i \right)^{A_2}. \quad (8.2)$$

Обозначим $f_i(D_i) = D_i^{A_2}$. Эта функция выпуклая, так как ее вторая производная

$$\frac{\partial^2 f_i(D_i)}{\partial D_i^2} = A_2(A_2 - 1)D_i^{A_2-2} > 0, \quad (8.3)$$

и $A_2 > 1$ по условию. Сумма выпуклых функций есть выпуклая функция. Отсюда следует справедливость неравенства (8.2). **Утверждение доказано.**

Представляют интерес выводы, которые можно сделать из утверждения 8.1 для здоровых и опухолевых тканей. Из него следует, что *ВЛО в ткани зависит как от ее объема, так и от распределения 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 минимальные интегральные дозы равны, а распределения доз не идентичны, предпочтение следует отдавать однородным дозовым распределениям!*

Известно, что в настоящее время проблема взаимосвязи между ВЛО в ткани и неоднородным распределением дозы в ткани не изучены в должной мере. Создание математических моделей для расчета ВЛО и АД (результат свертки ДГДО), использование АД для расчета ВЛО в органах и тканях при их неоднородном облучении, открывают интересные возможности для изучения этой важной проблемы в радиобиологии, радиационной биофизике, и в радиологии.

Опыт планирования ЛТ злокачественных опухолей показал, что модель МРВ может быть успешно использована для описания вероятностей локального излечения (ВЛИ) опухолевых заболеваний. Об этом свидетельствуют графики зависимости ВЛИ от дозы, построенные в результате обработки систематизированной клинической информации [2, 3]. Они имеют логистический вид. МРВ можно модифицировать для расчета зависимости ВЛИ опухолевого заболевания от объема опухолевой ткани и дозы облучения. Представляют интерес теоретические выводы, которые можно сделать из утверждения 8.1 применительно к опухолевым тканям.

В настоящее время лучевые терапевты считают, что необходимость формирования однородного дозового поля в очаге опухолевого заболевания (в мишени) продиктована стремлением избежать рецидивов опухолевых заболеваний в участках опухоли с минимумами дозы и образования лучевых некрозов в участках с максимумами дозы. В современной радиологии требования к однородности дозового поля в объеме мишени достаточно жесткие. Согласно рекомендациям ICRU [15] однородность дозового поля в мишени необходимо поддерживать в пределах $[-5\%, +7\%]$. Но, в настоящее время существует контактная ЛТ, которая характеризуется чрезвычайно неоднородным дозовым распределением в опухоли и является одним из наиболее эффективных методов ЛТ [4, 5]. А это означает, что *медико-биологические критерии терапевтических дозовых полей в радиологии не разработаны в должной мере*. Опыт применения контактных методов ЛТ свидетельствует о том, что неоднородные терапевтические дозовые поля в опухоли могут быть достаточно 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, не связанное в тканевую систему множество клеток, то при фиксированной интегральной дозе эффективным должно быть неоднородное распределение дозы в опухоли, так как оно будет приводить к большей величине адекватной дозы (АД) и, следовательно, к большему значению

ВЛИ опухолевого заболевания. На наш взгляд, проблема формирования терапевтического дозового поля в мишени требует дальнейшего изучения и уточнения.

8.2. Радиобиологическая оценка меры связанности клеток в ткани (оценка тканевой организации системы клеток)

Следующее утверждение позволяет рассматривать параметр $\Psi = A_2 \times b$ как меру связанности клеток в ткани, определяющих ее радиобиологические свойства, где (A_2, b) – параметры модели МРВ.

Утверждение 8.2. Пусть облучаемый объем ткани разделен на m элементарных объемов и распределение доз в элементарном объеме однородно, а дозы в них равны $D_i, i = 1, \dots, m$. Пусть ВЛО в облучаемом элементарном объеме может быть описано моделью МРВ (2.1). Тогда если параметры A_2 и b модели МРВ для ткани связаны соотношением

$$\Psi = A_2 \times b = 1 \quad (8.4)$$

(или $b = 1/A_2$, или $A_2 = 1/b$), то вероятность лучевого осложнения в элементарном объеме ткани зависит от его объема, дозы в нем 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 модели (5.25) следует, что

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V}. \quad (8.5)$$

При $\Psi = 1$ будет справедливо соотношение,

$$\frac{g}{V} = \left(\frac{g^b}{V^b} \right)^{A_2}, \quad (8.6)$$

так как $b \times A_2 = 1$. Используя (5.23) в (8.5), получаем

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \sum_{i=1}^m \left(\frac{g^b D_i V^b}{V^b A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \sum_{i=1}^m \left(\frac{g^b D_i}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= q(D_1, g) \times q(D_2, g) \times \dots \times q(D_m, g) = \prod_{i=1}^m q(D_i, g), \end{aligned} \quad (8.7)$$

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

8.3. Радиобиологическая системная организация клеток в ткани

Следующее утверждение показывает, что определенная связь, существующая между ВЛО в ткани, суммарной дозой и объемом облученной ткани позволяет судить о мере (степени) системной (тканевой) организации клеток в ткани с радиобиологической точки зрения.

Утверждение 8.3. Если однородное облучение объема V_1 ткани дозой D_1 приводит к $\text{ВЛО} = P$, а однородное облучение объема V_2 этой же ткани, $V_2 > V_1$, дозой D_2 , $D_2 < D_1$ также приводит к $\text{ВЛО} = P$, тогда

$$\Psi = bA_2 > 1, \quad (8.8)$$

т.е. в этом случае мы имеем дело с тканевой организацией клеток в ткани.

Доказательство. Перепишем формулу (5.27) следующим образом:

$$\begin{aligned} Q(D_i, V, g) &= \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{D_i g^{1/A_2} V^b}{A_1 V^{1/A_2}} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\frac{D_i \Delta V_{ef}^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \end{aligned} \quad (8.9)$$

$$\text{где} \quad \Delta V_{ef} = g \left(\frac{V}{g} \right)^{1-1/(bA_2)} - \quad (8.10)$$

эффективный элементарный объем ткани, когда облучается объем V ткани и $V \gg g$.
Случай, когда $\Psi = 1$, уже был нами рассмотрен. В выражении (8.10) он приводит к равенству $\Delta V_{ef} = g$. Влияние всего облучаемого объема на ВОЛО в элементарном объеме, как это следует из формулы (8.10), будет сказываться следующим образом. Для фиксированной дозы и фиксированной величины элементарного объема увеличение общего объема облученной ткани должно приводить к уменьшению ВОЛО в элементарном объеме (к увеличению ВЛО) и, следовательно, к увеличению ΔV_{ef} , так как только ΔV_{ef} в (8.10) связано с объемом облученной ткани V . Нетрудно видеть, что $\Delta V_{ef} > g$ в том и только в том случае, когда $b \times A_2 > 1$. Тогда $1 - 1/bA_2 \geq 0$ и, так как $V > \Delta V_{ef}$, $\Delta V_{ef} > g$. **Утверждение доказано.**

8.4. Зависимость $P(D, V)$ от меры связанности клеток $\Psi = A_2 \times b$ в тканевую систему

Следующее утверждение свидетельствует о том, что с ростом параметра ψ увеличивается устойчивость ткани к радиационному воздействию (график $P(D, V)$ смещается в область больших доз).

Утверждение 8.4. Для любого фиксированного значения параметра b , $0 \leq b \leq 1$, с ростом $\Psi = b \times A_2$ график функции $P(D, V)$ от D до точки перегиба функции будет становиться более пологим (чем больше A_2 , тем ближе график функции к оси абсцисс), и точка перегиба функции будет смещаться в сторону больших доз.

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

$$F = \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} < 1. \quad (8.11)$$

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. Мы полагаем, что для характеристики радиобиологических свойств здоровых и опухолевых тканей, в качестве меры связанности клеток в ткани может быть использован параметр $\Psi = bA_2$. Если опухоль представляет собой не связанное функционально в ткань множество клеток, то $\Psi = |b|A_2 \approx 1$ и с точки зрения радиобиологии ткань представляет собой множество «изолированных» клеток. Для здоровых органов и тканей $\Psi = bA_2 > 1$. В известной степени значение параметра $\Psi = bA_2$ можно рассматривать как меру «организованности» клеток в тканевую систему.

В главе 5 мы доказали утверждение о том, что редуцированная доза АД есть возрастающая функция от параметра A_2 . Докажем следующее утверждение.

Утверждение 8.6. Если модель МРВ удовлетворительно описывает ВЛО (ВОЛО) в здоровых органах и тканях организма, то параметр A_2 должен быть больше единицы.

Доказательство. В соответствии с теорией надежности систем [75], интенсивность отказов тканевой системы (лучевых осложнений), определяется выражением

$$r(D) = \frac{p(D)}{Q(D)} = A_2 \left(\frac{1}{A_1} \right)^{A_2} D^{A_2-1}, \quad (8.12)$$

где $p(D) = P'(D)$. Она должна быть возрастающей (неубывающей) функцией от дозы D (эмпирический факт). Поэтому из (8.14) следует, что для нормальных органов и тканей параметр $A_2 > 1$. **Утверждение доказано.**

Напомним, что согласно теории надежности систем, величина $r(D)dD$ есть вероятность «отказа» системы, возникновение осложнения в ткани при ее облучении дозой, лежащей в интервале $[D, D + dD]$. В действительности, как показали практические расчеты, для нормальных органов и тканей в большинстве случаев параметр $A_2 > 2$.

Нетрудно видеть, что утверждение 8.6 справедливо и для опухолевой ткани, т.к. вероятность локального излечения опухолевого заболевания (ВЛИ) может быть описана моделью МРВ, и вероятность «отказа» тканевой системы опухолевой ткани (в данном случае речь идет о необратимой резорбции опухолевого заболевания) является неубывающей функцией от дозы облучения.

Заметим, что из утверждения 5.4 следует, что чем больше значение параметра A_2 , тем ближе значение АД будет к максимальной дозе в облучаемом объеме ткани.

ГЛАВА 9. О ПРИБЛИЖЕННОЙ ОЦЕНКЕ АДЕКВАТНОЙ ДОЗЫ

9.1. Анализ зависимости АД от ДГДО

Для того чтобы исследовать зависимость АД от ДГДО рассмотрим наиболее простой случай неоднородного распределения дозы. Пусть относительный объем облучаемой ткани разделен на две части, $V_1 \leq 1$ и $V_2 \leq 1$, $V_1 + V_2 = 1$, которые облучаются 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

$$\text{ДГДО} = \{(V_1, D_1), (V_2, D_2)\}. \quad (9.1)$$

АД рассчитывается по формуле (5.28)

$$D_{\text{АД}} = (V_1 D_1^{A_2} + V_2 D_2^{A_2})^{1/A_2}. \quad (9.2)$$

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:

$$D_{\text{АД}}^* = (V_1 D_1^{A_2} + V_2 D_2^{A_2})^{1/A_2} = D_2 \left(V_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{A_2} + V_2 \right)^{1/A_2} \approx D_2 V_2^{1/A_2}. \quad (9.3)$$

Накопленный опыт определения параметров МРВ для здоровых тканей [2–5] свидетельствует о том, что, параметр A_2 примерно принимает значения от 4 до 18. Мы рассмотрим три значения параметра A_2 : 4, 11, 18. Максимальное значение дозы в ткани положим равным $D_{\text{max}} = 60$ Гр (значение D_2). На рис. 9.1, 9.2 и 9.3 приводятся графики зависимости $D_{\text{АД}}$ от D_1 для фиксированных относительных объемов облученной ткани V_2 , которые изменяются от 0,1 (верхний график) до 0,9 с шагом 0,1. Параметр A_2 принимает значения: $A_2 = 4$ (рис. 9.1); $A_2 = 11$ (рис. 9.2); $A_2 = 18$ (рис. 9.3). Наиболее близкому графику к оси абсцисс соответствует $V_2 = 0,1$. Для каждого следующего графика V_2 возрастает на 0,1.

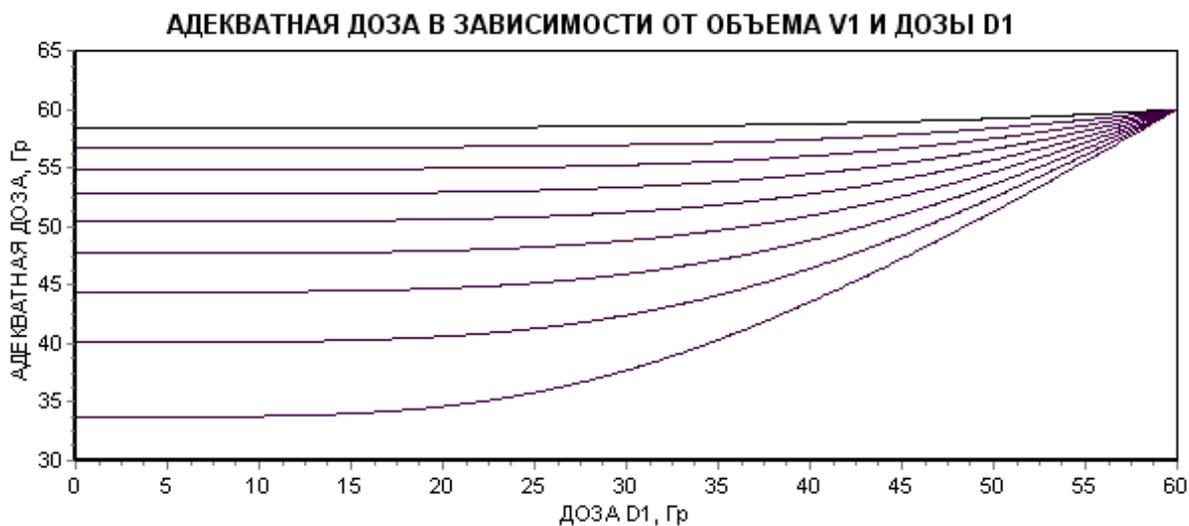


Рис. 9.1. Адекватная доза в зависимости от объема V_1 и дозы D_1 при $A_2 = 4$

Нижний график соответствует $V_2 = 0,1$, верхний $V_2 = 0,9$.

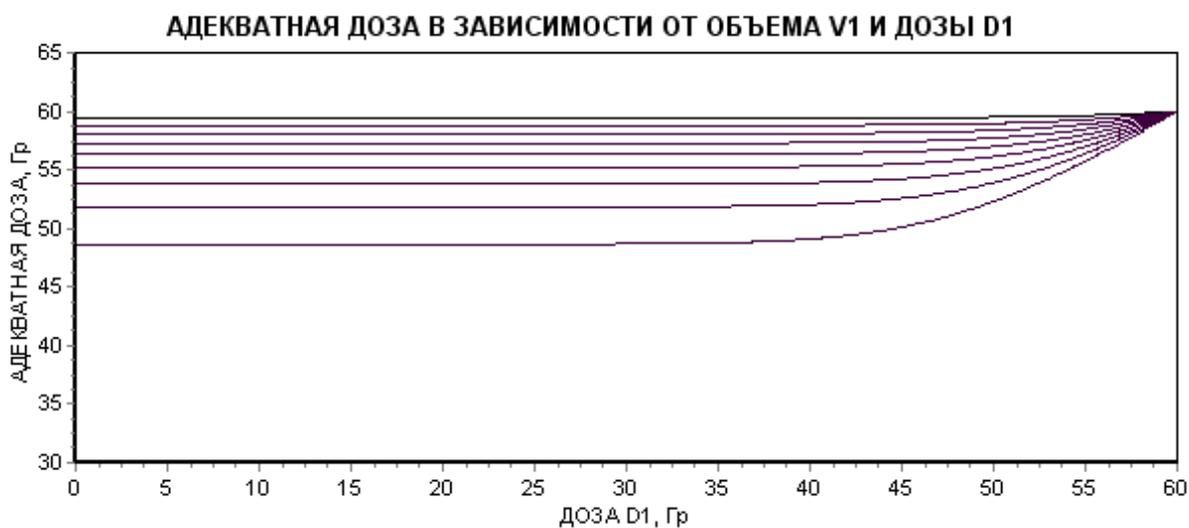


Рис. 9.2. Адекватная доза в зависимости от объема V_1 и дозы D_1 при $A_2 = 11$

Нижний график соответствует $V_2 = 0,1$, верхний $V_2 = 0,9$.

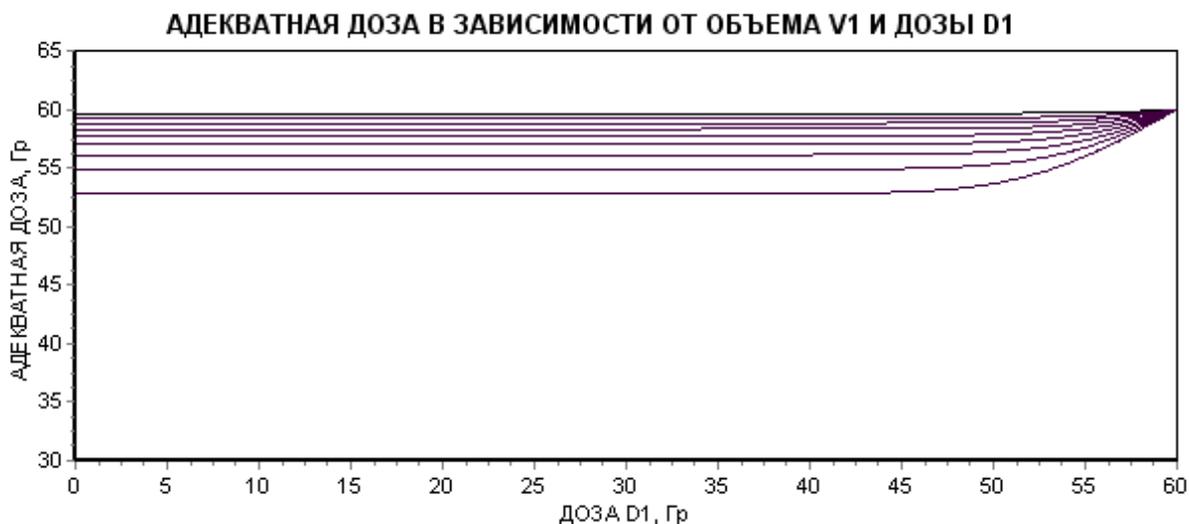


Рис. 9.3. Адекватная доза в зависимости от объема V_1 и дозы D_1 при $A_2 = 18$

Нижний график соответствует $V_2 = 0,1$, верхний $V_2 = 0,9$.

Анализ приведенных графиков показывает следующее.

1. Для неоднородного дозового поля в ткани $D_{AD} \leq D_{max}$.
2. D_{AD} является возрастающей функцией от D_1 .
3. Для малых значений D_1 графики D_{AD} для различных значений V_1 параллельны и их ординаты полностью определяются выражением (9.3), т.е. значениями D_2 и V_2 .
4. С ростом D_1 значение D_{AD} возрастает и приближается к D_2 .
5. При всевозможных значениях параметра V_1 значение АД лежит в интервале $AD = [AD_{min}, AD_{max}]$, где $AD_{min} = D_2 V_2^{1/A_2}$ – миноранта АД, $AD_{max} = D_2$ – мажоранта АД.
6. Чем больше значение A_2 , тем меньше интервал $[AD_{min}, AD_{max}]$, в котором лежит АД, тем ближе значение АД к максимальной дозе в объеме V к D_2 .

В табл. 9.1. приводятся значения нижней границы интервала, в котором лежит АД, и ее отклонение в процентах от верхней границы дозы в ткани (60 Гр).

$$\varepsilon\% = 100\% \cdot \frac{D_{AD}^*}{D_2} = 100\% \cdot V_2^{1/A_2}. \quad (9.4)$$

При неоднородном распределении дозы отклонение АД в ткани от максимальной дозы в % зависит от относительного объема ткани, соответствующего максимальному значению дозы. Анализ табл. 9.1 подтверждает выводы, которые были сделаны в результате анализа графиков изменения АД D , приведенных на

рис. 9.1–9.3. Из анализа табл. 9.1 и графиков, приведенных на рис. 9.1–9.3, 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.

Таблица 9.1

**Нижняя граница Адекватной Дозы в зависимости
от значения относительного объема V_2 и значения параметра A_2**

V_2	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 .

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

$$D_{АД} = \left(V_1 D_1^{A_2} + \sum_{i=1}^k V_{2i} D_2^{A_2} \right)^{1/A_2} = \left(V_1 D_1^{A_2} + D_2^{A_2} \sum_{i=1}^k V_{2i} \right)^{1/A_2} = \left(V_1 D_1^{A_2} + V_2 D_2^{A_2} \right)^{1/A_2}. \quad (9.5)$$

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 $АД_{\min} = D_{\max} V_{\max}^{1/A_2}$;

3) АД в ткани будет лежать в интервале ($A_{D_{\min}}, D_{\max}$).

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 [11, 12] мы показали, что использование АД для расчета вероятности локального излечения опухолевого заболевания при внутритканевой ЛТ находится в удовлетворительном согласии с клиническими результатами.

ГЛАВА 10.

РЕДУКЦИЯ НЕОДНОРОДНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ВОЛО, СУММАРНЫХ И РАЗОВЫХ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ В ЭКВИВАЛЕНТНЫЕ ПО ВОЛОРО ОДНОРОДНЫЕ СУММАРНЫЕ И РАЗОВЫЕ ДОЗОВЫЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

10.1. Редукция неоднородного распределения ВОЛО и распределения дозы в форме ДГДО в однородные распределения ВОЛО_{ор} и АД при помощи модели МРВ

В главе 5 мы показали, что удачный выбор модели для расчета ВОЛО при однородном распределении дозы в ткани позволяет, при некоторых предположениях, модифицировать ее и использовать для вывода традиционной модели (ТМ_n_МРВ модели) для редукции неоднородных дозовых распределений.

Рассмотрим две разработанные нами модели, предназначенные для редукции ДГДО. Модель ТМ1.1_МРВ, предназначенную для свертки неоднородного распределения ВОЛО_{*i*}, *i* = 1, ..., *K*, полученную при помощи множества ДГДО, в ВОЛО_{ор}, и модель ТМ1.2_МРВ, (традиционную модель), предназначенную для редукции (свертки) неоднородного распределения дозы в форме ДГДО, в адекватную дозу (АД) однородного облучения ткани, которое приводит к ВОЛО_{ор} в ткани.

10.2.1. Модель ТМ1.1 МРВ

Процедура создания этой модели была основана на следующих предположениях.

Предположение 10.1. 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 10.2. 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 представить в виде модифицированной функции модели МРВ [11, 12]

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

i = 1, ..., *m*, (10.1)

где g/V – относительное значение элементарного объема g . Необходимо учесть, что поскольку относительный тотальный объем облученной ткани мы считаем равным 1, то $g/V = g$. Модель (10.1) – это модификация модели МРВ, предназначенная для расчета ВОЛО в элементарном объеме ткани на основе ВОЛО, которая соответствует тотальному относительному объему облученной ткани $V = 1$. Если неоднородное распределение дозы представлено в виде множества ДГДО и содержит K элементов, тогда вспомогательные функции будут

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

$$i = 1, \dots, K. \quad (10.2)$$

Значение ВОЛО в элементарном объеме ткани $i=1, \dots, m$ основано на вычислении ВОЛО при тотальном объеме облучения ткани, заданном дозой D_i , $i = 1, \dots, m$, и в ее последующей коррекции с учетом рассматриваемого элементарного объема ткани (формула (10.1)).

Следствие 10.1. Если сделанные предположения справедливы, тогда редуцированное значение ВОЛО_р = $Q(D, V)$ можно рассчитать следующим образом:

$$\text{ВОЛО}_р = Q(D, V) = \prod_{T=1}^m Q(D_T, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_T, V)^{g/V}. \quad (10.3)$$

Утверждение 10.1. Если предположения 10.1 и 10.2 справедливы и неоднородные распределения дозы в элементарных объемах ткани описываются в виде множества ДГДО = $\{(D_1, g), \dots, (D_m, g)\}$, ВОЛО в элементарных объемах ткани описываются при помощи модели МРВ, тогда значение ВОЛО_р в ткани объема V есть среднее геометрическое от ВОЛО в элементарных объемах g , которые описываются формулой (10.1).

Доказательство этого утверждения тривиально и мы его не приводим. Из утверждения 10.1 следует, что при ВОЛО = $Q(D, V)$ в ткани объема V и при неоднородном облучении m составляющих ее одинаковых элементарных объемов g дозами D_i , $i = 1, \dots, m$, ВОЛО_р можно описать следующим образом:

$$\text{ВОЛО}_р = Q(D, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V} = \left[\prod_{i=1}^m Q(D_i, V) \right]^{g_1}, \quad (10.3)$$

где $g_1 = g / V$.

10.2.2. Модель ТМ1.2_МРВ

Эта модель описывает традиционный метод редукции неоднородного распределения ТД, которое приводится в форме ДГДО. Описание метода ее получения мы не нашли в литературе. Нам удалось следующим образом осуществить ее вывод.

Утверждение 10.2. Если предположения 10.1 и 10.2 верны, то из модели (10.3) можно выделить математическую модель (5.15) (или (5.16)).

Доказательство. Пусть неоднородное дозовое распределение описывается в виде множества ДГДО $= \{(D_1, g), \dots, (D_m, g)\}$, где m – число рассматриваемых элементарных объемов ткани, $V = mg$ – относительный объем всей ткани. Модель редукции неоднородного распределения дозы, представленного в форме ДГДО, можно получить из (10.3) следующим образом:

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\frac{V^b}{A_1} \right)^{A_2} \left(\frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right] = \exp \left\{ - \left[\frac{D_{\text{АД}}(D, V) \cdot V^b}{A_1} \right]^{A_2} \right\}, \end{aligned} \quad (10.4)$$

где A_2 – параметр модели МРВ. В (10.4) выделена Адекватная Доза, $D_{\text{АД}}(D, V)$, однородного облучения ткани, которая эквивалентна по ВОЛОр (или по ВЛОр) ее неоднородному облучению в форме ДГДО. Полученная традиционная модель ТМ1.2_МРВ, которая описывает АД, имеет следующий вид,

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[\left(\frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}. \quad (10.5)$$

В том случае, когда неоднородное распределение доз описывается в виде ДГДО с объемами $V_i \geq g$, $i = 1, \dots, K$, получаем:

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[\sum_{i=1}^K \left(\frac{V_i}{V} \right) D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}. \quad (10.6)$$

Таким образом, мы получили две математические модели, (10.5) и (10.6), предназначенные для свертки (редукции) ДГДО в АД однородного облучения ткани, эквивалентные ВОЛОр в ткани.

10.3. Новые математические модели НМп_МРВ для редукции неоднородных распределений ВОЛО и неоднородных распределений дозы в форме ДГДО в однородные распределения ВОЛОр и АД, полученные при помощи модели МРВ

Покажем, что предлагаемые новые математические модели НМп_МРВ, предназначенные для редукции неоднородных распределений ВОЛО и ТД в ткани, в форме модифицированного (расширенного ДГДО) в МДГДО, в адекватную по ВЛО дозу ее однородного облучения, можно получить непосредственно при помощи модели МРВ, не используя предположение 10.2 и вспомогательную функцию (10.2).

Рассмотрим расширенное множество МДГДО. В нее будут добавлены значения ВОЛО_{*i*}, *i* = 1, ..., *K*, рассчитанные при помощи модели МРВ в виде $Q_i(D_i, V_i)$, *i* = 1, ..., *K* для каждого элемента множества ДГДО. Теперь множество МДГДО будет описываться следующим образом:

$$\text{МДГДО} = \{(Q_1, D_1, V_1), \dots, (Q_K, D_K, V_K)\}. \quad (10.7)$$

Модель МРВ, предназначенную для расчета ВОЛО, представим следующим образом:

$$Q_i = \exp \left[- \left(\frac{D_i V_i^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{D_i(1)}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad i = 1, \dots, K, \quad (10.8)$$

где $D_i(1)$ – суммарная доза тотального облучения единичного объема ткани с $V = 1$; *b* – параметр модели МРВ. Соответственно Q_i будет ВОЛО_{*i*} при тотальном облучении ткани дозой $D_i(1)$.

10.3.1. Модель НМ2.1_МРВ

Редуцированное значение ВОЛОр, (при помощи модели НМ2.1_МРВ), можно рассчитать следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр(МДГДО)} &= \prod_{i=1}^K Q_i(D_i, V_i) = \prod_{i=1}^K \exp \left[- \left(\frac{D_i V_i^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \prod_{i=1}^K \exp \left[- \left(\frac{D_i(1)}{A_1} \right)^{A_2} \right]. \end{aligned} \quad (10.9)$$

Она равна произведению приведенных к единичному объему значений ВОЛО_{*i*}, *i* = 1, ..., *K*, и представляет собой формулу для расчета редуцированного значения ВОЛОр при тотальном облучении ткани, и зависит от параметров *b* и A_2 ,

которые входят в модель МРВ. Значение ВОЛОр, при объемах облученной ткани, отличных от тотальных, можно рассчитать при помощи модели МРВ, параметры которой мы считаем заданными. Они были определены при формировании МДГДО. В работе [12] мы показали, что редукцию ВОЛОр и расчет АД можно осуществить не только для тотального облучения органа или ткани, но и для любого заданного объема облучения.

10.3.2. Модель НМ2.2_МРВ

Эту модель редукции неоднородного распределения дозы можно выделить из модели (10.9), НМ1.1_МРВ, следующим образом:

$$\begin{aligned}
 \text{ВОЛОр(ДГДО}^*) &= \prod_{i=1}^K Q_i(D_i, V_i) = \prod_{i=1}^K \exp \left[- \left(\frac{D_i V_i^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\
 &= \exp \left[- \sum_{i=1}^K \left(\frac{D_i V_i^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{1}{A_1} \right)^{A_2} \sum_{i=1}^K (D_i V_i^b)^{A_2} \right] = \\
 &= \exp \left[- \left(\frac{\left(\sum_{i=1}^K (D_i V_i^b)^{A_2} \right)^{1/A_2}}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{\left(\sum_{i=1}^K D_i (1)^{A_2} \right)^{1/A_2}}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\
 &= \exp \left[- \left(\frac{\text{АД} \cdot 1^b}{A_1} \right)^{A_2} \right],
 \end{aligned} \tag{10.10}$$

Выделенная из (10.10) модель НМ2.2_МРВ для расчета АД имеет следующий вид:

$$\text{АД} = \left[\sum_{i=1}^K (D_i V_i^b)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[\sum_{i=1}^K D_i (1)^{A_2} \right]^{1/A_2}. \tag{10.11}$$

Она описывает редуцированное значение АД однородного тотального облучения ткани. Перейти к АД для объема облучения ткани, отличного от тотального объема, можно при помощи модели МРВ.

Таким образом, нами разработаны новые НМn_МРВ модели, (10.9) и (10.11), для расчета редуцированных значений ВОЛОр и АД, созданных на основе модели МРВ. Читатель может убедиться, что *пользоваться новыми НМn_МРВ моделями гораздо проще и удобнее по сравнению с моделями ТМn_МРВ. Но главное заключается в том, что новые модели являются более точными, чем модели ТМn_МРВ.*

В табл. 10.1 показано, что модель НМn_МРВ позволяет точнее описывать АД, чем модель ТМn_МРВ. Это демонстрируется на примерах расчета АД при «внутренней» неоднородности клинических дозовых распределений для кожи и го-

ловного мозга, путем сравнения АД и дозы тотального облучения органов и тканей (глава 6).

Таблица 10.1

**Результаты редуцирования неоднородных распределений ТД
при помощи моделей ТМn_МРВ и моделей НМn_МРВ
для кожи и головного мозга, приведенных
в работах Kehwar et al. [31] и Emami et al. [30] (табл. 3.4 и 4.4)**

Модель ТМn_МРВ				Модель НМn_МРВ			
<i>P</i>	<i>D_T</i>	АД ₁	ε ₁ %	<i>P</i>	<i>D_T</i>	АД ₂	ε ₂ %
Кожа (Kehwar et al.)							
0,05	53,12	58,02	8,45	0,05	53,12	57,69	7,91
0,50	70,21	75,00	6,39	0,50	70,21	74,59	5,87
0,046	53,55	57,78	7,32	0,098	53,95	57,45	6,79
0,523	69,74	75,26	7,33	0,750	69,74	74,83	6,80
Головной мозг (Emami et al.)							
0,05	45,00	55,31	18,64	0,05	45,00	49,26	8,64
0,50	60,00	69,89	14,15	0,50	60,00	62,79	4,44
0,043	45,64	54,64	16,47	0,098	45,64	48,89	6,64
0,556	56,06	70,68	20,68	0,749	59,06	63,24	6,61
Головной мозг (Kehwar et al.)							
0,05	47,25	54,52	13,33	0,05	47,25	53,10	11,02
0,50	68,68	75,75	9,33	0,50	68,68	73,90	7,06
0,044	48,04	54,03	11,09	0,098	48,04	50,66	8,77
0,534	67,81	75,27	9,91	0,750	67,81	74,34	8,85

Сравнительный анализ показывает, что модель НМn_МРВ в результате редуцирования неоднородных дозовых распределений (расчет АД) точнее воспроизводит заданные дозы тотального облучения кожи и головного мозга D_T , чем модель ТМn_МРВ.

10.4. Описание неоднородного распределения суммарных и разовых доз в органах и тканях в виде расширенной, модифицированной дифференциальной гистограммы доза–объем (МДГДО)

Пусть облучаемый объем ткани V разбит на m равных элементарных объемов g . Предположим, что в каждом элементарном объеме g распределения суммарной и разовой дозы однородны и принимают значения (D_t, d_t) , $t = 1, \dots, m$. Пусть значения суммарных доз в ткани лежат в замкнутом интервале $[D_{\min}, D_{\max}]$, а значения разовых доз – в замкнутом интервале $[d_{\min}, d_{\max}]$. Разобьем эти интервалы на k_1 и k_2 подинтервалов с шагом ΔD и Δd . Распределение суммарных и разовых доз, а также объемов облученной ткани можно описать в виде двумерной матрицы

размера $k_1 \times k_2$, каждому элементу которой $(i, j, i = 1, \dots, k_1; j = 1, \dots, k_2)$ будут соответствовать четыре параметра: $(\text{ВОЛО}_{ij}, V_{ij}, D_i, d_j)$, $i = 1, \dots, k_1; j = 1, \dots, k_2$. Объем V_{ij} представляет собой сумму элементарных объемов, состоящих из суммы элементарных объемов g для суммарных и разовых доз, которые попадают в соответствующие дозовые интервалы. МДГДО можно описать в виде множества:

$$\text{МДГДО} = G_{\text{МД}} = \{Q_{ij}, V_{ij}; D_i, i = 1, \dots, k_1; d_j, j = 1, \dots, k_2\}. \quad (10.12)$$

Процедура построения МДГДО осуществляется следующим образом. Вначале полагаем $V_{ij} = 0$, $i = 1, \dots, k_1; j = 1, \dots, k_2$. Для каждого индекса i , который пробегает значения $i = 1, \dots, k_1$, и индекса j , который пробегает значения $j = 1, \dots, k_2$, определяется суммарный объем облученной ткани V_{ij} , который будет храниться в элементе (i, j) матрицы МДГДО. Он рассчитывается следующим образом. Для изменяемых значений (i, j) задаются значения

$$\begin{aligned} D_i &= D_1 + (i-1)\Delta D, & D_{i+1} &= D_{\min} + i\Delta D, & i &= 1, \dots, k_1, \\ d_j &= d_1 + (j-1)\Delta d, & d_{j+1} &= d_1 + j\Delta d, & j &= 1, \dots, k_2. \end{aligned} \quad (10.13)$$

Если для элементарного объема ткани g_t , $t = 1, \dots, m$, в котором суммарная доза равна D_t и разовая равна d_t , выполняются ограничения

$$D_i \leq D_t < D_{i+1}, \quad i = 1, \dots, k_1 \quad \text{и} \quad d_j \leq d_t < d_{j+1}, \quad j = 1, \dots, k_2, \quad (10.14)$$

то
$$V_{ij} = V_{ij} + g. \quad (10.15)$$

В результате осуществления описанной процедуры в каждом элементе матрицы МДГДО будет содержаться объем $V_{ij} \geq 0$ ткани, который облучается суммарной дозой D_i с разовой дозой d_j . Затем при помощи СМЗ модели рассчитывается значение Q_{ij} . При помощи описанной процедуры реальное неоднородное дозовое распределение преобразуется в упорядоченное неоднородное дозовое распределение, которое описывается в виде МДГДО (10.14). В табл. 10.2 приводится схематичный вид множества МДГДО.

Таблица 10.2

Структура множества МДГДО

D_1, d_1, V_{11}, Q_{11}	...	$D_1, d_{k_2}, V_{1k_2}, Q_{1k_2}$
...
$D_{k_1}, d_1, V_{k_11}, Q_{k_11}$...	$D_{k_1}, d_{k_2}, V_{k_1k_2}, Q_{k_1k_2}$

Множество МДГДО можно описать следующим образом:

$$\text{МДГДО} = \left\{ (Q_{ij}, V_{ij}, D_i, i = 1, \dots, k_1) d_j, j = 1, \dots, k_2 \right\}. \quad (10.16)$$

Адекватную суммарную дозу (АД) и адекватную разовую дозу (АРД) однородного облучения ткани, которые приводят к такому же значению ВЛОр (или ВОЛОр), что и неоднородное распределение суммарной и разовой дозы, представленное в виде МДГДО, можно получить в результате редукции этого неоднородного дозового распределения. Модель для редукции МДГДО будет описана в разделе 10.6.

Редукцию МДГДО следует осуществлять при помощи СМЗ модели. Используя подготовленные значения Q_{ij} при помощи НМн_СМЗ модели, можно рассчитать ВОЛОр, но при этом редуцированные значения АД и АРД следует считать неопределенными. Задав значение АД, можно при помощи СМЗ модели (при фиксированном значении ВОЛОр) рассчитать значение АРД, или задав значение АРД, рассчитать значение АД.

10.5. Описание неоднородного распределения суммарных и разовых доз в виде модифицированной интегральной гистограммы доза-объем (МИГДО)

Множество МИГДО строится так же, как и множество МДГДО. Пусть объем облученной ткани разбит на m элементарных объемов так, как это было описано в разделе 10.5, т.е. значения суммарных доз в ткани лежат в замкнутом интервале $[D_{\min}, D_{\max}]$, а значения разовых доз – в замкнутом интервале $[d_{\min}, d_{\max}]$, и пусть эти интервалы разбиты на k_1 и k_2 подинтервалов с шагом ΔD и Δd . МИГДО будем описывать в виде множества

$$\text{МИГДО} = G_{\text{МИ}} = \{V_{ij}; D_i, i = 1, \dots, k_1; d_j, j = 1, \dots, k_2\}, \quad (10.17)$$

где V_{ij} – объем облученной ткани суммарной дозой D_i , $i = 1, \dots, k_1$ при разовой дозе d_j , $j = 1, \dots, k_2$. Будем полагать, что так же как и при построении МДГДО, множество МИГДО можно представить в виде двумерной матрицы, т.е. для каждого индекса i , который пробегает значения $i = 1, \dots, k_1$, и индекса j , который пробегает значения $j = 1, \dots, k_2$, определяются интервалы для суммарных и разовых доз:

$$\begin{aligned} D_i &= D_1 + (i-1)\Delta D, & D_{i+1} &= D_{\min} + i\Delta D, & i &= 1, \dots, k_1, \\ d_j &= d_1 + (j-1)\Delta d, & d_{j+1} &= d_1 + j\Delta d, & j &= 1, \dots, k_2. \end{aligned} \quad (10.18)$$

Суммирование элементарных объемов для совокупных значений i и j происходит по следующему правилу:

$$V_{ij} = V_{ij} + g, \quad \text{если } D_i \leq D_t \text{ и } d_j \leq d_t, \quad t = 1, \dots, m, \quad (10.19)$$

где $t = 1, \dots, m$ – номера элементарных объемов ткани, на которые разделен облучаемый объем V .

В результате этой процедуры каждый элемент матрицы будет содержать сумму элементарных объемов, полученных по правилам (10.18) и (10.19), и мы получаем МИГДО. Значения суммарной и разовой дозы легко восстанавливаются по индексам, задающим объем рассматриваемого элемента матрицы.

Адекватную дозу однородного облучения ткани, которое приводит к такому же значению ВЛО, что и неоднородное дозовое распределение в виде МИГДО, можно получить в результате редукции этого неоднородного дозового распределения. При этом, так же как и при редукции МДГДО, можно получить АД при фиксированном значении АРД или АРД при фиксированном значении АД. Читатель может легко убедиться, что множество МИГДО легко преобразовать в МДГДО и наоборот. Поэтому в дальнейшем, речь будет идти только о МДГДО.

10.6. Свойства неоднородных дозовых распределений в форме множеств МДГДО

Переход от ДГДО и ИГДО к МДГДО и МИГДО несомненно может стать важным шагом на пути совершенствования методов описания неоднородных распределений суммарных и разовых доз и редукции неоднородных дозовых распределений, так как повышается точность описания неоднородного дозового поля.

1. Заметим, что метод формирования ДГДО является менее точным, чем МДГДО, так как последний описывает неоднородные дозовые распределения с учетом разовой дозы. Заметим также, что множество МДГДО может быть расширено для того, чтобы детально описывать радиочувствительность различных участков, из которых состоит рассматриваемый орган или ткань. Это позволит более детально «собирать картину» лучевого повреждения элементарных объемов рассматриваемого органа или ткани.

2. В настоящее время 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 анализируя ДГДО, мы уже отмечали, что 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.*

3. Анализ показывает, что *актуальной проблемой современной клинической радиологии и радиобиологии является обоснование утверждения о том, что все*

неоднородные дозовые поля в одной и той же ткани, имеющие одинаковые ДГДО (или ИГДО), имеют равные (или близкие, допустимые) значения ВЛО, т.е. эквивалентны по ВЛО. Аналогично обстоит дело, если речь идет об опухолевой ткани.

4. Так же как ДГДО и ИГДО, МДГДО и МИГДО преобразуют и упорядочивают неоднородные дозовые распределения, но при этом реальные пространственные структуры дозового поля нивелируются.

5. При описании дозового распределения путем создания ДГДО и ИГДО, или МДГДО и МИГДО, исчезает, например, информация о распределении экстремумов дозового поля, хотя они могут играть важную роль при оценке дозовых распределений (особенно в брахитерапии).

6. Так же как ДГДО и ИГДО, МДГДО и МИГДО можно взаимно и однозначно преобразовать одну в другую.

7. Процедуры обработки реальных дозовых распределений и замена их на МДГДО или МИГДО необратимы. Невозможно, используя МДГДО или МИГДО, точно восстановить пространственную структуру реального дозового поля.

8. Мы уже отмечали (глава 5), что актуальной проблемой современной клинической радиологии, радиобиологии и радиационной биофизики является обоснование утверждения о том, что все неоднородные дозовые поля в одной и той же ткани, имеющие одинаковые ДГДО (или ИГДО) или одинаковые МДГДО (или МИГДО), имеют равные (или близкие) значения ВЛО с однородным распределением дозового поля, т.е. эквивалентны по ВЛО и близки к истинному клиническому значению ВЛО.

9. Мы полагаем, что, сходным образом обстоит дело и в том случае, если речь идет о неоднородном облучении опухолевой ткани, но очень интересно было бы узнать, как это будет выглядеть в действительности. В настоящее время ответа на этот вопрос еще нет.

10.7. Модифицированная математическая модель СМЗ для расчета значения ВОЛО

Для создания математической модели редукции неоднородных распределений ВОЛО, суммарных и разовых доз, подготовленных в форме МДГДО, преобразуем СМЗ модель, представим ее следующим образом:

$$Q(D, d, V) = \exp[-F(D, d, V)]. \quad (10.20)$$

Для этого запишем СМЗ модель в виде уравнения:

$$A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2} + \tau(V)A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} - D(V)[\tau(V) + d(V)] = 0. \quad (10.21)$$

В результате решения уравнения (10.21) получаем:

$$\begin{aligned}
 |\ln(Q)| = F(D, d, V) &= \\
 &= \left[\frac{-\tau(V)A_1 + \sqrt{\tau^2(V)A_1^2 + 4D(V)A_1^2[\tau(V) + d(V)]}}{2A_1^2} \right]^{A_2} = \\
 &= \left[\frac{-\tau(1) + \sqrt{\tau^2(1) + 4D(1)[\tau(1) + d(1)]}}{2A_1} V^{-b} \right]^{A_2} = F(D, d, 1) \times V^{-bA_2}.
 \end{aligned} \tag{10.22}$$

Откуда значение ВОЛО будет равно:

$$Q(D, d, V) = \exp[-F(D, d, V)] = \exp[-F(D, d, 1) \cdot V^{-bA_2}]. \tag{10.23}$$

Как это станет ясно в дальнейшем, описанное представление СМЗ модели в виде (10.23) будет полезным при построении модели для редукции (свертки) неоднородных дозовых распределений.

10.8. ТМп_СМЗ модели для расчета редуцированных значений ВОЛО_р, АД и АРД при помощи СМЗ модели

ТМп_СМЗ модель связана с СМЗ моделью, т.к. она позволяет рассчитывать ВОЛО как функцию от суммарной дозы, разовой дозы и объема облученной ткани. Мы уже отмечали, что для создания модели ТМп_СМЗ множество МДГДО должно быть расширено, в нее следует добавить разовую дозу. Для каждого элемента матрицы МДГДО, если оно не пусто, при помощи СМЗ модели необходимо рассчитать также значение ВОЛО. Множество МДГДО будет

$$\text{МДГДО} = \{(Q_{ij}, V_{ij}), D_i, i = 1, \dots, k_1; d_j, j = 1, \dots, k_2\} \tag{10.24}$$

и ВОЛО для фиксированных параметров (D_i, d_j, V_{ij}) следует описывать в виде

$$Q(D_i, d_j, V_{ij}) = \exp[-F(D_i, d_j, V_{ij})] = \exp[-F(D_i, d_j, 1) \cdot V_{ij}^{-bA_2}]. \tag{10.25}$$

Опишем модель редукции МДГДО по аналогии с моделью ТМп_МРВ. Будем считать, что выполняются следующие предположения:

Предположение 10.3. ВОЛО_{*ij*} в объеме V_{ij} ткани зависит от значения суммарной и разовой дозы (D_i, d_j) однородного облучения объема V_{ij} , от объема всей облученной ткани V и не зависит от распределения суммарных и разовых доз в других объемах ткани.

Предположение 10.4. ВОЛО для элемента МДГДО может быть представлено в виде модифицированной СМЗ модели

$$\begin{aligned}
Q(D_i, d_j, V, V_{ij}) &= \exp\left[-\left(\frac{V_{ij}}{V}\right)F(D_i, d_j, V)\right] = \\
&= \left[\exp\left[-F(D_i, d_j, V)\right]\right]^{V_{ij}/V} = Q(D_i, d_j, V)^{V_{ij}/V},
\end{aligned}
\tag{10.26}$$

где V – тотальный объем облученной ткани суммарной дозой D_i с разовой дозой d_j . Так же как и в случае неоднородного дозового распределения, описанного в форме ДГДО (глава 5), модель (10.26) обладает следующими свойствами:

Свойство 10.1. Если облучаемый объем V_{ij} увеличить до V , то (10.26) приводит к ВОЛО в облученном объеме V ткани, равному

$$Q(D_i, d_j, V) = \exp\left[-F(D_i, d_j, V)\right]. \tag{10.27}$$

Свойство 10.2. Если облучаемый объем V уменьшить до V_{ij} , то (10.26) приводит к значению ВОЛО в объеме ткани V_{ij}

$$Q(D_i, d_j, V_{ij}) = \exp\left[-F(D_i, d_j, V_{ij})\right]. \tag{10.28}$$

Математическая модель редукции МДГДО может быть построена, если выполняется следующее утверждение.

Утверждение 10.2. Если предположения 10.3 и 10.4 справедливы и неоднородное распределение дозы описывается в виде МДГДО, то редуцированное значение ВОЛО_р = Q (МДГДО) в ткани может быть рассчитана следующим образом:

$$\begin{aligned}
\text{ВОЛО}_р = Q(\text{МДГДО}) &= \prod_{i=1}^{k_1} \prod_{j=1}^{k_2} Q(D_i, d_j, V, V_{ij}) = \\
&= \prod_{i=1}^{k_1} \prod_{j=1}^{k_2} Q(D_i, d_j, V)^{V_{ij}/V} = \prod_{i=1}^{k_1} \prod_{j=1}^{k_2} \exp(-F(D_i, d_j, V))^{V_{ij}/V},
\end{aligned}
\tag{10.29}$$

где V – тотальный объем облученной ткани.

Доказательство. Доказательство тривиально и мы его не рассматриваем.

Нетрудно видеть, что при сделанных предположениях модель (10.26) представляет собой модель для расчета адекватного редуцированного значения ВОЛО_р при неоднородном распределении дозы. Оно зависит от суммарных и разовых доз и описывается следующим образом:

$$\begin{aligned}
\ln[Q(\text{МДГДО})] &= -\sum_{i=1}^{k_1} \sum_{j=1}^{k_2} \ln[Q(D_i, d_j, V, V_{ij})] = \\
&= \sum_{i=1}^{k_1} \sum_{j=1}^{k_2} F(D_i, d_j, V, V_{ij}) = \sum_{i=1}^{k_1} \sum_{j=1}^{k_2} \left(\frac{V_{ij}}{V}\right)F(D_i, d_j, V).
\end{aligned}
\tag{10.30}$$

Приведенные рассуждения и анализ показывает, что если мы вычислили ВОЛО_р = Q (МДГДО), тогда АД можно выделить в виде модели уже описанным

выше способом только в том случае, если вся информация в МДГДО приведена к одной и той же разовой дозе АД. Таким образом, АД будет функцией от ВОЛОр и заданного значения АД. Если вся информация в МДГДО приведена к одной и той же суммарной дозе АД, тогда из модели (10.28) можно выделить модель для расчета АД. При этом предполагается, что справедливо следующее предположение.

Предположение 10.5. Полученные в результате редукции МДГДО значения ВОЛОр, АД и АД, описываются при помощи СМЗ модели.

Появляется интересная возможность, задав АД и АД при известном объеме облучения ткани V , рассчитать ВОЛОр (или ВЛОр). Нетрудно видеть, что это уже путь к направленному формированию неоднородных дозовых полей в ЛТ, которые будут приводить к заданному значению ВОЛОр! Разумеется, все сделанные предположения и созданные на их основе модели нуждаются в логической, численной и клинической проверке.

Воспользуемся описанной ТМп_СМЗ моделью и при помощи формулы (10.29) найдем значение ВОЛОр в ткани. В силу предположения 10.5 оно должно быть функцией от АД и АД, и мы полагаем, что все три параметра (ВОЛОр, АД и АД) должны удовлетворительно описываться при помощи СМЗ модели, т.е.

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр}(\text{АД}, \text{АД}, V) &= \exp[-F(\text{АД}, \text{АД}, V)] = \\ &= \prod_{i=1}^{k_1} \prod_{j=1}^{k_2} Q(D_i, d_j, V)^{V_{ij}/V} = \exp(-W). \end{aligned} \quad (10.31)$$

Таким образом,

$$W = |\ln(\text{ВОЛОр})|, \quad (10.32)$$

$$\text{ВОЛО}(\text{АД}, \text{АД}, V) = \exp[-F(\text{АД}, \text{АД}, V)] = \exp[-W]. \quad (10.33)$$

Используя (10.25), получаем

$$F(\text{АД}, \text{АД}, V) = \left[\frac{-\tau(V) + \sqrt{\tau^2(V) + 4\text{АД}(V)[\tau(V) + \text{АД}(V)]}}{2A_1} \right]^{A_2} = W. \quad (10.34)$$

Из (10.34) следует, что для расчета АД при фиксированном значении АД и для расчета АД при фиксированном значении АД можно использовать следующие формулы:

$$\text{АД}(V) = \frac{A_1^2 W^{2/A_2} + A_1 W^{1/A_2} \tau(V)}{\tau(V) + \text{АД}(V)}, \quad (10.35)$$

$$\begin{aligned} \text{АД}(V) &= \frac{A_1^2 W^{2/A_2} + A_1 W^{1/A_2} \tau(V) - \tau(V) \text{АД}(V)}{\text{АД}(V)} = \\ &= \frac{A_1^2 W^{2/A_2} + A_1 W^{1/A_2} \tau(V)}{\text{АД}(V)} - \tau(V). \end{aligned} \quad (10.36)$$

Разумеется, для того чтобы рассчитать значение ВОЛОр, а также АД и АРД, необходимо знать значения параметров СМЗ модели для рассматриваемого органа или ткани ($b, \tau(1), A_1, A_2$).

Пример 10.1. Рассмотрим редукцию МДГДО при неоднородном тотальном облучении сердца. Относительный объем всего облученного сердца $V = 1$. Пусть неоднородность дозового поля формируется в результате однородного облучения трех непересекающихся объемов

$$V_1 = 0,2; V_2 = 0,35; V_3 = 0,45$$

разными суммарными дозами:

$$D_1 = 70 \text{ Гр}; D_2 = 60 \text{ Гр}; D_3 = 50 \text{ Гр}, \text{ где } V_1 + V_2 + V_3 = 1.$$

Пусть разовые дозы (d_1, d_2, d_3) при облучении каждого из трех объемов могут варьироваться.

Условия неоднородного облучения сердца и результаты расчетов редуцированных значений ВОЛО, АД и АРД приводятся в табл. 10.3. В первой строке указываются номера численных экспериментов от 1 до 7. Условия численного эксперимента и полученные результаты приводятся в каждом из семи столбцов. В первых шести экспериментах значения разовых доз были одинаковыми, но разными для каждого эксперимента. В седьмом столбце таблицы (в седьмом эксперименте) разовые дозы были взяты неравными.

Таблица 10.4

Сердце. Результаты редукции неоднородных дозовых распределений

№ экс.	1	2	3	4	5	6	7
D_1 , Гр	70	70	70	70	70	70	70
D_2 , Гр	60	60	60	60	60	60	60
D_3 , Гр	50	50	50	50	50	50	50
d_1 , Гр	1,5	2,0	2,1	2,2	2,3	3,0	1,5
d_2 , Гр	1,5	2,0	2,1	2,2	2,3	3,0	2,5
d_3 , Гр	1,5	2,0	2,1	2,2	2,3	3,0	3,0
V_1 отн.	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
V_2 отн.	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
V_3 отн.	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Q_1	0,648	0,474	0,437	0,400	0,362	0,137	0,648
Q_2	0,480	0,257	0,216	0,179	0,146	0,017	0,090
Q_3	0,686	0,483	0,438	0,393	0,348	0,096	0,096
ВОЛОр	0,598	0,386	0,342	0,300	0,259	0,056	0,138
АД	37,45	36,70	36,59	37,10	36,31	35,56	40,20
АРД	1,5	2,0	2,1	2,2	2,3	3,0	2,0

Анализ табл. 10.4 свидетельствует о том, что:

1) редуцированное значение ВОЛОр зависит от разовой дозы. Для фиксированных значений суммарных доз, равных 70, 60 и 50 Гр, когда разовая доза при-

нимает возрастающие значения 1,5; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 3,0 Гр, редуцированное значение ВОЛОр убывает и принимает значения: 0,598; 0,386; 0,342; 0,300; 0,259; 0,056;

2) когда разовые дозы принимают значения 1,5 и 2,0 Гр, значение ВОЛОр убывает с 0,598 до 0,386, т.е. убывает на 35,45%;

3) если разовая доза возрастает с 2 до 3 Гр, тогда значение ВОЛОр убывает с 0,386 до 0,056, т.е. на 85,44%;

4) анализ полученных результатов, приведенных в седьмом столбце, и их сравнение с результатами, полученными в шести других столбцах, свидетельствует о том, что значения разовых доз серьезно влияют на результаты расчетов. В частности, *ВОЛОр в сердце довольно серьезно зависит от разовых доз облучения.*

10.9. Новые НМп_СМЗ модели для расчета редуцированных значений ВОЛОр, АД и АРД

10.9.1. Модель НМЗ.1_СМЗ

В разделе (10.8) мы привели модифицированную СМЗ модель, которая необходима для создания НМЗ.1_СМЗ модели. Для этого мы разрешили уравнение

$$A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2} + \tau(V)A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} - D(V)[\tau(V) + d(V)] = 0 \quad (10.37)$$

относительно $|\ln(Q)|$ и получили следующее выражение

$$\begin{aligned} |\ln(Q)| &= F(D, d, V) = \\ &= \left[\frac{-\tau(V)A_1 + \sqrt{\tau^2(V)A_1^2 + 4D(V)A_1^2[\tau(V) + d(V)]}}{2A_1^2} \right]^{A_2} = \\ &= \left[\frac{-\tau(1) + \sqrt{\tau^2(1) + 4D(1)[\tau(1) + d(1)]}}{2A_1} V^{-b} \right]^{A_2} = F(D, d, 1) \times V^{-bA_2}. \end{aligned} \quad (10.38)$$

Из (10.37) получаем значение ВОЛО, приведенное к единичному объему,

$$Q(D, d, 1) = \exp\left[(-F(D, d, V) \cdot V^{bA_2})\right]. \quad (10.39)$$

Редуцированное значение ВОЛОр можно рассчитать при помощи следующей НМ1.1_СМЗ модели

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр} &= Q(\text{МДГДО}) = \prod_{i=1}^{k_1} \prod_{j=1}^{k_2} Q(D_i, d_j, V, V_{ij}) = \\ &= \prod_{i=1}^{k_1} \prod_{j=1}^{k_2} \exp\left[(-F(D_i, d_j, V) \cdot V_{ij}^{bA_2})\right] = \exp(-W), \end{aligned} \quad (10.40)$$

где V – тотальный объем облученной ткани.

10.9.2. Модель НМ3.2_СМ3.

Мы уже отмечали, что при известном значении ВОЛОр для расчета АД или АРД необходимо воспользоваться СМ3 моделью. Задав АРД, можно рассчитать АД, или задав АД, рассчитать АРД.

$$\text{АД}(V) = \frac{A_1^2 W^{2/A_2} + A_1 W^{1/A_2} \tau(V)}{\tau(V) + \text{АРД}(V)}; \quad (10.41)$$

$$\text{АРД}(V) = \frac{A_1^2 W^{2/A_2} + A_1 W^{1/A_2} \tau(V) - \tau(V) \text{АД}(V)}{\text{АД}(V)}. \quad (10.42)$$

Имеем

$$\text{ВОЛОр} = \exp(-W). \quad (10.43)$$

Заметим, что связь между рассчитанными значениями АД и АРД носит нелинейный характер, так как ВОЛО, АД и АРД должны удовлетворять уравнениям (10.40) и (10.41). Для фиксированного значения ВОЛОр и, следовательно, W получаем формулы для вычисления АД(V) и АРД(V). Положим:

$$\omega = A_1^2 W^{2/A_2} + A_1 W^{1/A_2} \tau(V). \quad (10.44)$$

Тогда

$$\text{АД}(V) = \frac{\omega}{\tau(V) + \text{АРД}(V)}, \quad \text{АРД}(V) = \frac{\omega - \tau(V) \text{АД}(V)}{\text{АД}(V)}. \quad (10.45)$$

Таким образом, для неоднородного распределения суммарной и разовой дозы, описываемой в форме МДГДО, основываясь на модифицированной СМ3 модели для расчета ВОЛОр в зависимости от суммарной и разовой дозы, мы построили модель редукции неоднородного дозового распределения, эквивалентного по ВОЛОр (ВЛОр) исходному неоднородному распределению суммарной и разовой дозы. При этом было установлено, что АД и АРД требуют доопределения. Если известно ВОЛОр, тогда задав суммарное значение АД, мы можем рассчитать АРД или задав АРД, можем рассчитать АД (объем облученной ткани фиксирован). Эта особенность расширяет возможности построения эффективного плана ЛТ, так как позволяет учитывать особенности лучевого воздействия неоднородных суммарных и разовых доз на опухолевые и здоровые ткани организма.

Так, в зависимости от величины $\tau(V)$ для опухоли и ложа опухоли можно выбрать стандартный, ГипоФ или ГиперФ неоднородный по суммарной и разовой дозе метод ЛТ и т.д. (см. [10–12]). Но это направление следует рассматривать как перспективу развития ЛТ опухолевых заболеваний неоднородными дозовыми распределениями, которые могут оказаться более эффективными, чем ЛТ однородными дозовыми распределениями. Для его реализации необходимо исследовать зако-

номерности неоднородного лучевого воздействия на здоровые органы и ткани организма, а также на различные опухолевые локализации.

Накопленный опыт редукции неоднородных дозовых распределений позволяет следующим образом построить алгоритм свертки (редукции) неоднородных распределений суммарных и разовых доз и объемов облученной ткани, которые описываются в виде МДГДО. Напомним, что мы предполагаем, что каждый элемент МДГДО может быть описан при помощи одной и той же СМЗ модели с фиксированными значениями параметров модели. Мы считаем, что эти параметры нам известны. Алгоритм редукции неоднородного дозового распределения состоит из следующих последовательных шагов.

Шаг 1. Для каждого элемента матрицы МДГДО, если он не пуст, рассчитаем величину

$$\text{ВОЛО}_{ij} = Q(D_i, d_j, V_{ij}) = Q_{ij}, \quad i = 1, \dots, k_1; \quad j = 1, \dots, k_2. \quad (10.46)$$

Шаг 2. Задаем значение разовой дозы АРД и объем облучения VV , к которому мы хотим привести неоднородное распределение доз.

Шаг 3. Пересчитываем значение суммарной дозы D_i^* для каждого ненулевого элемента матрицы МДГДО таким образом, чтобы

$$D_i^*(Q_{ij}, \text{АРД}, VV) = \frac{\tau(1)A_1 |\ln(Q_{ij})|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_{ij})|^{2/A_2}}{\tau(1) + \text{АРД}(1)} VV^{-b},$$

$$i = 1, \dots, k_1; \quad j = 1, \dots, k_2. \quad (10.47)$$

Шаг 4. Находим редуцированное значение ВОЛО_р по формуле

$$\text{ВОЛО}_p = \prod_{i=1}^{k_1} \prod_{j=1}^{k_2} Q(D_i^*, \text{АРД}, VV) =$$

$$= \prod_{i=1}^{k_1} \prod_{j=1}^{k_2} \exp \left[\frac{-\tau(VV) + \sqrt{\tau^2(VV) + 4D_i^*(VV)[\tau(VV) + \text{АРД}(VV)]}}{2A_1} \right]^{A_2}. \quad (10.48)$$

Шаг 5. Теперь уже при помощи СМЗ модели можно рассчитать любой редуцированный параметр СМЗ модели: ВОЛО_р, АД, АРД или VV .

ГЛАВА 11.
О ФОРМИРОВАНИИ НЕОДНОРОДНЫХ
ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ В СИСТЕМЕ
«ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ» ПРИ ПОМОЩИ
АНАЛОГА РЕШЕТЧАТОЙ ДИАФРАГМЫ (РД)
(теоретические аспекты проблемы)

*11.1. Введение. Лучевая терапия злокачественных опухолей
неоднородными дозовыми распределениями, образованными решет-
чатymi диафрагмами (ретроспектива)*

Идея целенаправленного использования неоднородного облучения злокачественных новообразований возникла давно (Kohler (1909) [85, 86]). Затем она была забыта. Интерес к ней возобновился лишь спустя 24 года. В 1933 г. защитные свойства решетчатых диафрагм вновь были описаны Liberson [87]. С этого времени в различных странах мира предпринимались попытки изучения радиобиологического эффекта неоднородного облучения здоровых и опухолевых тканей (Системы «опухоль + ложе опухоли»).

Технически неоднородность дозовых распределений достигалась посредством облучения через «решетчатые диафрагмы» (РД). Цель применения РД заключалась в том, чтобы разбить широкий пучок излучения на совокупность узких пучков, для которых толерантные дозы в органах и тканях будут намного выше, чем для широкого пучка. Кроме того, предполагалось, что узкие пучки излучения, взаимодействуя с пересекаемыми тканями организма, могут расширяться за счет бокового рассеяния излучения и суммируясь в зоне очага опухолевого заболевания (мишени), будут воссоздавать однородное (или близкое к нему) терапевтическое дозовое поле [85, 86].

В 1970–1985 гг. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН широко применялись РД для лучевого лечения пациентов с местно распространённым, неоперабельным мелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ). РД использовалось на первом этапе ЛТ. На втором этапе происходило дооблучение опухоли открытыми полями в режиме расщеплённого курса. В ряде исследований, проведенных под руководством Б.М. Алиева [85, 86], было показано, что в условиях неоднородного распределения дозы толерантность здоровых тканей повышается в 3–5 раз по сравнению с дистанционной гамматерапией открытыми полями, что позволяет подвести к опухоли

суммарные дозы от 70–80 до 140–160 Гр в точке дозирования (в точке, расположенной на оси под центральным отверстием РД).

С 1986 г. плановое применение РД в РОНЦ было прекращено в связи с техническим износом РД и в связи с внедрением новых методик лучевой терапии, созданных на основе высокоэнергетических линейных ускорителей. Необходимо отметить, что на современном этапе развития радиационной техники существует возможность использовать ранее разработанный принцип формирования неоднородного дозового поля, применяя многолепестковый коллиматор линейного ускорителя для воспроизведения «открытых и закрытых участков» поля облучения через РД или применяя метод модуляции интенсивности пучка излучения. Можно предполагать, что использование неоднородных дозовых полей для образования в очаге опухолевого заболевания необходимого терапевтического дозового поля (в том числе и при НМРЛ), может стать актуальным решением многих трудных проблем современной лучевой терапии злокачественных опухолей.

Мы полагаем, что одна из главных причин охлаждения интереса к применению РД в ЛТ опухолевых заболеваний заключалась в том, что совершенно неразработанными оказались радиобиологические основы для выбора эффективных характеристик РД, основанных на оценке неоднородных распределений дозы в здоровых и в опухолевых тканях, в отсутствие теоретически обоснованных методов их редукции для использования в ЛТ. Мы полагаем, что количественный анализ методов облучения через РД мог быть успешно решен только с применением математических моделей, описывающих редукцию неоднородных дозовых распределений в эквивалентные по ВЛО (или ВЛИ) однородные дозовые распределения [11, 12]. Только на их основе мог быть осуществлен целенаправленный выбор параметров РД, которые могли обеспечить заданные ограничения на распределения доз в нормальных и опухолевых тканях. Некоторый подход к созданию метода формирования и применения РД был заложен в работах [85–94].

В монографии «Лучевая терапия запущенных форм злокачественных новообразований» Б.М. Алиевым была изложена суть проблемы для достижения эффективности ЛТ при лечении запущенных форм опухолей с применением РД. Он писал: «Подведение эффективных очаговых доз излучения к опухолям небольшого размера при их равномерном облучении не встречает особых затруднений. С увеличением размеров новообразования при резко нарушенном кровообращении возрастает число резистентных к лучевому воздействию клеток в состоянии аноксии и гипоксии. Одновременно с этим значительно снижается толерантность пограничных с опухолью нормальных тканей, что не позволяет подвести к опухоли необходимую дозу, достаточную для получения терапевтического эффекта.

Два фактора, необходимость использования высоких доз излучения и опасность лучевых повреждений нормальных тканей у больных с распространенными формами опухолей, ограничивают возможности использования традиционных методик лучевой терапии. В подобных клинических ситуациях весьма перспективно использование методики целенаправленного неравномерного облучения, осуществляемого через решетчатые диафрагмы с одного статического поля.

При этом варианте ЛТ часть опухоли, расположенная под отверстиями решетки, получает большую дозу излучения, чем участки, расположенные под перекидинами решетки. В результате подобного перераспределения поглощенных доз удается эффективно защитить значительный объем пограничных нормальных тканей, подвести к опухоли довольно высокие очаговые дозы излучения и получить выраженный терапевтический эффект у практически инкурабельных больных» (Б.М. Алиев [85, 86]).

Сотрудница РОНЦ им. Н.Н. Блохина Т.В. Юрьева, много лет проработавшая совместно с Б.М. Алиевым, говоря о полученных клинических результатах облучения через РД, отмечает, что положительные результаты лучевого лечения были получены при неоднородном облучении забрюшинных новообразований (М.Б. Пиртузилов (1979) [91]), при раке пищевода (Н.Т. Харитонова (1980) [92]), при местно-распространённых саркомах мягких тканей в плане комбинированного лечения (Т.В. Юрьева (1982) [93]). В руководстве «Клиническая радиология» (1985, [94]) И.А. Переслегин, основываясь на результатах, полученных Т.В. Юрьевой (1982), отмечал возможность успешного комбинированного лечения сарком мягких тканей с применением неоднородного облучения: пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения с использованием дистанционной гамма – терапии через РД составила 50%. Т.В. Юрьева подчеркнула, что метод «неоднородного облучения» с применением РД представлял не только предмет дискуссии в научных кругах, но был одобрен и по результатам исследования эффективности лечения в группе онкологических больных с распространённым (и часто осложнённым возможностью распада опухоли или кровотечением) опухолевым процессом, в частности пищевода, забрюшинных опухолей и т.д.

Рассматриваемые в настоящей работе различные аспекты планирования ЛТ неоднородными дозовыми распределениями Системы «опухоль + ложе опухоли» следует рассматривать как некоторое введение в проблему целенаправленного формирования неоднородных терапевтических дозовых полей. Для того чтобы серьезно приступить к исследованию этой проблемы, необходимо выделить актуальные опухолевые заболевания, которые нуждаются в поиске эффективных методов ЛТ, собрать необходимый клинический материал, обработать его, разработать ма-

тематические модели для реализации новых методов ЛТ в клинике. Необходимо подчеркнуть, что для успешного решения задач формирования неоднородных терапевтических дозовых полей необходимо тесное взаимодействие радиологов, радиобиологов, медицинских физиков и математиков.

11.2. Описание неоднородного дозового распределения на коже в форме ДГДО

Построим ДГДО, которое описывает неоднородное распределение дозы на коже (рис. 11.1). Оно зависит от структуры дозового поля, от распределения доз. В отличие от решетчатых диафрагм (РД), которые использовал Алиев, мы можем для численных экспериментов использовать различную структуру РД, в которой размеры открытых и «прикрытых» элементарных «участков (квадратиков)» и их число можно варьировать. (Квадратики, в которых значения дозы отличается от дозы в открытых квадратах, будем называть «прикрытыми» квадратами).

Ясно, что имея возможность управлять «прикрытостью» квадратиков мы получаем возможность строить фигурные РД (ФРД), которые можно строить с учетом структуры и клинического состояния опухоли! Речь даже может идти о формировании оптимальной структуры ФРД!

Пусть неоднородное дозовое поле на коже имеет вид квадрата $10 \times 10 \text{ см}^2$, разделенного на равные квадратики площадью 1 см^2 , и состоящее из открытых квадратиков, которые однородно облучаются дозой D_0 , и «прикрытых» квадратиков, которые однородно облучаются дозой D_{Π} . Пусть открытые и прикрытые квадратики размещены в «шахматном» порядке, как это показано на рис. 11.1.

D_0	D_{Π}								
D_{Π}	D_0								
D_0	D_{Π}								
D_{Π}	D_0								
D_0	D_{Π}								
D_{Π}	D_0								
D_0	D_{Π}								
D_{Π}	D_0								
D_0	D_{Π}								
D_{Π}	D_0								

Рис. 11.1. Гипотетическая решетчатая диафрагма для моделирования неоднородного облучения кожи (площадь кожи $10 \times 10 \text{ см}^2$), площадь квадратика 1 см^2

Если относительную площадь облученной кожи принять равной $S = 1$, тогда относительная площадь квадратика будет равной $s = 0,01$.

Опишем неоднородное распределение доз на коже в виде ДГДО. В рассматриваемом случае ДГДО будет содержать всего два члена. Первый член будет описывать дозовые поля, образованные открытыми квадратиками, второй член – «прикрытыми» квадратиками. Первый член связан с 50 открытыми квадратиками, которые облучаются дозой D_0 с заданной разовой дозой $d_0 = 2$ Гр. Второй член связан с 50 «прикрытыми» квадратиками, которые облучаются дозой D_{II} с заданной разовой дозой d_{II} . В рассматриваемом случае, (для простоты), будем считать ее также равной 2 Гр. Пусть $S = 1$ – относительная тотальная площадь облучаемой кожи, а относительная площадь элементарного квадратика будет равна $s = 0,01$. Тогда полное число квадратиков в поле будет $N = S/s = 100$. Из них число квадратиков, облучаемых дозой D_0 , будет $n_0 = 0,5 \cdot N = 0,5 \cdot S / s = 50$. Такое же количество квадратиков, $n_{II} = 0,5 \cdot N = 0,5 \cdot S / s = 50$, будет облучаться дозой D_{II} . Неоднородность дозового поля можно описать в виде ДГДО

$$\text{ДГДО} = \{(D_0, n_0 s), (D_{II}, n_{II} s)\}. \quad (11.1)$$

Для редукции неоднородного распределения дозы на коже воспользуемся моделями ТМп_МРВ (см. главу 5 и главу 10). Рассчитаем редуцированное значение ВОЛОр при помощи модели ТМ1.1_МРВ. Она имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр} &= Q(D, S) = \prod_{T=1}^{n_0} Q(D_0, S)^s \cdot \prod_{T=1}^{n_{II}} Q(D_{II}, S)^s = \\ &= Q(D_0, S)^{n_0 s} \cdot Q(D_{II}, S)^{n_{II} s} = Q(D_0, S)^{0,5 \times S} \cdot Q(D_{II}, S)^{0,5 \times S} = \\ &= [Q(D_0, S) \cdot Q(D_{II}, S)]^{0,5 \times S}, \end{aligned} \quad (11.2)$$

так как для «шахматной» структуры дозового поля число квадратиков будет $n_0 = n_{II} = 0,5 \cdot N = 50$. Кроме того,

$$n_0 \cdot s = n_{II} \cdot s = 0,5 \cdot N \cdot s = 0,5 \cdot S = \text{const}. \quad (11.3)$$

Отсюда следует, что при использовании модели ТМ1.1_МРВ редуцированное значение ВОЛОр не зависит от размеров квадратиков и числа квадратиков, на которое разбивается площадь облучаемой кожи, при условии, что строго выполняется равенство $N \cdot s = S = 1$, где s (малое) – площадь элементарного квадратика!

Мы уже отмечали, что создание ДГДО нивелирует реальную структуру неоднородного дозового поля. В рассматриваемом случае это означает, что открытые и прикрытые квадратiki дозового поля могут быть распределены на коже произвольным способом, но им будет соответствовать одно и то же редуцированное значение ВОЛОр.

Интуитивно понятно, что в общем случае равномерное размещение открытых и закрытых квадратиков выглядит более разумным (эффективным), если не преследуется какая-то особая цель. К сожалению, ДГДО не учитывает способ размещения открытых и закрытых квадратиков на коже!

Очевидно, что дальнейшее совершенствование методов редукции неоднородных дозовых распределений должно быть связано с учетом структуры реального дозового поля. В противном случае необходимо доказать (клинически или экспериментально), что размещение открытых и закрытых квадратиков на коже (и в других органах и тканях) не влияет на редуцированное значение ВОЛОр и редуцированное значение АД.

К сожалению, в настоящее время мы вынуждены предполагать, что размещение открытых и закрытых квадратиков дозового поля не влияет на результат редукции неоднородного облучения органов или тканей. Но в действительности, конечно, это не так.

Следует ожидать, что ДГДО будет тем точнее описывать неоднородное распределение дозы, чем меньше перепад доз. В рассматриваемом случае – чем меньше разница между D_0 и D_{II} .

Необходимо отметить, что, в настоящее время, в центре внимания лучевых терапевтов находится редукция неоднородных распределений дозы и расчет АД, но редуцированное значение ВЛОр (ВОЛОр) является такой же важной характеристикой неоднородного распределения дозы, как и АД. Более того, когда речь идет о расчете Адекватной Дозы (АД), которая по некоторому значению ВЛО должна быть эквивалентна исходному неоднородному дозовому полю, то речь как раз идет о редуцированном значении ВЛОр (или ВОЛОр), которое получается в результате редукции значений ВЛО (или ВОЛО), образованных в элементарных объемах органов и тканей при их неоднородном облучении!

В отличие от АД, ВЛОр (ВОЛОр) является прямой интегральной прогностической оценкой облученной ткани. Она необходима для того, чтобы при выборе плана облучения лучевой терапевт мог бы правильно соразмерять «тяжесть» онкозаболевания (ВЛИр) с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях пациента ВЛОр.

11.3. Редукция неоднородного распределения дозы на коже, образованного РД («шахматная» неоднородность распределения доз в элементарных квадратах)

Рассчитаем редуцированное значение ВОЛОр на коже, при ее облучении через гипотетическую решетчатую диафрагму (рис. 11.1). Наша цель заключается в генерировании и в анализе неоднородных дозовых распределений, которые образуются на коже при ее облучении через гипотетическую РД. На коже она образует одинаковые по площади открытые и «прикрытые» участки дозового поля (квадратики), расположенные в «шахматном» порядке (рис. 11.1).

Для расчета ВОЛОр (ВЛОр) на коже в зависимости от условий ее облучения воспользуемся СМЗ моделью, или моделью МРВ, с фиксированной разовой дозой облучения. Для настройки моделей используем клинические данные, приведенные в работе Kehwar et al. Они приводятся в табл. (11.1) вместе с рассчитанными параметрами СМЗ модели, полученными в результате решения соответствующей экстремальной задачи.

Таблица 11.1

Кожа. Параметры СМЗ модели для описании ВЛО на коже. Разовая доза – 2 Гр

D , Гр	D_T , Гр	ε , %	S	P	P_T	ε , %	b	$\tau(1)$, Гр	A_1 , Гр	A_2
60,84	60,35	-0,81	$\frac{1}{3}$	0,05	0,054	8,12	0,085	3,39	18,13	18,02
55,97	55,97	0,01	$\frac{2}{3}$	0,05	0,049	-0,07				
53,12	53,55	0,80	1,0	0,05	0,046	-7,42				
77,92	78,61	0,89	$\frac{1}{3}$	0,50	0,470	-5,93				
73,06	72,91	-0,20	$\frac{2}{3}$	0,50	0,597	1,37				
70,21	69,75	-0,66	1,0	0,50	0,522	4,50				

Критерий оптимальности – ТД. ε , % – отклонение восстановленных клинических значений параметров от их теоретических (модельных) значений. Лучевые осложнения некрозы и изъязвления кожи.

Анализ табл. 11.1 свидетельствует о том, что СМЗ модель удовлетворительно описывает клинические данные, представленные Kehwar et al. Максимальное отклонение теоретических значений ТД от их клинических значений не превышает 0,9%! Хуже описываются значения ВЛО на коже. Правда, они при настройке СМЗ модели не считались критериальными, (не входили в целевую функцию экстремальной задачи). Для ВЛО максимальное отклонение составило 8,29%.

На рис. 11.2 приводится график зависимость ВЛО на коже площадью 100 см² (относительная площадь поля $S = 1$) в зависимости от суммарной дозы однородного фракционированного облучения с разовой дозой 2 Гр.

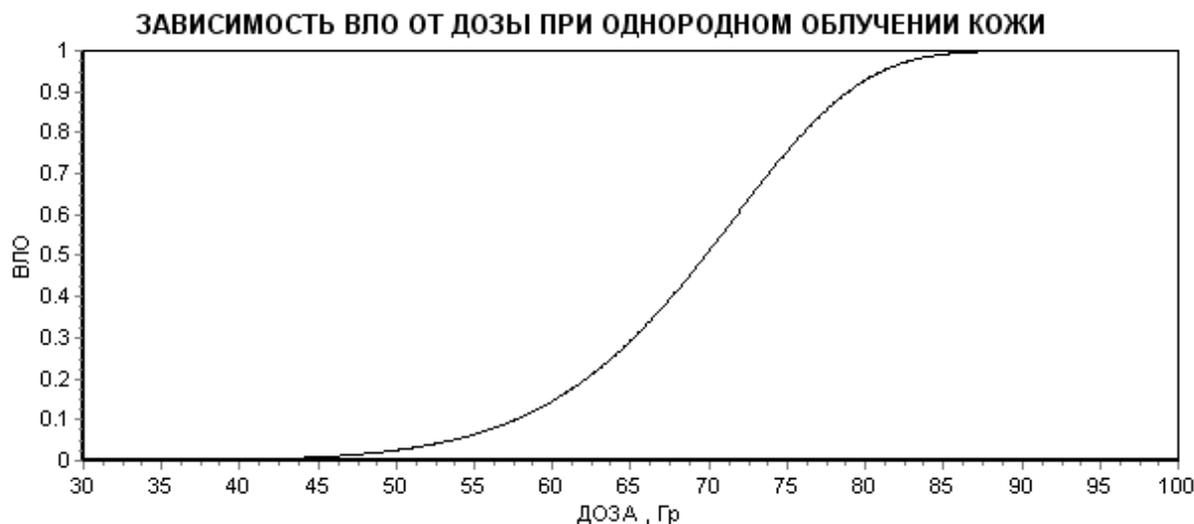


Рис. 11.2. Кожа. Зависимость ВЛО на коже от дозы при ее однородном фракционированном облучении, рассчитанная при помощи СМЗ модели

Условия облучения кожи и параметры настройки СМЗ модели приводятся в табл. 11.1.

Рассмотрим облучение кожи через РД. Будем считать, что доза в открытом квадратике D_0 принимает ряд фиксированных значений. Доза на закрытых участках кожи D_{Π} изменяется от 0 до 110 Гр, $0 \leq D_{\Pi} \leq 110$ Гр. Открытых квадратиков – 50, закрытых квадратиков также – 50. Относительная суммарная площадь открытых квадратиков, так же как и закрытых, равна 0,5.

Пусть ВОЛОр на коже определяется в результате редукции неоднородного дозового распределения при помощи модели ТМ1.1_СМЗ, которая в рассматриваемом случае принимает следующий вид (см. (11.2)):

$$Q(D_0, D_{\Pi}) = \prod_{i=1}^{50} Q(D_0, 1)^{0,01} \times \prod_{i=1}^{50} Q(D_{\Pi}, 1)^{0,01} = Q(D_0, 1)^{0,5} \times Q(D_{\Pi}, 1)^{0,5}. \quad (11.4)$$

Рассмотрим, как изменяются графики зависимости ВЛО и ВОЛОр на коже от D_{Π} , $0 \leq D_{\Pi} \leq 110$ Гр. На рис. 11.3–11.8 приводится графическая зависимость ВЛО от дозы D_{Π} при однородном облучении кожи (график 1), и зависимость редуцированной ВОЛОр от D_{Π} при фиксированных значениях D_0 , полученной при облучении кожи через РД (график 2). Доза в открытом квадратике D_0 принимает ряд фиксированных значений, от 40 до 90 Гр с шагом 10 Гр.

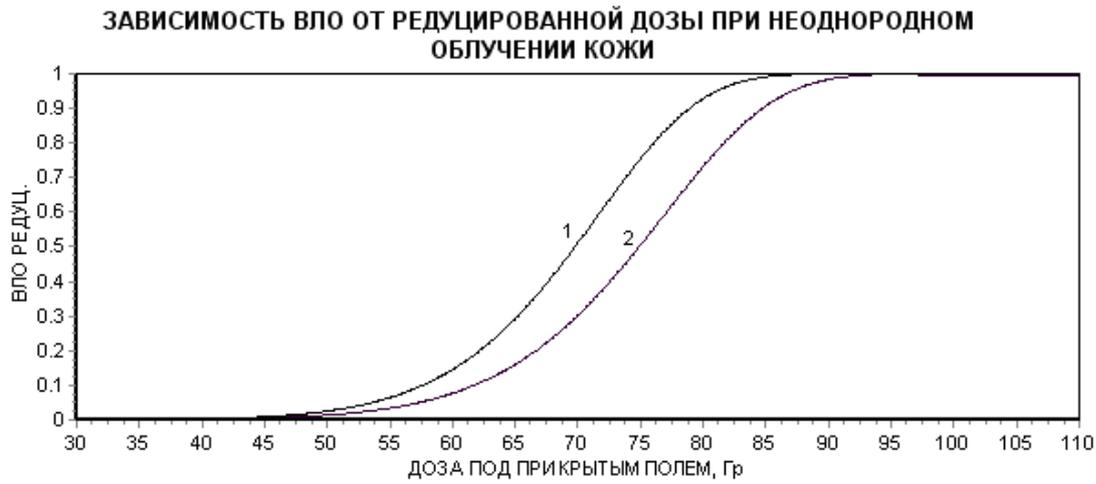


Рис. 11.3. Кожа. Графики зависимости ВЛО и ВЛО_р от D_{II} . $D_0 = 40$ Гр

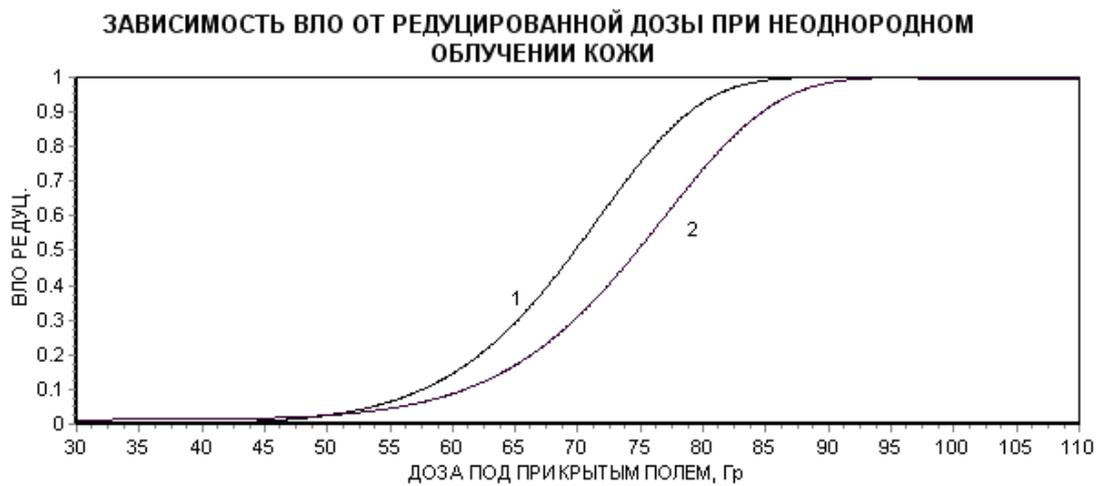


Рис. 11.4. Кожа. Графики зависимости ВЛО и ВЛО_р от D_{II} . $D_0 = 50$ Гр

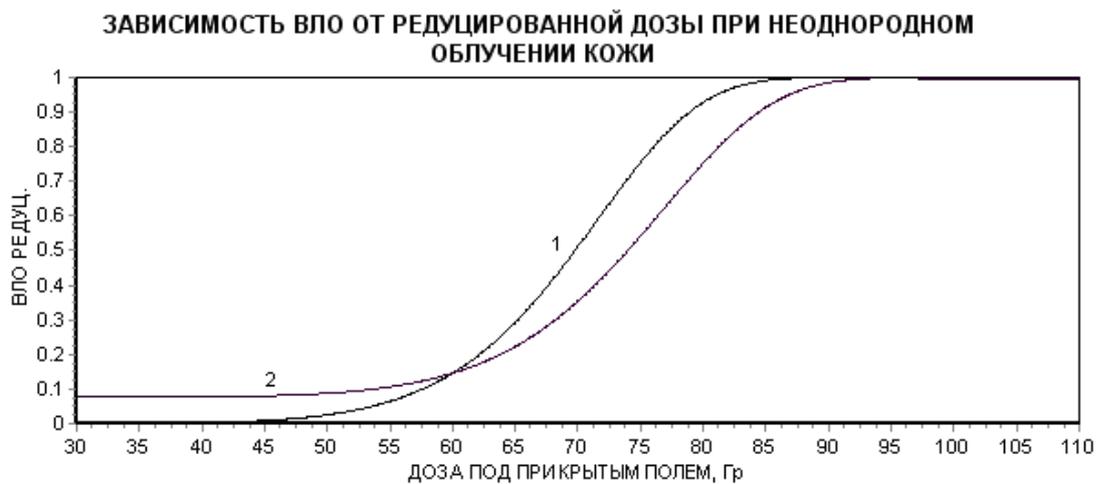


Рис. 11.5. Кожа. Графики зависимости ВЛО и ВЛО_р от D_{II} . $D_0 = 60$ Гр

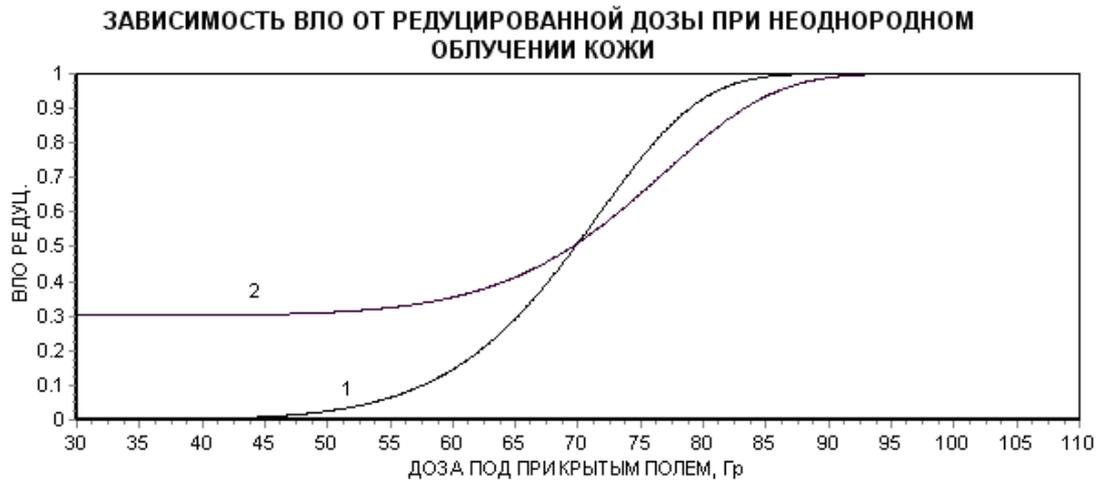


Рис. 11.6. Кожа. Графики зависимости ВЛО и ВЛО_р от D_{II} . $D_0=70$ Гр

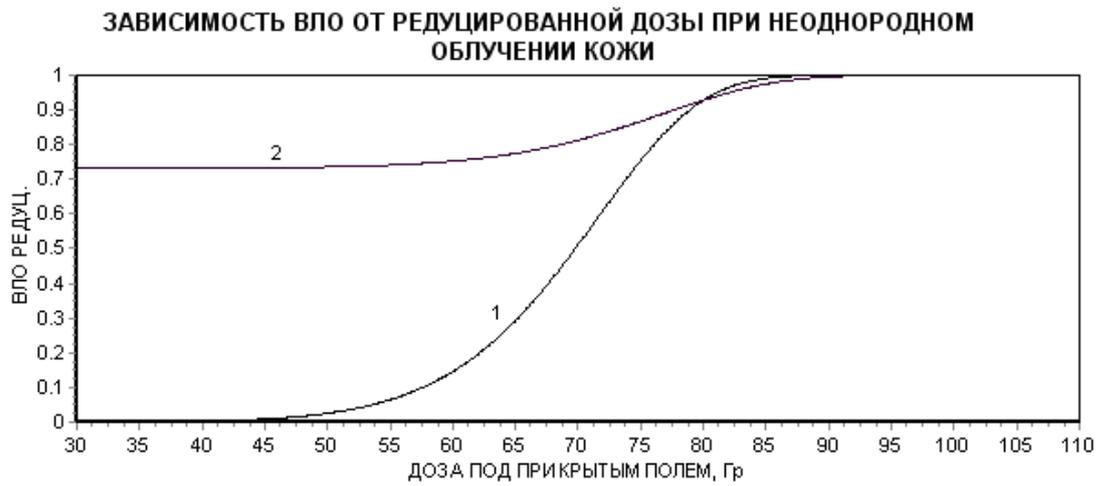


Рис.11.7. Кожа. Графики зависимости ВЛО и ВЛО_р от D_{II} . $D_0=80$ Гр

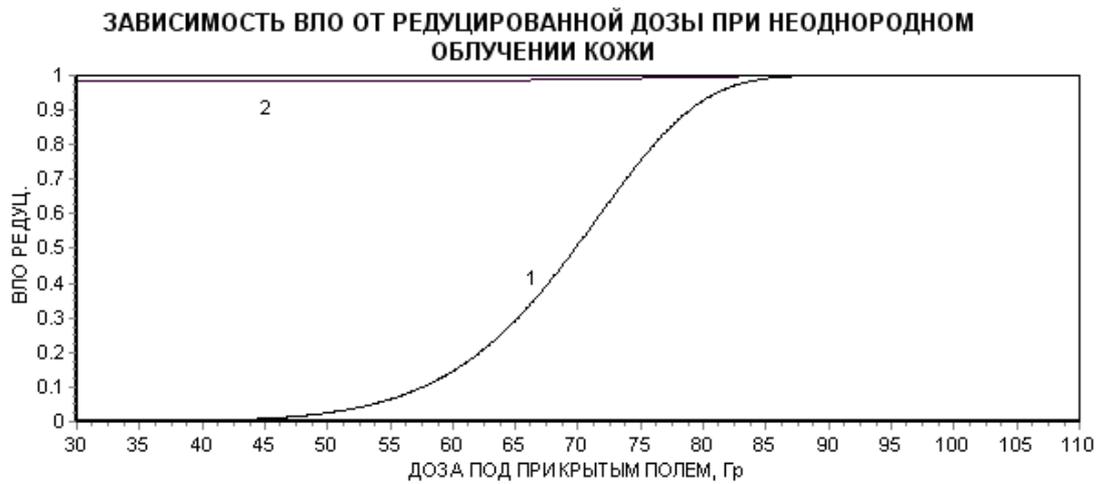


Рис. 11.8. Кожа. Графики зависимости ВЛО и ВЛО_р от D_{II} . $D_0=90$ Гр

На приведенных рисунках хорошо видно, как изменяется ВЛО при тотальном облучении кожи и как изменяется редуцированное значение ВЛОр в зависимости от дозы D_{Π} в прикрытых квадратах и в зависимости от фиксированных доз D_0 в открытых квадратах.

Для того чтобы численно доказать справедливость (11.4), которое означает, что результат редукции неоднородного распределения доз на коже не зависит от шага разбиения площади кожи на элементарные квадратики, мы последовательно изменяли площадь квадратика и число квадратиков: первый вариант РД – (0,0001, 10000), второй вариант РД – (0,000625, 1600), третий вариант РД – (0,025, 400), четвертый вариант РД – (0,01, 100), пятый вариант РД – (0,05, 20), шестой вариант РД – (0.1,10). В полном соответствии с моделью (11.1) все шесть использованных РД для любой из перечисленных структур приводят к одной и той же зависимости ВЛОр от дозы D_{Π} . Доза в открытом квадратике изменялась от 40 до 90 Гр с шагом 10 Гр.

В том случае, когда доза в открытом квадратике D_0 равна D_{Π} , графики 1 и 2 пересекаются в точке с ординатой $ВЛО(D_0) = ВЛОр(D_0)$. Доза в открытом квадратике D_0 приводит к тому, что график редуцированного значения ВОЛОр может начинаться не с нуля, а с значения $ВОЛОр = 1 - ВЛОр$, полученного по формуле

$$Q(D_0, D_{\Pi}) = \prod_{i=1}^{50} Q(D_0, 1)^{0,01} \cdot \prod_{i=1}^{50} Q(D_{\Pi}, 1)^{0,01} = Q(D_0, 1)^{0,5}, \quad (11.5)$$

поскольку $D_{\Pi} = 0$.

11.4. Кожа. Зависимость ВЛО от дозы однородного и однократного облучения D_{Π} и зависимость редуцированного значения ВЛОр от D_{Π}

СМЗ модель позволяет легко переходить от описания ВЛО при фракционированном облучении ткани к ее однократному облучению. Для этого достаточно положить $d = D$. На рис. 11.9 приводится график зависимости ВЛО на коже от однократной дозы облучения. Относительная площадь облученной кожи равна 1.



Рис. 11.9. Кожа. График зависимости ВЛО от дозы однократного облучения открытым полем, рассчитанная при помощи СМЗ модели

Анализ рис. 11.9 свидетельствует о достаточно резком возрастании ВЛО на коже с ростом однократной дозы облучения. Толерантная доза на коже, которая приводит к ВЛО = 5% будет порядка 17–18 Гр.

На рис. 11.10–11.15 приводятся графики зависимости ВЛО от дозы на коже при ее однократном и однородном облучении (график 1) и ВЛО_р при ее неоднородном однократном облучении (график 2) в зависимости от D_{II} . Значение дозы в открытых квадратах фиксированы и последовательно принимали значения от $D_0 = 16$ Гр до $D_0 = 21$ Гр с шагом 1 Гр.

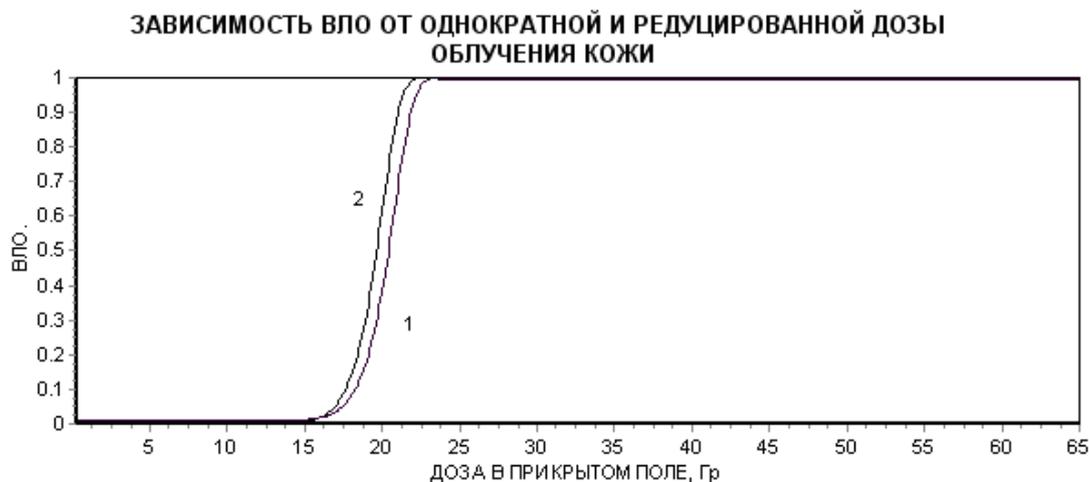


Рис. 11.10. Кожа. $D_0 = 16$ Гр

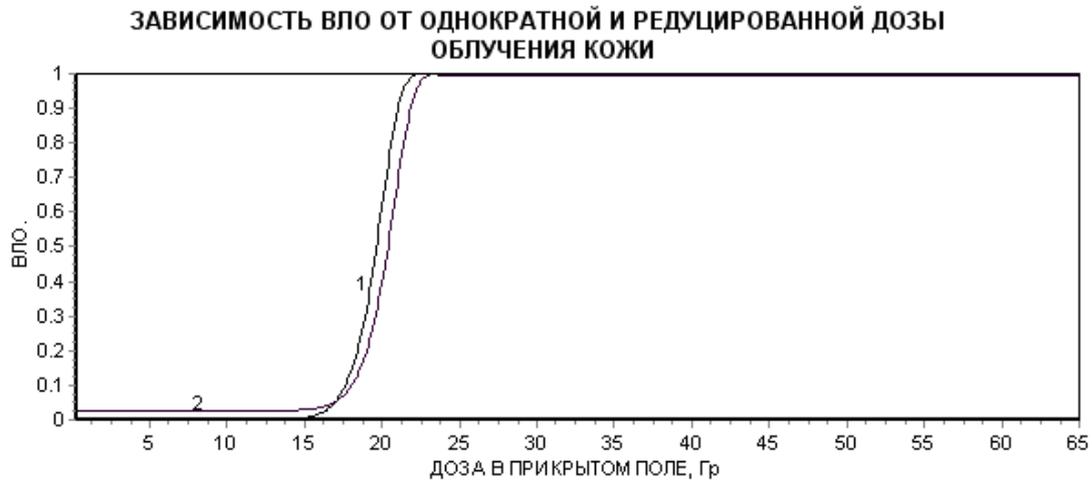


Рис. 11.11. Кожа. $D_0=17$ Гр

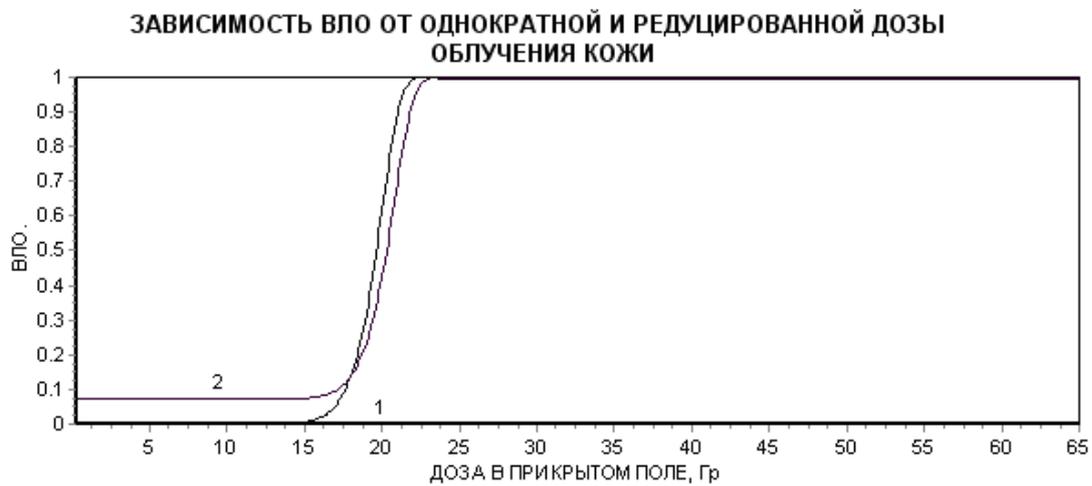


Рис. 11.12. Кожа. $D_0=18$ Гр

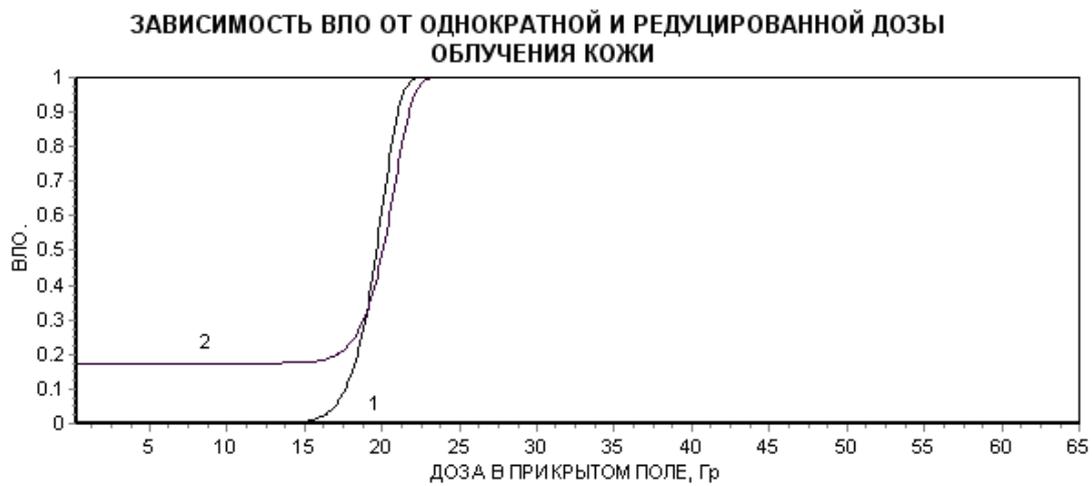


Рис.11.13. Кожа. $D_0=19$ Гр

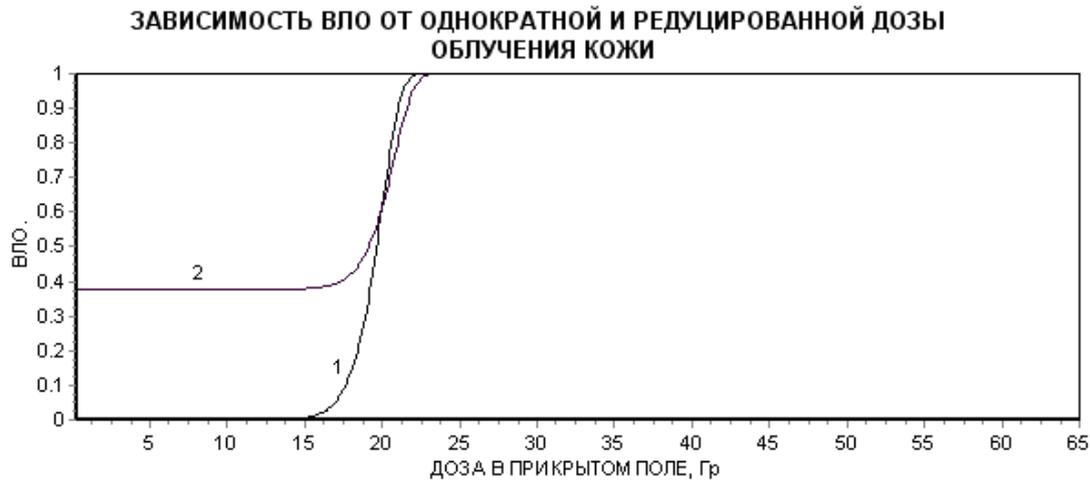


Рис. 11.14. Кожа. $D_0=20$ Гр

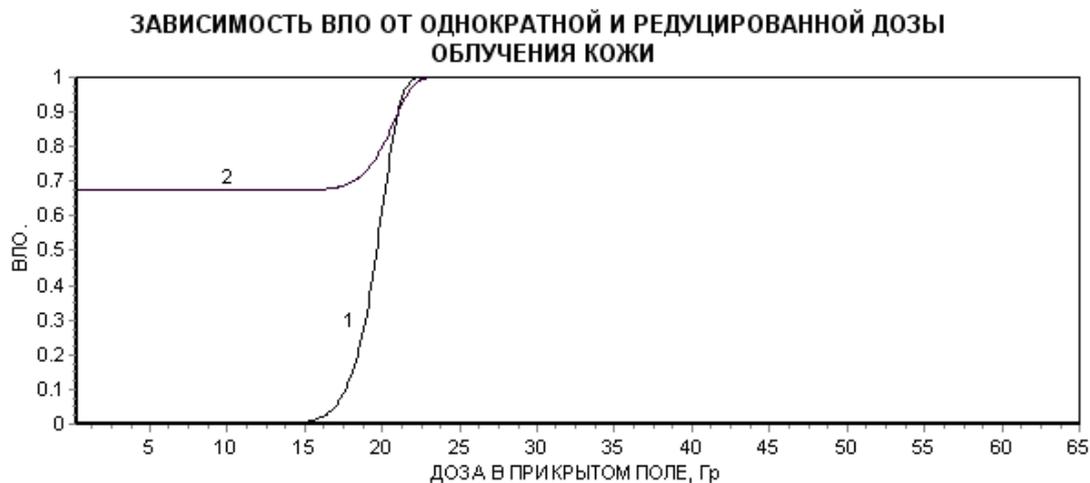


Рис. 11.15. Кожа. $D_0=21$ Гр

Таким образом, если при облучении через решетчатую диафрагму в опухоли образуется приемлемое терапевтическое дозовое поле, достаточное для ликвидации опухоли, а в ложе опухоли оно меньше или равно толерантной дозе, задаваемой лучевым терапевтом, тогда выгодно использовать облучение через решетчатую диафрагму, так как она снижает лучевую нагрузку на ложе опухоли.

Разумеется, вопрос о том, какие неоднородные «шахматные» дозовые поля являются эффективными для опухоли и для ложа опухоли, требует своего разрешения. При планировании неоднородного облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» необходимо учитывать интегральную реакцию нормальной и опухолевой ткани на облучение в зависимости от дозы. Это серьезная исследовательская работа для лучевых терапевтов, радиобиологов, радиологов, медицинских физиков и математиков.

11.5. Эпидермоидный рак кожи (ЭРК). МРВ модель для описания ВЛИ ЭРК при его однократном и однородном облучении в зависимости от дозы и от площади ЭРК

Покажем, что ВЛИ ЭРК можно рассчитывать при помощи модели МРВ. Параметры модели МРВ определим на основе клинических данных по однократному облучению ЭРК, которые были приведены в работах В.В. Холина и З.В. Фроловой, а также Von Essen (табл. 11.2).

Таблица 11.2

ВЛИ ЭРК при его однократном и однородном облучении, приведенные в работах В.В. Холина, З.В. Фроловой [80] и Von Essen [80]

$D, \text{Гр}$	$S, \text{см}^2$	$P, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}, \%$	Авторы	b	A_1	A_2
19,7	—	85,0	—	Холин В.В., Фролова З.В.	-0,076	9,63	0
24,0	—	85,0–90,0	—	Холин В.В., Фролова З.В.			
30,6	—	>90,0	—	Холин В.В., Фролова З.В.			
24,3	1,0	99,0	0,92	Von Essen			
34,5	100,0	99,0	0,99	Von Essen			

S – площадь опухоли, (b, A_1) – параметры модели МРВ.

МРВ модель для расчета ВЛИ ЭРК площади $S \text{ см}^2$ при его однократных и однородных облучениях дозой D будет иметь следующий вид (результат обработки клинических данных В.В. Холина, З.В. Фроловой и Von Essen [80])

$$P(D, S) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{DS^{-0,076}}{9,63} \right) \right], \quad (11.6)$$

где $P(D, S)$ – ВЛИ ЭРК; $b = -0,076$, $A_1 = 9,63$, $A_2 = 1$ – параметры модели МРВ. В формуле (11.6) размеры опухоли (мишени) описываются в см^2 . Из (11.6) следует, что если для (D_1, S_1) ВЛИ = P , то доза D_2 для площади опухоли $S_2 \neq S_1$, которая приводит к тому же самому значению ВЛИ = P , можно определить при помощи хорошо известной формулы

$$\frac{D_2}{D_1} = \left(\frac{S_2}{S_1} \right)^{0,076}. \quad (11.7)$$

Поскольку в клинических данных Von Essen оба плана облучения приводят к одному и тому же значению ВЛИ = 99%, можно определить значение параметра b из условия:

$$\frac{24,3}{34,5} = \left(\frac{1}{100} \right)^b, \quad (11.8)$$

Из (11.8) находим, что $b = -0,076$. Теоретические значения ВЛИ, рассчитанные при помощи модели МРВ (11.6), хорошо описывают клинические данные Von Essen. Они приводятся в табл. 11.2.

Легко показать, что если считать максимальную тотальную площадь облучения ЭРК равной 100 см^2 (как это приводится у Von Essen), относительная, по отношению к площади ЭРК $= 100 \text{ см}^2$, площадь S может быть следующим образом описана в модели МРВ (11.6):

$$P(D, S) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{D \cdot (100 \cdot S)^{-0,076}}{9,63} \right) \right], \quad (11.9)$$

где S – относительная площадь облученной ЭРК.

Холин и Фролова, к сожалению, не приводят площади ЭРК. Но анализируя всю информацию (включая данные, представленные Von Essen), становится видно, что эти данные не противоречивы.

Анализ модели 11.6 свидетельствует о том, что:

1) параметр модели МРВ b близок к нулю, что говорит о слабой зависимости ВЛИ ЭРК от размеров опухоли;

2) параметр модели МРВ $A_2 = 1$. В соответствии с предложенным нами показателем меры связанности клеток в тканевую систему (см. главу 5), мы имеем $\Psi = b \cdot A_2 = b < 1$, что может свидетельствовать о слабой связи, или отсутствии тканевой связи между клетками ЭРК, и что ЭРК можно рассматривать как множество слабосвязанных (изолированных) клоногенных клеток.

Строго говоря, выбор в качестве примера Системы «опухоль + ложе опухоли» ЭРК и кожи для иллюстрации неоднородного облучения через РД следует признать не очень удачным. Но мы выбрали их потому что они относительно просты в реализации и, кроме того, наша основная цель в работе заключалась в том, чтобы продемонстрировать разработанные методы и модели, которые могут быть использованы для редукции неоднородных дозовых распределений при расчете ВОЛОр и АД в более сложных случаях, когда опухоль и ложе опухоли имеют объемные размеры. Тогда разработанные методы и полученные результаты могут быть использованы для проведения серьезной исследовательской работы, посвященной оценке эффективности лечения опухолевых заболеваний направленным формированием неоднородных терапевтических дозовых распределений. Заметим, что такое исследование будет полезным не только для совершенствования методов ЛТ. Оно будет полезным во всех областях деятельности людей, которым приходится иметь дело с радиацией, с оценкой риска переоблучения персонала в аварийных ситуациях и т.д.

Следует отметить, что в настоящее время складывается такое ощущение, что радиологи, радиобиологи и медицинские физики как-то обходят стороной вопросы использования ВОЛО (ВЛО) в планировании ЛТ. Их понять можно. Обработка клинической информации (достаточно скудной) не позволяет уверенно связать значения ВОЛО (ВЛО) с планами ЛТ так, как это удалось сделать с толерантными дозами (ТД) для здоровых органов и тканей организма, и для установления канцерцидных (опухолевых) доз, необходимых для разрушения опухолевого процесса.

11.6. Зависимость ВЛИ ЭРК от дозы однородного и однократного облучения и зависимость ВЛИ_р от неоднородного однократного облучения ЭРК через РД

На рис. 11.16 приводится график зависимости ВЛИ ЭРК от дозы при ее однородном и однократном облучении, построенный при помощи модели (11.6). Относительная площадь ЭРК равна 1 (100 см²). Клинические данные, на основе которых были определены параметры модели МРВ, приводятся в табл. 11.2.



Рис. 11.16. ЭРК. Зависимость ВЛИ от дозы однородного и однократного облучения, рассчитанная при помощи модели МРВ (11.6)

На рис. 11.17–11.22 приводятся зависимости ВЛИ ЭРК от однократной дозы его однородного облучения, (график 1), и ВЛИ_р ЭРК от редуцированной однократной дозы неоднородного облучения при фиксированной дозе D_0 в открытых квадратах (график 2). Значение D_0 изменяется от 5 до 30 Гр с шагом 5 Гр. Относительная площадь ЭРК равна 1.

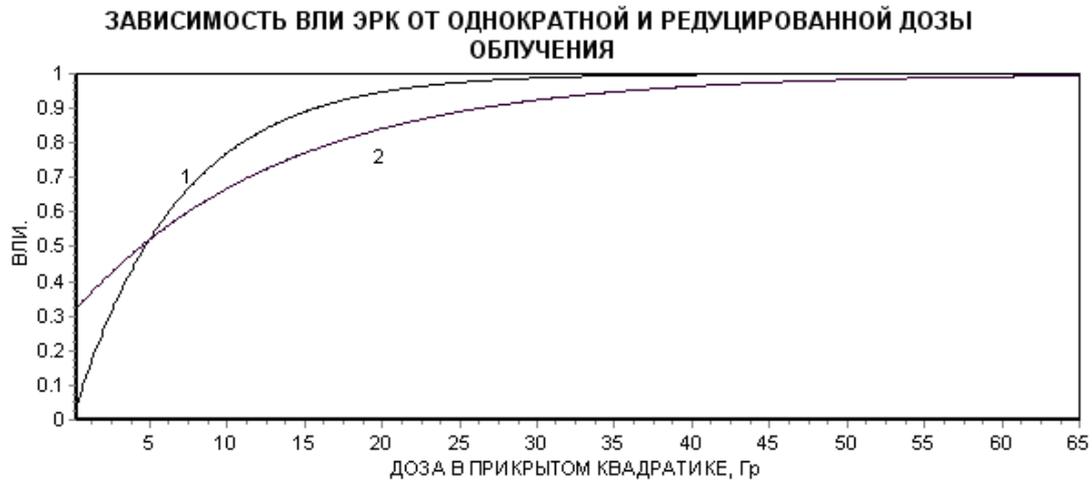


Рис. 11.17. ЭРК. $D_0 = 5$ Gr



Рис. 11.18. ЭРК. $D_0 = 10$ Gr



Рис. 11.19. ЭРК. $D_0 = 15$ Gr

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

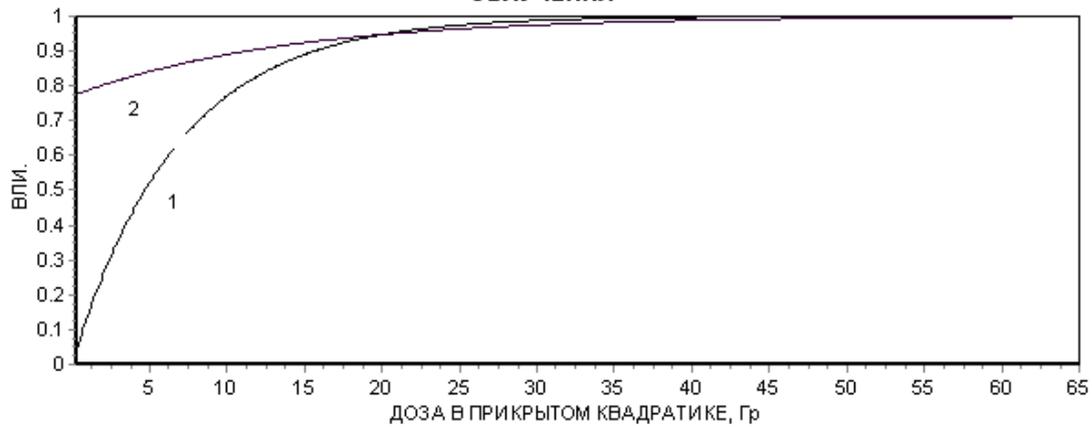


Рис. 11.20. ЭРК. $D_0=20$ Гр

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

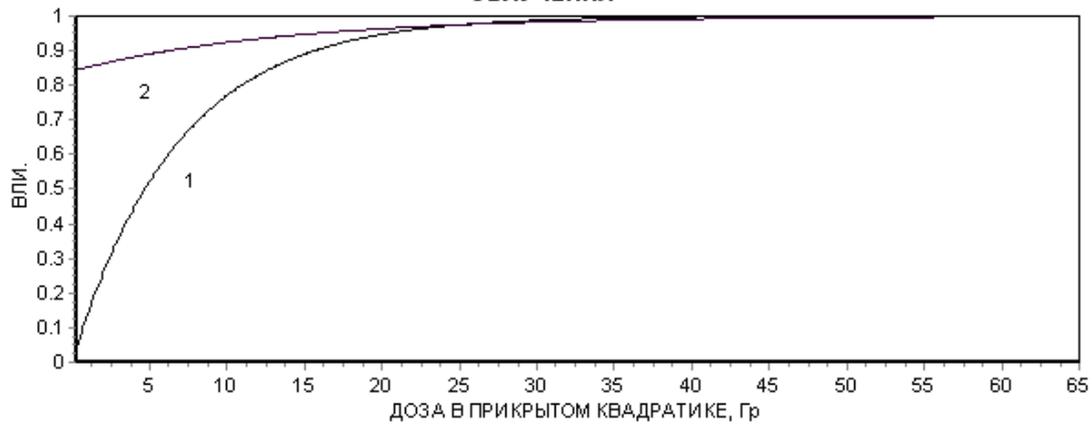


Рис. 11.21. ЭРК. $D_0=25$ Гр

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

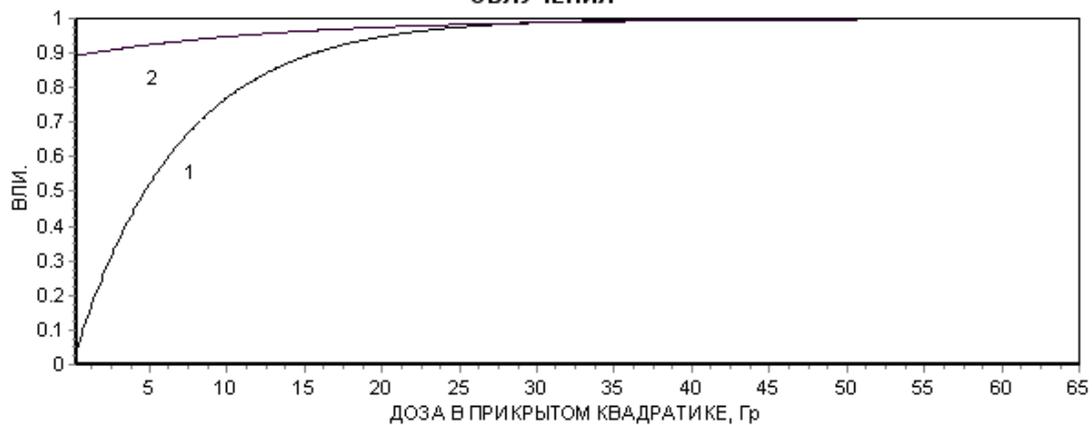


Рис. 11.22. ЭРК. $D_0=30$ Гр

На приведенных рисунках видно, как изменяется ВЛИр по сравнению с ВЛИ в зависимости от редуцированной дозы неоднородного облучения D_{Π} при фиксированных значениях D_0 . Она определяется в основном тем, что параметр модели МПВ $A_2=1$.

11.7. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» при неоднородном распределении дозы. Графики зависимости ВЛИр и ВЛОр от дозы в прикрытом квадратике D_{Π} . Относительная площадь облучения мишени – 1 (100 см²)

Для иллюстрации метода определения эффективного неоднородного облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» мы выбрали Систему «ЭРК + кожа». Она достаточно проста, так как рассматривается не объемная, а плоская мишень, для которой нет необходимости рассчитывать объемные дозовые распределения вдоль узких пучков излучения, на которые разбивает РД широкий пучок излучения. К сожалению, поскольку параметр A_2 для ЭРК равен 1, ВЛИр не будет зависеть от редуцированной дозы. От нее будет зависеть только ВЛОр на коже. Тем не менее этот случай ЛТ ЭРК может оказаться актуальным.

Рассмотрим различные методы облучения Системы «ЭРК + кожа», однократные и фракционированные методы облучения, открытыми однородными дозовыми полями и неоднородными распределениями дозы, образованными облучением через РД. Рассмотрим также различные площади мишени, чтобы увидеть как изменяются редуцированные значения ВЛОр и ВЛИр.

На рис. 11.23–11.28 приводятся графики зависимости редуцированных значений ВЛОр (график 1) и ВЛИр (график 2) от дозы в прикрытом квадратике D_{Π} . Доза в открытом квадратике фиксирована и равна D_0 . Поскольку в настоящей работе речь в основном идет об иллюстрации методов облучения через РД, будем использовать различные относительные площади S мишени и различные схемы редукции неоднородных дозовых распределений.

В настоящем разделе размер мишени, которая состоит из кожи и ЭРК, выбран достаточно большим, $S = 1$, что соответствует площади 100 см².

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

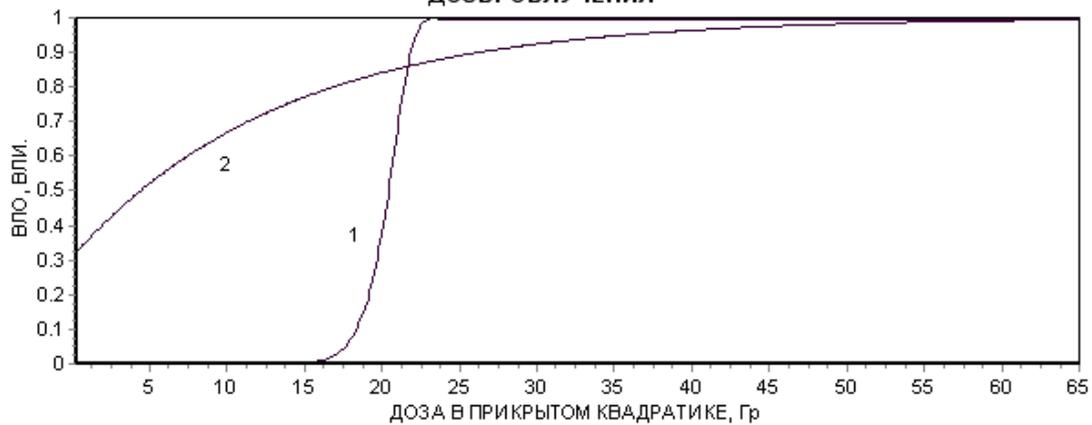


Рис. 11.23. Зависимость ВЛО_р и ВЛИ_р от дозы D_{II} . $D_0=5$ Гр

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

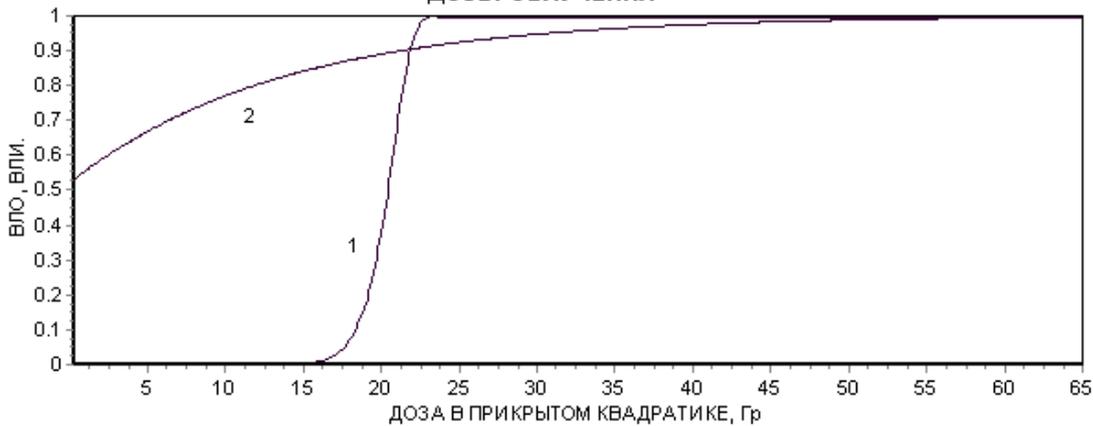


Рис. 11.24. Зависимость ВЛО_р и ВЛИ_р от дозы D_{II} . $D_0=10$ Гр

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

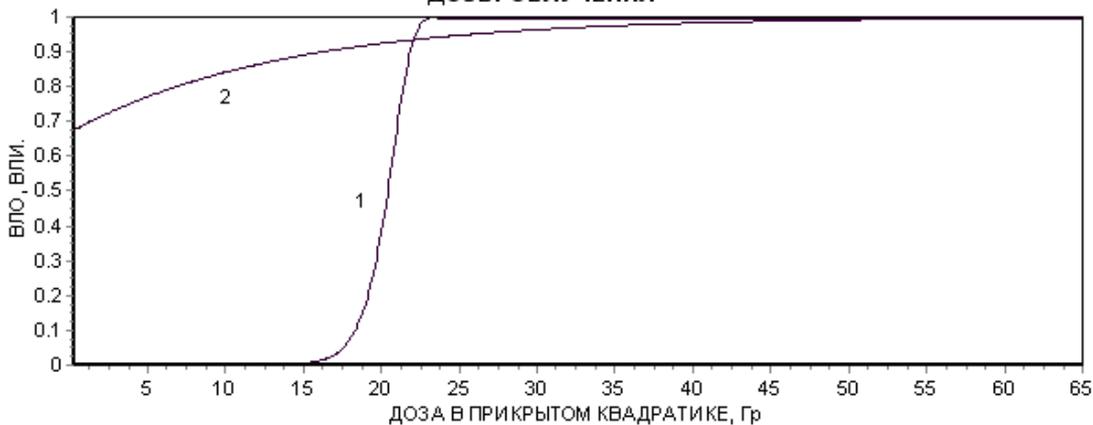


Рис. 11.25. Зависимость ВЛО_р и ВЛИ_р от дозы D_{II} . $D_0=15$ Гр

Из рис. 11.23–11.25 видно, что при толерантной дозе на коже, которая приводит к $ВЛО \approx 0,05$ значение ВЛИ достигает терапевтических значений и слабо растет с ростом D_{II} . При этом D_0 возрастает от 5 до 15 Гр.

При $D_0=20$ Гр, ВЛОр на коже становится намного больше толерантной дозы. При D_{II} , которое изменяется от 0 до 15 Гр, ВЛОр принимает значение 0,38 и слабо возрастает до дозы 17–18 Гр и затем резко возрастает.



Рис. 11.26. Зависимость ВЛОр и ВЛИр от дозы D_{II} . $D_0=20$ Гр



Рис. 11.27. Зависимость ВЛОр и ВЛИр от дозы D_{II} . $D_0=21$ Гр



Рис. 11.28. Зависимость ВЛОр и ВЛИр от дозы D_{Π} . $D_0 = 22$ Гр

11.8. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. Графики зависимости ВЛОр и ВЛИр от дозы в прикрытом квадратице. Относительная площадь мишени – 0,5

Уменьшим относительную площадь Системы «ЭРК+кожа» (мишени) до 0,5 и рассмотрим однократное облучение Системы.

На рис. 11.29–11.33 приводятся графики зависимости редуцированных значений ВЛОр (график 1) и ВЛИр (график 2) от дозы в прикрытом квадратице D_{Π} . Доза в открытом квадратице фиксирована и равна D_0 . Относительная площадь мишени уменьшена до $S = 0,5$ (50 см^2).



Рис. 11.29. Зависимость ВЛИр и ВЛОр от дозы в прикрытом квадратице – D_{Π} . $D_0 = 5$ Гр. Относительная площадь облучения – 0,5



Рис. 11.30. Зависимость ВЛИр и ВЛОр от дозы в прикрытом квадратике D_{Π} .

$D_0=10$ Gr. Площадь облучения 0,5



Рис. 11.31. Зависимость ВЛИр и ВЛОр от дозы в прикрытом квадратике D_{Π} .

$D_0=15$ Gr. Площадь облучения 0,5



**Рис. 11.32. Зависимость ВЛИр и ВЛОр от дозы в прикрытом квадратике— D_{II} .
 $D_0=20$ Гр. Площадь облучения 0,5**



**Рис. 11.33. Зависимость ВЛИр и ВЛОр от дозы в прикрытом квадратике D_{II} .
Доза в открытых квадратиках $D_0=23$ Гр. Площадь облучения 0,5**

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что с уменьшением относительной площади мишени до 0,5, ВЛИ ЭРК возрастают быстрее, чем при площади мишени, равной 1. До 15–17 Гр ВЛОр на коже мала, в то время как ВЛИ близка к 0,9.

11.8.1. Однократное и однородное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. Графики зависимости ВЛО и ВЛИ от дозы. Относительная площадь мишени – 0,3

Приведем для сравнения на рис. 11.34 однократное однородное облучение Системы «ЭРК + кожа» с малой площадью мишени $S = 0,03$ (3 см^2), открытыми полями с однородными распределениями дозы в ЭРК и на коже.

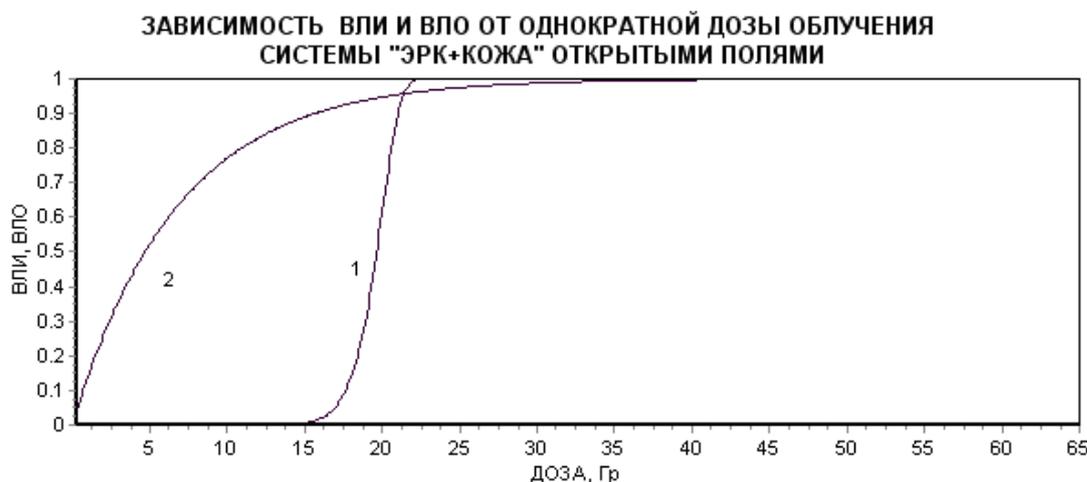


Рис. 11.34. Зависимость ВЛИ и ВЛО от однократной дозы однородного облучения Системы «ЭРК + кожа». Относительная площадь облучения 0,03 (3 см^2)

Построенные графики позволяют оценить эффективный план ЛТ ЭРК с учетом возникновения ВЛО на коже.

11.8.2. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. Зависимость ВЛОр (график 1) и ВЛИр (график 2) от дозы в прикрытом квадратике. Относительная площадь облучения мишени – $S = 0,01$ (1 см^2)

На рис. 11.35–11.42 приводятся графики зависимости ВЛИр ЭРК (график 1) и ВЛОр на коже (график 2) при однократном облучении через РД в зависимости от дозы в прикрытом квадратике $D_{\text{П}}$. Дозы в открытых квадратиках D_0 изменяются от 5 до 40 Гр с шагом 5 Гр. Относительная площадь мишени равна $S = 0,01$ (1 см^2).

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

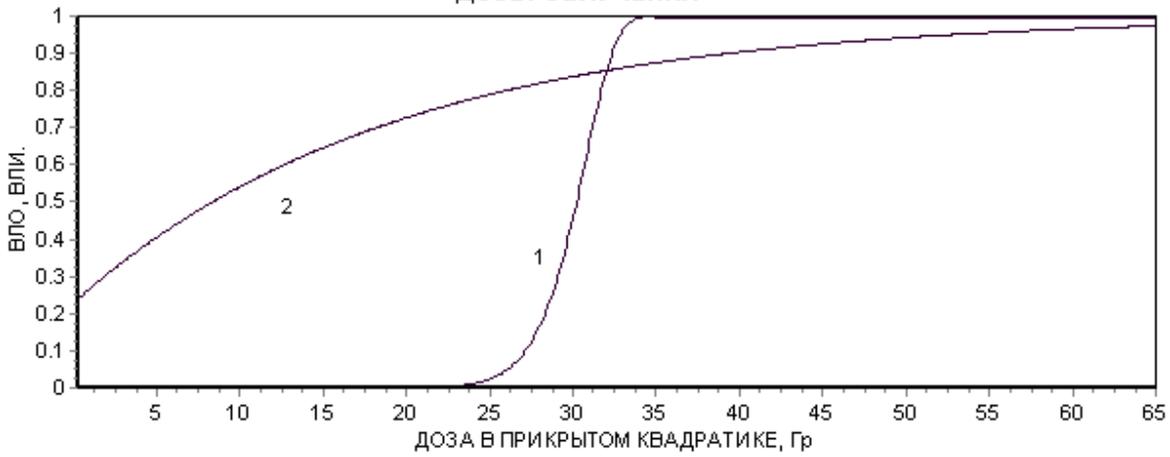


Рис. 11.35. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. $D_0=5$ Гр

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

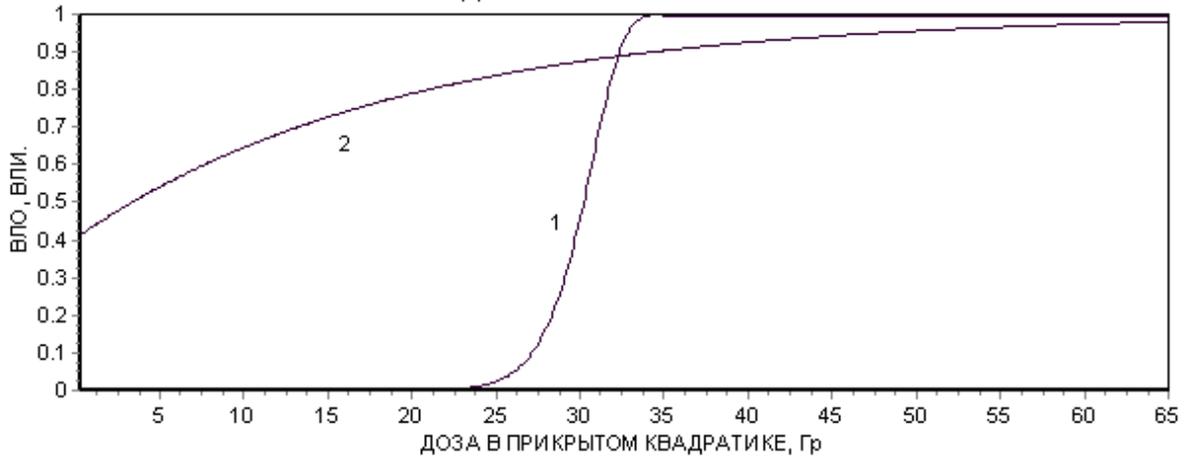


Рис. 11.36. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. $D_0=10$ Гр

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ ОДНОКРАТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

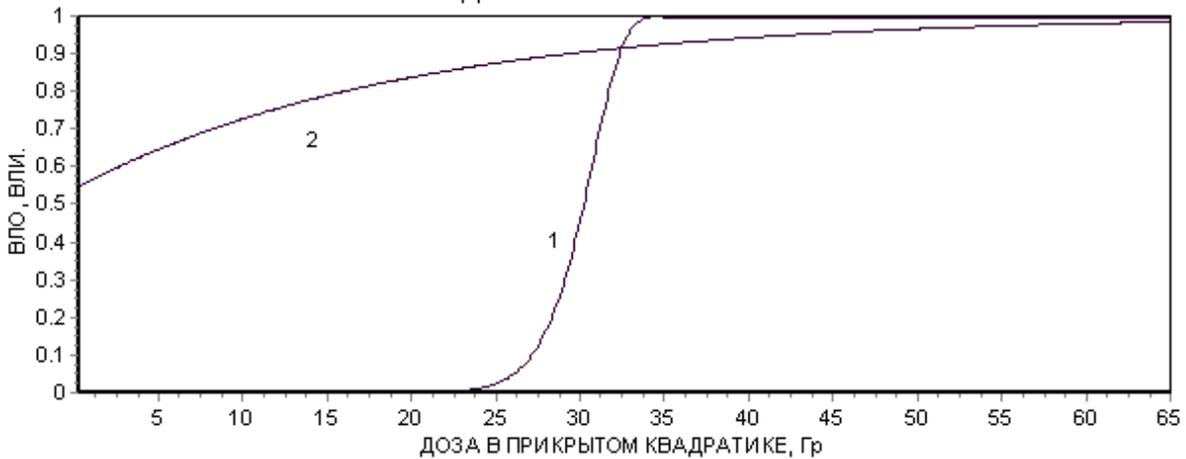


Рис. 11.37. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. $D_0=15$ Гр



Рис. 11.38. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. $D_0=20$ Гр



Рис. 11.39. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. $D_0=25$ Гр



Рис. 11.40. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. $D_0=30$ Гр



Рис. 11.41. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. $D_0=35$ Гр

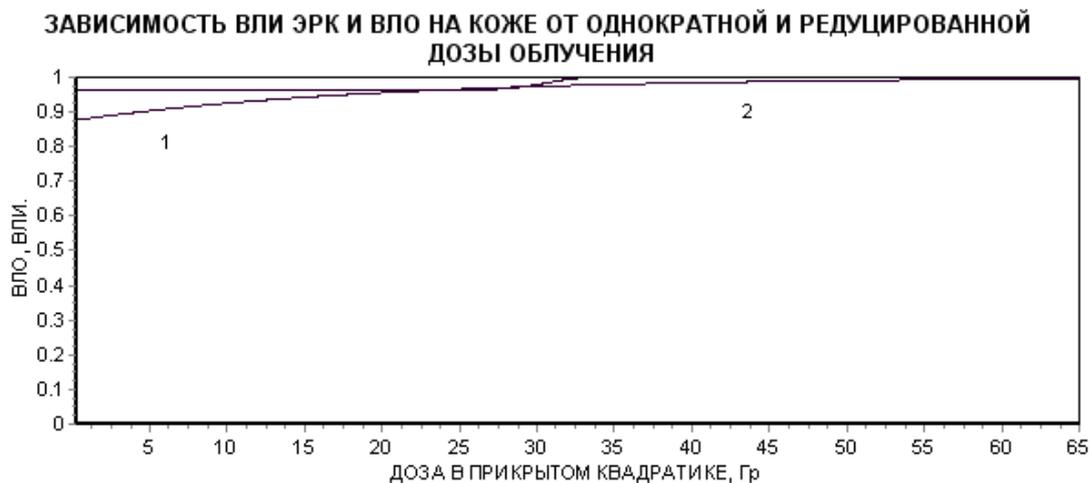


Рис. 11.42. Однократное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД. $D_0=40$ Гр

Анализ показывает, что при однократных облучениях ВЛО на коже резко возрастает с ростом разовой дозы D_{II} , но опухолевая доза при этом близка к терапевтическому значению. Здесь легко перейти рубеж толерантности кожи (ложа опухоли), хотя и относительная площадь ЭРК мала ($S = 0,01$). Очевидно, что это и наблюдается в действительности.

11.9. Фракционированное облучение Системы «ЭРК + кожа» через РД в зависимости от дозы в прикрытом квадратике D_{Π} . Расчеты велись при помощи СМ1 модели (разовая доза фиксирована и равна 2 Гр)

11.9.1. Описание СМ1 модели для расчета ВЛО на коже и ВЛИ ЭРК в зависимости от фракционированного облучения и площади облученной мишени

В главе 3 мы описали СМ1 модель, которая представляет собой синтез модели МРВ и модели Ellis [64]. Она позволяет рассчитывать ВЛО (или ВОЛО) в зависимости от дозы фракционированного облучения с равными интервалами времени между сеансами облучения.

$$Q(D, N, T, V) = \exp \left[- \left(\frac{DV^b}{K^1 N^{k_1} T^{k_2}} \right)^{A_2} \right], \quad (11.10)$$

где D – суммарная доза в Гр; V – относительный объем облученной ткани; N – число сеансов облучения; T – длительность курса ЛТ в сут.; K^1 – синтезирующий параметр (см. главу 3).

В табл. 11.3 приводятся параметры СМ1 модели для стандартных режимов ФД. Параметры модели 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 (соединительной ткани) в работе Ellis. В правом крайнем столбце табл. 11.3 приводятся авторы работ, из которых были взяты значения параметров модели k_1 и k_2 , которые входят в модель Ellis (их можно найти в нашей работе [12]).

Таблица 11.3

Параметры СМ1 модели (синтез модели Ellis + модель МРВ) для различных здоровых органов и тканей организма

Орган или ткань	Параметры						k_1, k_2 из работы
	A_1	b	A_2	k_1	k_2	K^1	
Кожа	162,1	0,175	10,80	0,24	0,11	47,8	[14]
Легкие	216,2	0,464	6,08	0,377	0,058	160,7	[89]
	848,9	0,718	3,39	0,377	0,058	120,1	[89]
Сердце	392,6	0,476	14,44	0,24	0,11	115,7	[15]
Головной мозг	111,4	0,104	18,00	0,56	0,03	14,8	[33]
Печень	260,8	0,412	9,61	0,24	0,11	79,9	[14]
Кишечник	91,0	0,098	11,05	0,29	0,08	25,3	[33]
Почки	131,8	0,324	7,81	0,25	0,19	27,9	[33]
Желудок	409,5	0,431	13,56	0,24	0,11	120,6	[14]
Спинной мозг	74,8	0,076	12,98	0,24	0,11	22,0	[14]
Эпидермоидный рак (ЭРК)	9,63	0,076	1,00	0,25	0,04	$0,104^{-1}$	[90]

СМ1 модель для кожи имеет следующий вид:

$$Q(D, N, T, V) = \exp \left[- \left(\frac{DS^{0,175}}{47,8N^{0,24}T^{0,11}} \right)^{10,8} \right], \quad (11.11)$$

а для ЭРК

$$Q(D, N, T, V) = \exp \left[- \left(\frac{DS^{-0,076}}{0,104^{-1}N^{0,25}T^{0,04}} \right) \right]. \quad (11.12)$$

На рис. 11.43 и 11.44 приводятся зависимости ВЛО на коже и ВЛИ ЭРК от дозы фракционированного облучения открытыми полями, рассчитанные при помощи СМ1 модели (11.11) и (11.12).

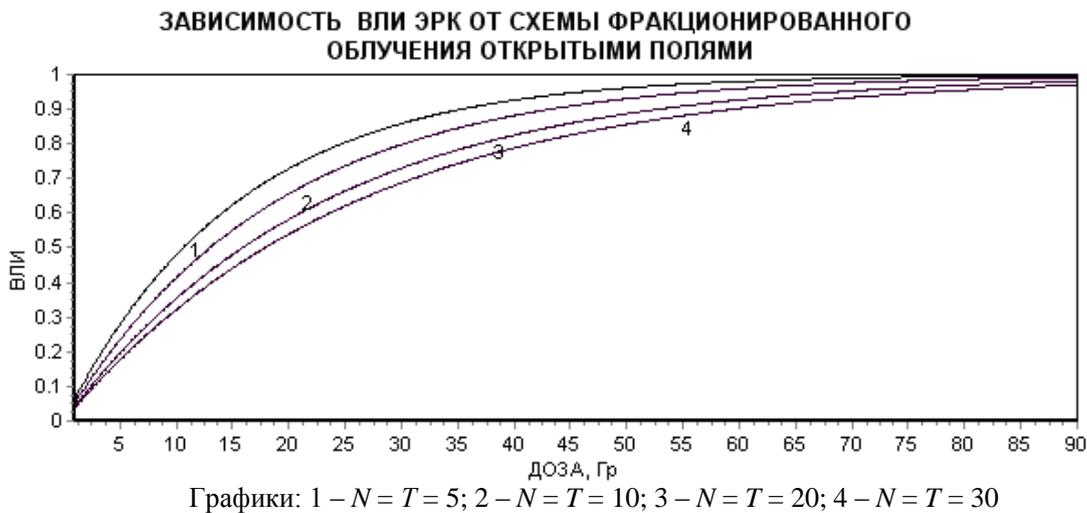


Рис. 11.43. ВЛИ ЭРК в зависимости от дозы, числа фракций N и длительности курса ЛТ T (сут.) при ежедневном облучении открытыми полями (равномерные курсы ЛТ)

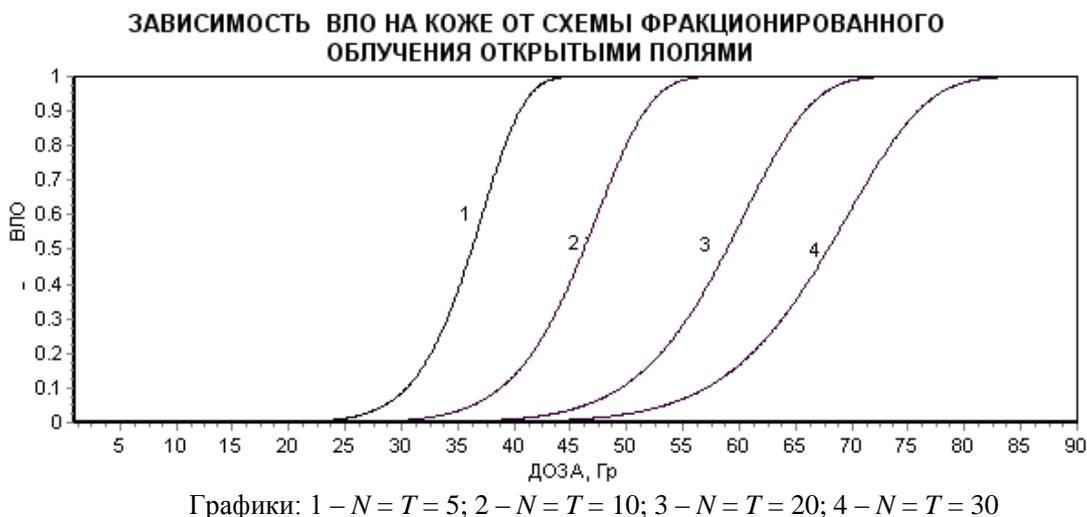


Рис. 11.44. ВЛО на коже в зависимости от числа фракций N и длительности курса ЛТ T сут. при ежедневном облучении открытыми полями (равномерные курсы ЛТ)

11.9.2. Метод визуальной оптимизации ЛТ Системы «ЭРК + кожа» для фиксированных режимов ФД при их облучении открытыми полями

Визуальная оптимизации Системы «ЭРК + кожа» открытыми полями с однородным распределением дозы в мишени осуществляется путем генерирования и анализа равномерных фракционированных схем ЛТ. Пусть площадь мишени (Системы) составляет 100 см^2 . (Относительное значение площади мишени – 1). На рис. 11.45–11.49 приводятся графики зависимости ВЛО на коже (график 1) и ВЛИ ЭРК (график 2) от дозы при их облучении открытыми полями.

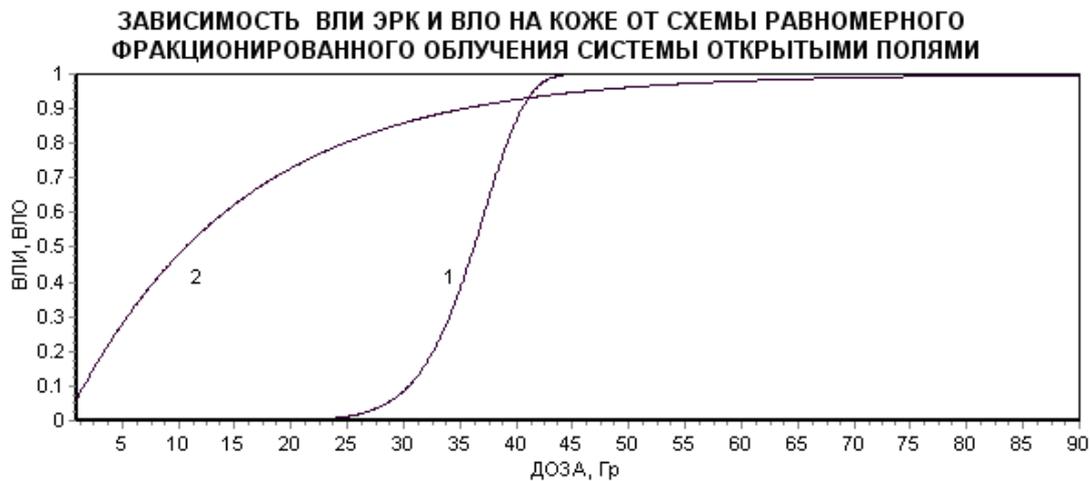


Рис. 11.45. Условия фракционирования дозы: $N = T = 5, S = 1 (100 \text{ см}^2)$

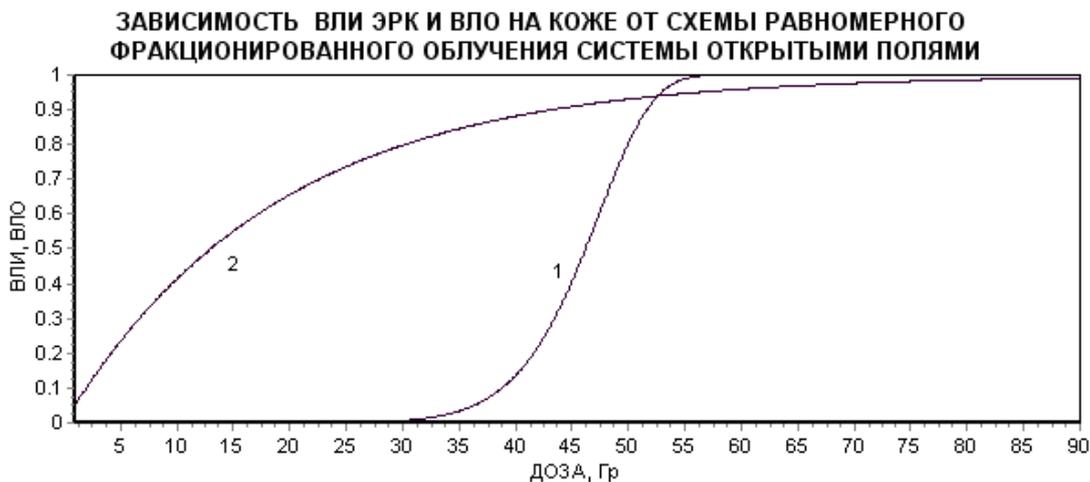


Рис. 11.46. Условия фракционирования дозы: $N = T = 10, S = 1 (100 \text{ см}^2)$

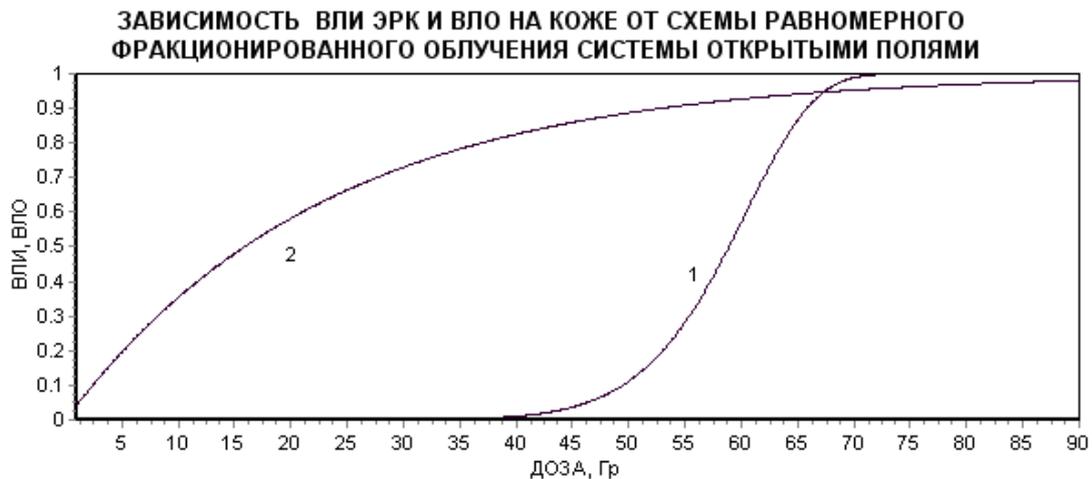


Рис. 11.47. Условия фракционированного облучения: $N = T = 20, S = 1$ (100 см^2)

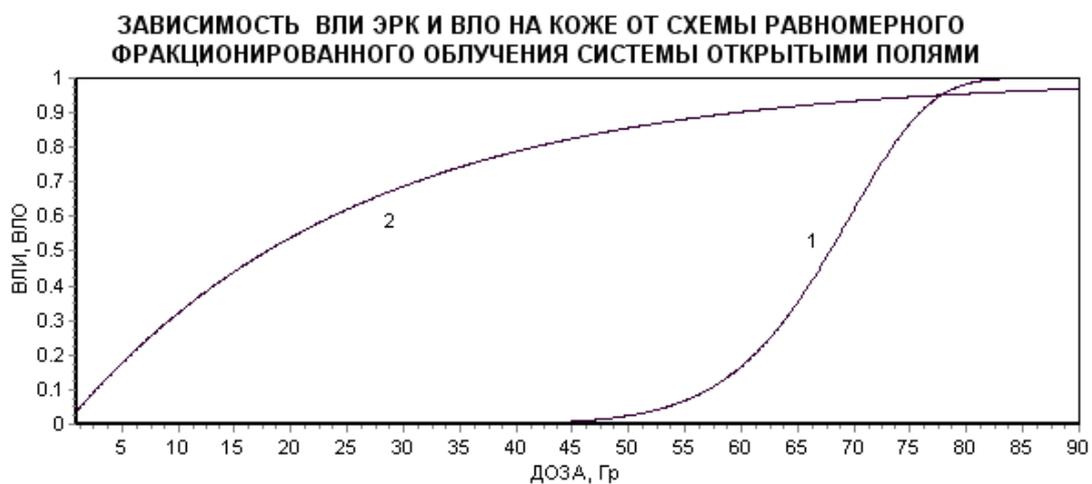
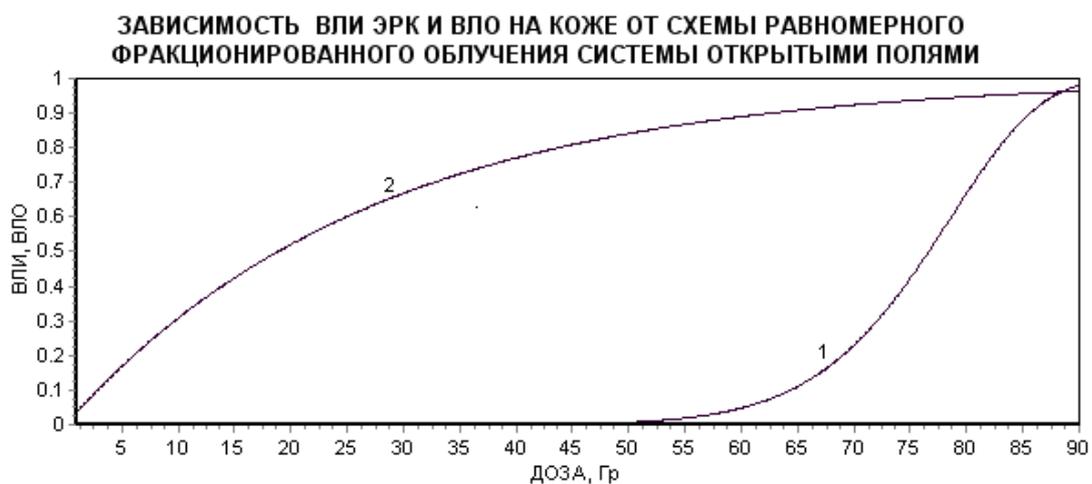


Рис. 11.48. Условия фракционированного облучения: $N = T = 30, S = 1$ (100 см^2)



Условия облучения: $N = T = 35, S = 0,5$. График 1 – кожа, график 2 – ВЛИ ЭРК

Рис. 11.49. Равномерное облучение Системы «ЭРК + кожа» открытыми полями

Анализ полученных графиков показывает, что изучая поведение толерантной дозы и сопряженное с ней значение ВЛИ ЭРК и ВЛО на коже, лучевой терапевт может выбрать допустимые планы ЛТ и из их числа эффективный план ЛТ. Множество конкурентных планов ЛТ может увеличиться, если варьировать число фракций и длительность ЛТ в отдельности.

11.10. Облучение Системы «ЭРК + кожа» через аналог РД. $S = 0,01 (1 \text{ см}^2)$

Использованы следующие условия облучения: N – число сеансов ЛТ; T – длительность курса ЛТ (сут); S – площадь мишени; D_0 – значения дозы в открытых квадратах в Гр. В закрытых квадратах доза изменяется от 0,1 до 110 Гр.

11.10.1. Графики зависимости ВЛИр ЭРК и ВЛОр на коже при облучении через РД от дозы в прикрытом квадрате D_{II} , и при фиксированной схеме ФД и значении D_0

Использовался фракционированный метод облучения через РД: $N = 4$; $T = 4$ сут.; $S = 0,1 (1 \text{ см}^2)$. График 1 описывает значение ВЛОр на коже, график 2 – значение ВЛИр ЭРК в зависимости от дозы в прикрытом квадрате D_{II} . Горизонтальная линия 3 соответствует уровню ВЛОр и ВЛИр, равному 0,95.



Рис. 11.50. $D_0=30 \text{ Гр}$

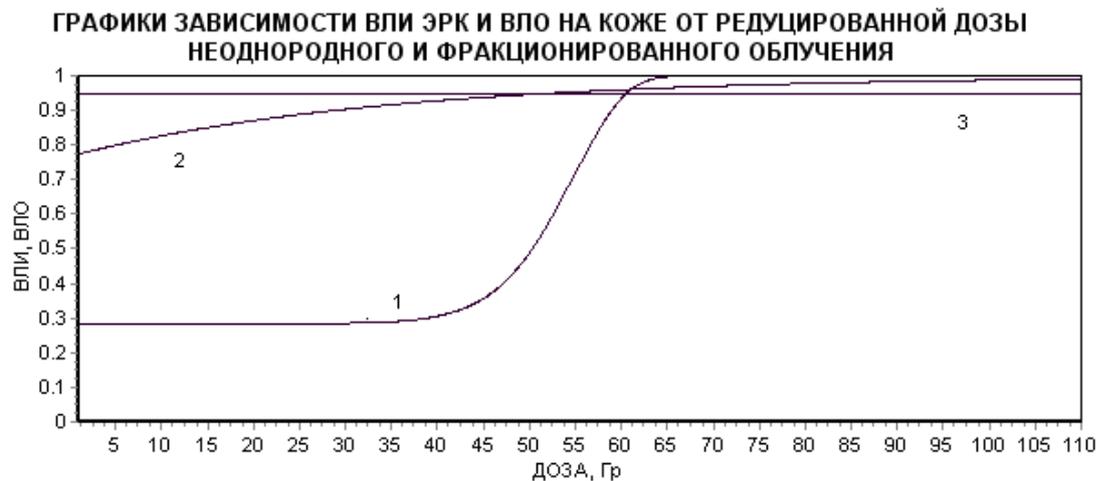


Рис. 11.51. $D_0=50$ Гр

Анализ показывает, что при заданных условиях фракционированного облучения неоднородными дозовыми полями и $D_0 = 50$ Гр $ВЛИр = 95\%$ образуется при дозе 46–47 Гр в прикрытом квадратике, в то время как ВЛОр на коже при этих же условиях приблизительно равна 29–33%!

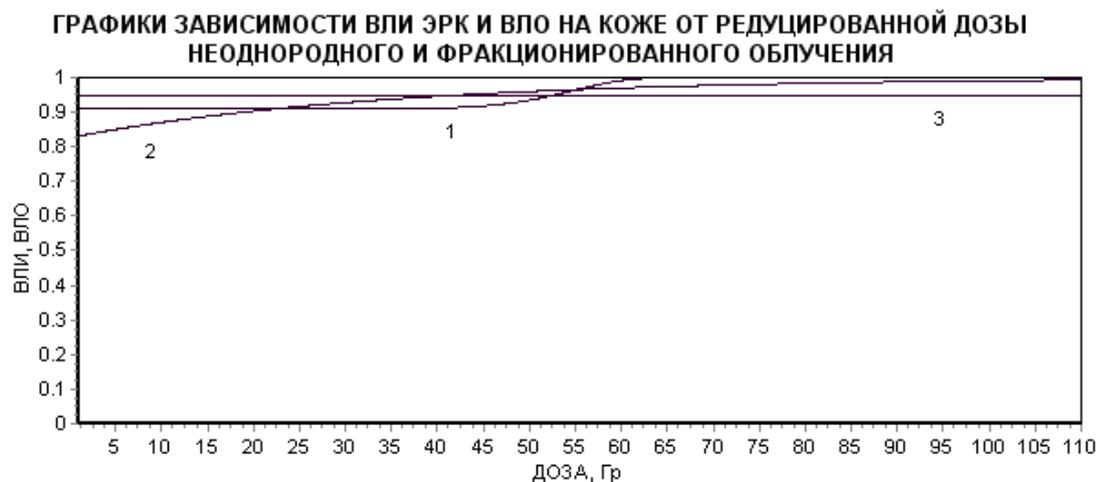


Рис. 11.52. $D_0=60$ Гр

11.10.2. Графики зависимости ВЛИр ЭРК и ВЛОр на коже при фракционированном облучении через РД и при фиксированной схеме ФД и значении D_0 от дозы в прикрытом квадратике D_{II}

Фиксированные условия фракционирования дозы: $N = 10$; $T = 10$; $S = 0,1$ (1 см^2). Графики: 1 – ВЛОр на коже, 2 – ВЛИр ЭРК, 3 – уровень ВЛОр и ВЛИр, равный 0,95.

ГРАФИКИ ЗАВИСИМОСТИ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ НЕОДНОРОДНОГО И ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

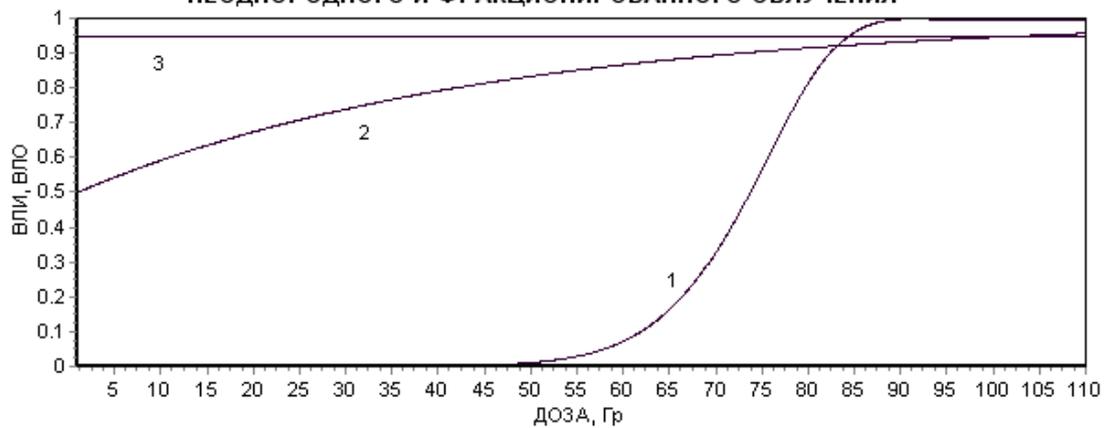


Рис. 11.53. $D_0 = 30$ Гр

ГРАФИКИ ЗАВИСИМОСТИ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ НЕОДНОРОДНОГО И ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

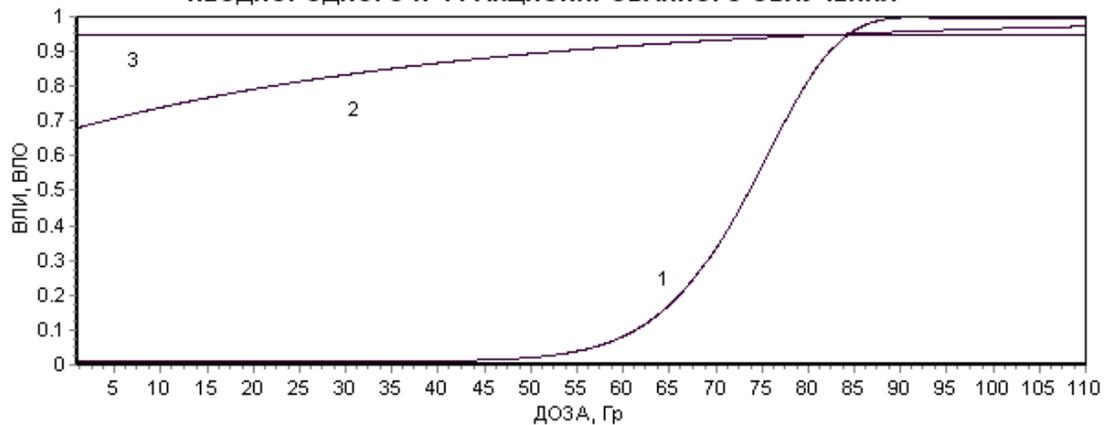


Рис. 11.54. $D_0 = 50$ Гр

ГРАФИКИ ЗАВИСИМОСТИ ВЛИ ЭРК И ВЛО НА КОЖЕ ОТ РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗЫ НЕОДНОРОДНОГО И ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

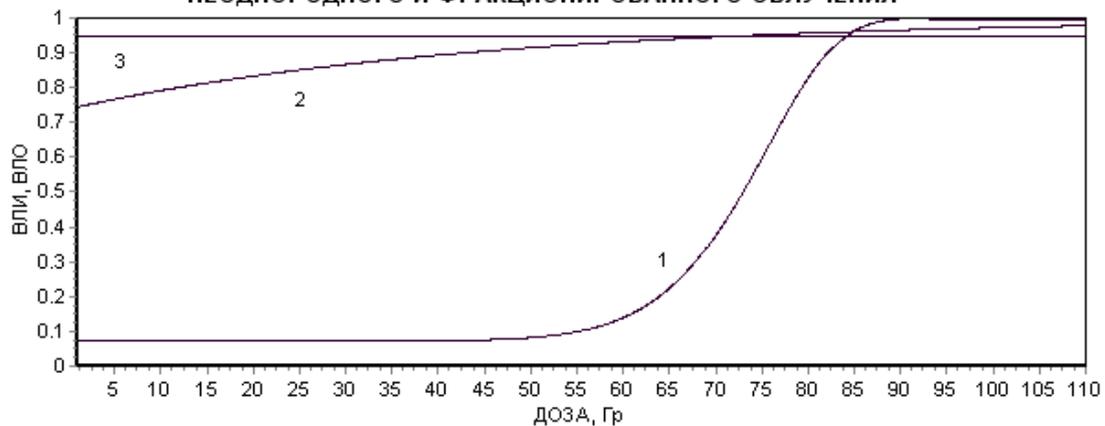


Рис. 11.55. $D_0 = 60$ Гр

Полученные результаты свидетельствуют о том, что анализ неоднородных дозовых распределений и выбор эффективного плана неоднородного облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» удобно (можно) осуществлять и в результате визуального анализа множества вариантов ЛТ открытыми полями и множества вариантов облучения через РД.

11.10.3. Графики зависимости ВЛИр ЭРК и ВЛОр на коже при облучении через РД от дозы в прикрытом квадратике D_{Π} . Схема ФД и значения D_0 – фиксированы

Фиксированные условия фракционирования дозы: $N = 20$; $T = 20$; $S = 0,01$ (1 см^2). График: 1 – ВЛОр на коже, 2 – ВЛИр ЭРК, 3 – уровень ВЛОр и ВЛИр, равный 0,95.

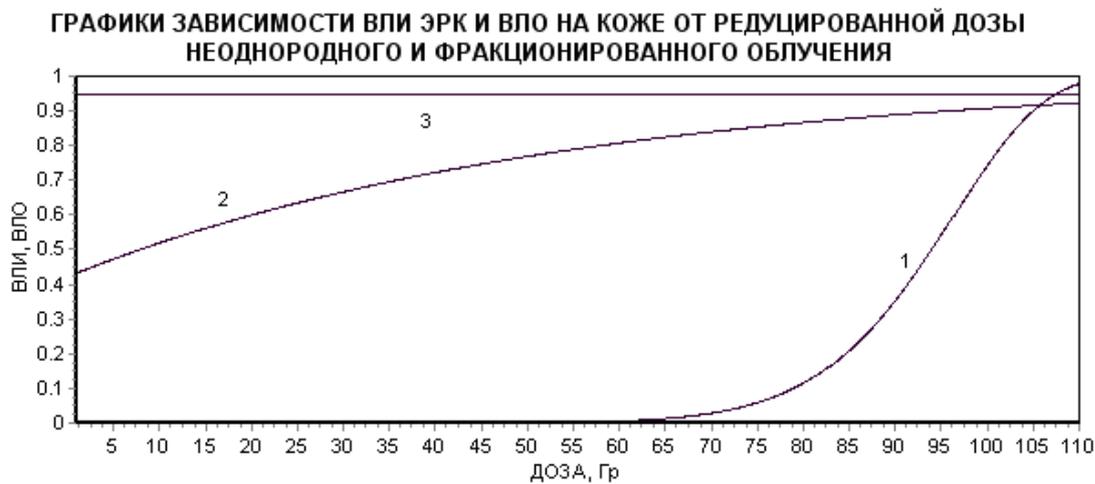


Рис. 11.56. $D_0 = 30 \text{ Гр}$

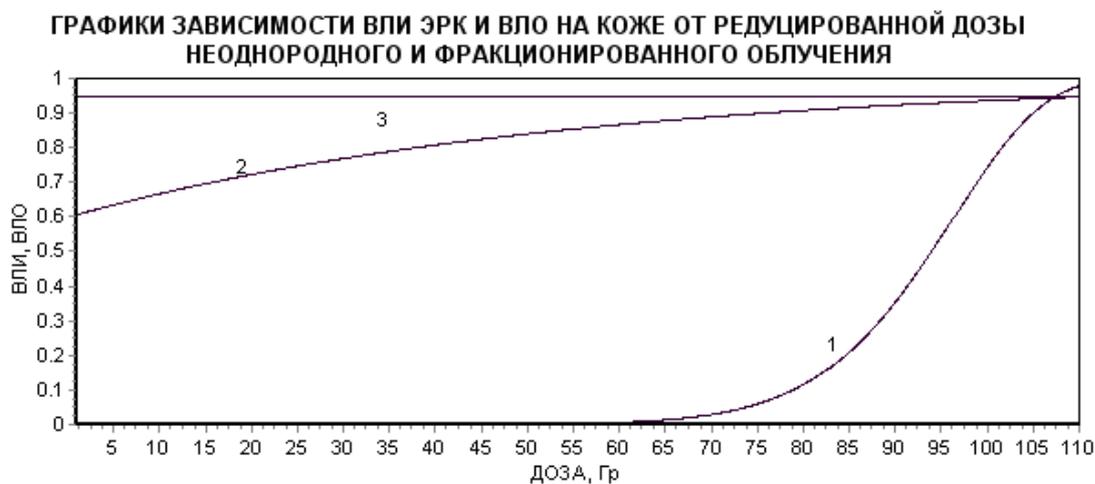


Рис. 11.57. $D_0 = 50 \text{ Гр}$

11.11. Заключение

В отечественной и зарубежной литературе, посвященной ЛТ опухолевых заболеваний неоднородными дозовыми распределениями, речь в основном шла о поиске редуцированных значений дозы АД. Между тем, об этом как-то забыли, что наряду с неоднородным распределением дозы в элементарных объемах облученных органов и тканей возникает неоднородное распределение ВЛО (ВОЛО) в тех же самых элементарных объемах. Вопрос о расчете редуцированного ВОЛОр (или ВЛОр) столь же важен и актуален, как и определение редуцированного значения ТД, величины АД. В настоящей работе было показано, что модели для расчета АД и ВОЛОр тесно связаны друг с другом, а также тесно связаны с моделью МРВ и СМЗ моделью, которые используются для расчета ВЛО (или ВЛИ) при заданных условиях облучения.

Не следует забывать, что оценка неоднородных дозовых распределений приводит к установлению значений АД и ВЛОр, но только ВЛОр могут служить глобальной оценкой неоднородных дозовых полей в органах и тканях, которые, вместе с ВЛИ опухолевого заболевания, могут служить многокритериальными оценками планов ЛТ.

Дело заключается в том, что ТД характеризуют требуемые локальные распределения дозы, АД – характеризует среднее значение дозы в ткани, но не является клинической оценкой дозового поля. Такой оценкой является редуцированное значение ВЛОр в ткани (например, в ложе опухоли) и редуцированное значение ВЛИр (в опухоли). Именно они в основном позволяют непосредственно соразмерить тяжесть онкозаболевания с риском вызвать необратимые лучевые повреждения в ложе опухоли и в здоровых органах и тканях.

1. В настоящей работе показано, что все рассмотренные математические модели для расчета ВОЛОр и АД в результате редукции неоднородных распределений ВОЛО и распределений дозы облучения, тесно связаны с моделью МРВ. или СМЗ моделью. Нам впервые удалось показать, что они играют важную роль при построении различных моделей для редукции неоднородных дозовых распределений. Достаточно указать на то, что параметры b и A_2 , которые входят в модель МРВ, одновременно являются и параметрами всех приведенных моделей, предназначенных для редукции неоднородных дозовых распределений.

2. В настоящей работе описываются различные модели, предназначенные для редукции неоднородных дозовых распределений. Первая модель, которую мы назвали традиционной моделью, скорее всего была известна давно. Только нам не было известно, кто является автором модели, и каким образом она была получена.

Мы показали, что, при некоторых предположениях эта модель может быть выделена из модели свертки значений ВОЛО, когда ВОЛО для каждого элементарного объема облученной ткани приближенно рассчитывается при помощи модифицированной модели МРВ. Она описывает ВОЛОр тем точнее, чем меньше отличаются друг от друга значения доз в элементарных объемах.

3. Нами была разработана оригинальная модель, основанная на свертке значений ВОЛО в элементарных объемах облученной ткани, приведенных к тотальным объемам облучения органов и тканей. Из модели, которая описывает ВОЛОр, мы получили оригинальную модель для свертки неоднородных дозовых распределений, приведенных к тотальным объемам облучения ткани. Расчеты, связанные с редукцией «внутренней» неоднородности клинических распределений ВОЛО и распределений дозы, показали, что они описывают АД с большей точностью, чем традиционная модель редукции неоднородных дозовых распределений.

4. Третья созданная нами модель редукции неоднородных дозовых распределений близка ко второй модели и является ее производной. В ней предлагается приводить дозы в элементарных объемах ткани не к тотальному объему облучаемой ткани, а к тому объему, который интересует лучевого терапевта. В работе показано, что вторая и третья модель более точны в расчете АД, чем первая, традиционная модель.

5. Мы показали, что систематизированные клинические данные о ТД, которые в зависимости от облучаемого объема органа или ткани должны приводить к определенным заданным тотальным значениям ВЛО, обладают «внутренней» неоднородностью, несоответствием между ВЛО, дозой и облучаемым объемом органа или ткани. Она определяется при расчете параметров модели МРВ или СМЗ модели.

Мы показали, что этот эффект может быть использован, например, для настройки параметров модели МРВ, для уточнения значений параметров модели b и A_2 для модели МРВ. Параметр A_1 можно доопределить на основе всей информации, но при этом параметры модели b и A_2 следует считать фиксированными.

При таком способе определения параметров модели МРВ построенная на ее основе «четвертая» модель редукции неоднородных дозовых распределений позволяет точно воспроизводить заданные клинические значения ВОЛО, но она хуже воспроизводит соответствующие значения ТД. *Таким образом, в случае необходимости эта модель может быть использована для поиска компромиссных вариантов значений параметров модели МРВ и настройки модели для редукции ВОЛОр и ТД.*

6. Для того чтобы изложение материала было последовательным и цельным, мы наряду с новым разделами привели некоторые разделы, которые вошли в наши предшествующие работы, и которые мы посчитали важными для понимания

излагаемого материала в настоящей работе. Так мы сочли необходимым привести главу, посвященную формированию оптимального дозового поля в Системе «опухоль + ложе опухоли», имея ввиду возможность его применения для формирования в Системе оптимальных компромиссных неоднородных дозовых распределений.

7. Мы также сочли необходимым привести разработанный нами оригинальный метод определения радиобиологических параметров опухолевой ткани, α и β , метод «Три графика», основанный на обработке феноменологических зависимостей ВЛИ от дозы облучения.

8. Созданные программы для моделирования однородных и неоднородных распределений терапевтических доз и проведенные численные расчеты свидетельствуют о том, что эффективность планирования ЛТ опухолевых заболеваний и результаты лечения могут быть улучшены на основе проведения необходимых клинических, радиобиологических, а также экспериментальных исследований, направленных на анализ результатов воздействия однородных и неоднородных дозовых распределений на опухолевые и здоровые органы и ткани организма, а также на Систему «опухоль + ложе опухоли».

9. Мы впервые показали, что значения ВОЛО в элементарных объемах ткани зависят от неоднородного распределения ВЛО в этих тканях, и что традиционная модель редукции неоднородного распределения дозы может быть получена из модели, предназначенной для редукции неоднородного распределения ВОЛО. Мы также показали, что важную роль играет модель, при помощи которой рассчитывается ВОЛО в зависимости от дозы, что редуцированное значение ВОЛО_р и АД связаны соотношением (для МРВ модели) $ВОЛО_r = MBR(AD, 1)$. Для СМЗ модели, в которую в качестве параметров модели входят суммарная доза, разовая доза и объем облученной ткани V , мы получаем зависимость $ВОЛО = CM3(D, d, V)$, но оказывается, что такая же функциональная зависимость наблюдается для редуцированных значений величин ВОЛО_р, АД и АД_р, $ВОЛО_r = CM3(AD, АД_r, V)$, где АД_р – редуцированная разовая доза.

10. В настоящей работе мы показали, что если предполагать, что ВОЛО в элементарном объеме облученной ткани g зависит от дозы в этом объеме и не зависит от распределения доз во всем облучаемом объеме, тогда редукция неоднородного распределения ВОЛО в элементарных объемах ткани и расчет редуцированного значения ВОЛО_р, а также выделенная из модели для расчета ВОЛО_р модель для расчета АД, которые удовлетворяют условию $ВОЛО_r = MBR(AD, V)$, или $ВОЛО_r = CM3(AD, d, V)$, тогда расчеты ВОЛО_р и АД будут адекватны реальной действительности.

К сожалению, в настоящее время у нас нет математической модели, которая позволяет достаточно точно рассчитывать ВОЛОр при неоднородном распределении дозы.

11. Большой интерес для исследователей, которые интересуются применением неоднородных дозовых распределений в ЛТ злокачественных опухолей должна представлять брахитерапия, где неоднородные терапевтические дозовые распределения образуются в результате внедрения дискретных источников непосредственно в опухолевую ткань, или образуют аппликаторы, которые используются для наружного облучения, либо во внутрисполостной ЛТ. (Смотрите, например, многочисленные работы академика А.С. Павлова [4], д.м.н. О.А. Замятина и др.).

12. Необходимо также учитывать, что неоднородное распределение суммарных доз может быть связано также с разными разовыми дозами. Мы создали математическую модель СМЗ, в которую при расчете ВОЛО (или ВЛО) в качестве параметров наряду с суммарной дозой D и объемом облученной ткани V входит и такой важный параметр, как разовая доза. Некоторые вопросы редукции неоднородных дозовых распределений с учетом суммарной и разовой дозы рассмотрены нами в пятой главе.

13. Мы установили, что неоднородное распределение дозы в Системе «опухоль + ложе опухоли» приводит к большим дозам облучения в ложе опухоли. Но при этом не следует забывать, что процессы восстановления от лучевых повреждений в здоровых органах и тканях могут протекать гораздо интенсивней, чем в опухолевых тканях. Все эти вопросы требуют серьезного изучения.

ГЛАВА 12.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛИ МЕТОДОМ «ТРИ ГРАФИКА» НА ОСНОВЕ ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ВЛИ ОПУХОЛЕВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ОТ СУММАРНОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

12.1. Введение

Проблема создания математических моделей для описания ВЛО в органах и тканях организма и ВЛИ опухолевых заболеваний в зависимости от условий ЛТ, является одной из самых сложных и актуальных проблем современной радиологии. Эти модели позволяют правильно выбрать разовую и суммарную опухолевую дозу, разумно соразмерять тяжесть онкозаболевания с риском возникновения необратимых лучевых осложнений в здоровых органах и тканях облучаемого организма. Они позволяют осуществлять выбор компромиссных планов ЛТ, которые приводят к излечению опухолевых заболеваний без серьезных (необратимых) лучевых осложнений в органах и тканях, окружающих очаг опухолевого заболевания. Особенно остро в ЛТ стоит проблема выбора суммарной опухолевой дозы (СОД) и разовой опухолевой дозы (РОД) и прогнозирования ВЛИ опухолевого заболевания. Анализ и моделирование результатов ЛТ свидетельствует о том, что график зависимости ВЛИ опухолевого заболевания от СОД при фиксированной разовой дозе может быть описан различными математическими моделями. Основные математические модели, которые в настоящее время находятся в центре нашего внимания, это МРВ, НРВ и СМЗ модели, а также модель Пуассона. Эти модели по-разному описывают ВЛИ в зависимости СОД.

12.2. Модель Пуассона и ВЛИ опухолевого заболевания.

Модели МРВ и НРВ близки друг к другу. Некоторые расхождения между моделями МРВ и НРВ наблюдаются на «концах распределений», т.е. при малых и больших значениях дозы. Особое место среди перечисленных моделей занимает модель Пуассона, которая в качестве параметров включает в себя число клоногенных опухолевых клеток, (их следует, по современным представлениям, рассматривать как независимые) и их радиочувствительность. *Исследования показали, что зависимость ВЛИ от СОД, описанная при помощи модели Пуассона, плохо согла-*

суются с феноменологическими описаниями этих зависимостей, основанных на систематизированных клинических результатах.

Это может показаться странным, так как в настоящее время принято считать, что опухоль состоит из множества независимых клоногенных клеток, для описания вероятности выживания каждой из которых в результате облучения суммарной дозой D и разовой дозой d с успехом может быть использована LQ функция

$$q = \exp[-D(\alpha + \beta d)], \quad (12.1)$$

где (α, β) – радиобиологические параметры опухолевых клеток. ВЛИ опухолевого заболевания должна быть равна вероятности гибели всех клоногенных опухолевых клеток N и должна была бы успешно описываться при помощи распределения Пуассона:

$$P(D, d, N) = \exp(-Nq) = \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\}. \quad (12.2)$$

Но, как показывают расчеты, модель (12.2) не позволяет рассчитывать приемлемые значения ВЛИ опухолевого заболевания в допустимых интервалах изменения условий облучения, D и d . Почему это происходит? Ведь модель Пуассона полностью соответствует современным радиобиологическим представлениям. Клетки опухоли рассматриваются как независимые (не связанные между собой), а ВЛИ опухолевого заболевания рассматривается как вероятность гибели всех составляющих опухоль клоногенных клеток [15].

В работах [42–44] были определены параметры LQ функции для 6 типов опухолевых клеток *in vitro* и было показано, что при описании ВЛИ плоскоклеточного рака в зависимости от СОД при помощи модели Пуассона, происходит более резкое возрастание ВЛИ с ростом СОД, чем это наблюдается в клинической практике. В работе [42] было высказано предположение о том, что несоответствие между моделью Пуассона и клиническими данными, наряду с другими факторами, может быть связано с присутствием в опухоли радиорезистентных клеток. Было показано, что такое предположение позволяет сблизить теоретические и практические значения ВЛИ, но только в области больших терапевтических значений доз (СОД). В области малых доз это расхождение остается в силе.

В работе [6] мы отмечали, что расхождения между теоретическими и клиническими данными можно объяснять по-разному. Можно предположить, что опухолевую ткань нельзя рассматривать как совокупность независимых клеток, что клетки опухолевой ткани образуют связанную (организованную) тканевую систему клеток, и системная реакция опухолевой ткани приводит к указанным расхождениям. Можно предположить, как это было сделано в [42], что расхождение вызвано наличием в опухоли радиорезистентных клеток, причем, наличие даже небольшой

радиорезистентной составляющей в популяции опухолевых клеток позволяет сблизить теоретические и клинические значения ВЛИ. Но, как показали расчеты, это удалось сделать только для локальных областей изменения терапевтических доз. В [8] было показано, что к такому же результату может привести предположение о существовании распределенных значений радиобиологических параметров опухоли и распределенной плотности клоногенных клеток в опухоли.

12.3. Клеточная структура опухолевой ткани и ВЛИ опухолевого заболевания

Анализ результатов моделирования зависимости ВЛИ опухолевого образования от дозы облучения при помощи моделей МРВ, НРВ и модели Пуассона показал, что во всех рассмотренных случаях удовлетворительное согласие с моделью Пуассона наблюдается только в выделенных специалистом локальных областях изменения дозы, а не во всем допустимом диапазоне изменения СОД и РОД. Можно предположить, что это происходит потому, что опухоль, также как и здоровые органы и ткани организма, нельзя рассматривать как множество независимых клеток. Скорее всего, их следует рассматривать как клетки ткани, которая обладает определенной тканевой структурой (определенной системной организацией клеток).

Таким образом, модель Пуассона по своей структуре не пригодна для описания зависимости ВЛИ от суммарной и разовой дозы облучения. Используя ее для обработки клинических данных, мы можем получить ответы на следующие вопросы:

- 1) какое количество облучаемых объектов (клеток или других клеточных образований (опухолевых единиц)) рассматривается;
- 2) какова вероятность облучаемого объекта в опухолевой ткани выжить при плане облучения (D, d).

Таким образом, модель Пуассона «упрямо» нам описывает структуру облученной ткани, т.е.:

- из скольких опухолевых единиц (или клеток) состоит облучаемый объект при заданных условиях облучения;
- какова радиочувствительность опухолевых единиц (клеток) $\gamma = \alpha + \beta d$;
- какова вероятность выхода из строя опухолевой системы $P(D, d, N)$, состоящей из N опухолевых единиц (или клеток) при плане ее облучения (D, d)

$$P(D, d, N) = \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\}. \quad (12.3)$$

Опыт показывает, что модель Пуассона «упорно не хочет» корректно описывать значения ВЛИ во всем диапазоне изменения условий облучения. Ее можно

использовать только для удовлетворительного описания значения ВЛИ от дозы лишь в некотором небольшом интервале изменения дозы.

Учитывая все вышесказанное, мы решили рассмотреть следующую гипотезу о возможной структуре опухолевой ткани и об инактивации опухоли под действием ионизирующего излучения.

Гипотеза. Опухоль представляет собой организованное в тканевую систему множество связанных клеток (назовем их опухолевыми единицами).

Организованность клеток опухолевой ткани означает, что ее можно рассматривать как одну (или несколько) структурированных опухолевых единиц, состоящих из множества связанных между собой опухолевых клеток.

Под действием ионизирующего излучения происходит гибель опухолевых клеток и разрушение структуры опухолевых единиц (опухолевой ткани).

С ростом дозы облучения число опухолевых единиц уменьшается, они разрушаются, но при этом увеличивается число фрагментов опухолевых единиц и не связанных, независимых опухолевых клеток. Структура такой промежуточной агрегации фрагментов опухолевых единиц и свободных (несвязанных) опухолевых клеток нам не известна.

Предполагается, что существует некоторое значение дозы (она должна быть близкой к терапевтической дозе), когда облученную опухоль можно рассматривать как совокупность свободных и независимых опухолевых клеток.

Надо полагать, что именно с такой свободной (независимой) популяцией опухолевых клеток в основном и приходится иметь дело лучевым терапевтам, основная цель которых заключается в уничтожении опухоли (всех опухолевых клеток). Лучевых терапевтов не интересует структура (строение) опухоли на начальном этапе ЛТ. Для них представляют интерес только те значения дозы, которые приводят к конечному и нужному результату ЛТ, к излечению опухолевого заболевания.

LQ функция, предназначенная для описания фракции выживших в результате облучения клеток, была предложена Varendsen [21] для описания толерантных уровней облучения органов и тканей. Мы полагаем, что LQ модели, предназначенные для описания фракции выживших независимых клоногенных опухолевых клеток, и LQ модели для описания эквивалентных лучевых воздействий на опухолевую ткань не являются идентичными. Параметры их радиочувствительности, α и β , скорее всего, будут разными и будут зависеть от дозы облучения. Мы предполагаем, что только при терапевтических дозах параметры могут стать близкими и даже равными.

Некоторые лучевые терапевты считают, что параметры α и β на клеточном уровне совпадают с теми же параметрами на тканевом уровне. Мы полагаем, что это не совсем так, что радиобиологические свойства клеток и радиобиологические свойства тканей, состоящие из тех же клеток, не идентичны, так как ткань представляет собой организованное, структурированное объединение клеток. Но при больших терапевтических дозах тканевая организация клеток разрушается, и лучевые терапевты уже имеют дело с радиобиологическими параметрами свободных (независимых) клеток. Можно предполагать, что если бы в модели Пуассона радиобиологические параметры облучаемой ткани зависели от дозы, то ее можно было бы использовать для корректного расчета ВЛИ во всем диапазоне изменения дозы облучения.

Необходимо отметить, что радиобиология в основном занимается изучением закономерностей воздействия излучения на клетки. Но лучевые терапевты имеют дело не с клетками, а с органами и тканями, которые состоят из клеток, с тканевыми организациями клеток. На наш взгляд, в настоящее время образовался вполне ощутимый разрыв между радиобиологическими описаниями вероятностей гибели клеток и вероятностями лучевых повреждений органов и тканей, состоящих из клеток.

12.4. Метод «Три Графика» (ТГ) для определения числа опухолевых единиц (клеток) N и параметра их радиочувствительности γ на основе феноменологического описания зависимости ВЛИ от СОД

Для расчета радиобиологических параметров опухоли в зависимости от суммарной дозы облучения (разовая доза фиксирована) будем считать, что: числа опухолевых единиц (числа клоногенных опухолевых клеток) N ; параметр радиочувствительности опухоли, $\gamma = \alpha + \beta d$, где d – фиксированная разовая доза равномерного облучения опухоли; α и β – параметры LQ модели для опухолевой ткани.

Мы назвали процедуру поиска радиобиологических параметров опухоли методом «Трех Графиков» (ТГ) потому, что для интерактивного расчета этих параметров достаточно рассмотреть три графика.

1. График, который описывает феноменологическую зависимость ВЛИ = $P(D)$ от суммарной дозы D при фиксированной разовой дозе d .
2. График, описывающий зависимость числа опухолевых единиц (или клоногенных опухолевых клеток) N от дозы D .
3. График зависимости параметра радиочувствительности опухолевой ткани $\gamma = \alpha + \beta d$ от дозы D .

Алгоритм метода ТГ основан на обработке феноменологической зависимости ВЛИ $= P(D)$ от СОД для фиксированного значения разовой дозы d при помощи модели Пуассона. Суть метода ТГ заключается в том, чтобы последовательно для двух близких значений СОД (D_1, D_2) и соответствующих им значений ВЛИ $(P_1(D_1), P_2(D_2))$ с помощью модели Пуассона определять локальные радиобиологические параметры опухоли. Пусть

$$P_1(D_1, N) = \exp[-N \exp(-\gamma D_1)], \quad P_2(D_2, N) = \exp[-N \exp(-\gamma D_2)]. \quad (12.4)$$

Из системы уравнений (12.4) находим:

$$\gamma = \frac{\ln \frac{|\ln(P(D_2))|}{|\ln(P(D_1))|}}{D_1 - D_2}, \quad N = \frac{|\ln(P(D_1))|}{\exp(-\gamma D_1)}, \quad (12.5)$$

$$M(D, N) = N \exp(-\gamma D), \quad P(D, N) = \exp[-M(N, D)], \quad (12.6)$$

где N – число опухолевых единиц (или число клоногенных опухолевых клеток, когда значение дозы приближается к терапевтической); $\gamma = \alpha + \beta d$ – параметр, который описывает радиочувствительность опухолевых единиц (или радиочувствительность агломерации опухолевых единиц и опухолевых клеток, или только опухолевых клеток) при постоянной разовой дозе d ; $P(N, D)$ и $M(N, D)$ – ВЛИ опухолевого заболевания и среднее число выживших опухолевых единиц (или клеток, или и тех и других) в зависимости от начального числа опухолевых единиц N (или клеток) и СОД $= D$. Очевидно, что параметры модели Пуассона будут зависеть от типа используемой феноменологической модели для описания зависимости ВЛИ от СОД.

Отметим, что если в нашем распоряжении окажутся феноменологические зависимости ВЛИ от СОД с различными фиксированными значениями разовой дозы d_1 и d_2 , то у нас появится возможность определить локальные значения радиобиологических параметров α , β и $\tau = \alpha / \beta$ из системы уравнений

$$\gamma_1 = \alpha + \beta d_1, \quad \gamma_2 = \alpha + \beta d_2. \quad (12.7)$$

При помощи формул (12.3)–(12.5) для заданных значений СОД (D_1, D_2) и соответствующих им значений ВЛИ $(P_1(D_1), P_2(D_2))$ мы получаем «мгновенный снимок структуры» опухолевой ткани, число опухолевых единиц N (или число опухолевых единиц + число клоногенных опухолевых клеток, или только число клоногенных опухолевых клеток) и характерный для них параметр их радиочувствительности γ . Для таких возрастающих последовательностей значений (D_1, D_2) ,

для $|D_1 - D_2| = \delta$, где δ – малое заданное число, мы последовательно «восстанавливаем» структуру опухолевой ткани как функцию от дозы облучения $СОД = D$.

В качестве феноменологических математических моделей для описания ВЛИ от СОД в работе рассматривались модели МРВ и НРВ. Заметим, что радиобиологические параметры γ и N зависят только от значений ВЛИ для двух близких значений СОД. Это означает, что при определении γ и N нет необходимости явным образом учитывать эффект репопуляции клеток. Она неявным образом учитывается в феноменологических моделях МРВ и НРВ, на основе которых определяются параметры модели Пуассона. Метод ТГ включает в себя три шага (три операции).

Шаг 1. При помощи формул (12.3)–(12.5) строим графики зависимостей $P(D), N(D), \gamma(D)$ от D и если необходимо, то и $M(N, D) = N \exp(-\gamma D)$ от D . В результате анализа построенных графиков определяем (задаем) «рабочий» интервал для ВЛИ опухолевого заболевания (P_{NA}, P_{KN}) , который интересует лучевого терапевта. По нему находим «рабочий» интервал для СОД, (D_{NA}, D_{KN}) .

Шаг 2. При помощи графиков, которые описывают $N(D)$, находим интервал, в котором лежит искомый параметр N .

Шаг 3. При помощи графиков, описывающих $\gamma(D)$, определяем интервал, в котором лежит параметр γ . (*Мы предполагаем, что параметр γ , так же как и параметр N , не является фиксированным и зависит от дозы.*)

Если нам достоверно известно значение одного из параметров опухоли, то для построения «рабочего интервала» (нахождения второго параметра) мы можем воспользоваться значением дозы, которая соответствует известному параметру. Заметим также, что чем больше моделей используется для феноменологического описания ВЛИ $= P(D)$, тем больше вероятность выделить адекватный интервал для определения N и γ .

12.5. Определение параметров моделей МРВ и НРВ на основе систематизированных клинических данных для плоскоклеточного рака гортани (ПРГ)

Исходные клинические данные по результатам лучевого лечения метастазов ПРГ были предоставлены нам Л.Д. Стиоп, сотрудницей кафедры клинической радиологии ЦОЛИУ врачей (зав. кафедрой, академик А.С. Павлов). Они были обработаны нами и приведены к объему опухоли в 1 см^3 [95–97] (табл. 12.1).

Таблица 12.1

Частотные характеристики и соответствующие им средние значения дозы, приведенные к объему ПРГ в 1 см³, полученные в [95–97]

№	Среднее значение дозы, Гр	Частота резорбции опухоли	A_1	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		

Значения параметров МРВ, A_1 и A_2 , были определены в результате решения специальной экстремальной задачи. Звездочками отмечена информация, которая не была использована (как ненадежная).

На основе этой информации были вычислены параметры моделей МРВ и НРВ:

$$P(D) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{D}{56,058}\right)^{10,113}\right], \quad (12.8)$$

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left[-\frac{y^2}{2}\right] dD, \quad x = \frac{D - 53,84}{6,12}. \quad (12.9)$$

На рис. 12.1 приводятся графики зависимости ВЛИ ПРГ от СОД, описанные при помощи двух моделей (НРВ – график 1, МРВ – график 2). Они близки друг к другу и немного расходятся при малых и больших значениях СОД.

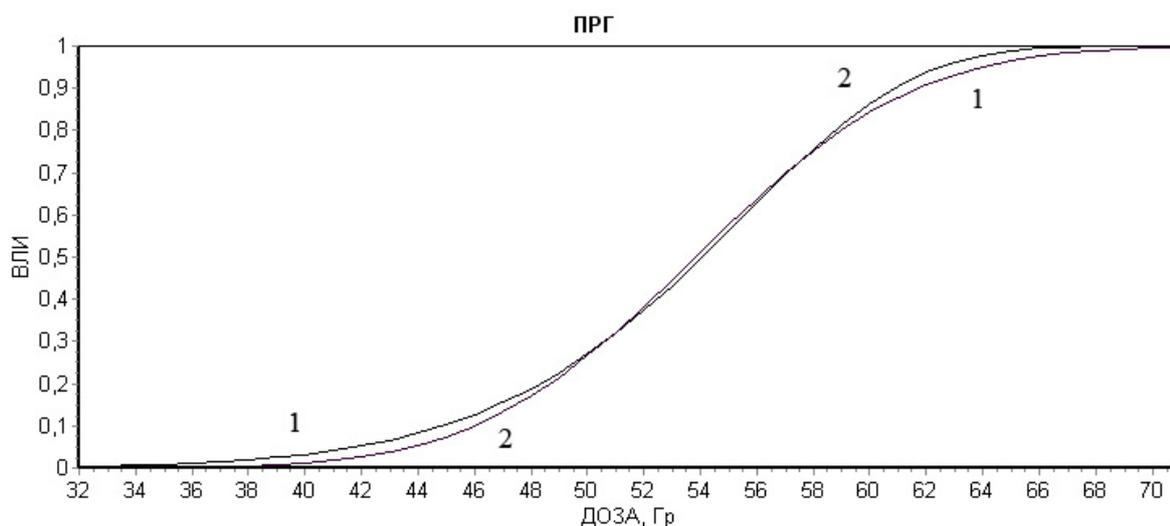


Рис. 12.1. Графики зависимости ВЛИ ПРГ от дозы, построенные при помощи моделей МРВ и НРВ

График, соответствующий НРВ (1), более пологий по сравнению с графиком, образованным МРВ (2). Исходные клинические данные были взяты из работы [95].

Попытаемся определить параметры модели Пуассона так, чтобы они наилучшим образом соответствовали результатам расчета ВЛИ ПРГ при помощи (12.7). Радиобиологические параметры опухолевых клеток ПРГ, α и β , были определены *in vitro* в работе [42–44] и оказались равными: $\alpha = 0,273$, $\beta = 0,045$, $\gamma = 0,273 + 2 \cdot 0,045 = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$ для $d = 2 \text{ Гр}$, $\tau = \alpha / \beta = 0,273 / 0,045 = 6,07 \text{ Гр}$. При облучении клеток ПРГ n фракциями с разовой дозой d Гр и СОД = $D = nd$ Гр, относительная выжившая фракция опухолевых клеток может быть описана выражением:

$$C(D, d) = \prod_{i=1}^n \exp(-0,273d - 0,045d^2) = \exp\left[\sum_{i=1}^n (-0,273d - 0,045d^2)\right] = \quad (12.10)$$

$$= \exp(-0,273D - 0,045D^2 / N) = \exp(-0,273D - 0,045Dd) = \exp(-\gamma D),$$

где $\gamma = 0,273 + 0,045d$. Для $d = 2 \text{ Гр}$ модель Пуассона принимает следующий вид:

$$P(D, N) = \exp[-N \times C(D, 2)] = \exp[-N \times \exp(-0,363D)] = \quad (12.11)$$

$$= \exp[-\rho V \exp(-\gamma D)],$$

где N – число клоногенных клеток в объеме V опухоли, ρ – плотность опухолевых клеток, $M(D, N) = N \cdot \exp(-0,363D)$ – число выживших опухолевых клеток при их облучении дозой D . ВЛИ ПРГ, определенная при помощи модели Пуассона, будет $P(D, N) = \exp[-M(D, N)]$. Таким образом, параметр $\gamma = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$ нам известен.

Рассмотрим проблему «согласованного» описания зависимости ВЛИ ПРГ при помощи модели МРВ с моделью Пуассона. В качестве параметра для настройки модели Пуассона воспользуемся числом опухолевых клеток N , поскольку параметр $\gamma = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$ нам известен. Для согласования результатов расчета ВЛИ при помощи двух моделей, МРВ и Пуассона, на графике, полученном при помощи МРВ, была выбрана точка, ($D = 57 \text{ Гр}$, ВЛИ = 0,7). Для этой точки параметр настройки N оказался равным $N = \rho = 0,4 \cdot 10^9$ клеток/см³. Для произвольного объема опухоли V модель Пуассона принимает следующий вид:

$$P(D, V) = \exp[-0,4 \times 10^9 \cdot V \cdot \exp(-0,363D)]. \quad (12.12)$$

В общем случае процедуру согласования значений ВЛИ для двух моделей, Пуассона и МРВ, следовало бы производить подбором двух радиобиологических параметров, числа опухолевых единиц (числа клоновых клеток) N и их радиочувствительности γ . Но поскольку нам известен параметр $\gamma = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$ мы ограничились интерактивным подбором значения N . На рис. 12.2 приводятся графики зависимости ВЛИ от СОД, построенные при помощи модели МРВ и модели Пуассона.

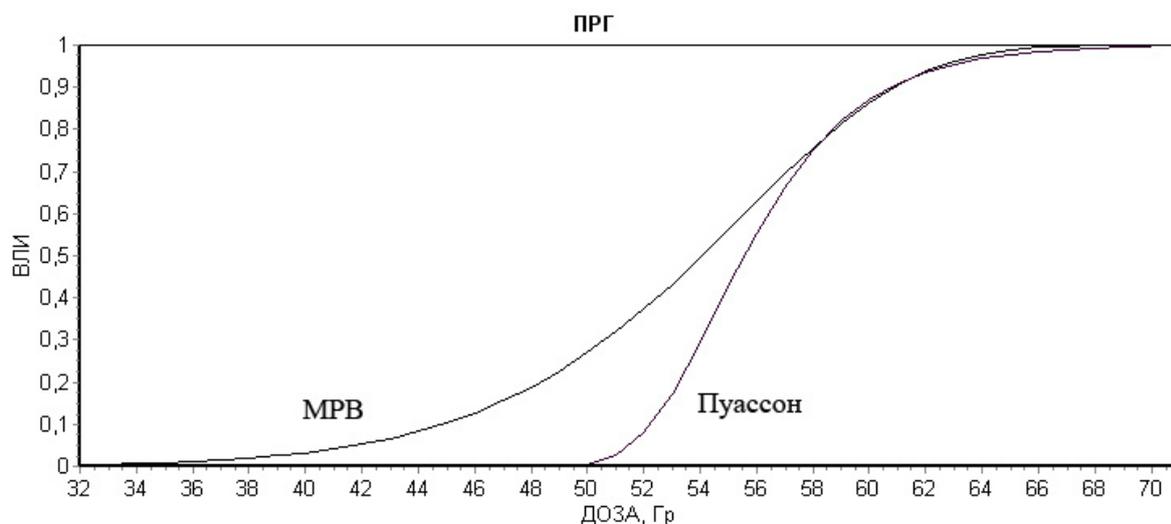


Рис. 12.2. Графики зависимости ВЛИ ПРГ от СОД для МРВ и модели Пуассона, при $N = \rho = 0,4 \cdot 10^9$

Из рис. 12.2. следует, что для СОД больше 57 Гр ($ВЛИ > 0,7$) графики, построенные с помощью двух моделей, близки друг к другу, а для $D < 57 Гр$ отличаются друг от друга тем больше, чем меньше значение СОД. В работе [44] сообщалось, что дополнительный ввод в модель Пуассона радиорезистентных опухолевых клеток приводит к более пологому графику зависимости ВЛИ от СОД. Но как показали расчеты, даже с регулируемой радиорезистентной составляющей опухолевых клеток в ПРГ невозможно добиться сближения графиков во всем диапазоне изменения СОД [7].

На рис. 12.3 приводится результат решения экстремальной задачи по определению параметров модели Пуассона для нормальной и радиорезистентной составляющей ПРГ, которые позволяют максимально сблизить графики.

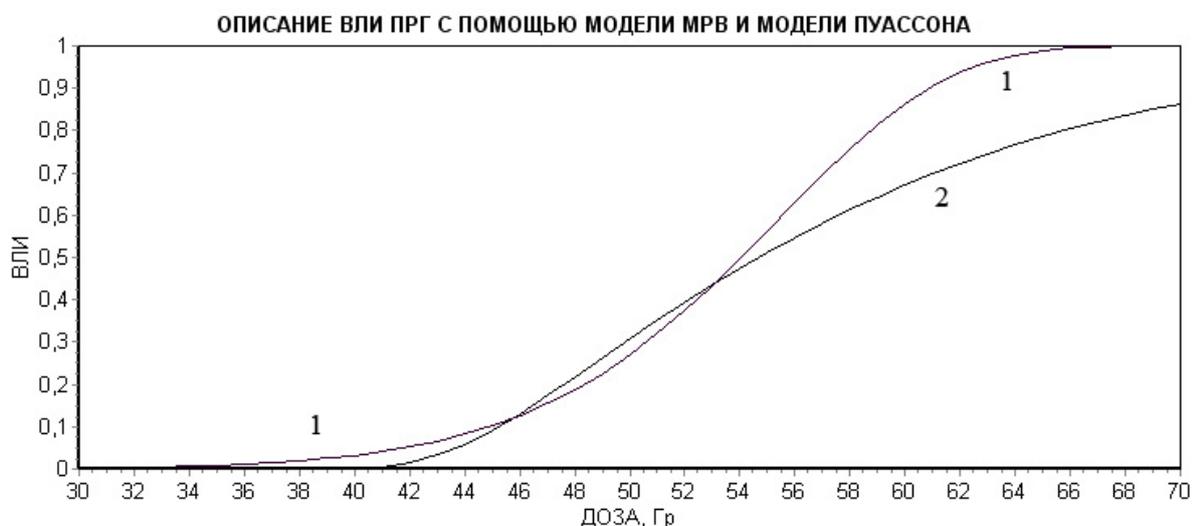


Рис. 12.3. Поиск наилучшего приближения графиков зависимости ВЛИ ПРГ от дозы, построенные при помощи модели Пуассона (1) и модели МРВ (2)

Решение задачи осуществлялось методом подбора значений параметров модели Пуассона в следующих интервалах:

- число клоногенных клеток – $N_1 \in [10^6; 10^9]$;
- число радиорезистентных клеток – $N_2 \in [1; 300]$;
- параметр радиочувствительности радиорезистентных клеток – $\gamma_2 \in [0,01; 0,3]$;
- параметр $\gamma_1 = 0,363$ (он был определен *in vitro* [42–44]).

Найденные оптимальные значения радиобиологических параметров модели Пуассона для ПРГ имели следующие значения: для нормальных опухолевых клеток: $N_1 = 7,5389 \cdot 10^6$; $\gamma_1 = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$. Для радиорезистентных клеток: $N_2 = 1,6 \cdot 10^2$; $\gamma_2 = 0,100 \text{ Гр}^{-1}$. Из рис. 12.3 видно, что графики расходятся в зоне больших доз.

Настройка модели Пуассона была предпринята нами для того, чтобы сравнить полученные радиобиологические параметры ПРГ с радиобиологическими параметрами, определенными методом ТГ. Если применение метода ТГ приведет к таким интервалам значений радиобиологических параметров ПРГ, в которые будут входить значения $\gamma = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$ и $N = 0,4 \cdot 10^9$, то можно будет считать, что метод ТГ приводит к разумным результатам.

12.6. Вычисление радиобиологических параметров ПРГ методом ТГ

Воспользуемся методом ТГ и рассчитаем радиобиологические параметры ПРГ. Затем сравним значения параметров γ , полученных *in vitro*, с значением этого же параметра, полученного методом ТГ. На рис. 12.4 приводятся графики зависимости логарифма числа опухолевых клеток $\text{LOG}_{10}(N)$ от СОД, а на рис. 12.5 – графики зависимости параметра γ от СОД, построенные для реализации метода ТГ и выделения радиобиологических параметров ПРГ.

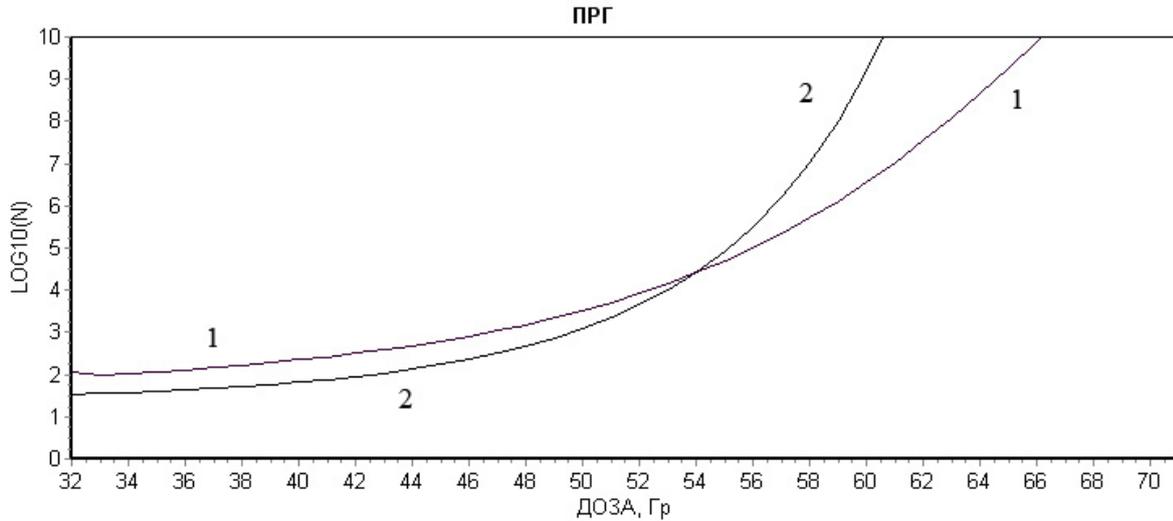


Рис. 12.4. Графики зависимости $LOG_{10}(N)$ для ПРГ от СОД построенные при помощи моделей HPV (1) и MPV (2)

Модель MPV приводит к более «крутому» возрастанию величины $\log_{10}(N)$ с ростом СОД.

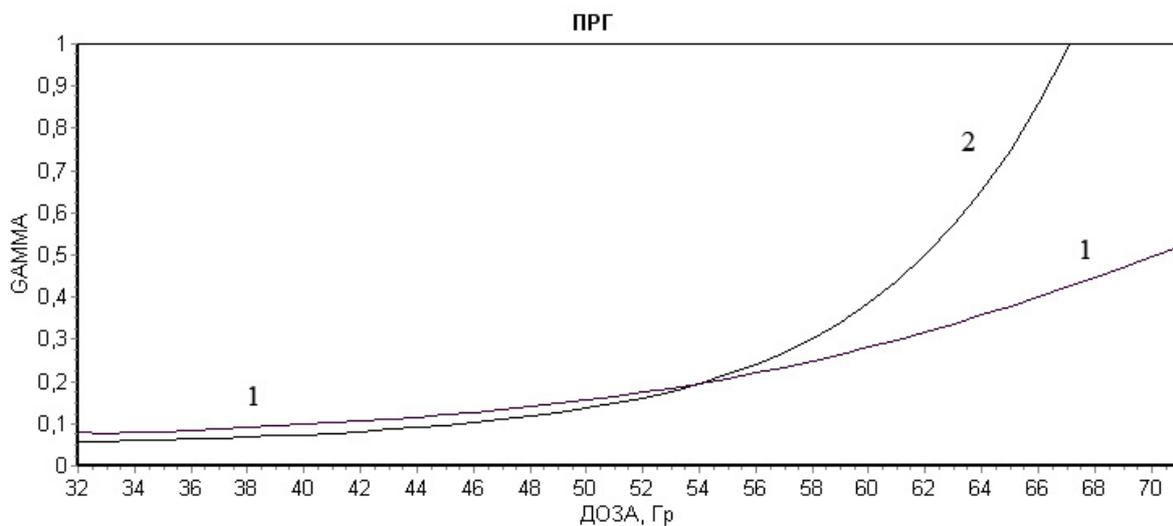


Рис. 12.5. Графики значений параметра γ (GAMMA) для ПРГ в зависимости от СОД для HPV (1) и MPV (2)

График MPV приводит к более резкому возрастанию γ с ростом СОД.

Поскольку целью планирования ЛТ является излечение опухолевого заболевания, мы посчитали разумным выбирать интервалы определения значений СОД для больших значений ВЛИ ПРГ, $ВЛИ \in (0,95; 0,99)$. Из рис. 12.1 видно, что он соответствует интервалу значений $СОД \in (64; 68)$ Гр. В соответствии с методом ТГ

для моделей МРВ и НРВ оно приводит к следующим интервалам, в которых лежат значения радиобиологических параметров ПРГ:

• МРВ: ВЛИ $\in (0,95; 0,99)$; СОД $\in (64, 68)$ Гр; $N \in (3,25 \cdot 10^{16}; 1,18 \cdot 10^{30})$; $\gamma \in (0,654; 1,122)$;

• НРВ: ВЛИ $\in (0,95; 0,99)$; СОД $\in (64, 68)$ Гр; $N \in (4,5 \cdot 10^8; 1,7 \cdot 10^{11})$; $\gamma \in (0,358; 0,448)$.

Анализ показывает, что значения радиобиологических параметров ПРГ, полученные при помощи феноменологической модели НРВ, выглядят более разумными, если учесть, что найденный в работах [42, 43] экспериментальным путем параметр $\gamma = 0,363$ и число клеток ПРГ в 1 см^3 должно быть порядка 10^9 клеток. Результаты вычислений свидетельствуют о том, что:

1) используемые феноменологические модели для расчета ВЛИ от СОД влияют на размеры интервалов, в которых лежат искомые значения радиобиологических параметров ПРГ;

2) радиобиологические параметры ПРГ являются возрастающими функциями от СОД;

3) дополнительная информация о границах, в которых должны лежать значения радиобиологических параметров опухоли, может существенно облегчить решение поставленной задачи;

4) анализ показывает, что в рассматриваемом случае для расчета радиобиологических параметров ПРГ следует использовать модель НРВ, так как параметр $\gamma = 0,363$ 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 зависимостей радиобиологических параметров ПРГ от СОД мы использовали гипотезу о существовании опухолевых единиц.

1. Мы установили, что значения параметров ПРГ есть возрастающие функции от СОД.

2. Из возрастающего значения N в зависимости от СОД можно заключить, что опухоль состоит не из множества независимых опухолевых клеток, а из независимых (или слабозависимых) опухолевых единиц. Каждая опухолевая единица содержит определенным образом связанное между собой множество опухолевых клеток. При малых значениях СОД число таких единиц невелико и их радиочувствительность принимает минимальное значение.

3. Опухолевые единицы (связанные опухолевые клетки) обладают меньшей радиочувствительностью, чем независимые опухолевые клетки. *Очевидно, что в этом возможно и заключается смысл образования сообществом клеток связанных опухолевых единиц.*

4. С ростом дозы облучения происходит распад опухолевых единиц. При этом опухоль уже можно рассматривать как агломерацию распадающихся опухолевых единиц и независимых опухолевых клеток. Их число и радиочувствительность возрастают. Наконец, при терапевтических значениях СОД опухолевые единицы оказываются разрушенными и опухоль можно рассматривать как популяцию, состоящую из независимых опухолевых клеток.

5. С ростом дозы радиочувствительность опухолевых единиц (опухолевых клеток) приближается к радиочувствительности независимых опухолевых клеток и становится близкой к радиочувствительности опухолевых клеток ПРГ, определенных *in vitro*.

6. Необходимо отметить, что результаты, полученные методом ТГ, зависят от используемых феноменологических математических моделей, которые используются для описания зависимостей $P(D)$ от D .

Таким образом, полученные нами результаты не противоречат гипотезе о существовании в опухолевой ткани специфических опухолевых единиц и их эволюции при увеличении дозы облучения. Для дальнейшего исследования предлагаемой гипотезы необходимо рассмотреть различные типы опухолевых заболеваний и использовать различные феноменологические модели для описания зависимостей ВЛИ от СОД.

12.7. Вычисление радиобиологических параметров РМЖ методом ТГ

Воспользуемся методом ТГ для определения радиобиологических параметров РМЖ, числа опухолевых клеток и их радиочувствительности γ . 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 уничтожения опухолевых клеток, которые могли остаться в операционном поле МЖ или оказаться в объеме МЖ в результате миграции [10].

Для расчета зависимости ВЛИ РМЖ от дозы использовалась СМЗ модель (гл. 3), которая в качестве параметра содержит не только суммарную, но и разовую дозу. Параметры настройки СМЗ модели приводятся в табл. 3.8. Дополнительная

информация, необходимая для проверки результатов применения метода ТГ, имела следующий вид: при СОД = $D = 50$ Гр равномерного облучения МЖ с РОД = $d = 2$ Гр, ВЛИ РМЖ приводит к $P(50) = 0,946$ (вероятность рецидива РМЖ – 0,054).

Воспользуемся методом ТГ для определения радиобиологических параметров РМЖ, числа опухолевых единиц (числа опухолевых клеток) N и их радиочувствительности γ . Для этого построим три графика зависимостей:

- ВЛИ РМЖ от D (рис. 12.6);
- числа опухолевых единиц (клеток) РМЖ ($\log_{10}(N)$) от D (рис. 12.7);
- радиобиологического параметра γ от D (рис. 12.8).

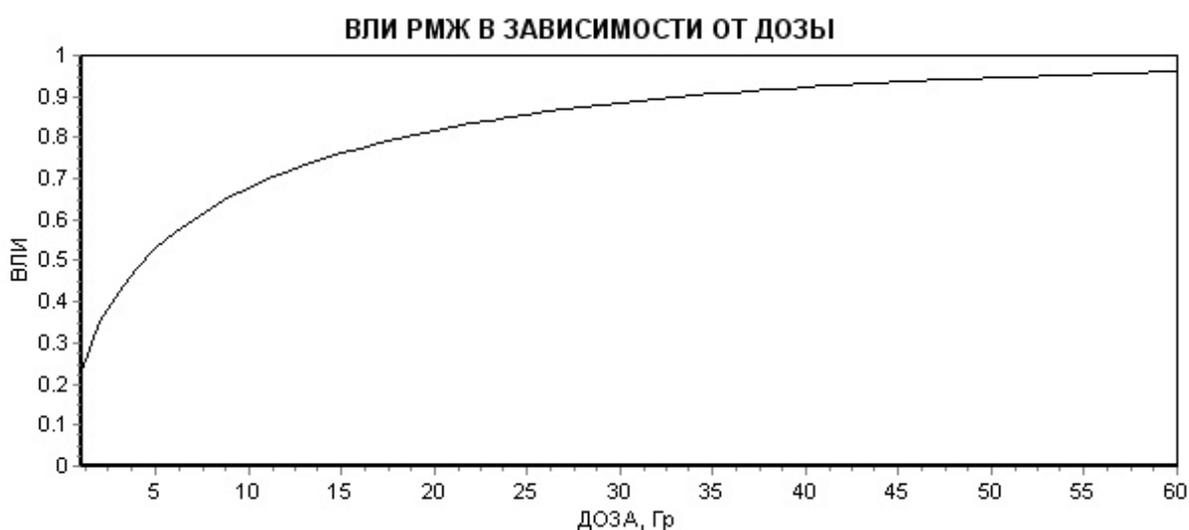


Рис. 12.6. График зависимости ВЛИ РМЖ от суммарной дозы облучения, рассчитанный при помощи СМЗ модели, $d = 2$ Гр

График зависимости ВЛИ = $P(D)$ от D представляет собой вогнутую функцию (не выпукло-вогнутую, как это имело место для ПРГ). Форма графика, скорее всего, свидетельствует о том, что в облучаемой МЖ отсутствуют опухолевые единицы и практически не происходит восстановления и репопуляций уцелевших опухолевых клеток [8].



Рис. 12.7. График зависимости $\log_{10}(N)$ от дозы для РМЖ, $d = 2$ Гр

Отсутствие опухолевых единиц подтверждается еще и тем, что $\log_{10}(N)$ есть убывающая функция от числа клеток. Начальное число клеток РМЖ – $\log_{10}(N) = 0,3$, $N \approx 2$ клетки. При терапевтической дозе 50 Гр равномерного курса ЛТ с разовой дозой 2 Гр выжившее число клеток РМЖ равно $N = 0,331 < 1$.

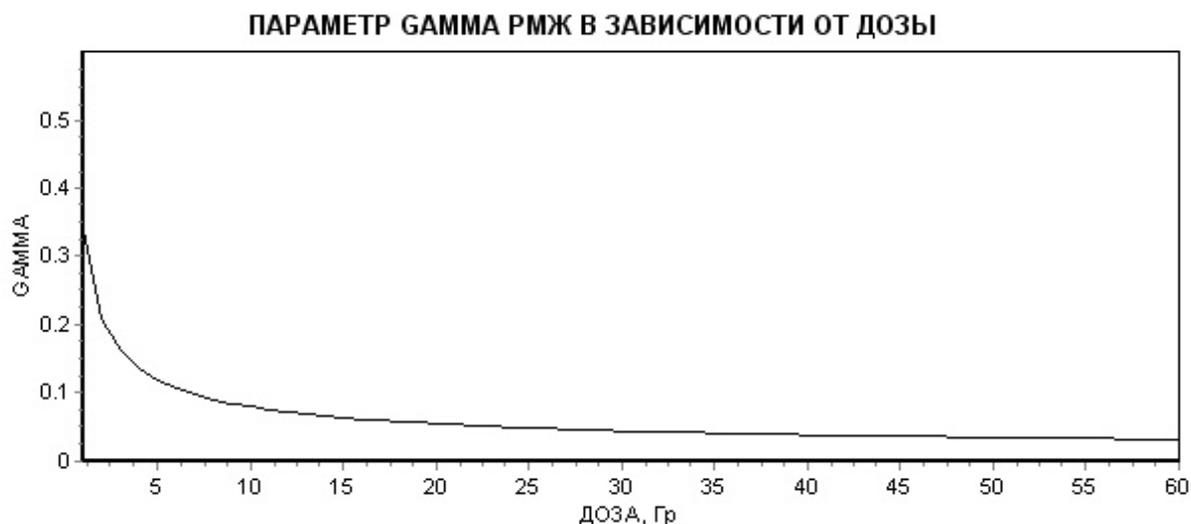


Рис. 12.8. График зависимости параметра γ (ГАММА) от суммарной дозы для разовой дозы $d=2$ Гр

Рис. 12.8 свидетельствует о том, что параметр $\gamma(D)$ является убывающей функцией от D . При $D = 50$ Гр и $d = 2$ Гр параметр $\gamma(D) = 0,0356 \text{ Гр}^{-1}$.

12.8. Вычисление параметров α, β и $\tau = \alpha / \beta$ для РМЖ

Поскольку СМЗ модель, которая используется для описания ВЛИ РМЖ, содержит в качестве параметра разовую дозу, мы попытаемся рассчитать радиобиологические параметры опухоли α и β , а также $\tau = \alpha / \beta$.

Рассмотрим два плана облучения, которые отличаются друг от друга только суммарной дозой. Имеем:

$$\begin{aligned} P_1(D_1, d_1) &= \exp\left\{-N \exp\left[-D_1(\alpha + \beta d_1)\right]\right\}, \\ P_2(D_2, d_2) &= \exp\left\{-N \exp\left[-D_2(\alpha + \beta d_1)\right]\right\}. \end{aligned} \quad (12.13)$$

Дважды логарифмируя (12.12), получаем:

$$\ln|\ln(P_1(D_1, d_1))| = \ln(N) - D_1(\alpha + \beta d_1) = \ln(N) - \mu_1 D_1, \quad (12.14)$$

$$\ln|\ln(P_2(D_2, d_1))| = \ln(N) - D_2(\alpha + \beta d_1) = \ln(N) - \mu_1 D_2, \quad (12.15)$$

$D_2 = D_1 + \Delta D$. Из (12.13) и (12.14) находим:

$$\mu_1(d_1) = \frac{\ln\left|\frac{\ln(P_1(D_1, d_1))}{\ln(P_2(D_2, d_1))}\right|}{D_1 - D_2} = \alpha + \beta d_1. \quad (12.16)$$

Для тех же значений суммарных доз, но для разовой дозы $d_2 = d_1 + \Delta d$, получаем:

$$\mu_2(d_2) = \frac{\ln\left|\frac{\ln(P_1(D_1, d_2))}{\ln(P_2(D_2, d_2))}\right|}{D_1 - D_2} = \alpha + \beta d_2. \quad (12.17)$$

Из системы уравнений (12.16) и (12.17) находим значения $\alpha, \beta, \tau = \alpha / \beta$:

$$\alpha = \frac{\mu_2 d_1 - \mu_1 d_2}{d_1 - d_2}, \quad \beta = \frac{\mu_1 - \mu_2}{d_1 - d_2}, \quad \tau = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{\mu_2 d_1 - \mu_1 d_2}{\mu_1 - \mu_2}. \quad (12.18)$$

Будем считать, что суммарная доза D изменяется от 10 до 75 Гр с шагом 0,1 Гр, $D_2 = D_1 + 0,1$ Гр, а разовые дозы принимают значения $d_1 = 2$ Гр и $d_2 = 2,1$ Гр. На рис. 12.9 приводится график зависимости $\tau(D)$ от D .

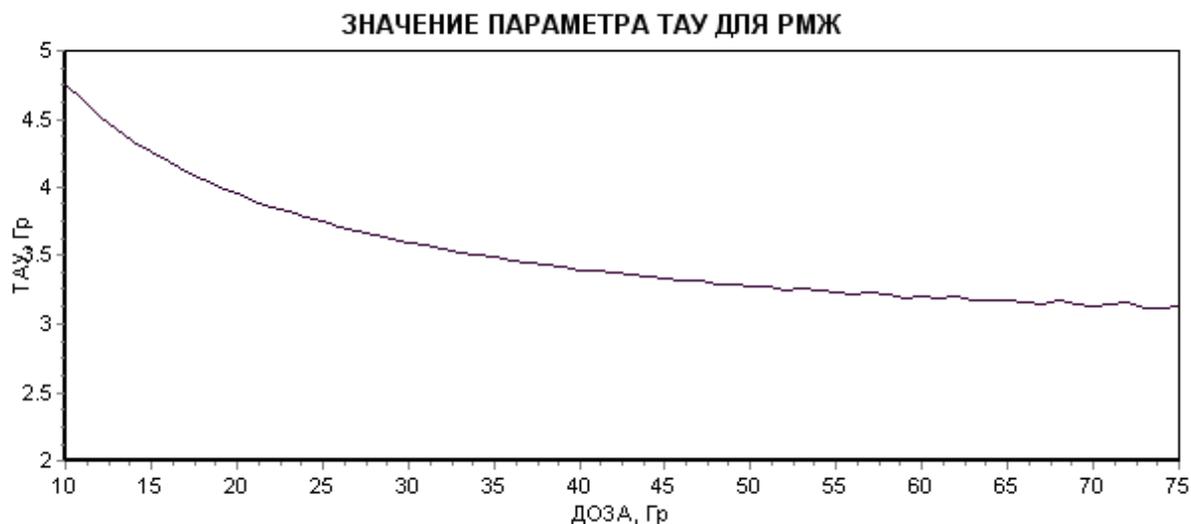


Рис 12.9. График зависимости $\tau = \alpha / \beta$ от суммарной дозы D для разовых доз $d_1 = 2 \text{ Гр}$ и $d_2 = 2,1 \text{ Гр}$

Для $d = 2 \text{ Гр}$ из рис. 12.9 следует, что $\tau = \alpha / \beta$ – убывающая функция от суммарной дозы D . При $D = 10 \text{ Гр}$, $\tau = 4,76 \text{ Гр}$, при $D = 50 \text{ Гр}$, $\tau = 3,27 \text{ Гр}$.

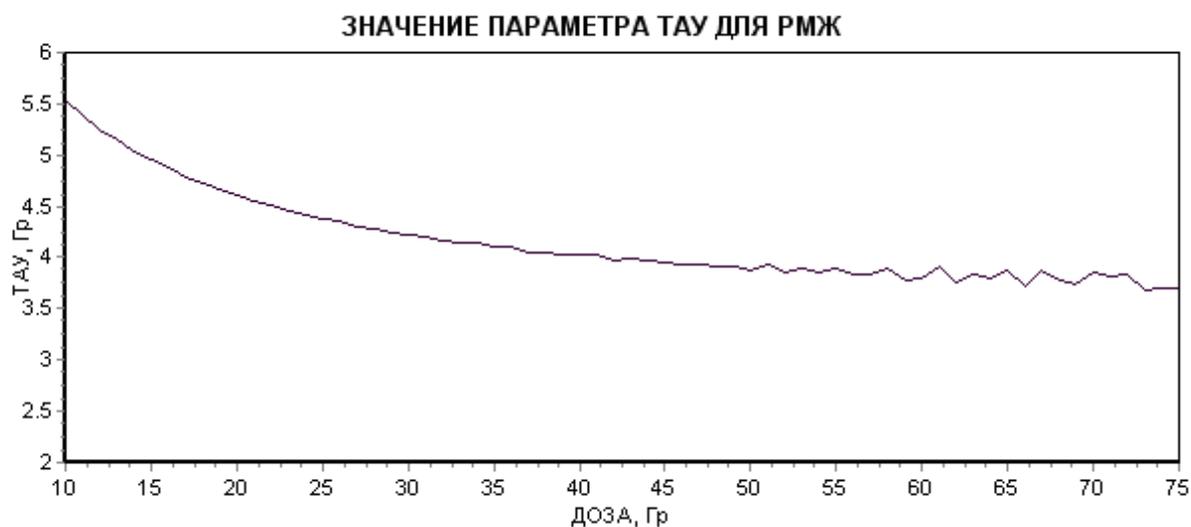


Рис 12.10. График зависимости $\tau = \alpha / \beta$ от суммарной дозы D для разовых доз $d_1 = 3 \text{ Гр}$ и $d_2 = 3,1 \text{ Гр}$

Для РОД = $d = 3 \text{ Гр}$ (рис. 12.10) получаем: при $D = 10 \text{ Гр}$, $\tau = 5,53 \text{ Гр}$, при $D = 50 \text{ Гр}$, $\tau = 3,87 \text{ Гр}$. Таким образом, значение τ возрастает с ростом d . Отметим также, что в области терапевтических значений дозы ($D = 50 \text{ Гр}$) параметр τ слабо меняется с ростом суммарной дозы.

12.9. Заключение

Мы рассмотрели гипотезу о существовании в опухоли специфических опухолевых единиц, состоящих из связанных в систему опухолевых клеток. Для проверки этой гипотезы был разработан метод ТГ, основанный на свойствах модели Пуассона, которая описывает локальную структуру опухолевого образования, число опухолевых единиц (или число опухолевых единиц и число клоногенных опухолевых клеток) и их радиочувствительность в зависимости от дозы. Модель Пуассона, образно говоря, была использована нами в качестве «микроскопа», который позволяет «заглядывать» в структуру опухолевого образования и судить о числе опухолевых объектов (опухолевых единиц и независимых опухолевых клеток). Очевидно, что в действительности структура опухолевого образования может быть намного сложнее. Ответ на этот вопрос могут дать дальнейшие исследования.

Подытожим вкратце полученные результаты применения метода ТГ для анализа ПРГ и РМЖ.

ПРГ. Мы воспользовались клиническими данными о ВЛИ ПРГ в зависимости от суммарной дозы облучения и смоделировали ее зависимость от дозы D при помощи моделей МРВ и НРВ. Для определения радиобиологических параметров ПРГ был использован метод ТГ. Радиочувствительность клеток ПРГ нам была известна. Она была определена *in vitro* [42, 44] и может быть представлена следующим образом: $\alpha = 0,35$; $\beta = 0,045$; $\gamma = \alpha + 2\beta = 0,363$. Благодаря этому у нас появилась возможность проверить:

- приведет ли метод ТГ к таким же значениям радиобиологических параметров ПРГ, как и в эксперименте [42, 44];
- при каких значениях СОД это будет наблюдаться;
- при каких феноменологических моделях, МРВ или НРВ, эти значения будут достигнуты.

В соответствие с методом ТГ были построены графики зависимости:

1) ВЛИ от СОД, 2) $\log_{10}(N)$ от СОД и 3) γ от СОД. Задав рабочий интервал для значений $\text{ВЛИ} \in (0,95; 0,99)$, при помощи графиков, представленных на рис. 12.1, мы определили рабочий интервал для суммарных доз: $\text{СОД} \in (64; 68)$ Гр. Интервалы, в которых лежат радиобиологические параметры N и γ , определенные при помощи графиков, приведенных на рис. 12.2 и 12.3, оказались равными $N \in (4,5 \cdot 10^8; 1,7 \cdot 10^{11})$; $\gamma \in (0,358; 0,448)$. Нетрудно видеть, что определенные предварительно значения $N = 10^9$ и $\gamma = 0,363 \text{ Гр}^{-1}$ принадлежат полученным интервалам!

Значения радиобиологических параметров ПРГ, N и γ растут с ростом СОД. Это соответствует гипотезе о существовании опухолевых единиц, которые распадаются в процессе облучения на независимые опухолевые клетки. При терапевтических значениях СОД опухоль, по-видимому, состоит из независимых опухолевых клеток, радиочувствительность которых совпадает (или близка) к радиочувствительности опухолевых клеток, определенных *in vitro*.

РМЖ. В работе [10] мы рассмотрели проблему выбора оптимальных условий облучения РМЖ, точнее Системы «РМЖ + ложе опухоли», и разработали метод определения оптимальных условий ее облучения в зависимости от радиобиологических параметров $\tau_{\text{РМЖ}}$ и $\tau_{\text{ЛО}}$. Напомним, что ЛТ РМЖ является важной составной частью комплексного лечения ранних стадий РМЖ, которая состоит из секторальной резекции опухоли и облучения всей молочной железы для того, чтобы уничтожить опухолевые клетки, которые могли остаться в операционном поле МЖ, или мигрировать в другие области МЖ. Метод ТГ был использован для определения радиобиологических параметров РМЖ. Для расчета зависимости ВЛИ от дозы была использована СМЗ модель (3.67), которая в качестве параметра содержит и разовую дозу, чего нет в моделях МРВ и НРВ. Это обстоятельство дало возможность рассчитывать не только параметры γ , но и параметры τ (см. (12.4)). Параметры настройки СМЗ модели приводятся в работе [10]. На рис. 12.5–12.7 приводятся три необходимых графика для решения поставленной задачи.

График зависимости ВЛИ РМЖ от СОД (рис. 12.5) представляет собой вогнутую кривую. В работе Хуга и Келлерера [8] указывается, что не логистический характер графика зависимости радиационного эффекта от дозы, скорее всего, свидетельствует об отсутствии процесса восстановления и репопуляции клеток. Значения $\log_{10}(N)$ (рис. 12.6) и γ (рис. 12.7) являются строго убывающими функциями от D , в отличие от ПРГ, для которого эти функции были возрастающими. Таким образом, можно предполагать, что в МЖ отсутствуют системные опухолевые образования (опухолевые единицы) и мы имеем дело с независимыми опухолевыми клетками. Это похоже на правду, т.к. опухоль была удалена из МЖ, а уцелевшие опухолевые клетки (если они уцелели) вполне могут быть рассмотрены как независимые клетки. Об этом также свидетельствует и определенное начальное число опухолевых клеток. Оно оказалось равным $N \approx 2$. При терапевтической дозе 50 Гр равномерного курса ЛТ с разовой дозой 2 Гр выжившее число клеток РМЖ оказалось меньше единицы, $N = 0,325 < 1$.

Рис. 12.7 свидетельствует о том, что параметр $\gamma(D)$ является убывающей функцией от D . Мы полагаем, что это связано с тем, что в МЖ отсутствуют опухолевые единицы и имеются только «свободные» (независимые) опухолевые клетки.

Таким образом, мы установили, что в рассматриваемом случае РМЖ состоит не из множества опухолевых единиц, а всего из некоторого количества независимых опухолевых клеток.

Метод ТГ был также использован нами для определения радиобиологических параметров немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [98, 99] и лимфогранулематоза (ЛГМ) Ходжкина [100, 101]. Для определения ВЛИ от СОД были использованы модели МРВ и НРВ.

НМРЛ. Расчеты были основаны на феноменологическом описании ВЛИ НМРЛ в зависимости от суммарной опухолевой дозы. В результате проведенных расчетов было установлено, что в рассматриваемом случае начальное число клоногенных клеток в НМРЛ диаметром до 2 см (объем до $4,19 \text{ см}^3$) лежит в интервале $N \in (10^{3,4}; 10^{5,75})$. Параметр радиочувствительности клеток НМРЛ лежит в интервале $\gamma \in (0,191; 0,237) \text{ Гр}^{-1}$. Приемлемые и эффективные результаты были получены при использовании модели НРВ.

ЛГМ. Приближенное определение радиобиологических параметров ЛГМ Ходжкина методом ТГ привело к следующим результатам. Количество клоногенных клеток N при $\text{СОД} \in (45, 50) \text{ Гр}$ лежит в интервале $N \in (10^{1,0}; 10^{1,19}) = (10; 15,5)$ клеток, параметр $\gamma \in (0,113; 0,125) \text{ Гр}^{-1}$. Разумные значения параметров были получены при использовании модели НРВ.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что исследование гипотезы о клеточной структуре опухолевого образования (ткани) следует продолжить. Для этого необходимо накопление и систематизация клинической информации о ВЛИ опухолевых заболеваний в зависимости от дозы, ее описание методами математического моделирования при помощи различных феноменологических моделей, описывающих зависимости ВЛИ от СОД. Метод ТГ может оказаться полезным для установления радиобиологических параметров опухоли (числа независимых опухолевых клеток и их радиочувствительности), когда известна эмпирически установленная зависимость ВЛИ от дозы. Эта информация может оказаться полезной при планировании ЛТ злокачественных опухолей и для прогнозирования ее результатов. Если эмпирическая зависимость ВЛИ от D установлена для двух или большего числа разовых доз, то можно определить параметры α , β и $\tau = \alpha/\beta$.

Другой важный вопрос, на который следует ответить, это: *что может дать ЛТ знание о структуре опухолевой ткани, о наличии в ней связанных опухолевых клеток в виде системных опухолевых единиц.* Этот вопрос пока остается без ответа.

Для феноменологического описания ВЛИ опухоли от дозы были использованы две модели, МРВ и НРВ. Расчеты показали, что модель НРВ приводит к лучшему согласию между теоретическими и клиническими значениями радиобиологических параметров. В дальнейшем предстоит выяснить, какие феноменологические модели, предназначенные для описания зависимости ВЛИ от дозы, являются наиболее полезными для реализации метода ТГ, и зависит ли успех этой процедуры от типа опухолевого образования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отметим наиболее важные полученные нами результаты, связанные с проблемами математического моделирования оптимальных однородных и неоднородных дозовых распределений для ЛТ опухолевых заболеваний.

1. 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 органов и тканей. Вопрос об определении редуцированного значения ВОЛОр (или ВЛОр) столь же важен и актуален, как и определение редуцированного значения дозы, АД. Более того, мы говорим о редуцированной дозе неоднородного облучения ткани АД, которая приводит к такому же значению ВОЛО, как и рассматриваемое неоднородное распределение дозы. Но таким значением ВОЛО как раз и должно быть редуцированное значение ВОЛОр, к которому приводит исходное неоднородное распределение доз. В настоящей работе мы показали, что ВОЛОр, АД и модель МРВ, или ВОЛОр, АД и модель СМЗ тесно связаны друг с другом.

Не следует также забывать, что оценка неоднородных дозовых распределений приводит к установлению значений АД и ВОЛОр, но только ВОЛОр может служить глобальной оценкой неоднородных дозовых распределений в органах и тканях, которые наряду с ВЛИр опухолевого заболевания могут служить многокритериальными оценками планов ЛТ. Именно они позволяют соизмерить тяжесть онкозаболевания с риском вызвать необратимые лучевые повреждения в ложе опухоли и в здоровых органах и тканях организма.

2. Мы показали, каким образом можно получить традиционную математическую модель TM_n_MPB и строить новые математические модели NM_n_MPB для редукции ВЛО (ВОЛО) в ВЛОр (ВОЛОр) и редукции неоднородного распределения дозы в АД, основанные на использовании математических моделей МРВ и СМЗ, которые описывают зависимости ВЛО (ВОЛО) от условий однородного облучения органов и тканей.

3. В работе установлено, что использование неоднородных дозовых распределений при облучении Системы «опухоль + ложе опухоли» может привести к тому, что дозы в опухоли и в ложе опухоли будут отличаться друг от друга, чего нет при однородном облучении Системы «опухоль + ложе опухоли». В этом случае выбор оптимальных условий облучения Системы можно осуществить в результате

выбора оптимальных значений разовых доз [10]. Он основан на значениях параметров τ для опухоли (τ_o) и (τ_L) для ложа опухоли.

4. Мы показали, что определить параметры τ для опухолевой ткани можно в результате обработки феноменологической зависимости ВЛИ опухоли от дозы облучения при помощи разработанного нами метода «Три графика» (ТГ).

5. Метод ТГ был использован нами для проверки гипотезы, образуют ли опухоли системные единицы (системно связанные агломерации опухолевых клеток). Мы пришли к заключению, что образуют. Удалось построить гипотетическую картину эволюции агломерации опухолевых клеток под действием излучения. При облучении агломерации происходит их распад и к тому моменту, когда суммарная опухолевая доза достигает терапевтических значений, опухоль состоит в основном из изолированных нормальных клоногенных опухолевых клеток и убитых и поврежденных излучением опухолевых клеток. Эта работа была основана на распределении вероятностей гибели–выживания опухолевых клеток Пуассона, которая «плохо» описывает состояние популяции опухолевых клеток в процессе облучения, но удовлетворительно может описывать «мгновенные снимки» состояния популяции клеток. Поскольку лучевого терапевта в основном волнует проблема уничтожения популяции опухолевых клеток, он в основном имеет дело с конечной стадией облучения опухолевых клеток в больших дозах. Надо полагать, что радиобиологические свойства таких опухолевых клеток могут значительно отличаться от состояния популяции опухолевых клеток на начальном этапе облучения.

6. Мировой опыт отечественных и зарубежных организаций здравоохранения по применению неоднородных дозовых распределений для ЛТ опухолевых заболеваний, образованный при помощи свинцовых решетчатых диафрагм (РД), свидетельствует о том, что в некоторых случаях она может быть чрезвычайно эффективной для лечения запущенных и тяжелых форм опухолевых заболеваний [85–94]. Во всех случаях рассматривались РД, в которых открытые участки РД образовывали правильную сетку. Со временем интерес к лучевой терапии неоднородными дозовыми распределениями пошел на убыль и прекратился совсем. Почему это произошло? На наш взгляд, это могло быть вызвано отсутствием надлежащей теоретической основы для анализа и развития такого подхода, отсутствием методов математического моделирования процессов неоднородного облучения и оптимизации планов ЛТ при помощи специальных методов решения сложных экстремальных задач. Также отсутствовали клиническая и экспериментальная информация, столь необходимые для построения математических моделей воздействия неоднородных дозовых распределений на опухолевые и здоровые органы и ткани организма. Хочется надеяться, что в настоящее время ситуация начнет изменяться к лучшему.

7. Следует отметить, что в настоящее время существуют методы ЛТ с направленным формированием неоднородных терапевтических дозовых распределений, которые образуются при помощи линейных источников радиоактивного излучения (иглок), радиоактивных гранул и т.д. Они образуют внутритканевые, внутрисполостные и аппликационные методы облучения (брахитерапию). Именно с брахитерапии и началась лучевая терапия, которая используется и «здоровствует» в настоящее время. Затем к ним добавилась дистанционная ЛТ, основанная на использовании различных пучков ионизирующего излучения, которые генерировались различными радиационными установками (аппаратами). Не исключено, что изучение неоднородных дозовых распределений, образованных одним или несколькими источниками излучения при внутритканевой и внутрисполостной лучевой терапии, станет «тропинкой» к изучению проблемы направленного формирования эффективных терапевтических неоднородных дозовых распределений.

8. Следует подчеркнуть значимость этой проблемы не только для лучевого лечения злокачественных новообразований. Она актуальна везде, где человек сталкивается с радиоактивным излучением, и на земле, и в космосе.

9. Проблема направленного формирования однородных и неоднородных дозовых распределений для лучевого лечения злокачественных опухолей является проблемой междисциплинарной и достаточно сложной. Она требует тесного взаимодействия как лучевых терапевтов, радиобиологов и других специалистов-медиков, так и физиков, и математиков.

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. *Павлов А.С.* Внутритканевая гамма-, бетатерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 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.
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. ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy/ ICRU, Report 62. Oxford University Press, 1999.
16. *Кейрим-Маркус И.Б.* Эквидозиметрия. М.: Атомиздат, 1980.
17. *Клеппер Л.Я.* Математические модели редукции неоднородных распределений дозы в тканях в адекватные дозы их однородного облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010. Т. 55. № 6. С. 58–65.
18. *Ellis F.* Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. Vol. 2. P. 1–7.
19. *Kirk J., Gray W., Watson E.* Cumulative radiation effect. Part 1. Fractionated treatment regions // Clin. Radiol. 1971. № 22. P. 145–155.
20. *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.
21. *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.
22. *Клеппер Л.Я.* Синтез радиологических моделей и радиологические инварианты. Часть первая // Медицинская техника. 2005. № 3. С. 27–32.

23. *Кленнер Л.Я.* Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть вторая // Медицинская техника. 2006. № 3. С. 23–27.
24. *Кленнер Л.Я.* Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть третья. Синтез популяционно-феноменологических моделей и ММ Кленнера // Медицинская техника. 2006. № 4. С. 22–26.
25. *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.
26. *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.
27. *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.
28. *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.
29. *Munro N.R., Gilbert C.W.* The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells // *Brit. J. Radiol.* 1961. № 34. P. 246–251.
30. *Etami 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. Vol. 21. № 1. P. 109–122.
31. *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. Vol. 1. Iss. 3. P. 1–27.
32. *Кленнер Л.Я.* Об определении оптимальных условий облучения Системы «опухолевая ткань + нормальная ткань (ложе опухоли)» (теоретические аспекты проблемы) // Медицинская физика. 2015. № 2 (66). С. 23–33.
33. *Кленнер Л.Я.* Обоснование метода гипофракционирования при ЛТ ранних стадий рака молочной железы на основе математического моделирования // Медицинская физика. 2016. № 1 (68). С. 8–14.
34. *Кленнер Л.Я.* Неоднородные дозовые распределения в нормальных органах и тканях организма в лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская техника. 1999. № 5. С. 6–10.
35. *Кленнер Л.Я.* Проблема равноценной дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 1999. № 6 (44). С. 57–63.
36. *Кленнер Л.Я.* Методы перехода от неоднородного распределения дозы в ткани к адекватному однородному облучению ткани // Медицинская техника. 2001. № 2. С. 13–17.
37. *Кленнер 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.
38. *Кленнер Л.Я.* Вероятности осложнений в органах и тканях при лучевой терапии с неоднородным дозовым облучением // *Анализ и моделирование экономических процессов: сборник статей.* Вып. 8. М.: ЦЭМИ РАН, 2011. С. 89–102.

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. *Павлов А.С., Кленнер Л.Я., Ступон Л.Д., Кижаев 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.
41. *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.
42. *Fertil B., Malaise E.* Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumore radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981. № 7. P. 621–629.
43. *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. Vol. 12. № 4. P. 617.
44. *Yaes R.J.* Some implications of the linear quadratic model for tumor control probability // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988. 14. 39.
45. *Давыдов М.И., Летьгин В.П.* Практическое руководство по клинической маммологии. М.: 2004.
46. *Гладилина И.А., Монзуль Г.Д., Нечушкин М.И., Курносков А.А.* Роль лучевой терапии в программе комплексного лечения больных раком молочной железы // *Маммология.* 2005. № 1. С. 31–35.
47. *Онкомамология / под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова.* М.: МЕДпресс-информ, 2015.
48. *Трофимова О.П., Ткачев С.И.* Лучевая терапия в лечении больных ранним и местнораспространенным раком молочной железы // *Онкомамология / под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова.* М.: МЕДпресс-информ, 2015.
49. *Кленнер Л.Я., Олейник Ю.А.* Определение оптимальных условий облучения методом последовательного ввода ограничений // *Мед. радиология.* 1978. № 8. С. 64–72.
50. *Кленнер Л.Я.* Программа решения задачи нелинейного программирования с нелинейными ограничениями. Ротапринт ЦЭМИ АН СССР. М.: 1979.
51. *Кленнер Л.Я.* Решение задачи линейного программирования специального вида с выделением структурных переменных. М.: ЦЭМИ АН СССР, 1980.
52. *Кленнер Л.Я.* Определение оптимальных планов облучения с ограниченным числом направлений облучения // *Мед. радиология.* 1981. № 2. С. 51–55.
53. *Кленнер Л.Я.* Об устойчивости оптимального решения задачи определения оптимальных физико-технических условий облучения // *Мед. радиология.* 1983. № 3. С. 33–38.
54. *Кленнер Л.Я.* Актуальные проблемы дозиметрического планирования лучевой терапии злокачественных опухолей // *Медицинская техника.* 1992. № 6. С. 21.
55. *Кленнер Л.Я.* Проблема выбора оптимальных точек центрации пучков излучения при планировании лучевой терапии злокачественных опухолей // *Медицинская техника.* 1999. № 3. С. 26–30.
56. *Кленнер Л.Я.* Нелинейная экстремальная задача определения оптимального плана облучения с выбором оптимальной точки пересечения центральных осей пучков из-

- лучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1999. Т. 44. № 2. С. 61–66.
57. *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.
 58. *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.
 59. *Fowler J.F., Denekamp J.* Radiation effects on normal tissues // Cancer. A comprehensive treatise. 1977. Vol. 6.
 60. *Рудерман А.И., Вайнберг М.Ш., Жолкивер К.И.* Дистанционная гамма-терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1977.
 61. *Schultheiss T.E., Orton C.G., Peck R.A.* Model in radiotherapy: volume effects // Med. Phys. 1983. № 10 (4). P. 410.
 62. *Ulmer W.* Aspects of the volume effect in the linear-quadratic and cubic model // Strahlentherapie und Onkologie. 1987. Vol. 163. № 2. P. 123–129.
 63. *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.
 64. *Ellis F.* Doze, time and fractionation: a clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. Vol. 2. P. 1–7.
 65. *Kirk J., Gray W., Watson E.* Cumulative radiation effect. Part 1. Fractionated treatment regions // Clin. Radiol. 1971. № 22. P. 145–155.
 66. *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 Каз. ССР, 1983.
 67. *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.
 68. Факторы время–доза–фракционирование и их использование в лучевой терапии злокачественных опухолей (методические рекомендации) / М.А. Фадеева, К.Н. Костромина, В.С. Даценко, и др. М.: МЗ СССР ЦОЛИУ врачей, 1987.
 69. *Chadwick K.H., Leenhouts H.P.* A molecular theory of cell survival // Phis. Med. Biol. 1973. № 18. P. 78–87.
 70. *Kellerer A.M., Rossi H.H.* RBE and the primary mechanism of radiation action // Radiat. Res. 1971. № 47. P. 14–34.
 71. *Orton C.G., Cohen L.* A unified approach to dose effect relationships in radiotherapy. 1: Modified TDF and Linear quadratic equations // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988. № 3. P. 601.
 72. *Pitkanen M., Viitanen J., Ojava A.* Application of linear quadratic model for clinical radiotherapy. Teshnical Research Centr of Finland. 1988.
 73. *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.
 74. *Veibull W.* A statistical distribution function of wide applicability // J. Appl. Mechanics. 1951. Vol. 18. P. 293.

75. Барлоу П., Прошан Ф. Математическая теория надежности. М.: Советское радио, 1969.
76. Феллер Б. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. М.: Мир, 1967.
77. Мoiseев Н.Н. Математические задачи системного анализа. М.: Наука, 1981.
78. Подиновский В.В., Ногин В.Д. Парето оптимальные решения многокритериальных задач. М.: Наука, 1982.
79. Radiation pneumonitis: A new approach to the derivation of time-dose factors. Wara W.M., Phillips T.L., Margolis L.W. et. al. // Cancer. 1973. № 32. P. 547–552.
80. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. Л.: Медицина, 1979.
81. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? // Radiotherapy and Oncology. 2011. № 100. P. 282–288.
82. Атлас дозных распределений к комплекту формирующих принадлежностей. Под редакцией профессора И.А. Переслегина. М.: Атомиздат, 1974.
83. Videroe R. // Acta Radiol. 1966. № 4. P. 257.
84. Клеппер Л.Я., Антипина Н.А. Определение вероятности излечения опухолевого заболевания при внутритканевой лучевой терапии злокачественных новообразований // Медицинская физика. 2006. № 4 (32). С. 30–41.
85. Алиев Б.М. Неравномерное облучение злокачественных опухолей (физико-дозиметрические, экспериментальные и клинические исследования). Докт. дисс. М., 1973.
86. Алиев Б.М. Лучевая терапия запущенных форм злокачественных новообразований. М.: Медицина, 1978.
87. Liberson F. The value of a multiperforated screen in deep x-ray therapy // Radiology. 1933. № 20. P. 186–195.
88. Клеппер Л.Я. Рациональные параметры решётчатых диафрагм для лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская радиология. 1989. Vol. 34. № 7. С. 63–67.
89. Галина Л.С., Кодюков В.М., Сулькин А.Г. Атлас дозных распределений к комплекту формирующих принадлежностей. М.: Атомиздат, 1974.
90. Атлас дозных распределений к комплекту формирующих принадлежностей / Под ред. проф. И.А. Переслегина. М.: Атомиздат, 1974.
91. Пиртузилов М.Б. Дистанционная гамма-терапия неорганических первичных и метастатических опухолей забрюшинного пространства. Автореф. канд. дисс. 1979.
92. Харитонова Н.Т. Возможности неравномерной дистанционной гамматерапии при распространённом раке пищевода. Автореф. канд. дисс. 1980.
93. Юрьева Т.В. Возможности дистанционно гамма-терапии местно-распространённых сарком мягких тканей в плане комбинированного лечения». Автореф. канд. дисс. 1982.
94. Клиническая рентгенодиагностика / под ред. Акад. Г.А. Зедгенидзе. Ред.-сост. И.А. Переслегина. Т. 5. М.: Медицина, 1985.
95. Павлов А.С., Клеппер Л.Я., Стиоп Л.Д., Кижаяев 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.

96. *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.
97. *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.
98. *Клеппер Л.Я., Юрьева Т.В.* Метод трех графиков для приближенного определения радиобиологических параметров опухоли и его анализ. // *Мед. физика.* 2013. № 2 (58). С. 20–30.
99. *Клеппер Л.Я.* Моделирование локального излечения опухолевых заболеваний в зависимости от объема, суммарной и разовой дозы // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2012. № 4 (57). С. 53–61.
100. *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.
101. *Клеппер Л.Я.* Моделирование вероятности излечения лимфомы Ходжкина (задача определения числа опухолевых клеток и их радиочувствительности методом «три графика» // *Мед. физика.* 2012. № 2 (54). С. 12–19.

Монография

Л.Я. Клеппер

**ПРОБЛЕМЫ
СТОХАСТИЧЕСКОЙ РАДИОЛОГИИ**

Подписано в печать 25.11.2019 г.

Формат 60×90/16. Печ. л. 14,3. Тираж 80 экз. Заказ № 22.

ФГБУН Центральный экономико-математический институт РАН

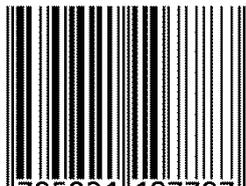
117418, Москва, Нахимовский пр., 47

Тел. 8 (499) 724-21-39

E-mail: ecr@cemi.rssi.ru

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

ISBN 978-5-8211-0778-7



9 785821 107787