

АНАЛИЗ МОДЕЛИ ЛКВ ДЛЯ РАСЧЕТА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Л.Я. Клеппер

Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Приводится описание ЛКВ модели и дается ее анализ.

Ключевые слова: лучевая терапия, модель ЛКВ, модель MLQ , вероятность возникновения лучевого осложнения, адекватная доза

Введение

Актуальной проблемой современной радиологии является создание математических моделей (ММ), которые позволяют рассчитать вероятности возникновения лучевых осложнений (ВЛО) для произвольных доз и объемов облученных тканей. ММ для расчета ВЛО, предложенная Lyman в 1985 г. [1], была одной из первых таких моделей. В 1989 г. она была дополнена моделью Kutcher, Burman [2], которая осуществляет преобразование неоднородного распределения доз в эквивалентное однородное дозовое распределение. Совокупная модель Lyman-Kutcher-Burman получила название модели ЛКВ. Возможности ее использования для планирования ЛТ и оценки вероятностей лучевых осложнений в нормальных органах и тканях были рассмотрены в работах [3–5] и др. Настоящая работа посвящена анализу модели ЛКВ.

Материал и методы

Модель Lyman [1]. Для фиксированного режима фракционирования дозы (ФД) и объема однородного облучения ткани объема V дозой D , Lyman предложил описывать ВЛО в ткани $P(D)$ с помощью функции нормального распределения вероятностей (НРВ):

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

где $D_{0,5}$ – доза, которая приводит к ВЛО=0,5; $\sigma > 0$ – дисперсия случайной величины, единица измерения отклонения случайной величины D от ее средней величины $D_{0,5}$. Практически вся площадь под графиком функции (1) заключена в интервале $D \in [D_{0,5}-4\sigma, D_{0,5}+4\sigma]$, 99,7 % площади – в интервале $D \in [D_{0,5}-3\sigma, D_{0,5}+3\sigma]$, 95,6 % – в интервале $D \in [D_{0,5}-2\sigma, D_{0,5}+2\sigma]$ и 68,3 % площади – в интервале $D \in [D_{0,5}-\sigma, D_{0,5}+\sigma]$. График функции (1) имеет S-образную форму. Его крутизна определяется значением σ , которая имеет размерность дозы. Чем меньше σ , тем круче возрастает график функции (1) с ростом дозы. Сделав замену переменной D на $F(P) = (D - D_{0,5})/\sigma$, получаем приведенную к нулю функцию НРВ.

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{F(P)} \exp\left[-\frac{t^2}{2}\right] dt. \quad (2)$$

Для настройки модели (2) на систематизированном клиническом материале необходимо определить два параметра – $D_{0,5}$ и σ . Расчет величины $F(P)$ с учетом объема V при фиксированной разовой дозе d Lyman предложил осуществлять следующим образом:

$$F(P) = [D - D_{0,5}(V)]/\sigma(V) = [D - D_{0,5}(V)]/[mD_{0,5}(V)], \\ \sigma(V) = mD_{0,5}(V) \text{ и } D_{0,5}(V) = D_{0,5}(1)V^{-b}, \quad (3)$$

$$D_{0,5}(1)=D_{0,5}(V)V^{-b}, P(D_{0,5}(1))=0,5,$$

где $D_{0,5}(1)$ – приведенное к единичному объему значение дозы тотального облучения ткани, которая приводит к ВЛО=0,5. Таким образом, Лутман полагал, что дисперсия случайной величины пропорциональна величине $D_{0,5}(V)$, а коэффициент пропорциональности m можно рассматривать как постоянную величину, характерную для облучаемой ткани. Далее мы покажем, что обобщением этого свойства модели Лутман может служить хорошо известное соотношение между толерантными дозами и объемами облученных тканей:

$$D(P, V_1)/D(P, V_2)=(V_1/V_2)^{-b}. \quad (4)$$

Заметим, что в рассматриваемой модели считается, что параметры $D_{0,5}$ и σ зависят от V , однако нигде не указывается, что при этом должно выполняться соотношение (4). С помощью (3) можно получить соотношения, которые могут быть полезными при анализе клинической информации и определении возможности ее адекватного описания с помощью модели Лутман:

1) При $V_1=V_2=V, P_1 \neq P_2, D_1 \neq D_2$, получаем:

$$D(P_1, V)/D(P_2, V) = [D_{0,5}(1)+F(P_1)\sigma(1)]/[D_{0,5}(1)+F(P_2)\sigma(1)]. \quad (5)$$

2) При $D_1=D_2=D, V_1 \neq V_2, P_1 \neq P_2$, находим:

$$[D_{0,5}(1)+F(P_1)\sigma(1)]/[D_{0,5}(1)+F(P_2)\sigma(1)] = (V_1/V_2)^{-b}. \quad (6)$$

3) При $P_1=P_2=P, D_1 \neq D_2, V_1 \neq V_2$ получаем (4).

Заметим, что если число сеансов облучения N фиксировано, и D зависит от V , тогда и d также должна зависеть от V , т.к. $D(V)=Nd(V)$ и $D(1)=Nd(1)$. Следовательно, $d(V)=d(1)V^{-b}$! Это свойство разовой дозы обычно не принималось во внимание.

Модифицированная функция Вейбулла для описания ВЛО

Для расчета ВЛО (или вероятности отсутствия лучевого осложнения ВОЛО=1-ВЛО) как функции V и D (при фиксированной схеме ФД) мы предложили использовать модифицированную функцию распределения Вейбулла:

$$P(D, V)=1-Q(D, V)=1-\exp\left[-\left(\frac{DV^b}{A_1}\right)^{A_2}\right], \quad (7)$$

где $P(D, V)$ =ВЛО, $Q(D, V)=1-P(D, V)$, A_1, A_2, b – параметры модели. Любой из параметров (P, D, V), может быть выражен через два других. Отсюда следует, что для рассматриваемой ткани толерантная доза уровня Q есть величина постоянная $D(Q, 1)=D(Q, V_1)V_1^{-b}=D(Q, V_2)V_2^{-b}=\dots=D(Q, V)V^{-b}$.

Описание неоднородного распределения дозы в виде дифференциальной гистограммы доза-объем (ДГДО)

Пусть объем облученной ткани $V < V_0$ разделен на m равных элементарных объемов g таким образом, что распределение дозы в любом элементарном объеме g можно считать однородным (в заданных пределах). V_0 – объем всей рассматриваемой ткани, $V=mg, V_0=Mg$. M – количество элементарных объемов в объеме V_0 . Тогда распределение дозы в m элементарных объемах можно описать вектором (D_1, \dots, D_m) . Пусть D_{\min} и D_{\max} – минимальное и максимальное значение элементов вектора. Разделим дозовый интервал $[D_{\min}, D_{\max}]$ на N частей, $N=(D_{\max}-D_{\min})/\Delta D$, где ΔD – шаг изменения дозы. Для каждого i -го из N дозовых интервалов определим соответствующий ему суммарный объем дозового поля v_i , перебрав значения дозы в m элементарных объемах по следующему правилу:

$$v_i=v_i+g, \text{ если } D_{\min}+(i-1)\Delta D \leq D_j < D_{\min}+i\Delta D, \quad j=1, \dots, m, \quad i=1, \dots, N. \quad (8)$$

Получаем ДГДО, которую можно описать как множество H в виде набора значений доз, равных средним значениям дозы в интервалах $D_j=D_{\min}+(j-0,5)\Delta D, j=1, \dots, N$ и соответствующих им объемов $v_i, i=1, \dots, N$:

$$H=\{(D_1, v_1), \dots, (D_N, v_N)\}. \quad (9)$$

При создании и использовании ДГДО необходимо отчетливо понимать, с какими характеристиками дозового поля мы имеем дело и как они, в результате создания ДГДО, отличаются от характеристик реального дозового поля. Элемент множества ДГДО дает информацию о том, что объем ткани, который получит дозу от D_k до D_{k+1} , будет V_k . Процедура обработки реального дозового поля и замена его на ДГДО необратима. Невозможно, используя ДГДО, восстановить пространственную структуру реального дозового поля. При этом актуальной проблемой является обоснование утверждения о том, что все однородные и неоднородные до-

зовые поля для одной и той же ткани, имеющие одинаковые ДГДО, имеют равные (или близкие) значения ВЛО, т.е. эквивалентны по ВЛО.

Модель LKB

Авторы [2] дополнили модель Луман [1], включив в нее описание преобразования неоднородного дозового распределения, упорядоченного в виде ДГДО, в эквивалентное однородное распределение дозы:

$$D_{eff} = \left(\sum_i v_i D_i^{1/n} \right)^n, \quad (10)$$

где D_i – однородное значение дозы в относительном объеме v_i , $i=1, \dots$. Объединенная модель LKB часто используется для расчета ВЛО при однородном и неоднородном распределении дозы в органах и тканях. Однако в работе [2] ничего не говорится о том, каким образом следует определять параметр модели n . Отсутствует обоснование того, что неоднородное и однородное распределение дозы приводит к одному и тому же значению ВЛО (эквивалентны по ВЛО). Предложение использовать в качестве параметра $n=1/b$, где b – параметр модели (4), ничем не обосновано. Как будет показано ниже, модель (10) можно получить из модифицированного распределения Вейбулла, а определенный при этом параметр модели приводит к эквивалентности по ВЛО неоднородного и однородного распределения дозы.

Результаты

Анализ модели Луман

Покажем, что для нее должно выполняться соотношение (4), и что величину m действительно можно рассматривать как параметр, характеризующий радиобиологические свойства органа или ткани, если выполняется ограничение (4).

Пусть разным объемам одной и той же ткани V_1 и V_2 , и дозам $D(V_1)$ и $D(V_2)$ соответствует одно и то же значение ВЛО $=P$. Тогда любой паре значений $D(V)$ и V в (3) должно соответствовать одно и то же значение $F(P)$:

$$F(P) = [D(P, V) - D_{0.5}(V)] / \sigma(V) \text{ или} \\ D(P, V) = D_{0.5}(V) + F(P)\sigma(V). \quad (11)$$

Рассмотрим отношение толерантных доз уровня P для разных объемов одной и той же ткани. С учетом (3) и (5) получаем:

$$\frac{D(P, V_1)}{D(P, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \quad (12)$$

Следствие 1. Анализ модели показал, что для нее справедливо соотношение (4).

Следствие 2. Из (2) получаем:

$$\sigma(V) = mD_{0.5}(V) = mD_{0.5}(1)V^{-b} = \sigma(1)V^{-b}, \quad (13)$$

т.е. дисперсия есть убывающая функция объема облученной ткани. Действительно, чем больше V , тем круче возрастает график ВЛО с ростом дозы, тем меньше должна быть дисперсия. Это положение подтверждается и клиническими данными.

Следствие 3. Из (13) следует, что $\sigma(V_1)/\sigma(V_2) = (V_1/V_2)^{-b}$, и при облучении одной и той же ткани с фиксированной схемой фракционирования, но с разными V и D , которые приводят к одному и тому же значению P , должны выполняться соотношения:

$$\frac{D(P, V_1)}{D(P, V_2)} = \frac{\sigma(V_1)}{\sigma(V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}, \quad (14)$$

$$\text{и } D(P, 1) = D_{0.5}(1) + F(P)\sigma(1) = \text{const}(P). \quad (15)$$

Для фиксированного значения P приведенная к единичному объему доза является константой для рассматриваемой ткани. Она может быть использована для проверки адекватности модели Луман к систематизированной клинической информации. В окончательном виде модель, связывающая D , V и параметр $F(P)$, может быть записана следующим образом:

$$D(P, V) = [D_{0.5}(1) + F(P)\sigma(1)]V^{-b}, \quad (16)$$

$$F(P) = [D(1) - D_{0.5}(1)] / \sigma(1). \quad (17)$$

$$D(P, 1) = D_{0.5}(1) + F(P)\sigma(1). \quad (18)$$

Отсюда найдем значение

$$m = \sigma(V) / D_{0.5}(V) = \sigma(1) / D_{0.5}(1), \quad (19)$$

которое действительно может служить характеристикой (константой или инвариантом) для рассматриваемой ткани для фиксированного фракционирования.

Построение модели преобразования ДГДО и эквивалентность по ВЛО неоднородного и однородного дозового поля

Покажем, что ММ, описывающая преобразование неоднородного распределения доз в эквивалентное по ВЛО однородное распределение, может быть выделена из модифицированного распределения Вейбулла (7). Полученный при этом параметр модели действительно приводит к строго эквивалентному по ВЛО однородному распределению дозы. Пусть неоднородное распределение дозы в ткани описывается в виде ДГДО (9) и справедливы следующие предположения:

Предположение 1. ВОЛО в i -ом элементарном объеме ткани, $i=1, \dots, m$, зависит от дозы D_i в элементарном объеме g , величины элементарного объема, объема всей облученной ткани $V=mg$, и не зависит от распределения доз в других элементарных объемах.

Предположение 2. ВОЛО в i -ом элементарном объеме g при его однородном облучении дозой D_i , при объеме облученной ткани $V>g$, описывается с помощью модели, основанной на модифицированной функции Вейбулла (7):

$$Q(D_i, V, g) = \exp \left[- \left(\frac{g}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right]. \quad (20)$$

Из уравнения (20) можно получить, что:

$$Q(D_i, V, g) = Q(D_i, V)^{g/V} = Q(D_i, V)^{g_1}. \quad (21)$$

Из предположений 1 и 2 следует, что ВОЛО в элементарном объеме g равна ВОЛО в объеме V при облучении дозой D_i в степени $g_1=g/V \leq 1$, которая является относительной величиной элементарного объема. При сделанных предположениях ВОЛО в ткани для неоднородного облучения может быть представлена как:

$$Q(D, V) = \left[\prod_{i=1}^m Q(D_i, V) \right]^{g_1}, \quad (22)$$

т.е. ВОЛО в ткани есть среднее геометрическое от ВОЛО при облучении объема V дозами D_i , $i=1, \dots, m$. Из (22), учитывая (4), получаем:

$$Q(D, V) = \exp \left[- \left(\frac{V^b}{A_1} \right)^{A_2} \left\{ \left(\frac{g}{V} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right) \right\} \right]. \quad (23)$$

Положим:

$$D_{\text{Ад}}^{A_2}(H) = \left(\frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2}, \quad (24)$$

Адекватная доза (Ад) однородного облучения, эквивалентная по критерию Q неоднородному распределению дозы, будет:

$$D_{\text{Ад}}(H) = \left[\left(\frac{g}{V} \right) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}, \quad (25)$$

$$Q(D, V) = \exp \left[- \left(D_{\text{Ад}}(H) V^b / A_1 \right)^{A_2} \right], \quad (26)$$

где $D_{\text{Ад}}$ является эквидозиметрической скалярной величиной [7]. Очевидно, что если дозовый интервал в рассматриваемом объеме V разделен на N частей и распределение доз описывается в виде ДГДО, Ад можно рассчитать следующим образом:

$$D_{\text{Ад}}(H) = \left[\sum_{i=1}^N \left(\frac{v_i}{V} \right) D_i^A \right]^{1/A}, \quad (27)$$

где $v_i=kg$, k – число, которое показывает, сколько раз значение d_i в элементарном объеме g попадает в i -ый дозовый интервал. Параметр A модели (27) равен параметру A_2 в модели (7).

Таким образом, мы получили модель для расчета Ад однородного облучения ткани, которая эквивалентна по ВЛО ее неоднородному облучению. Заметим, что выражение (22) можно рассматривать как самостоятельную модель для расчета $D_{\text{Ад}}$.

Следствие 4. Мы получили важный результат. Заключается он в том, что параметр A модели (27), с помощью которого осуществляется преобразование ДГДО и определяется $D_{\text{Ад}}(H)$ однородного облучения, совпадает с параметром A_2 модели (7). Таким образом, определяя параметры модели (7) из клинической информации, мы одновременно определяем и параметр A_2 .

Следствие 5. Зная значения суммарных доз, которые при облучении V с фиксированным фракционированием приводят к ВЛО, равным P_1 и P_2 :

$$D_1(P_1, V) = A_1 |Q_1|^{1/A_2} V^{-b} \quad \text{и} \quad D_2(P_2, V) = A_1 |Q_2|^{1/A_2} V^{-b}, \quad (28)$$

находим из системы уравнений (28):

$$A_2 = \ln \left[\frac{\ln(Q_1)}{\ln(Q_2)} \right] / \ln \left[\frac{D_1(P_1, V)}{D_2(P_2, V)} \right].$$

Но $\frac{D_1(P_1, V)}{D_2(P_2, V)} = \frac{|Q_1|^{1/A_2}}{|Q_2|^{1/A_2}}$ не зависит от V .

(Напомним, что величина d фиксирована). Следовательно, параметр A_2 моделей (25) и (27) не зависит от V .

Обсуждение

Свойства модели (25)

Анализ ММ, позволяющих рассчитывать ВЛО и осуществлять преобразование неоднородных дозовых распределений, позволяют сделать ряд предварительных заключений о радиобиологических свойствах органов и тканей.

Утверждение 1. Для фиксированной интегральной дозы в объеме облученной ткани, или для фиксированного значения $D_{\text{сред}}$ в объеме облученной ткани, наименьшее значение ВЛО в ткани соответствует ее однородному облучению средней дозой. Любое неоднородное облучение ткани при фиксированной интегральной дозе приводит к увеличению значения $D_{\text{Ад}}$ и, следовательно, ВЛО.

Доказательство этого утверждения можно найти в [8]. Отсюда следует, что для уменьшения лучевой нагрузки на нормальные органы и ткани надо учитывать не только интегральные дозы, но и распределения доз, т.е. величину $D_{\text{Ад}}$.

Введем в рассмотрение функцию $\Psi = A_2 b$ и покажем, что ее можно связать с радиобиологическими свойствами нормальных и опухолевых тканей.

Утверждение 2. Если параметры A_2 и b связаны соотношением $\Psi = A_2 b = 1$ (или $b = 1/A_2$, или $A_2 = 1/b$), то лучевые повреждения элементарных объемов ткани не зависят от объема всей облученной ткани.

Доказательство. Мы должны показать, что $\Psi = 1$, ВОЛО = Q в ткани равна ВОЛО в m равных элементарных объемах $g = V/\Delta V$, на которые разделен облучаемый объем V , а ВОЛО в элементарном объеме не зависит ни от распределения доз в других элементарных объемах, ни от объема всей облученной ткани. Действительно, полагая в формуле (22) $\frac{\Delta V}{V} = \left(\frac{\Delta V^b}{V^b}\right)^{A_2}$,

и, учитывая, что $b = 1/A_2$, получаем:

$$Q(D, V) = \prod_{i=1}^m q(D_i, \Delta V), \quad (29)$$

где $q(D_i, \Delta V)$ – ВОЛО в i -ом элементарном объеме и лучевые повреждения элементарных объемов ткани не зависят от V всей облученной ткани.

Из утверждения 2 следует, что если выполняется его условие, то можно считать, что ткань “слабо организована”, тканевая организация клеток ткани слаба или отсутствует вообще. Таким свойством, скорее всего, должна обладать опухолевая ткань, клетки которой образуют слабосвязанную организацию по сравнению со здоровыми тканями.

Следствие 6. Для опухолевой ткани, у которой структурная организация клеток в тканевую систему выражена слабо, параметр Ψ должен быть близок к единице, $|b| A_2 \rightarrow 1$. Отсюда следует, что для опухолевой ткани параметры $|b|$ и A_2 , в первом приближении, могут быть связаны соотношениями: $|b| \approx 1/A_2$ или $A_2 = 1/|b|$. Возможно, что для некоторых опухолей это может оказаться не так. Окончательный вывод можно будет сделать только в результате накопления, систематизации и обработки клинической информации. Следующее утверждение доказывает, что для нормальной ткани значение параметра Ψ должно быть больше 1.

Утверждение 3. Пусть однородное облучение объема V_1 дозой D_1 приводит к ВЛО = P , и однородное облучение объема V_2 этой же ткани, $V_2 > V_1$, дозой D_2 , $D_2 < D_1$, также приводит к ВЛО = P , тогда:

$$\Psi = b A_2 > 1. \quad (30)$$

Доказательство. ВОЛО в элементарном объеме ΔV можно описать следующим образом:

$$Q(D_i, V, \Delta V) = \exp \left[- \left(\frac{\Delta V}{V} \right) \left(\frac{D_i V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{D_i \Delta V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (31)$$

$$\text{где } \Delta V_{\text{эф}} = \Delta V \left(\frac{V}{\Delta V} \right)^{1-1/(bA_2)}. \quad (32)$$

Здесь $\Delta V_{\text{эф}}$ – эффективный элементарный объем, когда облучается объем $V > \Delta V_{\text{эф}}$. Случай, когда $\Psi = 1$, уже был нами рассмотрен. В выражении (32) он приводит к равенству $\Delta V_{\text{эф}} = \Delta V$. Влияние всего облучаемого объема на ВОЛО в элементарном объеме, как это следует из (32), будет сказываться следующим образом. Для

фиксированных D и g увеличение V должно приводить к уменьшению ВОЛО в g (к увеличению ВЛО) и, следовательно, к увеличению ΔV_{ef} , т.к. только ΔV_{ef} в (32) связано с V . Нетрудно видеть, что $\Delta V_{ef} > \Delta V$ в том случае, когда $bA_2 > 1$. Действительно, в этом случае $1 - 1/bA_2 \geq 0$ и, т.к. $V > \Delta V_{ef}$, $\Delta V_{ef} > \Delta V$.

В [8] мы показали, что для любого фиксированного значения b , $0 \leq b < 1$, с ростом $\Psi = bA_2$, график функции $P(D, V)$ от D до точки перегиба функции будет становиться все более пологим. Чем больше A_2 , тем ближе график функции к оси абсцисс.

Мы также показали, что при одном и том же неоднородном распределении дозы и одинаковых ДГДО в двух разных тканях, АД однородного облучения ткани будет тем больше, чем больше значение A_2 .

Обсуждение и выводы

Модель LKB состоит из двух обособленных моделей, модели Luman, предназначенной для расчета ВЛО в ткани в зависимости от D и V при фиксированной схеме ФД, и модели Kutcher-Burman, предназначенной для преобразования неоднородного дозового распределения в эквивалентное однородное распределение дозы.

Модель Luman основана на функции нормального распределения вероятностей и позволяет рассчитывать ВЛО в зависимости от D и V при ее однородном облучении. Для учета объема облученной ткани используется степенной закон, однако прямо в описании модели об этом не говорится.

В [2] не предложен метод определения параметра модели и, следовательно, вопрос об эквивалентности исходного и преобразованного распределения дозы остается под вопросом. Мы показали, что предложенный ими метод определения параметра в виде $A = 1/b$ неприменим для нормальных тканей, но может оказаться пригодным для опухолевых тканей.

Также показано, что модель Kutcher-Burman может быть получена с помощью модифицированного распределения Вейбулла. При этом параметр модели, который приводит к эквивалентности по ВЛО неоднородного и редуцированного однородного распределения дозы, является одним из параметров распределения Вейбулла (7). Анализ проблемы преобразования неоднородных дозовых распределений на

основе ДГДО и интегральных ГДО (ИГДО) показал, что для успешного решения этой проблемы необходимо показать, что все однородные и неоднородные дозовые поля для одной и той же ткани, имеющие одинаковые ДГДО или ИГДО, имеют равные (или близкие) значения ВЛО, т.е. эквивалентны по ВЛО.

Анализ формулы (25) показал, что АД в нормальной ткани зависит от интегральной дозы, объема (площади) облучения и распределения дозы. При фиксированной интегральной дозе минимальное значение АД в нормальной ткани, и, следовательно, значение ВЛО, соответствует ее однородному облучению средней дозой.

АД зависит от параметра A_2 . При одном и том же распределении дозы в ткани и фиксированной интегральной дозе значение АД будет тем больше, чем больше значение параметра A_2 .

Применительно к неоднородным распределениям дозы в опухолевых тканях мы высказали следующую гипотезу. Если опухолевые клетки образуют тканевую систему, тогда при неизменной интегральной дозе в опухоли АД будет больше при неоднородном распределении дозы, и, следовательно, вероятность локального излечения опухоли будет выше. Учет неоднородного распределения дозы в опухоли и ложе опухоли усложняет проблему формирования терапевтического дозового поля. Если множество опухолевых клеток образуют тканевую систему (с радиобиологической точки зрения), тогда для ее необратимого разрушения предпочтительным является неоднородное распределение дозы, а для ложа опухоли – однородное. При формировании компромиссного терапевтического дозового поля необходимо учитывать распределение дозы в обеих тканях, соответствующие значения АД и значения ВЛО.

Итак, для характеристики радиобиологических свойств нормальных и опухолевых тканей можно использовать $\Psi = bA_2$. При этом, если опухоль представляет собой не связанное функционально в ткань множество клеток, то $\Psi = bA_2 \approx 1$. Для нормальных органов $\Psi = bA_2 > 1$. Мы полагаем, что в известной степени значение параметра $\Psi = bA_2$ можно рассматривать как меру “организованности” клеток в тканевую структуру.

Список литературы

1. *Lyman J.T.* Complication probability as assessed from dose-volume histograms. // *Radiat. Res.*, 1985, **104**, P. 13–19.
2. *Kutcher G.J., Burman C.* Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989, **16**, P. 1623–1630.
3. *Mohan R., Mageras G.S., Baldwin B. et al.* Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatment. // *Med. Phys.*, 1992, **19**, P. 933–944.
4. *Deasy J.O.* Comments on the use of the Lyman-Kutcher-Burman model to describe tissue response to non uniform irradiation. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, **47**, P. 1458–1460.
5. *Semenenko V.A., Li X.A.* Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. // *Phys. Med. Biol.*, 2008, **53**, P. 737–755.
6. *Клеппер Л.Я.* Вероятность возникновения лучевого осложнения в органе или ткани как функция дозы, объема облучения и схемы фракционирования дозы во времени. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 1997, **42**, № 1, С. 47–50.
7. *Кейрим-Маркус И.Б.* Эквидозиметрия. – М.: Атомиздат, 1980, 271 с.
8. *Клеппер Л.Я.* Вероятности возникновения лучевых осложнений в органах и тканях, адекватные дозы и планирование лучевой терапии злокачественных опухолей. Сообщения 1 и 2. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* 2009, **54**, № 4, С. 69–76 и № 6, С. 71–78.

LKB MODEL FOR CALCULATION OF THE RADIATION COMPLICATIONS PROBABILITY AND ITS ANALYSIS

L.Ia. Klepper

Central Economic-Mathematical Institute of RAS, Moscow, Russia

Description of LKB model is resulted and its analysis is given.

Key words: *radiation therapy, model LKB, model MLQ, NTCP, adequate dose*

E-mail: klepper@m9com.ru