

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ СИСТЕМЫ “ОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ”

Л.Я. Клеппер

Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Описан метод определения оптимальных условий облучения системы “опухолевая ткань+ложе опухоли”. Вероятность локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания и вероятность возникновения лучевого осложнения (ВЛО) в нормальной ткани описываются с помощью моделей, из которых могут быть выделены модифицированные LQ модели с заданными уровнями ВЛИ и ВЛО. Исследуются теоретические аспекты проблемы.

Ключевые слова: *лучевая терапия, математическое моделирование, оптимизация*

### Введение

Выделение толерантных доз (ТД) для нормальных органов и тканей, и канцерцидных доз для различных опухолевых заболеваний явилось важным этапом для накопления и обобщения опыта клинической лучевой терапии (ЛТ) злокачественных опухолей. На их основе стало возможным построение математических моделей для описания ТД и опухолевых доз в зависимости от выбранного плана ЛТ. В настоящее время одна из основных математических моделей, которая используется для описания ТД и находится в центре внимания лучевых терапевтов, – это линейно-квадратичная (LQ) модель. На ее основе нами были созданы синтезированные (СМ) модели [1–7], которые позволяют рассчитывать вероятности возникновения лучевых осложнений (ВЛО) в нормальных органах и тканях и вероятности локального излечения (ВЛИ) опухолевых заболеваний в зависимости от условий ЛТ.

В работе исследуется одна из основных проблем ЛТ – проблема определения оптимальных условий облучения системы, состоящей из опухоли и нормальной ткани, образующей ложе опухоли. Вероятность локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания и вероятность возникновения лучевого осложнения

(ВЛО) в нормальной ткани, образующей ложе опухоли, описываются с помощью СМ моделей. Показано, что из них могут быть выделены модифицированные LQ модели с заданными уровнями ВЛИ и ВЛО.

### Материал и методы

#### **Толерантные уровни облучения нормальных органов и тканей**

Опыт ЛТ свидетельствует о том, что воздействие излучения на нормальные органы и ткани приводит к их различным лучевым повреждениям. Частота возникновения лучевого осложнения определенного типа стала выступать как мера лучевого воздействия на орган или ткань. Она зависит от плана ЛТ, объема (площади) облученной ткани и фракционирования дозы (ФД) во времени. Анализ и систематизация лучевых повреждений привела к выделению значений ТД, характеризующих их радиобиологические свойства. ТД – это суммарная доза, которая для фиксированных условий облучения приводит к определенной частоте возникновения лучевых осложнений. Частота возникновения лучевого осложнения, определяется как отношение числа пациентов с

осложнениями к числу всех пациентов, для которых использовался один и тот же план облучения. Для ТД они обычно составляют 2–5 % случаев. Анализируя графическую зависимость частоты возникновения лучевых осложнений от суммарной дозы  $D$ , радиологи установили, что она имеет логистический (S-образный) вид. При малых дозах график является пологим, близким к оси абсцисс. Так продолжается до значений доз, которые близки к ТД. Затем, с ростом  $D$ , график начинает резко возрастать. ВЛО в облученном органе или ткани можно приближенно считать равной частоте возникновения лучевого осложнения. Теоретически она стремится к ВЛО, когда число клинических наблюдений стремится к бесконечности. ТД соответствует ВЛО, которая близка к 5 %. Если радиолог считает, что допустимое значение ВЛО в органе или ткани может быть больше или меньше толерантного значения, то можно говорить об обобщенном понятии ТД, для которой необходимо указывать уровень толерантности (значение ВЛО). Опыт показал, что ТД зависит не только от схемы ФД, но и от объема облученного органа. При локальном облучении ТД также зависит от того, какая часть органа облучается. Структуру облучаемых органов и тканей обычно не учитывают.

Учет ТД в нормальных органах и тканях при планировании ЛТ позволил формировать в облучаемом организме допустимые дозовые поля, использование которых не приводит к превышению ТД и возникновению необратимых лучевых повреждений. Если учет ТД приводит к тому, что дозовое поле в мишени не достигает необходимого терапевтического уровня, то приходится искать компромисс между созданием необходимого уровня дозы в мишени и возможным превышением ТД в нормальных тканях.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что для корректного планирования ЛТ необходимо использовать современные методы оптимизации и математического моделирования. К сожалению, эти методы используются не с той полнотой, которая необходима для разумного решения проблемы.

### **Описание фракции выживших клеток с помощью LQ функции**

В настоящее время для описания фракции выживших после облучения клеток часто используется LQ функция, предложенная в [8] и [9].

$$c(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2), \quad (1)$$

где  $c(d)$  – фракция выживших клеток после облучения дозой  $d$ ;  $\alpha$  и  $\beta$  – параметры, характеризующие радиобиологические свойства клеток. Параметр  $\alpha$  характеризует начальный наклон кривой (1) и соответствует одномишленной и одноударной гибели клеток [10]. Параметр  $\beta$  характеризует сублетальные повреждения клеток, которые могут восстанавливаться после облучения;  $c(d)$  можно приближенно рассматривать как значение вероятности клетки выжить после ее облучения дозой  $d$ . Функцию (1) можно рассматривать как часть более общей функции, описывающей выживаемость популяции клеток [11]:

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

Для неравномерного ФД, с дозой  $d_i$  в  $i$ -ом сеансе облучения, относительное число выживших после облучения клеток описывается выражением:

$$c(d, n) = \exp(-\alpha d_1 - \beta d_1^2) \times \dots \times \exp(-\alpha d_n - \beta d_n^2) = \prod_{i=1}^n \exp(-\alpha d_i - \beta d_i^2) = \exp\left[-\left(\sum_{i=1}^n \alpha d_i + \beta d_i^2\right)\right], \quad (3)$$

где  $d=(d_1, \dots, d_n)$  – вектор, описывающий разовые дозы в каждом из  $n$  сеансов облучения. Для равномерного ФД с разовой дозой  $d$  формула (3) принимает следующий вид:

$$c(d, n) = [\exp(-\alpha d - \beta d^2)]^n = \exp[-\alpha n d - \beta (n d)^2] = \exp[-D(\alpha + \beta d)], \quad (4)$$

где  $D = n d$  – суммарная доза.

### **Описание ТД на основе идеализированной популяционной модели ткани, состоящей из одинаковых клеток**

Ткани организма состоят из разных клеток. Описание толерантного уровня облучения ткани с учетом всех составляющих ее клеток представляет собой задачу чрезвычайной сложности. Для моделирования результата облучения ткани на клеточном уровне обычно предполагают, что ткань состоит из одинаковых эффективных клеток, которые позволяют описать эффект облучения [12]. В дальнейшем, если это особо не оговаривается, будем называть их просто клетками. Предполагают, что толерантному уровню облучения ткани соответствует определенное число выживших клеток [13]. Интересно, что при этом не делается раз-

ницы между опухолевыми и нормальными тканями. В обоих случаях речь шла о предельном числе клеток, как задающем толерантный уровень облучения нормальной ткани, так и определенную частоту излучения опухолевого заболевания.

Таким образом, LQ функция может быть использована для описания ТД на клеточном уровне при различном ФД для идеализированной модели ткани. При этом предполагается, что выполняются следующие ограничения:

1. Выжившая фракция клеток может быть описана LQ функцией.
2. Лучевые повреждения и гибель клеток ткани можно рассматривать как независимый процесс.
3. Характер лучевого повреждения органа или ткани зависит от числа выживших клеток.
4. Временной интервал между сеансами облучения должен быть таким, чтобы к моменту нового облучения происходило полное восстановление сублетальных повреждений.
5. Пролиферативной активностью клеток между сеансами облучения можно пренебречь.
6. Толерантному уровню соответствует определенное число выживших клеток  $c_r$ . Если число выживших клеток меньше  $c_r$ , то возрастает ВЛО.
7. Для каждого типа ткани существует свое предельное число выживших после облучения клеток  $c_r$ .

Радиобиологические свойства реальных клеток могут быть близкими к виртуальным (эффективным) клеткам, полученным в результате моделирования процесса облучения или вовсе не совпадать с ними. В работе [13] было показано, что с помощью идеализированной модели кожи, состоящей из эффективных базальных клеток, можно с достаточной точностью описать толерантный уровень ее облучения как функцию ФД. С таким же успехом автору удалось описать заданный уровень ВЛИ эпидермоидного рака кожи [13].

### Тканевой уровень описания ТД с помощью LQ модели

Анализ клинических данных показал, что модели (3) и (4) можно использовать для описания ТД на реальном тканевом уровне (без идеализации ткани и привлечения понятия эффективной клетки). При этом параметры модели  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma = \alpha/\beta$  будут характеризовать радиочувствительность самой ткани. Модели (3) и (4)

позволяют описывать эквивалентные по толерантности схемы ФД. Толерантный уровень облучения ткани  $n$  неравными разовыми дозами, которые задаются вектором  $d=(d_1, \dots, d_n)$ , могут быть описаны уравнением:

$$E = \sum_{i=1}^n \alpha d_i + \beta d_i^2, \quad (5)$$

где  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  – параметры модели, характеризующие радиочувствительность ткани;  $D = \sum_{i=1}^n d_i$  –

суммарная ТД при условии, что значения  $d$  удовлетворяют уравнению (5); Параметр  $E$  задает уровень толерантности ткани. При равномерном облучении ткани с разовой дозой  $d$  толерантный уровень описывается уравнением:

$$E = n\alpha d + n\beta d^2 = D(\alpha + \beta d) \text{ или } D = E/(\alpha + \beta d). \quad (6)$$

В дальнейшем мы покажем, что уровень толерантности ткани  $E$  можно задавать с помощью ВЛО= $P$ , если функциональная связь между ними может быть установлена. Тогда при ВЛО=0,05 получаем традиционный уровень толерантности  $E_r$ , который приводит к 5 % случаев возникновения лучевых осложнений определенного типа, если удовлетворяется уравнение (6).

Очевидно следующее утверждение: если LQ модель “работает” для любого значения ВЛО= $P$ , задающего уровень толерантности ткани, тогда  $E(P)$  должна быть возрастающей функцией ВЛО. Действительно, при фиксированной  $d$  величина  $E$  пропорциональна суммарной дозе  $D$ . Величина ВЛО является возрастающей функцией дозы. Следовательно, с ростом ВЛО должна расти и величина  $E$ . Это утверждение играет важную роль при анализе параметров LQ модели на основе систематизированной клинической информации. Если в результате определения параметров LQ модели выясняется, что величина  $E$  не растет с ростом ВЛО, тогда либо LQ модель не является адекватной реальным процессам лучевого повреждения ткани, либо клиническая информация некорректна (противоречива). Если же утверждение справедливо, то величина  $E$  может быть функционально связана с ВЛО. Это обстоятельство открывает интересный путь для построения СМ моделей на основе LQ модели и создания модифицированной LQ модели (модели MLQ) [5], которую можно выделить из СМ модели. При планировании ЛТ с равномерными по  $d$  схемами ФД, LQ модель позволяет осуществлять следующие операции:

1. По заданной ТД определять соответствующую  $d$ , или, по заданной  $d$  определить суммарную ТД.
2. Использовать показатель толерантности  $E$  для определения близости заданного режима ФД, к толерантному уровню  $E$ . Возможны следующие случаи: 1)  $E_1 = E$ , рассматриваемый режим облучения приводит к ТД. 2)  $E_1 < E$ , рассматриваемый режим приводит к  $D$ , которая ниже ТД. 3)  $E_1 > E$ , рассматриваемый режим приводит к  $D$ , которая выше ТД.
3. Величину  $\delta = |E - E_1|$  можно рассматривать как степень близости рассматриваемого режима облучения ткани к толерантному режиму облучения. Чем меньше  $\delta$ , тем ближе рассматриваемый режим ФД к толерантному уровню облучения, однако мы ничего не можем сказать о том, как это скажется на ВЛО в ткани. Напомним, что толерантному уровню облучения соответствует ВЛО  $\approx 5\%$ , но какому значению ВЛО соответствует режим ФД с  $E_1$ , мы не знаем.

LQ модель обладает следующими свойствами. Производная функции (6) по разовой дозе отрицательна. Это свидетельствует о том, что ТД является убывающей функцией  $d$ . С возрастанием  $d$  ТД убывает, а с уменьшением  $d$  – возрастает. Радиобиологические параметры  $\alpha$  и  $\beta$  определяют зависимость между  $D$  и  $d$  и свидетельствуют о том, что ТД является убывающей функцией  $\alpha$  и  $\beta$ . Действительно:

$$D_\alpha(d) = -E/(\alpha + \beta d)^2 < 0, \quad D_\beta(d) = -Ed/(\alpha + \beta d)^2 < 0. \quad (7)$$

Из (7) следует, что при фиксированной  $d$  чем больше значение  $\alpha$  или  $\beta$ , тем меньше будет ТД.

### Учет объема облученной ткани в модифицированной LQ модели

Для того, чтобы учитывать объем облученного органа или ткани, в MLQ модели нами сделаны следующие предположения:

1. Для любого уровня облучения, которое задается ВЛО= $P$ , зависимость ТД от объема  $V$  облученной ткани может быть описана степенной функцией:

$$D(P, V) = D(P, 1)V^{-b} = nd(P, 1)V^{-b}, \quad (8)$$

где  $D(P, V)$  – суммарная толерантная доза уровня  $P$ ;  $D(P, 1)$  – ТД уровня  $P$ , приведенная к единичному объему облученной ткани;  $d(P, 1)$  – приведенная к единичному объему разовая доза;  $n$  – число сеансов облучения;  $b$  – параметр

модели. Формула (8) является обобщенной формой записи известной степенной зависимости между ТД уровня  $P=0,05$  и объемами облученной ткани.

2. Параметры  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  следующим образом зависят от объема  $V$ :

$$\alpha(V) = \alpha(1)V^b, \quad \beta(V) = \beta(1)V^{2b}, \quad \gamma(V) = \gamma(1)V^{-b}, \quad (9)$$

где  $\alpha(1)$ ,  $\beta(1)$  и  $\gamma(1)$  – приведенные к единичному объему параметры MLQ модели, которые характеризуют радиочувствительность. Поскольку эмпирически установлено, что ТД и  $d$  в LQ модели зависят от  $V$ , параметры  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (также должны зависеть от  $V$ ). В [14] мы показали, что предположение 2 следует из следующих основных эмпирических свойств облученных органов и тканей:

1. При равномерном облучении нормальной ткани ТД уменьшается (не увеличивается) с ростом  $d$  и увеличивается (не уменьшается) с ее уменьшением.

2. С увеличением объема облучения нормального органа или ткани ТД уменьшается (или не увеличивается). С уменьшением  $V$  ТД увеличивается (или не уменьшается).

Заметим, что при использовании LQ модели обычно предполагается, что параметры  $\alpha$  и  $\beta$  не зависят от объема облученной ткани. Но такое положение не соответствует действительности. Заметим также, что некоторые специалисты считают, что степенная зависимость ТД от  $V$  не является корректной, однако наш опыт создания CM моделей свидетельствует об обратном.

### LQ модель и однократная толерантная доза

Ранее мы предложили вместо параметра  $E$  ввести в LQ модель в качестве параметра однократную толерантную дозу  $D_R$ , которая представляет собой такую же характеристику лучевого воздействия, как  $d$  и  $D$ . Она позволяет исключить из рассмотрения параметр  $E$ . В этом случае уровень толерантности ткани должна задавать однократная доза  $D_R$ . Предположим, что выполняется следующее соотношение:

$$E = \alpha D_R + \beta D_R^2 = \alpha D + \beta D d = D(\alpha + \beta d). \quad (10)$$

Из (10) получаем:

$$D = \frac{\alpha D_R + \beta D_R^2}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha + \beta D_R}{\alpha + \beta d} = D_R f(d), \quad (11)$$

где  $\gamma = \alpha/\beta$ ,  $f(d) = D/D_R = 1 + (D_R - d)/(\gamma + d)$ .

Величина  $f(d)$  показывает, во сколько раз ТД должна быть больше однократной толерантной дозы в зависимости от  $d$  для равномерных схем ФД. В MLQ модели нет необходимости использовать параметры  $\alpha$  и  $\beta$ , которые должны описывать радиобиологические свойства клеток ткани, а не самой ткани. Особо отметим, что ввод в рассмотрение однократной ТД позволил избавиться не только от параметра  $E$ , но и от параметров  $\alpha$  и  $\beta$ . Для настройки LQ модели (11) достаточно использовать только параметр  $\gamma$ . Значения  $(\gamma, D_R)$  можно определить для фиксированного  $V$ , если известны, по крайней мере, два эквивалентных по уровню толерантности режима облучения. Если их больше, значения параметров можно определить в результате решения соответствующей экстремальной задачи.

### Модифицированное распределение Вейбулла (MPB) для расчета ВЛО в нормальных тканях и ВЛИ опухоли

Ранее мы показали, что ВЛО =  $P$  в нормальных органах и тканях как функция  $V$  и  $D$  может быть успешно описана MPB [15]:

$$P(D, V) = 1 - Q(D, V) = 1 - \exp[-DV^b/A_1^{A_2}],$$

$$D = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}. \quad (13)$$

где  $Q(D, V) = 1 - P(D, V)$  – вероятность отсутствия лучевого осложнения;  $(b, A_1, A_2)$  – параметры модели (13), где  $b \geq 0$ . Эта же модель может быть использована для описания ВЛИ опухолевого заболевания.

$$P(D, V) = 1 - Q(D, V) = 1 - \exp[-DV^g/B_1^{B_2}],$$

$$D = B_1 |\ln(Q)|^{1/B_2} V^g. \quad (14)$$

В этом случае необходимо, чтобы выполнялось условие  $g \leq 0$ , т.к. с увеличением объема опухоли ВЛИ уменьшается, либо остается неизменным (эмпирический факт).

### СМ модели для планирования облучения нормальных органов и тканей

Подробное описание СМ модели приводится в [1–7]. Нами были рассмотрены три модификации СМ модели:

Модель СМ1.

$$D(Q, d, V) = \frac{\gamma(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}, \quad (15)$$

где  $D(Q, d, V)$  – суммарная ТД уровня  $Q$  при облучении объема  $V$  ткани с разовой дозой  $d$ . ( $g(1)$ ,  $b$ ,

$D_R(Q, 1)$ ) – параметры модели (15), зависящие от типа органа или ткани.  $D_R(Q, 1)$  и  $g(1)$  – приведены к единичному объему.

Модель СМ2. Для того, чтобы получить модификацию модели СМ1, которая явно учитывает значение ВЛО (или ВОЛО), воспользуемся MPB (13, 14) [15]:

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

$$= \exp\left[-\left(\frac{D_R(Q, 1)}{A_1}\right)^{A_2}\right], \quad (16)$$

где  $A_1, A_2$  – параметры модели (16), из которой следует, что:

$$D_R(Q, 1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2},$$

$$D_R(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}. \quad (17)$$

Подставляем (17) в (15) и получаем модель СМ2, в которой ТД уровня  $Q$  явно зависит от  $Q$  и от условий облучения:

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b} =$$

$$= \frac{E(Q, \gamma(1))}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}, \quad (18)$$

где

$$E(Q, \gamma(1)) = A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} +$$

$$+ A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}. \quad (19)$$

Для настройки модели СМ2 необходимо определить ее четыре параметра,  $(b, \gamma(1), A_1, A_2)$ . К достоинствам моделей (15) и (19) следует отнести тот факт, что любой из входящих в нее параметров может быть выражен как аналитическая функция ее остальных параметров. Для построения модели СМ2 можно использовать и функцию нормального распределения вероятностей (НРВ) [1, 4]. Заметим, что из СМ модели мы можем получить MLQ модель, если в (18) рассчитать величину (19). Для этого достаточно задать значение  $Q$ , рассчитать (19) и модель (18) превратится в настроенную MLQ модель. Эта процедура возможна для всех описанных нами СМ моделей.

Модель СМ3. Предположим, что параметр  $E(Q, \gamma(1))$  в модели СМ1 (или в СМ2) не зависит от  $\gamma(1)$ , но зависит только от  $Q$  и может быть описан MPB, а именно:

$$E(Q) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}, \quad (20)$$

Тогда следующая модификация (модель СМЗ) принимает вид:

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}}{\alpha(1) + \beta(1)d(1)} V^{-b}. \quad (21)$$

Одно из существенных преимуществ СМ перед другими моделями, которые используются для планирования ЛТ, заключается в том, что она:

1. Связывает ВЛО в органе или ткани с  $d$ ,  $D$  и  $V$ .
2. Каждый параметр СМ модели (ВЛО в ткани,  $d$ ,  $D$  и  $V$ ) можно выразить в виде аналитической функции от других параметров модели.
3. Облегчает определение параметров СМ модели и точность их описания, т.к. для их определения можно использовать всю накопленную клиническую информацию о лучевых осложнениях в рассматриваемой ткани. Например, для определения параметров LQ модели необходимо использовать только очень малую часть клинической информации, которая соответствует ВЛО=0,05 (5 %).
4. СМ модель может быть успешно использована для описания ВЛИ опухолевого заболевания в зависимости от условий ее облучения.

## Результаты исследования

### СМ модели для планирования облучения системы, состоящей из опухолевой и нормальной ткани

Мы воспользовались моделью СМ2 (18), предполагая, что она может быть использована для описания лучевого воздействия как на опухолевую ткань, так и на нормальные органы и ткани организма. Для простоты будем считать, что относительные объемы опухолевой и ткани, которая образует ложе опухоли, равны единице и не изменяются в процессе ЛТ. Тогда: – для опухолевой ткани:

$$D(Q, d, 1) = \frac{T_1 \gamma_o |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\gamma_o + d}, \quad (22)$$

– для нормальной ткани:

$$D(Q, d, 1) = \frac{A_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma + d}. \quad (23)$$

### Алгоритм решения задачи определения оптимальных условий облучения системы “опухоль+ложе опухоли”

Будем рассматривать следующую задачу выбора оптимальных условий облучения такой системы:

**Задача.** Задано значение ВЛИ опухоли  $P_o$ , которое лучевой терапевт считает достаточной для ее излечения. Необходимо определить оптимальный план ЛТ (оптимальные значения  $D$  и  $d$ , использование которых приведет к минимальному значению ВЛО= $P_L$  в ложе опухоли. Математически задача может быть записана следующим образом:

$$P_L(D, d) \rightarrow \min_{D > 0, d_{\min} \leq d \leq d_{\max}}, \quad (24)$$

при следующих ограничениях:

$$P_o(D, d) = P_o, \quad \text{и} \quad d_{\min} \leq d \leq d_{\max}, \quad (25)$$

где  $P_o$  – заданное значение ВЛИ;  $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$  – заданный интервал определения  $d$ . Для простоты будем считать, что  $D$  и  $d$  в опухоли и в ложе опухоли одинаковы. Относительные объемы опухолевой и нормальной ткани мы считаем равными единице. Для анализа и решения задач (24–25) мы воспользуемся моделями (22) и (23), т.е. предположим, что они адекватно описывают реакции рассматриваемых тканей на облучение. Пусть задана ВЛИ= $P_o=1-Q_o$ . Найдем зависимость между ВЛО в ложе опухоли ( $P_L$ ) и дозами  $d$  и  $D$  в системе и построим алгоритм решения задачи (24–25). Поскольку вероятность рецидива опухолевого заболевания ( $Q_o=1-P_o$ ) мы считаем заданной, уравнение (22), связывающее  $D$  и  $d$  в опухоли и, следовательно, в ложе опухоли будет:

$$D = B/(\gamma_o + d), \quad (26)$$

где  $B = \gamma_o T_1 |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}$  – постоянная величина.

Поскольку дозы  $D$  и  $d$  в опухоли и в ложе опухоли мы считаем равными, получаем следующее уравнение, связывающее  $Q_L$  и  $d$  в виде:

$$\frac{\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\gamma_L + d} = \frac{B}{\gamma_o + d}, \quad (27)$$

или

$$\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} - B \frac{\gamma_L + d}{\gamma_o + d} = 0. \quad (28)$$

Покажем, что для решения задачи (24–25) достаточно найти производную  $Q_L$  по  $d$ , опреде-

ленную на основе (28), которая имеет следующий вид:

$$(\mathcal{Q}_L)_d = - \frac{B \frac{\gamma_0 - \gamma_L}{(\gamma_0 + d)^2}}{\frac{A}{A_2} \mathcal{Q} \left[ \gamma_0 |\ln(\mathcal{Q}_L)|^{1/A_2-1} + 2A_2 |\ln(\mathcal{Q}_L)|^{2/A_2-1} \right]}. \quad (29)$$

Анализ (29) показывает, что знак производной  $\mathcal{Q}_L$  зависит только от знака разности  $h = \gamma_0 - \gamma_L$  во всем интервале изменения  $d$ . Если  $h < 0$ , то  $\mathcal{Q}_L > 0$  и, следовательно,  $\mathcal{Q}_L$  является возрастающей функцией  $d$ , а  $P_L = 1 - \mathcal{Q}_L$  будет убывающей функцией  $d$ . Следовательно, при облучении системы “опухоль+ложе опухоли” оптимальной будет большая  $d$ , которая приведет к заданному значению ВЛИ опухоли и к минимальному числу осложнений в ложе опухоли. При  $h > 0$  минимальные значения  $P_L = 1 - \mathcal{Q}_L$  будут соответствовать малым  $d$ . При  $h = 0$  выбор  $d$  не влияет на ВЛО в ложе опухоли.

## Обсуждение и выводы

В работе [16] была рассмотрена задача определения оптимальной дозы для облучения системы “опухоль+ложе опухоли”. Предполагалось, что  $d$  и  $V$  облученных тканей фиксированы и не изменяются в процессе ЛТ. Для расчета ВЛИ опухоли и ВЛО в ложе опухоли использовались модели МРВ (13) и (14). Традиционная задача определения оптимальной дозы для облучения системы имеет вид (24–25). Задается ВЛИ( $D$ )= $P_0$  опухоли при условии, что в ложе опухоли ВЛО( $D$ ) $\leq P_L$ , где  $P_0$  и  $P_L$  – ограничения, заданные врачом. К сожалению, такая постановка задачи часто не имеет решения. Строгое выполнение ограничения на ВЛО в ложе опухоли приводит к тому, что ВЛИ опухолевого заболевания оказывается меньше требуемой величины  $P_0$ . Поиск компромиссного решения часто заключается в определении такой  $D$ , которая приводит к максимальному значению функционала  $F(D) = \text{ВЛИ}(D)[1 - \text{ВЛО}(D)] = \text{ВЛИ}(D)\text{ВОЛО}(D)$ .

Анализ показал, что в силу монотонности функций ВЛИ( $D$ ) и ВОЛО( $D$ ) такая экстремальная задача имеет одно единственное значение оптимальной  $D$  [16].

В настоящей работе описан новый подход к определению оптимальных условий облучения “системы”, основанный на вариации значений  $D$  и  $d$ . Разработанный алгоритм опре-

деления оптимального плана ЛТ свидетельствует о том, что схема оптимального плана зависит от показателя  $\gamma$  для опухолевой и стромальной ткани. Чтобы использовать разработанный алгоритм определения оптимальных условий облучения “системы” при фиксированном значении объема облученной опухолевой ткани и ложе опухоли необходимо настроить СМ модели (определить их параметры) на основе систематизированной клинической информации, и убедиться, что они адекватно описывают накопленные и клинические данные.

Представляет интерес дальнейшее исследование возможности учета влияния динамики изменения объемов облученных тканей, образующих “систему”, на структуру оптимального плана ЛТ. Мы отдаем себе отчет в том, что успех ЛТ зависит не только от выбора эффективного плана облучения, хотя эта составляющая играет важную роль. В зону лучевого воздействия могут попадать различные органы и ткани организма. При построении оптимального плана необходимо учитывать лучевое воздействие как на ткани, образующие систему “опухоль+ложе опухоли”, так и на другие органы и ткани. Ведь ВЛИ опухолевого заболевания, ВЛО в ложе опухоли и в других нормальных тканях представляют собой критериальные оценки ЛТ и их надо учитывать при определении оптимального плана облучения.

## Список литературы

1. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. – М.: Энергоатомиздат, 1993, 273 с.
2. Клеппер Л.Я. Вероятность возникновения лучевого осложнения в органе или ткани как функция от дозы, объема облучения и схемы фракционирования дозы во времени. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 1, С. 47–50.
3. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Части 1–4. // Мед. техника, 2005, № 3, С. 27–32; 2006, № 3, С. 23–27, № 4, С. 22–26; № 5, С. 36–40.
4. Клеппер Л.Я. Синтез модифицированной LQ модели и функции нормального распределения вероятностей для прогнозирования лучевых осложнений в органах и тканях. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, **56**, № 1, С. 43–50.

5. Клеппер Л.Я., Юрьева Т.В. MLQ модель для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей и ее применение для анализа и коррекции исходной клинической информации. // Мед. физика, 2013, № 4(60), С. 5–11.
6. Клеппер Л.Я. Синтезированные математические модели для описания вероятностей возникновения лучевых осложнений в органах и тканях. // Мед. физика, 2014, № 2(62), С. 13–19.
7. Клеппер Л.Я. Идентификация параметров синтезированной MLQ модели для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, **63**, № 3, С. 59–68.
8. Chadwick K.H., Leenhouts H.P. A molecular theory of cell survival. // Phys. Med. Biol., 1973, **18**, No. 1, P. 7–87.
9. Kellerer A.M., Rossi H.H. RBE and primary mechanism of radiation action. // Radiat. Res., 1971, **47**, No. 1, P. 14–34.
10. Coggle J.E. Biological Effects of Radiation –Taylor & Francis, London, 1983, 247 pp.
11. Ulmer W. Aspects of the volume effect in the linear-quadratic and cubic model. // Strahlenther. Oncol., 1987, **163**, No. 2, P. 123–129.
12. Корогодин В.И. Проблемы пострадиационного восстановления. – М., Атомиздат, 1966, 391 с.
13. Cohen L. Theoretical “iso-survival” formulae for fractionated radiation therapy. // Brit. J. Radiol., 1968, No. 41, P. 522.
14. Клеппер Л.Я. Синтезированная модель Kehwar-Sharma для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей (анализ). // Мед. физика, 2014, № 3(63), С. 5–11.
15. Клеппер Л.Я. Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма. // Мед. физика, 2002, № 1(13), С. 23–39.
16. Клеппер Л.Я. Об определении оптимальной дозы облучения системы опухолевая ткань – нормальные ткани организма. // Мед. техника. 1997, № 4, С. 18–21.

**THE DEFINITION OF OPTIMAL IRRADIATION CONDITIONS  
FOR THE SYSTEM “TUMOUR TISSUE + BED OF THE TUMOUR”**

*L.Ia. Klepper*

*Central Economic-Mathematical Institute of RAS, Moscow, Russia*

A method of definition the optimal irradiation conditions for a system “tumoral tissue + bed of a tumour” is described. The TCP and NTCP values are described with the help of developed SM models. From that one can allocate modified LQ models (MLQ models) with set levels TCP and NTCP. Theoretical aspects of a problem are investigated.

Key words: *radiotherapy, mathematical modeling, optimization*

E-mail: [klepper@m9com.ru](mailto:klepper@m9com.ru)