

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНТЕЗИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИНТЕРАКТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМАТИЗИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ПО ОБЛУЧЕНИЮ ЛЕГКИХ

Л.Я. Клеппер¹, Т.В. Юрьева², В.Л. Ушкова¹, Т.И. Солдатова²

¹ Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Исследована возможность применения синтезированной математической модели (СММ) для интерактивного уточнения клинической информации, которая описывает зависимость вероятности лучевых осложнений от дозы и объема облученных легких.

Ключевые слова: *лучевая терапия, легкие, математическое моделирование, коррекция информации*

Введение

Множество допустимых планов лучевой терапии (ЛТ) злокачественных опухолей должны удовлетворять следующим требованиям: лучевые нагрузки на здоровые органы и ткани не должны превышать толерантные уровни. Это означает, что допустимая вероятность возникновения лучевого осложнения (ВЛО) не должна превышать 3–5 %, а доза в опухоли (мишени) должна быть достаточной для реализации заданной вероятности ее локального излечения (ВЛИ). В настоящее время толерантные дозы известны практически для всех здоровых органов и тканей, а также известны терапевтические дозы, которые приводят к заданным значениям ВЛИ. Эта информация используется для поиска оптимальных (эффективных) планов ЛТ. Построение компромиссного терапевтического дозового поля, которое наилучшим образом позволяет соразмерить риск недооблучения опухоли с риском вызвать необратимые лучевые повреждения, основано на применении методов математического моделирования и оптимизации [1].

Настройка математических моделей, необходимых для определения оптимальных пла-

нов ЛТ злокачественных опухолей, осуществляется на основе систематизированных клинических данных. Они должны быть адекватны используемой модели. Однако в некоторых случаях получить адекватную клиническую информацию непросто. Так обстоит дело с систематизированной клинической информацией о ВЛО в виде пульмонитов. Легкие, как правило, рассматриваются как единый парный орган (общая легочная ткань), а не как отдельные органы [2]. Поскольку объемы легких изменяются при дыхании, имеется неоднозначность в определении параметров, основанных на данных гистограмм “доза–объем”.

Большое количество тестов, которые определяют функциональные возможности легких, позволяют характеризовать состояние легочной ткани, которое необходимо знать для планирования ЛТ, в том числе и для профилактики постлучевых пульмонитов. Например, эластичность легких представляет собой меру упругости легочной ткани. При рестриктивных нарушениях, сопровождаемых уменьшением объема легких, эластическая отдача возрастает, при обструктивных – снижается: у пациентов с хроническим бронхитом и бронхиальной

астмой в незначительной мере, у пациентов с эмфиземой – существенно [3]. Дозиметрическая информация обычно основана на КТ-изображениях, полученных при свободном дыхании. Дозиметрические параметры изменяются, если сканы получать в определенные фазы дыхательного цикла. Существует неопределенность в отношении того, сколько бронхов следует определить как “легкое”, а края легких могут различаться при изменении настройки окна программы и уровня серой шкалы.

Поэтому оценки объема лёгких могут различаться у разных исследователей. Точность применения любого инструмента автоматического сегментирования следует тщательно оценивать, особенно для обеспечения того, чтобы часть спавшегося легкого (ателектаза) или опухоли, расположенной на границе с мягкими тканями, не были случайно исключены из объема легких. Во время планирования облучения обычно определяется общий объем легких за исключением определяемого объема опухоли GTV. Исключение PTV из объема лёгких приводит к его уменьшению.

Определяемый объем опухоли GTV – это объемно осязаемое или визуально определяемое место злокачественного роста. GTV может состоять из первичной опухоли, метастатической опухоли или метастатических лимфоузлов. GTV не определяется на том месте, где опухоль удалена.

Во время лечения объем GTV может изменяться, и, соответственно, будет изменяться объем PTV. Поэтому планы, созданные на основе предварительно полученных КТ-изображений, не могут точно отражать объем легких во время всего курса лечения. Хотя этот эффект широко не обсуждался, вероятно, уменьшение размеров опухоли увеличивает объем облученной нормальной ткани легких, по сравнению с объемом, рассчитанным по предварительному плану ЛТ. Аналогично, изменения в количестве плеврального выпота и новая аэрация части легких может привести к анатомическим и функциональным изменениям. Действительно, способность предсказывать изменения в функции легких в соответствии с предварительными (предлучевыми) дозиметрическими данными снижается у больных с обструкцией дыхательных путей, обусловленной наличием опухоли (т.е. у тех, которые наиболее вероятно, испытают повторную аэрацию во время лечения [2]. Использование синхронизации дыха-

ния или особых режимов подведения дозы позволит уменьшить PTV [4].

В настоящей работе исследованы возможности интерактивной коррекции систематизированной клинической информации о ВЛО в легких в виде пульмонитов в зависимости от условий их облучения. Корректировка клинической информации осуществлялась при помощи синтезированной математической модели (СММ), которая, как показал практический опыт, удовлетворительно описывает ВЛО в различных здоровых органах и тканях организма в зависимости от условий их облучения.

Материал и методы

Одной из наиболее распространенных математических моделей, используемых для описания эквивалентных по толерантности схем фракционирования дозы, является линейно-квадратичная модель (LQ-модель). Применение LQ-модели для эффективного планирования ЛТ является актуальной проблемой современной радиобиологии и радиологии.

В качестве математической модели для расчета ВЛО или вероятности отсутствия лучевого осложнения (ВОЛО), в зависимости от объема облученной ткани V и суммарной дозы D мы предложили использовать модифицированное распределение Вейбулла (MPB) [6]. Большим преимуществом этой модели перед другими является то, что любой из входящих в нее параметров (P, D, V) может быть выражен через два других.

СММ представляют собой синтез (объединение) LQ-модели и модели MPB для расчета ВЛО, которые позволяют оценивать лучевые нагрузки на нормальные ткани в виде значений ВЛО для произвольных схем фракционирования. Кроме того, они облегчают трудности, связанные с идентификацией параметров радиобиологических моделей, т.к. для их определения можно использовать всю имеющуюся клиническую информацию. Ряд СМ моделей был рассмотрен нами ранее [5, 8].

В настоящей работе рассматривается СММ, представляющая собой синтез LQ и модели MPB. СММ-1 имеет следующий вид:

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

где $D(Q, d, V)$ – суммарная толерантная доза уровня Q при разовой дозе d , и объеме

Таблица 1

Оптимальные значения параметров модели СММ-2 для легких ($b, \gamma(1), A_1, A_2$), определенные в результате решения экстремальной задачи (4), и оптимальные расчетные значения ВЛО ($P_T, \%$) и суммарной дозы (D_T)

P_k	V	$D_k, \text{Гр}$	$D_T, \text{Гр}$	$\varepsilon \%$	P_T	$g \%$	F	b	$\gamma(1)$	A_1	A_2
0,05	0,33	45	47,75	6,11	0,032	-35,78	0,030	0,64	2,54	9,97	13,37
0,05	0,67	30	26,61	-11,30	0,119	138,98					
0,05	1,00	17,5	18,51	5,80	0,033	-34,35					
0,50	0,33	65	67,47	3,80	0,408	-18,35					
0,50	0,67	40	37,60	-6,00	0,667	33,38					
0,50	1,00	24,5	26,16	6,78	0,345	-30,82					

облученной ткани V . $\gamma(1)$, $D_R(Q,1)$ – приведенные к единичному объему параметр модели и однократная толерантная доза облучения уровня Q соответственно. b – параметр модели, регулирующий влияние облученного объема на вычисляемые параметры СММ-1. Если приведенную к единичному объему однократную дозу уровня Q описать при помощи модели МРВ,

$$D_R(Q,1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}, \quad (2)$$

получаем СММ-2:

$$D(Q,d,V) = \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}, \quad (3)$$

где ($b, \gamma(1), A_1, A_2$) – параметры модели СММ-2, которые следует определить на основе систематизированной клинической информации. Нетрудно видеть, что любой из четырех параметров плана: D , d , ВЛО (ВОЛО) и V – может быть выражен как функция остальных параметров.

Идентификация параметров радиобиологических моделей на основе систематизированной клинической информации, является достаточно сложной проблемой современной ЛТ. Сложности возникают из-за того, что клиническая информация не всегда является адекватной реальным процессам лучевых повреждений. Это обстоятельство возникает в тех случаях, когда ряд клинических наблюдений является коротким и его систематизация не приводит к статистически достоверным результатам. Применение такой информации для идентификации параметров моделей приводит к значительным расхождениям между клиническими и модельными данными. Они могут указывать на то, что:

- 1) клиническая информация является недостоверной;

- 2) модель неадекватна систематизированной клинической информации;
- 3) имеют место оба фактора.

Расхождение между клиническими и теоретическими данными, если модель хорошо зарекомендовала себя для различных органов, является серьезной причиной для того, чтобы расширить число клинических наблюдений или уточнить структуру модели, которая используется для их описания. Если имеются серьезные основания считать математическую модель адекватной, то с ее помощью можно оценить достоверность исходной клинической информации и определить ту ее часть, которая нуждается в уточнении. В качестве модели для описания ВЛО в легких в зависимости от условий облучения нами использована СММ-2 (3). Полагая, что СММ позволяет адекватно описывать ВЛО в легких в зависимости от условий их облучения, мы попытались использовать ее для анализа и коррекции исходной информации. В качестве такой информации рассматривались данные о толерантных дозах в легких, соответствующих различным уровням их облучения по ВЛО и по объемам, приведенным в работе [7] (табл. 1). Учитывая результаты работы [2], в которой описаны сложности, возникающие при определении объемов облученных легких, можно предположить что за неадекватность клинической информации ее модельным представлениям несут ответственность ошибки в определении объемов облученных легких.

Результаты

Коррекция объемов облученных легких осуществлялась в результате анализа отклонений расчетных значений ВЛО в легких от соответствующих клинических значений. Опти-

мальные значения параметров СММ, настроенные на заданную клиническую информацию, осуществлялись в результате решения следующей экстремальной задачи:

$$F = \sum_{i=1}^m \left[D_i(Q_i, d_i, V_i) - \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q_i)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_i)|^2}{\gamma(1) + d(1)} \right] \quad (4)$$

$$\rightarrow \min_{b, \gamma(1), A_1, A_2}$$

где (Q_i, D_i, d_i, V_i) , $i=1, \dots, m$ – заданные данные по облучению легких из работы [7]; $(b, \gamma(1), A_1, A_2)$ – искомые оптимальные значения параметров модели (3). Результаты решения задачи (4) для легких на основе информации из [7], приведены в табл. 1. Лучевые осложнения – пневмониты. $(P_K\%, P_T\%)$ и (D_K, D_T) – клинические и расчетные значения ВЛО в легких и соответствующие суммарные дозы соответственно. Значения $g\%$ и $\varepsilon\%$ описывают относительные отклонения расчетных значений от соответствующих клинических значений в $\%$. F – значение функционала (4).

Анализ табл. 1 свидетельствует о том, что максимальное отклонение расчетного значения ВЛО в легких от соответствующих клинических значений соответствует: $P=5\%$; $V=0,67$; $g\%=138,98$; $\varepsilon\%=-11,3$. Отклонения рассчитывали по формулам: $g\% = 100\% (P_T - P_K) / P_K$, $\varepsilon\% = 100\% (D_T - D_K) / D_K$. Корректировка клинической информации осуществлялась по значениям ВЛО в легких путем изменения объемов их облучения.

Алгоритм коррекции клинической информации состоял из следующих операций:

1. Для заданных условий облучения легких решали задачу (4) поиска оптимальных значений параметров модели (3) и рассчитывали теоретические условия – P_T, D_T .
2. На их основе рассчитывали максимальное по абсолютному значению отклонение расчетного значения ВЛО от его клинического значения в $\%$, $[g\%]_n = 100\% (P_{T,n} - P_{K,n}) / P_{K,n}$, где n – номер клинической информации, который приводит к максимальному значению g .
3. Осуществлялась коррекция оценки объема облученного легкого по следующему правилу. Если $[g\%]_n < 0$ ($V_{T,n} < V_{K,n}$), то величину $V_{K,n}$ необходимо увеличить на ΔV (шаг изменения объема). Если $[g\%]_n > 0$, ее необходимо уменьшить. Связано это с тем, что ВЛО

в легких при фиксированных D и d растет с увеличением V облученных легких, и снижается с его уменьшением. Заметим, что если бы происходила коррекция величины суммарной толерантной дозы в легких, тогда для увеличения толерантной дозы следовало бы уменьшить объем облученных легких, а для ее уменьшения – увеличить. Например, для случая приведенного в табл. 1, когда $\max g\% > 0$, следующая итерация должна была бы заключаться в уменьшении объема облученных легких [8].

4. На каждом шаге итерационного процесса мы отслеживали величину параметра $\gamma(1)$. По данным работ [9–12] он должен быть близок к интервалу (2,5–3,0). Вариант отбрасывался, если радиобиологический параметр γ не лежал в заданном интервале.
5. Для окончания вычислительного процесса может служить выполнение условия, $\max g\% \leq g_0$, где g_0 – заданное малое отклонение расчетного значения от клинического, или невозможность сблизить расчетные и клинические параметры облучения легких.

В табл. 2 приведен результат первой итерации сближения клинических и модельных значений величины ВЛО. Поскольку в табл. 1 максимальное расхождение между клиническим и расчетным значением ВЛО соответствует $P=5\%$, $V=0,67$, $g\%=+138,98$ ($n=2$), мы уменьшили значение $V=0,67$ до $V=0,60$. Новое решение задачи (4) приведено в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что произошло “сближение” клинических и расчетных значений ВЛО и D . В частности, $\max g\%$ уменьшилась с 138,98 до 46,49. Заметим, что при этом $\max \varepsilon\%$ уменьшилось по абсолютной величине с –11,30 до –5,36. Продолжая процесс решения, после 12 проведенных итераций мы получили окончательное (удовлетворительное, на наш взгляд), решение задачи “сближения” клинических и модельных значений параметров планов (табл. 3). Анализ показал, что:

1. Основная корректировка оказалась необходимой для $V_H=0,67$. Для $P=0,05$ она привела к уменьшению V_H с 0,67 до $V_K=0,55$ (на 17,9%). Для $P=0,50$ – с $V_H=0,67$ до $V_K=0,59$ (на 11,9%). Остальные объемы изменились незначительно. Окончательно максимальное отклонение расчетного значения ВЛО от клинического не превысило значения $\max g\%=2,29\%$.

Таблица 2

Первая итерация. Оптимальные значения параметров СММ, полученные в результате решения задачи (4) с новым значением $V=0,60$

P_K	V	D_K	D_T	$\varepsilon\%$	P_T	$g\%$	F	b	γ	A_1	A_2
0,05	0,33	45	46,66	3,69	0,039	-22,46	0,015	0,64	2,45	9,87	2,63
0,05	0,60	30	28,39	-5,36	0,073	46,49					
0,05	1,00	17,5	17,97	2,71	0,041	-17,11					
0,50	0,33	65	67,34	3,60	0,418	-16,50					
0,50	0,67	40	37,20	-6,99	0,684	36,84					
0,50	1,00	24,5	25,34	5,88	0,371	-25,80					

Таблица 3

Оптимальные значения параметров СММ-2 для легких со скорректированными значениями относительных объемов облученных легких:
 $\max |g\%| = 2,29\%$, $\max |\varepsilon\%| = 0,44$

P_K	V_K	V_P	D_K	D_T	$\varepsilon\%$	P_T	$g\%$	F	b	$\gamma(1)$	A_1	A_2
0,05	0,33	0,34	45	45,02	0,04	0,050	-0,26	$3,29 \times 10^{-5}$	0,66	2,93	9,95	13,175
0,05	0,67	0,55	30	29,96	-0,13	0,050	0,97					
0,05	1,00	1,00	17,5	17,52	0,11	0,050	-0,84					
0,50	0,33	0,33	65	65,20	0,30	0,482	-1,54					
0,50	0,67	0,59	40	39,82	-0,44	0,511	2,29					
0,50	1,00	1,01	24,5	24,53	0,12	0,497	-0,61					

V_K и V_P – клинические и расчетные значения объемов облученных легких соответственно

- Интересно, что коррекция значений ВЛО привела одновременно к замечательному “сближению” расчетных и клинических значений суммарных доз: максимальное отклонение по суммарной дозе не превышает $\max |\varepsilon\%| = 0,44\%$!
- Величина $\gamma(1) = 2,93$ Гр лежит в допустимом интервале значений параметра $\gamma \in (2,5-3,0)$, установленному в работах [9-12].

Ранее [8] мы сделали попытку добиться удовлетворительного согласия между клиническими и модельными значениями суммарных доз в легких при помощи моделей СММ-1 и СММ-2, изменяя не объемы облученных легких, а суммарные дозы. При этом мы рассматривали отдельно информацию для ВЛО=0,05 и ВЛО=0,50. Это было сделано для того, чтобы проверить устойчивость определяемых параметров модели b и $\gamma(1)$. Результаты расчетов приводятся в табл. 4-6.

В табл. 4 приведены результаты согласования клинической и теоретической информации путем вариации суммарной дозы для $V=2/3$ и $P=0,05$. Удовлетворительные результаты моделирования были получены при замене $D=30$ Гр на 26 Гр. При этом максимальное от-

клонение между клиническими и расчетными значениями D не превысило $\varepsilon\% = 2,3\%$. Параметры b и $\gamma(1)$ оказались в разумных пределах. $D_R(0,05;1)$ – оказалось близким к значению, определенному в работе [13] и равному 8,2 Гр для ВЛО=0,03.

В табл. 5 приведены результаты согласования клинической и теоретической информации для $V=2/3$ и $P=0,50$ путем вариации суммарных доз. Удовлетворительные результаты были получены при замене $D=40$ Гр на 37 Гр для $V=2/3$. Максимальное отклонение между клиническими и теоретическими значениями суммарных доз не превысило 2,5 %. Параметры b и $\gamma(1)$ оказались в разумных пределах. $D_R(0,50;1)$ принимает значение, близкое к однократной дозе облучения легких, определенной в [13], равной 9,28 Гр.

В табл. 6 приведены результаты определения параметров модели (3) для объединенной и скорректированной клинической информации.

Из табл. 6 видно, что по суммарной дозе разница между клиническими и расчетными значениями доз является приемлемой и не превышает 2,6 %. Отклонения по ВЛО в легких

Таблица 4

Результаты согласования клинической и расчетной информации путем вариации суммарных доз облучения легких для ВЛО=0,05

P_K	V	D_K	D_P	$\varepsilon\%$	F	b	$\gamma(1)$	$D_R(0,05;1)$
0,05	0,33	45	45,3	-0,85	0,7×10 ⁻⁵	0,64	2,90	7,98
0,05	0,67	26	25,4	2,23				
0,05	1,00	17,5	17,7	-1,30				

$D_R(0,05;1)$ – значение однократной дозы, которая при тотальном облучении легких приводит к ВЛО=0,05

Таблица 5

Результаты согласования клинической и расчетной информации путем вариации суммарной дозы облучения легких для ВЛО=0,50

P_K	V	D_K	D_P	$\varepsilon\%$	F	b	$\gamma(1)$	$D_R(0,50;1)$
0,50	0,33	65	65,6	-0,96	0,001	0,67	2,85	9,66
0,50	0,67	37	36,1	2,49				
0,50	1,00	24,5	24,9	-1,44				

$D_R(0,50;1)$ – значение однократной дозы, которая при тотальном облучении легких приводит к ВЛО=0,50

Таблица 6

Параметры модели СМ-2 для легких, определенные в результате решения экстремальной задачи (4) для скорректированной и объединенной клинической информации

$P\%$	V	D_K	D_P	$\varepsilon\%$	P_T	$g\%$	F	b	$\gamma(1)$	A_1	A_2
0,05	0,33	45	45,85	1,89	4,44	-12,78	0,00245	0,66	3,04	10,13	12,85
0,05	0,67	26	26,32	-2,60	6,10	21,03					
0,05	1,00	17,5	17,65	0,86	4,70	-6,04					
0,50	0,33	65	65,30	0,46	48,84	-2,31					
0,50	0,67	37	36,06	-2,53	56,63	13,28					
0,50	1,00	24,5	24,14	2,60	43,73	-12,54					

ведет себя хуже. Максимальное отклонение составляет 21 % и приходится на значение $P=0,05$ и $V=2/3$. Величина $\gamma(1)$ принимает разумное и общепринятое значение 3 Гр.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при тотальном облучении легких:

1. Значение параметра $\gamma(1)$ в интервале (2,91–3,04) Гр. Эта величина находится в хорошем согласии с результатами работ [9–12], из которых следует, что приблизительно параметр γ для легких должен лежать в интервале (2,5–3,0) Гр.
2. Полученные однократные толерантные дозы уровня ВЛО=0,05 и ВЛО=0,50 находятся в согласии с результатами работы [13]. Мы получили 7,98 Гр и 9,7 Гр. Из [13] следует, что к ВЛО=0,05 приводит доза однократного

облучения в 8 Гр, а к ВЛО=0,50 – доза 9,28 Гр.

3. Значение параметра $\gamma(1)$ лежит в интервале (2,87–2,91). Этот результат находится в хорошем согласии с результатами работ [6–8], из которых следует, что параметр γ для легких должен лежать в интервале (2,5–3,0).

Таким образом, коррекцию клинической информации для легких можно успешно проводить как путем вариации объемов V , оставляя неизменными дозы D , так и путем вариации суммарных доз, оставляя фиксированными значения V . Учитывая данные [2], предпочтение следует отдать коррекции объемов. Следует подчеркнуть, что уточнение клинической информации необходимо для успешного моделирования ВЛО в легких и использования математических моделей для последующего выбора оптимальных условий их облучения.

Обсуждение и выводы

Мы уже отмечали, что плохая согласованность между исходными клиническими данными и результатами их математического моделирования может быть вызвана как ненадежностью исходных клинических данных, так и неадекватной структурой используемой модели для их описания. Расхождения между клиническими и модельными результатами должны служить стимулом для уточнения исходных клинических данных и для поиска подходящей структуры математической модели. Такая ситуация довольно часто возникает при построении моделей для описания клинической информации.

В данной работе предполагалось, что СММ адекватно описывает клинические данные, а расхождения между клиническими и расчетными значениями ВЛО в легких вызваны неточностями в определении значений объемов облученных легких. Проблемы, которые возникают в ЛТ при определении объемов облученных легких, обсуждались в [2]. Мы показали, что коррекция значений объемов при $V=2/3$, ВЛО=5 % и ВЛО=50 % позволяет добиться удовлетворительного согласия между клиническими и расчетными значениями ВЛО. Можно предполагать, что данные [7] для $V=2/3$ были получены приближенно, в результате интерполяции клинических данных.

Мы полагаем, что математикам, лучевым терапевтам и медикам необходимо согласовать способ определения эффективного объема облученных легких. Эта проблема достаточно сложна, особенно если учесть, что распределение доз в легких может быть неоднородным. Для перехода к адекватному по ВЛО описанию неоднородного распределения доз в виде однородного распределения, как это приводится в работе [7], необходимо создать соответствующую математическую модель свертки (редукции) неоднородного дозового распределения [14].

Следует подчеркнуть, что уточнение клинической информации необходимо для успешного моделирования ВЛО и последующего выбора оптимальных условий ЛТ злокачественных опухолей.

Авторы будут признательны читателям за критические замечания и пожелания.

Список литературы

1. Клеппер Л.Я. Методы математического моделирования и оптимизации лучевой терапии рака молочной железы. – М. ЦЭМИ РАН. 2015.
2. Marks L., Bentzen S.M., Dtasy J.O. et al. В кн.: “Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (проект QUANTEC)”. – М. 2015. С. 122–136.
3. Пульмонология. Национальное руководство. Изд. “Гэотар-Медиа”. Москва. 2016.
4. Хансен Э.К. Лучевая терапия в онкологии. Пер. с англ. под ред. А.В. Черниченко, Изд. “Гэотар-Медиа”. Москва. 2014.
5. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические инварианты. Часть 1, 2, 3 и 4 // Мед. техника. 2005. № 3. С. 27–32. 2006. № 3. С. 22–27. № 4. С. 22–26. № 5. С. 36–40.
6. 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.
7. Emami B., Lyman J., Brown A., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. V. 21. № 1. P. 109–122.
8. 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.
9. Oetzel D. Schraube P., Hensley F. et al. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. V. 33. № 2. P. 455–460.
10. Seppenwoolde Y., Lebesque J.V., De Jaeger K. et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. V. 55. № 3. P. 724–735.
11. Moiseenko V., Craig T., Bezjak A., Van Dyk J. Dose-volume analysis of lung complication in the radiation treatment of malignant thymoma: a retrospective review // Radiother. Oncol. 2003. V. 67. № 3. P. 265–274.

12. Wilner J., Jost A., Baier K., Flentje M. A little to a lot or a lot to a little? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3D conformal radiotherapy // *Strahlenther. Oncol.* 2003. V. 179. № 8. P. 548–556.
13. Van Dyk J., Kean T.J., Kan S. et al. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation a re-evaluation based on absolute dose to lung // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981. V. 7. № 4. P. 461–467.
14. Клеппер Л.Я. Математические модели редукции неоднородных распределений дозы в тканях в адекватные дозы их однородного облучения // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2010. Т. 55. № 6. С. 58–65.

THE USE OF THE SYNTHESIZED MATHEMATICAL MODELS FOR INTERACTIVE CORRECTION OF THE SYSTEMATIZED CLINICAL INFORMATION ON LUNG IRRADIATION

L.Ia. Klepper¹, T.V. Yurieva², V.L. Ushkova¹, T.I. Soldatova²

¹ *Central Economic-Mathematical Institute of RAS, Moscow, Russia*

² *N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia*

Possibility of synthesized mathematical models using for interactive revision the clinical information, which describes the lung complication probability dependence from dose and irradiated lung volume is explored.

Key words: *radiotherapy, lungs, mathematical modeling, information corrections*

E-mail: klepper@cemi.rssi.ru