

## ДВЕ МОДЕЛИ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ НЕОДНОРОДНЫХ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ И ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Л.Я. Клеппер

Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Описаны две математические модели, которые позволяют от заданного неоднородного распределения дозы в ткани в виде дифференциальных и интегральных гистограмм доза–объем переходить к адекватным дозам их однородного облучения. Критерием адекватности дозовых распределений служат значения вероятностей возникновения лучевых осложнений в здоровых органах и тканях организма. Обсуждаются проблемы их использования в лучевой терапии злокачественных опухолей.

Ключевые слова: *лучевая терапия, неоднородные дозовые распределения, преобразование, математическое моделирование*

### Введение

Переход к объемному планированию лучевой терапии (ЛТ) и трудности, связанные с визуальной оценкой и сопоставлением неоднородных объемных распределений дозы привело к их описанию в виде дифференциальных и интегральных гистограмм доза–объем (ДГДО и ИГДО) [1–4].

Выбор эффективного дозиметрического плана облучения опухоли (мишени) из множества альтернативных планов в значительной степени зависит от корректности оценок лучевого воздействия на опухолевые и здоровые ткани организма. Одно из основных современных требований ЛТ – образовать в объеме мишени однородное (в заданных пределах) дозовое поле требуемого уровня, повторяющего конфигурацию мишени. Заметим, что однородное дозовое поле в мишени можно характеризовать единственным числом – значением дозы в любой точке облучаемой мишени. Сложнее обстоит дело с оценкой лучевого воздействия на здоровые ткани организма, где распределение доз в большинстве случаев неоднородно. В настоящее время надежды на совершенствование методов ЛТ могут быть связаны

с описанием неоднородных дозовых распределений в органах и тканях в виде ДГДО и ИГДО [3, 4]. Их следует рассматривать как частично упорядоченные векторные характеристики неоднородных дозовых распределений.

Работа состоит из двух частей. В первой части описаны две математические модели, предназначенные для преобразования ДГДО и ИГДО. Первая из них создана в результате модификации модели МРВ (модифицированное распределение Вейбулла) [1, 5]. Вторая из них создана на основе модели, которая описывает эквивалентные по вероятности лучевых осложнений (ВЛО) суммарные дозы при переходе к различным объемам облучения одной и той же ткани. Параметрами моделей служат параметры модели МРВ,  $A_2$  и  $b$  [1].

Заметим, что современный этап моделирования результатов ЛТ характеризуется использованием феноменологических моделей, однако связь между моделями, в основном, не прослеживается. Между тем, создание аксиоматической основы для построения систем непротиворечивых радиологических моделей чрезвычайно важно для совершенствования ЛТ опухолевых заболеваний, поэтому необхо-

димому уделять серьезное внимание установлению связей между моделями. Модель преобразования ДГДО выделена из модели МРВ, модель преобразования ИГДО основана на модели, которая описывает эквивалентные по ВЛО режимы ЛТ для различных объемов облучения одной и той же ткани. В качестве параметров в обеих моделях используются параметры модели МРВ:  $A_2$  – для редукции ДГДО,  $b$  – для редукции ИГДО [1].

Вторая часть работы посвящена анализу свойств неоднородных распределений дозы и той роли, которую они могут сыграть в повышении эффективности ЛТ злокачественных опухолей.

## Материал и методы

### Соотношения между толерантными дозами уровня ВЛО= $P$ и объемами облученных органов и тканей

*Предположение.* Пусть  $V_0=1$  – полный относительный объем облученной ткани, а  $V_i \leq V_0$ ,  $i=1, \dots, n$ , – частичные относительные объемы ткани, которые однородно облучаются суммарными дозами  $D_i$  (Гр),  $i=1, \dots, n$ , приводящими к ВЛО= $P$ ,  $i=1, \dots, n$ , в ткани, причем,

$$V_0 = \sum_{i=1}^n V_i = 1, \quad (1)$$

$$D_i(P, 1) = D(P, V_i) V_i^b, \quad (2)$$

$$D^0(P, 1) = \sum_{i=1}^n D(P, V_i) V_i^b, \quad (3)$$

где  $D_i(P, 1)$  – толерантная доза уровня  $P$ ,  $i=1, \dots, n$ , облучения  $V_0=1$  ткани;  $b$  – параметр модели, зависящий только от типа ткани; ВЛО= $P$  – результирующее значение ВЛО в ткани, полученное в результате суммирования приведенных к единичному объему доз.  $D^0(P, 1)$  – приведенная к единичному объему суммарная доза, которая приводит к ВЛО= $P$ . Из (2) можно получить известную степенную зависимость между толерантными дозами и объемами облученной ткани для фиксированного значения ВЛО:

$$D(P, V) / D(P, V_0) = (V/V_0)^{-b}. \quad (4)$$

Это предположение будет использовано нами при создании модели преобразования ИГДО.

### Модель МРВ для описания ВЛО в органах и тканях

Было показано [1–3], что при однородном облучении органа или ткани организма объемом  $V$  (отн.ед) дозой  $D$  и фиксированном значении разовой дозы  $d$ , ВЛО в ткани определенного (клинически идентифицируемого) типа можно описать при помощи модифицированного распределения Вейбулла [5] (модели МРВ [1]), которая имеет следующий вид:

$$P(D, V) = 1 - \exp\left[-(DV^b / A_1)^{A_2}\right] = 1 - \exp\left[-(D(1) / A_1)^{A_2}\right], \quad (5)$$

где  $D(1)=DV^b$  – суммарная доза, приведенная к единичному объему по формуле (2);  $V$  – объем облученной ткани в относительных или реальных единицах;  $(A_1, A_2, b)$  – параметры модели МРВ. Размерность  $A_1$  в Гр, если  $V$  описана в относительных единицах, и (Гр $\times$ см $^3$ ), если  $V$  описывается в см $^3$ . Вероятность отсутствия лучевого осложнения (ВОЛО= $Q$ ) в ткани описывается выражением:

$$Q(D, V) = 1 - P(D, V) = \exp\left[-(DV^b / A_1)^{A_2}\right] = \exp\left[-(D(1) / A_1)^b\right]. \quad (6)$$

МРВ (5) позволяет выразить суммарную дозу как функцию  $Q=1-P$  и  $V$ ,

$$D(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}, \quad (7)$$

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

### Описание дозовых распределений в виде ДГДО и ИГДО

Пусть  $V_0$  – полный относительный объем рассматриваемой ткани, а относительный объем облученной ткани  $V \leq V_0$ . Разделим его на  $m$  равных элементарных объемов  $g$  таким образом, чтобы распределение дозы в  $g$  можно было считать “однородным” (точнее, однородным в заданных пределах). Тогда  $V=mg$ ,  $V_0=Mg$ , где  $M=V_0/g$  – число элементарных объемов в  $V_0$ . Пусть значение доз в ткани заключены в замкнутом интервале  $[D_{\min}, D_{\max}]$  и этот интервал разбит на  $k$  интервалов с шагом  $\Delta D$ .

ДГДО может быть представлено в виде множества пар чисел:

$$ДГДО = G_k = \{(V_i, D_i), i=1, \dots, k\}, \quad (8)$$

значения которых определяются следующим образом:

$$\begin{aligned} D_i &= D_{\min} + (i-1)\Delta D, \quad D_{i+1} = D_{\min} + i \Delta D, \quad i=1, \dots, k, \\ V_i &= V_i + g, \quad \text{если } D_i \leq D_j < D_{i+1}, \quad j=1, \dots, m, \\ V_i &= V_i + 0, \quad \text{если } D_j \leq D_{i+1} \vee D_j < D_i, \quad j=1, \dots, m. \end{aligned} \quad (9)$$

При сделанных предположениях ИГДО может быть представлена в виде множества  $G_i$  из  $k+1$  пар чисел:

$$\text{ИГДО} = G_i = \{(D_1, V_1), \dots, (D_k, V_k), (D_{k+1}, V_{k+1})\}, \quad (10)$$

которые мы определим следующим образом:

$$G_i = \left\{ \begin{aligned} D_i &= D_{\max} - (i-1)\Delta D, \quad i=1, \dots, k+1, \\ V_i &= V_i + g, \quad \text{если } D_i \geq D_j, \quad j=1, \dots, m, \\ V_i &= V_i + 0, \quad \text{если } D_i < D_j, \quad j=1, \dots, m \end{aligned} \right\} \quad (11)$$

В результате выполнения процедуры (11) получаем ИГДО, которую можно описать как множество упорядоченных пар чисел (10). Из построения ИГДО следует, что для нее справедливости неравенства:

$$D_i > D_{i+1}, \quad i=1, \dots, k, \quad V_i > V_{i+1}, \quad i=1, \dots, k, \quad V_{k+1} = 0. \quad (12)$$

Очевидно, что  $V_{k+1} = 0$ , т.к. изоповерхности  $D_i$  и  $D_{k+1}$  ограничивают облучаемый объем.

Это означает, что любое неоднородное дозовое поле в виде ИГДО может быть представлено как дозовое поле с вложенными изодозовыми объемами, которые соответствуют убывающим значениям задающих их доз. Поскольку формы объемов никак не оговариваются, будем считать их изоцентрическими шарами.

### Свойства ДГДО и ИГДО

Ранее было отмечено [3, 4], что использование ГДО для преобразования неоднородного дозового распределения требует ответа на следующий принципиальный вопрос – будут ли действительно эквивалентными по ВЛО реальные распределения дозы, представленные в виде ИГДО или ДГДО? Этот вопрос остается открытым для обеих ГДО. Обе ГДО являются упорядоченными векторными характеристиками дозового поля, которые дают некоторое представление о характере неоднородного распределения дозы в ткани. Мы полагаем, что в настоящее время возможность применения ГДО для анализа, сопоставления и определения рационального плана облучения из множества альтернативных планов ЛТ одного пациента, строго говоря, еще требует теоретического и клинического обоснования. Тем не менее, при планировании ЛТ злокачественных опухолей в качестве векторных харак-

теристик объемного лучевого воздействия на ткани пациента все большую роль начинают играть ДГДО и ИГДО. Предпринимаются шаги для разработки методов сравнения и оценки неоднородных дозовых распределений при помощи ГДО. Но при этом уходит на второй план вопрос о том, с какими характеристиками дозового поля мы имеем дело, и как они, в результате создания ГДО, отличаются от характеристик реального дозового поля. Анализ показывает, что:

1. Процедура построения ДГДО и ИГДО преобразует неоднородное дозовое поле, упорядочивает его, но при этом реальная пространственная структура дозового поля нивелируется.
2. При описании дозового поля с помощью ГДО исчезает информация о распределении экстремумов дозы (происходит их слияние), хотя она может играть важную роль при оценке дозовых полей (например, как это имеет место при внутритканевой ЛТ).
3. Элемент множества ДГДО представляет информацию о том, что объем ткани, который получит дозу от  $D_i$  до  $D_{i+1}$ , будет  $V_i$ . Элемент множества ИГДО определяет объем облученной ткани  $V_i$ , который получит дозу, меньшую или равную  $D_i$ .
4. В ИГДО объем облученной ткани  $V_i > V_{i+1}$  ( $V_i$  полностью содержит в себе объем  $V_{i+1}$ ), поскольку  $D_i > D_{i+1}$ ,  $i=1, \dots, k$ . Т.к. формы объемов никак не оговариваются, ИГДО можно пространственно представить себе в виде дозового поля, изоповерхности которого являются поверхностями изоцентрических шаров, радиусы которых увеличиваются с ростом  $D_i$ ,  $i=1, \dots, k+1$ . Заметим, что обе ГДО можно строить, полагая,  $D_i < D_{i+1}$  и  $V_i > V_{i+1}$ , для  $i=1, \dots, k$ .
5. ДГДО и ИГДО можно взаимно и однозначно преобразовать одну в другую.
6. Процедура обработки реального дозового поля и замена его на ГДО необратима. Невозможно, используя ДГДО или ИГДО, восстановить пространственную структуру реального поля.
7. Актуальной проблемой современной ЛТ является обоснование утверждения о том, что все однородные и неоднородные дозовые поля в одной ткани, имеющие одинаковые ГДО, имеют равные (или близкие) значения ВЛО, т.е. эквивалентны по ВЛО. Аналогично обстоит дело и тогда, когда речь идет об опухолевой ткани.

## Результаты и обсуждение

### Модели преобразования ДГДО и ИГДО

1. Формула перехода от ДГДО к адекватной по ВЛО дозе однородного облучения ткани. Покажем, что математическая модель преобразования ДГДО при некоторых предположениях может быть выделена из модели МРВ. Предположим, что ВОЛО в ткани, полученная в результате свертки ДГДО (8), при фиксированных  $V$  и  $d$  может быть рассчитана при помощи следующей модификации модели МРВ:

$$\begin{aligned} \mathcal{Q}(D, V) &= \prod_{i=1}^m \mathcal{Q}(D_i, V, g) = \\ &= \prod_{i=1}^m \exp[-(g/V)(D_i V^b / A_1)^{A_2}] = \\ &= \exp\left[-(g/V)\left(V^b / A_1\right)^{A_2} \sum_{i=1}^m D_i^{A_2}\right]. \end{aligned} \quad (13)$$

Выделяя в модели (13) адекватную дозу  $D_{Ад}$  однородного облучения ткани, эквивалентную по ВОЛО ее неоднородному облучению, получаем:

$$\begin{aligned} \mathcal{Q}(D, V) &= \exp\left[-(D_{Ад}(D, V)V^b / A_1)^{A_2}\right] = \\ &= \exp\left[-(D_{Ад}(D, 1) / A_1)^{A_2}\right]. \end{aligned} \quad (14)$$

Формула (14) описывает ВОЛО (или ВЛО) при однородном облучении ткани дозой  $D_{Ад}$ , которую можно выделить из (13) или из (14) следующим образом:

$$D_{Ад}(D, V) = \left[(g/V) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2}\right]^{1/A_2}, \quad (15)$$

где  $D_{Ад}$  – адекватная доза (Ад, Гр) однородного облучения ткани, которая эквивалентна по ВЛО ее облучению с неоднородным распределением дозы  $D=(D_1, \dots, D_m)$  в объеме  $V$ . Формула (15) представляет собой математическую запись преобразования (свертки) ДГДО. Ее отличительная особенность заключается в том, что она действительно (по построению) адекватна неоднородному распределению дозы по критерию ВЛО (или ВОЛО) в ткани.

2. Формула для расчета Ад и ВЛО при неоднородном распределении дозы в ткани в форме ИГДО. Нами разработан метод свертки ИГДО= $G_r$ , который позволяет рассчитать приведенную к единичному объему суммарную Ад без использования модели (15). Пусть ИГДО= $G_r$

описывается множеством (10)  $G_r = \{D_1(V_1), D_2(V_2), \dots, D_k(V_k), D_{k+1}(V_{k+1})\}$ . Каждому значению  $D_i$ ,  $i=1, \dots, k+1$ , соответствует в пространстве объем  $V_i$ ,  $i=1, \dots, k$ ,  $V_{k+1}=0$ , по построению. При формировании ИГДО мы полагали, что:

$$D_i(V_i) > D_{i+1}(V_{i+1}), \quad i=1, \dots, k+1, \quad (16)$$

$$V_i > V_{i+1}, \quad i=1, \dots, k+1, \quad V_{k+1}=0, \quad (17)$$

где  $V_i$  – ограниченный изоповерхностью объем, который задается дозой  $D_i(V_i)$ ,  $i=1, \dots, k$ . Из ограничений (16) и (17) следует, что в пространстве объемы можно рассматривать как вложенные друг в друга. Соответствующие им изодозовые поверхности не пересекаются, иначе были бы нарушены условия (16) и (17). Мы можем считать эти объемы изоцентрическими шарами, а изодозовые поверхности – шаровыми поверхностями. Пространства между шарами будут шаровыми кольцами, распределение доз в которых однородно. Также предположим, что в любой точке кольца, ограниченного изоповерхностями  $D_i(V_i)$  и  $D_{i+1}(V_{i+1})$ , значение дозы равно большему значению дозы, т.е.  $D_i(V_i)$ ,  $i=1, \dots, k$ .

Очевидно, что при увеличении  $k$  предположение об “однородности” дозового поля в шаровом кольце будет все более и более обоснованным. Максимальный объем облучения будет соответствовать объему шара, равному  $V_1$ , т.е. лежащему между поверхностями, соответствующими дозе  $D_1$  и дозе  $D_{k+1}$ . Будем считать, что для радиуса изоуровня  $R < R_1$ , который соответствует дозе  $D_1$ , и  $R > R_{k+1}$ , который соответствует дозе  $D_{k+1}$ , значения дозы равны нулю.

Для расчета Ад реальное неоднородное распределение доз заменим на ИГДО= $G_r$ . Дозовое поле, образованное ИГДО, которое мы считаем эквивалентным по ВЛО реальному дозовому полю в ткани, обладает свойствами (16) и (17), при этом никак не оговаривается форма, которую образуют объемы, соответствующие дозам  $D_1 > D_2 > \dots > D_k$ . Поэтому мы можем считать их изоцентрическими шаровыми кольцами, вложенными друг в друга, причем их изоповерхности не касаются и не пересекаются друг с другом.

3. Преобразование ДГДО\* (аналога ИГДО). Неоднородное дозовое поле, которое описывает ИГДО, имеет следующий ДГДО\* аналог,

$$\text{ДГДО}^* = \{(D_1, V_1^*), (D_2, V_2^*), \dots, (D_k, V_k^*)\}, \quad (18)$$

т.к. дозой  $D_1$  облучается объем шарового кольца  $V_1^* = V_1 - V_2$ , дозой  $D_2$  облучается объем шарового

кольца  $V_2^* = V_2 - V_3$  и т.д. минимальной дозой  $D_k$  облучается объем  $V_k^* = V_k - V_{k+1}$ . Мы можем осуществить преобразование ДГДО\* в АД уже описанным выше способом, тогда полный объем всех шаровых колец будет равен:

$$V = \sum_{i=1}^k V_i^* = \sum_{i=1}^k (V_i - V_{i+1}) = V_1, \text{ поскольку } V_{k+1} = 0. \quad (19)$$

$$D_{АД}(D, V) = \left[ \sum_{i=1}^k \left( \frac{V_i^*}{V} \right) D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}, \quad (20)$$

где  $D = (D_1, D_2, \dots, D_k)$ ,  $V = (V_1^*, V_2^*, \dots, V_k^*)$ ,  $V_i^* = V_i - V_{i+1}$ ,  $i = 1, \dots, k$ ,  $V_{k+1} = 0$ .

4. Преобразование ИГДО. Предлагаемый нами метод преобразования ИГДО основан на переходе от ИГДО к его аналогу ДГДО\*, свертка которого осуществляется путем суммирования приведенных к единичным объемам дозам в шаровых кольцах. Он осуществляется следующим образом:

$$D_{АД}^*(1) = \sum_{i=1}^k D_i(V_i) \times (V_i^*)^b. \quad (21)$$

Поскольку облучаемый объем ткани равен  $V_1$ , то адекватная заданному неоднородному распределению дозы, которое описывается ИГДО, доза однородного облучения  $АД(V)$  будет равна:

$$D_{АД}^*(V_1) = D_{АД}^*(1) V_1^{-b}. \quad (22)$$

Тогда ВОЛО в ткани будет описана выражением:

$$Q(D_{АД}^*(V_1), V_1) = \exp \left\{ - \left[ D_{АД}^*(V_1) V_1^b / A_1 \right]^{A_2} \right\}. \quad (23)$$

Наличие связанных между собой двух моделей преобразования ДГДО и ИГДО (15) и (23), открывает возможности для уточнения параметров  $A_2$  и  $b$ , а также позволяет судить о "качестве" разработанных моделей свертки ДГДО и ИГДО.

*Пример.* В качестве примера рассмотрим преобразование неоднородного дозового поля, образованного точечным источником излучения в водоеквивалентной среде. Пусть мощность дозы на расстоянии  $R$  см от источника излучения в изотропной водной среде описывается формулой  $D(R) = 8,4q/R^2$  Гр/мин. Будем считать, что активность источника  $q = 1/8,4$  мг. экв. радия и облучение длится 1 мин. Рассмотрим относительное распределение дозы. За 100 % примем дозу на расстоянии 1 см от точечного источника. Изодозовые поверхности представляют собой изоцентрические сферы. Пусть неоднородное распределе-

ние дозы рассматривается в 6 точках, отстоящих от источника на расстоянии от 1 см до 3,5 см с шагом 0,5 см, Рассматривается 5 шаровых колец. Минимальная доза будет соответствовать пятому кольцу, объем которого будет равен  $V_5^* = 4/3\pi(R_6^3 - R_5^3) = 4/3\pi(3,5^3 - 3^3) = 66,50 \text{ см}^3$ . Предположим, что распределение дозы в кольцах однородно и равно максимальному значению дозы на поверхности шарового кольца в точке, ближайшей к источнику. Значения доз в пяти шаровых кольцах будут:  $D = (100; 50; 63; 25,0; 16,0; 11,1)$  %. Соответствующий  $i$ -й объем шарового кольца вычисляется по формуле  $V_i^* = 4/3\pi(R_{i+1}^3 - R_i^3)$ . Рассчитанные значения объемов сферических секторов будут:  $V = (9,95; 19,37; 31,94; 47,65; 66,50) \text{ см}^3$ . Перейдем к относительным объемам и будем считать, что параметры модели МРВ равны:  $b = 0,175$  и  $A_2 = 10,8$  и предназначены для кожи и соединительной ткани.

Результат свертки ДГДО\* оказался равным  $АД_1 = 76,67$  Гр, а результат свертки ИГДО\* получился равным  $АД_2 = 54,90$  Гр.

Значения  $АД_1$  и  $АД_2$  не совпадают, что может свидетельствовать о некорректности исходной клинической информации, на основе которой определялись параметры МРВ. Предположим, что модель МРВ адекватна реальной действительности. Тогда, изменяя значения  $A_2$  и  $b$ , мы можем сблизить (уточнить) параметры модели МРВ. Меняя  $A_2$ , мы получили согласованные значения  $АД$ : 54,62 и 54,90 при  $A_2 = 7,3$ , вместо 10,8 ( $b = 0,175$ ). Изменяя параметр  $b$ , мы получили значения  $АД$ , равные 76,67 и 76,93 Гр при  $b = 0,13$ , вместо  $b = 0,175$  ( $A_2 = 10,8$ ).

Таким образом, сближение значений  $АД$  оказывается возможным. Благодаря существованию двух методов свертки неоднородного дозового распределения, ДГДО и ИГДО, можно проследить связь между параметрами  $b$  и  $A_2$ , разработать метод их уточнения, а также судить об адекватности предлагаемых моделей свертки ГДО. Мы не стали доводить уточнение параметров до полного совпадения, т.к. наша цель заключалась только в том, чтобы показать, что балансировка параметров моделей возможна.

Если параметры модели МРВ определены на некотором клиническом материале при однородном распределении дозы, мы получаем значения параметров для моделей преобразования ДГДО\* или ИГДО\*. Для неоднородных дозовых распределений параметры моделей мо-

гут быть определены путем согласования результатов расчетов при помощи двух описанных моделей свертки. Развитие этого интересного подхода требует дальнейшей разработки.

В настоящее время отсутствие надежных моделей для преобразования неоднородных дозовых распределений затрудняет применение методов математического моделирования и оптимизации в ЛТ опухолевых заболеваний. Связано это с тем, что все существующие математические модели для оценки планов ЛТ основаны на предположении, что дозовые поля в органах и тканях однородны и, следовательно, могут быть описаны одним числом. Мы надеемся, что предлагаемые модели свертки неоднородных дозовых распределений в адекватные по ВЛО дозы однородного распределения, их тесная связь с моделью МРВ и возможность корректировать (балансировать) параметры модели, позволит сделать следующий важный шаг на пути совершенствования методов формирования оптимальных планов лучевого лечения.

#### **Анализ математической модели преобразования ДГДО**

Рассмотрим утверждение, которое проливает свет на характеристики модели (15), предназначенной для редукции неоднородного дозового распределения в АД ее однородного облучения. Можно доказать, что для фиксированной интегральной дозы в объеме облученной ткани и средней дозы, равной интегральной дозе, деленной на облучаемый объем, наименьшее значение ВЛО в ткани соответствует ее однородному облучению средней дозой  $D_{cp}$  и  $D_{Ad}=D_{cp}$ . Любое неоднородное распределение дозы в ткани при фиксированной интегральной дозе приводит к тому, что  $D_{Ad}>D_{cp}$ . Отсюда можно сделать интересные выводы для здоровых и опухолевых тканей.

*Нормальные ткани организма.* Данное утверждение можно считать парадоксальным. Известно, что при любом методе ЛТ в нормальных органах и тканях образуются неоднородные дозовые поля. Из данного утверждения следует, что для уменьшения ВЛО в ткани необходимо учитывать как объем облученной ткани, так и распределение дозы в ней. Для уменьшения лучевых нагрузок необходимо стремиться к минимуму интегральной дозы в нормальных органах и тканях. В альтернативных случаях, когда интегральные дозы равны, а распределения доз не

идентичны, предпочтение следует отдавать однородным дозовым распределениям!

Известно, что из-за сложности оценки неоднородных распределений дозы, радиологи никогда не знали, как взаимосвязаны между собой ВЛО в ткани с объемом облучения и с распределением дозы в ткани. Создание математических моделей для расчета ВЛО и АД, использование АД для расчета ВЛО в тканях при их неоднородном облучении, открывает возможность для изучения этой важной проблемы и о ее влиянии на планирование ЛТ опухолевых заболеваний.

*Опухолевые ткани.* Опыт ЛТ показал, что модель МРВ можно успешно использовать для описания вероятности локального излечения (ВЛИ) опухолевых заболеваний. Об этом свидетельствуют графики зависимости ВЛИ от дозы, построенные в результате обработки систематизированной клинической информации [1]. 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 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 в областях опухоли с минимумами дозы, и образования лучевых некрозов в областях с максимумами дозы. В современной ЛТ требования к однородности дозового поля в объеме мишени достаточно высоки. Согласно рекомендациям ICRU [6], однородность дозового поля необходимо поддерживать в пределах [-5 %, +7 %].

Но существует контактное облучение, которое характеризуется чрезвычайно неоднородным дозовым распределением в опухоли и является одним из наиболее эффективных методов ЛТ. А это означает, что медико-биологические критерии терапевтического дозового поля в радиологии не разработаны в должной мере. Опыт применения контактных методов ЛТ свидетельствует о том, что неоднородные терапевтические дозовые поля в опухоли могут быть эффективными. Проблема заключается в том, чтобы установить, каким критериям они должны удовлетворять?

Укажем еще на один парадокс, связанный с полученным утверждением. 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, т.к. оно будет приводить к большей величине АД и, следовательно, к большему значению ВЛИ.

О выборе эффективного неоднородного дозового поля в системе опухоль+ложе опухоли. Если полученные результаты адекватны реальной действительности, тогда проблему выбора оптимальных условий облучения системы “опухоль+ложе опухоли” следует пересмотреть. В частности, оптимальным дозовым полем в системе должно быть не максимально однородное дозовое поле, но некоторое компромиссное неоднородное поле.

Таким образом, возникает задача выбора из множества допустимых распределений дозы в системе опухоль+ложе опухоли оптимального распределения дозы (однородного, или неоднородного), решение которой приведет к эффективному компромиссу между величинами ВЛО в ложе опухоли, и ВЛИ опухолевого заболевания.

Заметим, что в настоящее время лучевые терапевты стремятся создать в системе «опухоль+ложе опухоли» однородное терапевтическое дозовое поле. По сути дела это означает, что они стремятся только к минимизации ВЛО в ложе опухоли, но недооценивают важность повышения ВЛИ опухолевого заболевания.

## Выводы

Мы полагаем, что необходимо привлечь внимание радиационных онкологов к вопросам уточнения медико-биологических требований к терапевтическим дозовым полям в ЛТ злокачественных опухолей. Очевидно, что полученные нами результаты для опухоли будут тем более действенными, чем больше опухоль проявляет тканевые свойства. (Вопрос о мере связанности опухолевых клеток в тканевую систему и о ее

влиянии на эффективность лучевого лечения в таком аспекте еще не рассматривался). Косвенным указанием на то, что опухоль следует все же рассматривать как организованное в ткань множество клеток, может служить тот факт, что графики зависимости ВЛИ от суммарной опухолевой дозы носят логистический, S-образный характер. Если опухолевая ткань представляет собой простое множество не связанных структурно клеток, тогда график зависимости ВЛИ от дозы был бы круто (почти мгновенно) возрастающей функцией дозы [7].

## Список литературы

1. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. – М.: Энергоатомиздат. 1993. 273 с.
2. Клеппер Л.Я. Проблема равноценной дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1999. Т. 44. № 6. С. 57–63.
3. Клеппер Л.Я. Дифференциальные гистограммы доза–объем, их свертка в адекватные дозы однородного облучения тканей и лучевая терапия злокачественных опухолей // Мед. техника. 2008. № 4. С. 24–30.
4. Клеппер Л.Я. Вероятности осложнений в органах и тканях при лучевой терапии с неоднородным дозовым облучением. Анализ и моделирование экономических процессов. – М.: ЦЭМИ РАН. Сборник статей. Вып. 8. 2011. С. 89–102.
5. Weibull W. A statistical distribution function of wide applicability // J. Appl. Mechanics. 1951. № 18. P. 293.
6. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting in Photon Beam Therapy. ICRU, Oxford University Press, 1999.
7. Хуг О., Келлерер А. Стохастическая радиобиология. – М.: Атомиздат. 1969. 181 с.

## TWO MODELS FOR NON-UNIFORM DOSE DISTRIBUTION TRANSFORMATION AND RADIATION THERAPY PLANNING

L.Ia. Klepper

Central Economic Mathematical Institute of Russian Academy Sciences, Moscow, Russia

Two mathematical models which allow to pass to adequate doses of the homogeneous irradiation from the non-uniform dose distributions in tissues in the form of differential and cumulative DVH are described. As a adequacy criterion for dose distributions are probabilities of NTCP occurrence. Problems of their use in malignant tumours radiation therapy are discussed.

Key words: radiotherapy, non-uniform dose distribution, transformation, mathematical modeling

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