

СВЯЗЬ ЗНАЧЕНИЙ ФАКТОРОВ ВДФ С ЧАСТОТОЙ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ж.М. Глазырина, Ю.С. Мардынский, Н.Б. Борышева, Л.И. Сидоркина,
М.С. Дашкова, М.С. Калинина, Л.И. Крикунова
Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба
Минздрава РФ, Обнинск

Проведен сравнительный анализ значений фактора ВДФ у онкогинекологических больных в двух группах: 190 пациенток – группа получения параметров модели (100 женщин с лучевыми повреждениями и 90 без каких-либо лучевых повреждений) и 101 пациентка – группа проверки модели (50 женщин с лучевыми повреждениями и 51 без каких-либо лучевых повреждений). Статистическая обработка проводилась с использованием модуля “Многомерный разведочный анализ” разделов “Факторный анализ” и “Анализ главных компонент и классификация” пакета прикладных программ STATISTICA.

Применение факторного анализа к значениям ВДФ в четырех исследуемых точках: А, В, V и R, общепринятых при облучении в гинекологии, выявило связи значений первой главной компоненты с общей реакцией организма на лучевое лечение, а второй главной компоненты с прогнозированием лучевых реакций в виде цистита, ректита и эпителиита с вероятностью 75 %. Отмечено также достоверное понижение значения первой главной компоненты в группе больных с лучевыми повреждениями по сравнению с больными без лучевых повреждений ($p < 0,05$).

Ключевые слова: *лучевая терапия, фактор ВДФ, лучевые повреждения, анализ главных компонент, онкогинекология*

Введение

Лучевая терапия злокачественных опухолей гениталий даже с использованием современных возможностей радиотерапевтической аппаратуры и дозиметрического планирования приводит к развитию у 20–80 % пациенток лучевых изменений со стороны слизистой прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища. К основным факторам, влияющим на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений, относятся величина разовой и суммарной очаговой дозы, режим фракционирования дозы, способ облучения (дистанционный, контактный, сочетанный), объем облучения (2-, 4-,

6-польная методика или ротация при дистанционной ЛТ) [1].

Возможными причинами развития лучевых осложнений могут быть повышенная индивидуальная радиочувствительность и использование необходимых туморицидных доз, зачастую превышающих уровень толерантности окружающих опухоль тканей и органов [2, 3].

Для сравнительной оценки реакции организма на облучение обычно используются параметры моделей, основанных на контроле толерантности доз, такие как фактор время-доза-фракционирование (ВДФ), кумулятивный радиационный эффект (КРЭ) и экстраполя-

ционная доза ответа в виде ранних (ЭДр) и поздних (ЭДп) лучевых повреждений линейно-квадратичной модели (ЛКМ) [4].

Построение обобщенных показателей, наиболее тесно связанных с возникновением лучевых повреждений различной тяжести, является перспективным для прогнозирования последствий лучевой терапии. Мы предлагаем методику определения связи значений ВДФ с частотой возникновения лучевых повреждений у онкогинекологических больных, аналогично работам авторов [5–7].

Материал и методы

Материалом исследования являлись результаты лучевого лечения 291 пациентки (190 пациенток – группа обучения, 101 пациентка – контрольная группа), находившихся в отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний и отделении хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений клиники МРНЦ с 2006 по 2010 годы. Всего было проведено 2351 сеанс облучения: 95 – дистанционная ЛТ с одного поля, 273 – с двух, 104 – с четырех полей, 12 – внутрисполостная терапия и 152 – сочетанная лучевая терапия. При этом диапазон изменения числа фракций составил от 12 до 54, а период облучения – от 10 до 102 дней.

Значения ВДФ в 4-х контрольных точках: А, В, V и R, общепринятых при облучении в гинекологии (А – первичный очаг мишени, расположенный на расстоянии 2 см от поверхности шейки матки и 2 см от центральной оси источника, В – зона регионарного метастазирования, расположенная на расстоянии 2 см от поверхности шейки матки и 5 см от оси источника, V – задняя стенка мочевого пузыря, R – передняя стенка прямой кишки) служили исходным материалом для построения обобщенных показателей ВДФ, ассоциированных с ними и содержащих основную информацию.

Фактор ВДФ рассчитывался по формуле:

$$\text{ВДФ} = N \cdot d^{1.538} \cdot (T/N)^{-0.169} \cdot 10^{-3}, \quad (1)$$

где d – разовая (за сеанс) доза облучения здорового органа (сГр), T – длительность курса лечения, включая первый и последний день (сутки), N – число фракций облучения. Достоинством критерия ВДФ является то, что его можно использовать при различных методиках и режи-

мах облучения, включая дистанционную и контактную терапию, т.е. ВДФ является универсальной величиной, учитывающей дозу на орган, способ фракционирования, длительность курса облучения [8, 9].

Гипотезу о равенстве средних значений ВДФ, рассчитанных в контрольных точках для двух групп пациенток (с лучевыми повреждениями и без таковых), можно отвергнуть с достоверностью более 99 %. Однако в точках В и R как в том, так и в другом случаях, значения ВДФ ниже толерантных доз. То есть по значению ВДФ в этих точках невозможно прогнозировать возникновение лучевых повреждений.

Для построения обобщенных показателей ВДФ, наиболее тесно связанных с возникновением лучевых повреждений, использовался метод факторного анализа [10], который рекомендовал себя ранее при оценке реакции организма на лучевую терапию гинекологических больных [7], при построении обобщенного показателя состояния щитовидной железы по данным ультрасонографии [11] и показателя иммунного статуса для оценки состояния больных раком гортани [12].

Представим кратко основу метода факторного анализа, которым мы будем пользоваться для построения обобщенного показателя ВДФ. Предполагается, что существует общий фактор, связанный со значениями ВДФ в четырех контрольных точках: А, В, V и R в различной степени.

Степень проявления каждого значения ВДФ может быть представлена коэффициентом корреляции между ним и общим фактором $r(x_j, f_p) = \alpha_{jp}$. Величины α_{jp} называются факторными нагрузками и могут быть рассчитаны различными методами. Были рассмотрены 6 различных методов вычисления факторных нагрузок, находящихся в арсенале используемой прикладной программы: три метода главных факторов (MINRES, comm=multiple R-Square, centroid), метод главных осей, метод максимального правдоподобия и метод главных компонент [10]. Анализ значений общностей, полученных при применении факторного анализа к параметрам модели ВДФ в указанных точках, показал, что наилучшим из методов расчета нагрузок является метод главных компонент, при котором первая главная компонента описывает около 62 % информации, тогда как другие методы дают величину около 50 %.

Суть этого метода заключается в линейном преобразовании исходных данных в неза-

висимые величины, несущие смысловую информацию. Известно, что многомерные случайные величины изображаются в многомерном признаковом пространстве облаком точек. Предполагается, что облако имеет форму, близкую к многомерному эллипсоиду. Преобразование исходных данных сводится к переносу и вращению системы координат в признаковом пространстве. Начало координат переносится в центр тяжести облака, а поворот осуществляется таким образом, чтобы оси многомерного эллипсоида совпали с осями координат. Оси эллипсоида ранжируются по длине, и та координатная ось, которая совпадает с наиболее длинной осью эллипсоида, называется первой, следующая по длине – второй и т.д.

Новые координаты точек облака после переноса и вращения системы координат называются главными компонентами, которые и дали название методу. Он дает возможность расположения исходных признаков в многомерном пространстве таким образом, чтобы можно было визуально спроецировать данные на плоскости и оценить их структуру. В качестве пространства главных компонент выбирается пространство, опирающееся на собственные векторы корреляционной матрицы исходных признаков. Эти векторы по определению ортогональны, а собственные числа, им соответствующие, характеризуют дисперсию проекции точек на соответствующий вектор. Поэтому пространство оказывается сориентированным так, что первая компонента направлена вдоль максимального разброса исходных точек. Вторая компонента направлена вдоль максимального разброса точек после их проецирования на первую. В процессе последовательного выделения компонент они включают в себя все меньше и меньше изменчивости.

Решение о том, когда следует остановить процедуру выделения факторов, главным обра-

зом зависит от точки зрения на то, что считать малой “случайной” изменчивостью. Общеупотребительные рекомендации советуют отбирать факторы с собственными значениями, большими 1 или факторы, обеспечивающие описание 70 % всей информации (доля общей дисперсии более 0,7). Графическим методом является критерий “каменистой осыпи”. Предлагается найти такое место на графике, где убывание собственных значений слева направо максимально замедляется. Предполагается, что справа от этой точки находится только “факториальная осыпь”. В настоящей работе рассмотрены все три критерия.

Необходимость получения параметра, достоверно отличающегося у больных с лучевыми повреждениями и без таковых, побудило провести исследования, связанные с построением обобщенного показателя ВДФ, имеющего более “узкие” распределения и позволяющие использовать его в качестве прогностического параметра.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты расчета значений ВДФ по формуле (1) в контрольных точках А, В, V и R для 190 пациентов (100 – с лучевыми повреждениями и 90 – без таковых.) Как видно из табл. 1, наблюдается достоверное различие средних значений ВДФ во всех контрольных точках, однако в точках В и R значения ВДФ ниже толерантного как в той, так и в другой группе.

Результаты расчета факторных нагрузок шестью методами с использованием факторного анализа представлены в табл. 2.

Оказалось, что при использовании всех 6 методов число факторов, имеющих собственное значение больше единицы, равно одному, а максимальный процент общности – величины,

Таблица 1

Статистические параметры значений ВДФ ($M \pm m$), рассчитанные по всем видам лучевой терапии

Точки	Больные без лучевых повреждений ($M \pm m$)	Больные с лучевыми повреждениями ($M \pm m$)	Критерий Стьюдента	Достоверность различия (уровень значимости), P
A	121,4 ± 4,7	165,4 ± 4,4	6,8	< 0,01
B	69,5 ± 2,4	80,3 ± 2,0	3,5	< 0,01
V	75,6 ± 3,8	96,4 ± 3,1	4,3	< 0,01
R	59,6 ± 2,6	73,4 ± 3,8	3,6	< 0,01

Таблица 2

Собственные значения и общности, полученные по значениям ВДФ в контрольных точках методом факторного анализа

Метод расчета факторных нагрузок		Собственные значения	Общность, %
Главных компонент		2,48	61,9
Главных факторов	MINRES	1,99	49,7
	Comm=multiple R-square	1,91	47,7
	Centroid	2,08	52,0
Максимального правдоподобия		1,98	49,5
Главных осей		1,98	49,5

характеризующей вклад первого фактора в суммарную общность процесса, имеет место для метода главных компонент: 61,9 %.

При решении вопроса о приостановлении выделения главных компонент было принято решение о необходимости выделения только двух факторов, обеспечивающих описание более 80 % всей информации (доля общей дисперсии более 0,8), несмотря на то, что собственное значение для второй главной компоненты оказалось меньше 1, так как 61,9 % по нашему мнению все-таки недостаточно (<70 %). Кроме того, рис. 1, отражающий “каменистую осыпь” также показывает целесообразность использования второй главной компоненты, так как только с третьей главной компоненты наблюдается незначительный “уклон”.

Первую главную компоненту содержательно можно назвать общей реакцией организма на лучевую терапию, и она рассчитывается по формуле:

$$F_1(\text{ВДФ}) = 1/2,47[-0,80\text{ВДФ}(A) - 0,71\text{ВДФ}(B) - 0,82\text{ВДФ}(V) - 0,81\text{ВДФ}(R)].$$

Следует отметить отрицательные коэффициенты корреляции первой главной компоненты со значением ВДФ во всех четырех контрольных точках.

Вторая главная компонента для матрицы корреляций исходных данных ВДФ рассчитывается по формуле:

$$F_2(\text{ВДФ}) = 1/0,75[-0,30\text{ВДФ}(A) - 0,58\text{ВДФ}(B) + 0,38\text{ВДФ}(V) + 0,42\text{ВДФ}(R)],$$

где в скобках указаны обозначения точек, в которых определялись дозы.

Следует отметить отрицательные коэффициенты корреляции второй главной компоненты со значением ВДФ в точках А и В, но положительные для точек V и R. Это позволяет нам при характеристике содержательности второй главной компоненты сделать акцент на возможность использования ее для прогнозирования возникновения лучевых повреждений в виде цистита и ректита.

На рис. 2 отражены 95 %-е доверительные границы изменения второй главной компоненты от первой и эллипс, охватывающий 95% всех данных.

На рис. 3 отражен график проекции нагрузок в виде единичной окружности. Этот круг является индикатором того, насколько хорошо каждая переменная воспроизводится текущим набором выбранных главных компонент (чем ближе переменная к единичной окружности, тем лучше она воспроизводится в найденной системе координат). Как видно из рисунка, все 4 переменных располагаются достаточно близко к единичной окружности, что свидетельствует о хорошем воспроизведении их в новой системе координат.

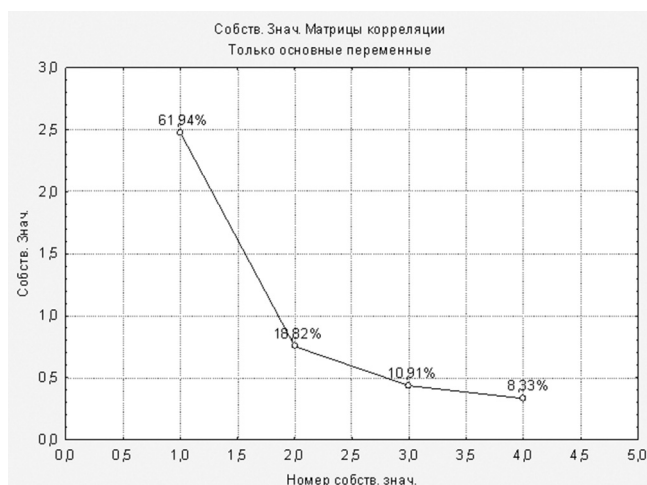


Рис. 1. “Каменистая осыпь” для матрицы ВДФ

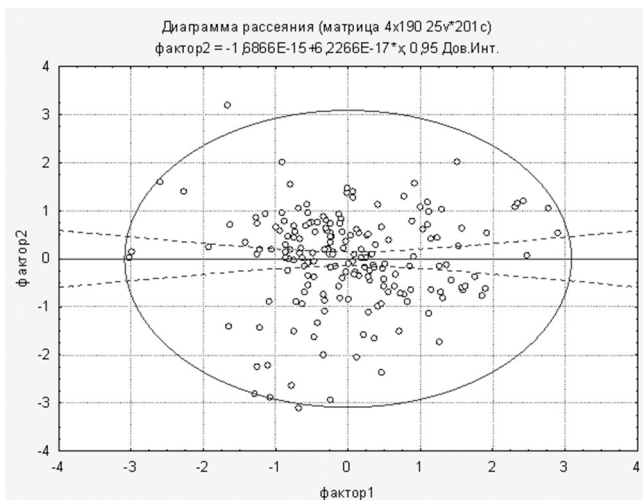


Рис. 2. Диаграмма рассеяния значений второй главной компоненты в зависимости от значения первой

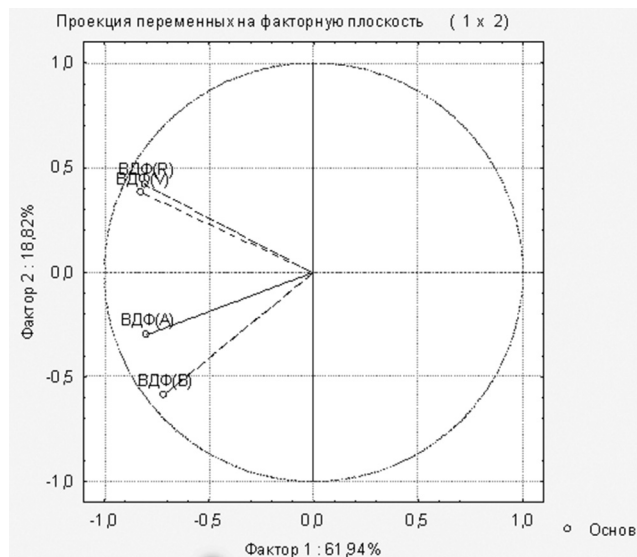


Рис. 3. Проекция переменных ВДФ в точках А, В, V и R

Таблица 3

Вклад переменных на основе корреляций

Переменная	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
ВДФ (А)	0,2587	0,1160	0,6128	0,0124
ВДФ (В)	0,2058	0,4539	0,3382	0,0020
ВДФ (V)	0,2731	0,1929	0,0020	0,5319
ВДФ (R)	0,2623	0,2371	0,0469	0,4537

Интерпретация факторов наблюдений делается с помощью оценки их вкладов в дисперсию. В табл. 3 представлены значения вкладов переменных для каждого выбранного фактора. Из таблицы видно, что наибольшим вкладом в первой главной компоненте обладает точка мочевого пузыря, а во второй – точка регионарного метастазирования. Значит, по значению ВДФ в этих точках можно выбирать подмножество наблюдений (пациентов), чей вклад в дисперсию наиболее существенен.

Проекция наблюдений на факторную плоскость отражает подмножество точек с отрицательными и положительными координатами на каждой из осей (рис. 4). Такое разбиение показывает различия, которые существуют между наблюдениями, следовательно, раскрывают скрытую структуру данных в наблюдениях.

Проверка нормальности распределений модифицированных значений ВДФ по критерию согласия Пирсона показала, что расхождение между теоретическими и эмпирическими

частотами можно считать случайным, а распределения – подчиняющимся закону нормального распределения (хи-квадрат >12 при $k=12, p>0,99$).

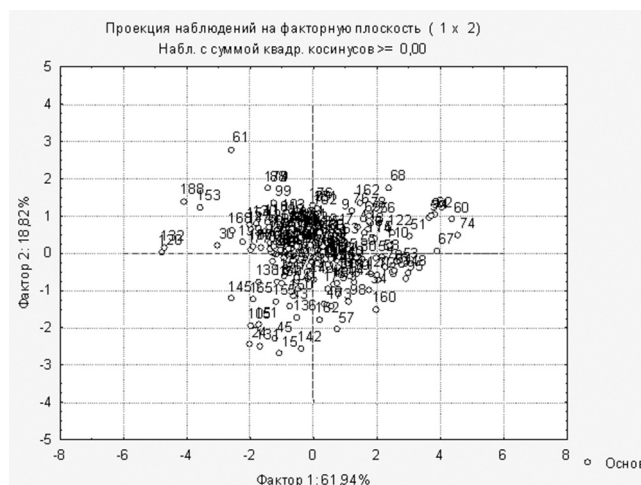


Рис. 4. Проекция наблюдений с их нумерацией на факторную плоскость

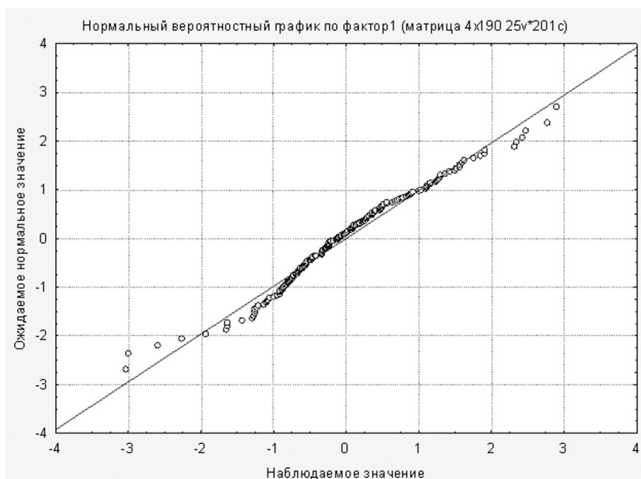


Рис. 5. Нормальный вероятностный график первой главной компоненты

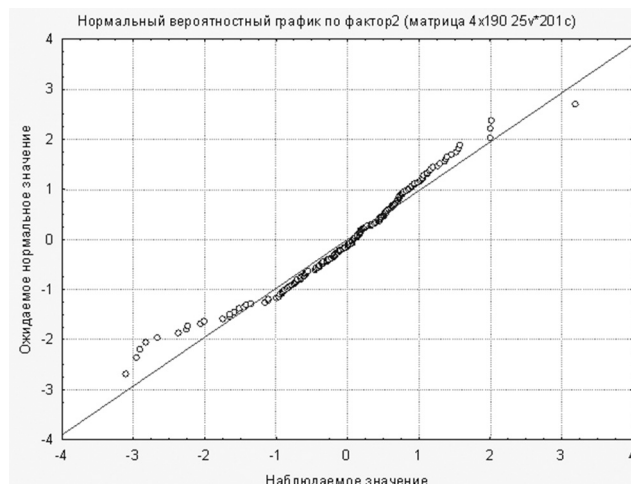


Рис. 6. Нормальный вероятностный график второй главной компоненты

На рис. 5 и 6 отражены нормальные вероятностные графики первой (фактор 1) и второй (фактор 2) главных компонент. Видно, что вероятность нормальности распределений достаточна.

Сравнительный анализ средних значений F_1 (ВДФ) для групп больных с лучевыми повреждениями и без них показал, что гипотезу об их равенстве по критерию Стьюдента можно отвергнуть с достоверностью более 95 %.

Проверка работы модели проводилась на контрольной группе (50 пациенток с лучевыми повреждениями и 51 – без лучевых повреждений), не вошедших в группу обучения и не участвующих при построении модели. На рис. 7 приводится гистограмма распределений для

контрольной группы (ряд 1 для 51 пациентки с лучевыми повреждениями, ряд 2 – для 50 пациенток без лучевых повреждений). Из гистограммы видно, что 75 % пациентов с лучевыми повреждениями располагаются в интервалах от 1 до 5 (имеют значения меньше 0), а 75 % пациенток без лучевых повреждений – в интервалах от 6 до 10 (имеют значения больше 0).

Заключение

Представлены результаты исследования значений фактора ВДФ у онкогинекологических больных двух групп: 190 пациенток – группа обучения (100 женщин с лучевыми повреждениями и 90 без каких-либо лучевых повреждений) и 101 пациентка – группа исследования (50 женщин с лучевыми повреждениями и 51 без каких-либо лучевых повреждений). Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows.

Наблюдается достоверное отличие значений ВДФ в четырех исследуемых точках: А, В, V и R, общепринятых при облучении в гинекологии (А – первичный очаг мишени, расположенный на расстоянии 2 см от поверхности шейки матки и 2 см от центральной оси источника, В – зона регионарного метастазирования, расположенная на расстоянии 2 см от поверхности шейки матки и 5 см от оси источника, V – задняя стенка мочевого пузыря, R – передняя стенка прямой

Гистограммы для второй главной компоненты значений ВДФ (А,В,V,R)

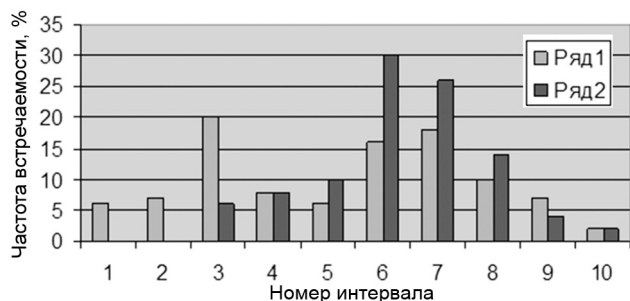


Рис. 7. Гистограммы распределения F_1 (ВДФ): ряд 1 – для пациенток с лучевыми повреждениями, ряд 2 – для пациенток без лучевых повреждений

кишки) в группе обучения для больных с лучевыми повреждениями и без них.

Применение факторного анализа к значениям ВДФ в четырех указанных точках привело к возможности разделения больных группы обучения на две подгруппы: выраженная реакция организма на лучевую терапию (по значению первой главной компоненты) и высокая вероятность возникновения лучевых повреждений (по значению второй главной компоненты). Отмечено также достоверно пониженное значение первой главной компоненты показателей ВДФ в контрольной группе больных с лучевыми повреждениями по сравнению с больными без лучевых повреждений ($p < 0,05$).

Таким образом, модифицированные параметры F_1 (ВДФ) и F_2 (ВДФ) в большей степени, чем исходные, ориентируют клиницистов в отношении вероятности возникновения лучевых повреждений, а расчет их значений для различных схем облучения до начала лучевого лечения поможет врачу выбирать оптимальную по этим параметрам схему.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба за 2015 – первая половина 2017 гг., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [13].

Список литературы

1. Дунаева Е.А., Бойко А.В., Демидова Л.В. и соавт. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2015. Т. 60. № 5. С. 59–73.
2. Каприн А.Д., Пасов В.В., Королев С.В., Терехов О.В. Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза // Онкоурология, 2009. № 1. С. 39–42.
3. Лучевая терапия: учебник. Т. 2, – М.: “ГЭОТАР-Медиа”. 2010. 192 с.
4. Канаев С.В., Туркевич В.Г. Клинико-радиобиологическая оценка величины лучевых нагрузок и осложнений при радиотерапии метастазов рака шейки матки во влагалище // Вопросы онкологии, 1999. № 2. С. 131–137.
5. Ниязова Ж.М., Комиссарова С.А. Применение обобщенных показателей для оценки вероятности возникновения лучевых повреждений на основе линейно-квадратичной модели // Материалы школы-семинара “Энергетика и человек”. Обнинск. 2001. С. 137–141.
6. Barendsen G.W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue response // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. P. 1981–1997.
7. Глазырина Ж.М., Мардынский Ю.С., Крикунова Л.И. и соавт. Исследование связи значений ВДФ и параметров ЛКМ с частотой лучевых повреждений у онкогинекологических больных // Мед. физика, 2012. № 3. С. 5–10.
8. Ставицкий Р.В. Аспекты клинической дозиметрии. – М.: МНПИ. 2000. 388 с.
9. Cohen L., Creditor M. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1983. Vol. 9. P. 233–241.
10. Благуш П. Факторный анализ с обобщениями. – М.: Финансы и статистика. 1989. 247 с.
11. Ниязова Ж.М., Паршин В.С., Денисенко О.Н. Разработка обобщенного показателя состояния щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. // Тез. докл. “Медицинская физика-97. Новые технологии в радиационной онкологии”. Обнинск. 1997. С. 74.
12. Ниязова Ж.М., Андреев В.Г., Денисенко О.Н. Разработка обобщенного показателя состояния больных раком гортани по иммунологическим данным // Мед. физика. 1995. № 2. С. 15.
13. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и соавт. // Синтез фундаментальных и прикладных исследований - основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику // Радиация и риск. 2017. Т. 26. № 2. С. 26–40.

THE ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN TDF VALUES AND THE INCIDENCE OF RADIATION-INDUCED DAMAGES IN PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL MALIGNANCIES

*Zh.M. Glazyrina, Y.S. Mardynsky, N.B. Borysheva ,
L.I. Sidorkina, M.S. Dashkova, M.S. Kalinina, L.I. Krikunova
A.F.Tsib Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia*

The result of the analysis of TDF factor values in two groups of patients with gynecological malignancies: 190 patients – the training group (100 women with radiation-induced damages and 90 women without damages) and 101 patients – control group (50 women with radiation-induced damages and 51 women without any damages) is presented. Statistical processing was performed using Statistics for Windows software.

There were significant difference between TDF values in four gynecologic radiation therapy reference points of interest: A, B, V and R in the training group of the patients with radiation induced damages and without them ($p < 0.01$). However the TDF values were lower than tolerate dose in B and R points in both cases, meaning that it is impossible to predict the emergence of radiation-induced damages based only on TDF values.

Application of factor analysis to the TDF values of four mentioned points resulted in possibility of dividing the training group of patients into two subgroups: substantial reaction on radiation therapy (according to the first principal component value) and high probability of radiation-induced damages (according to second principal component value). Also noted the significantly low value of the first principal component of generalized TDF factor in control group in patients with radiation-induced damages compared with patients without radiation-induced damages ($p < 0.05$).

Key words: radiation therapy, TDF, radiation-induced damages, principal component analysis, gynecological tumors

E-mail: glazyrina@mrrc.obninsk.ru