

О НЕКОТОРЫХ ПРОБЛЕМАХ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В.А. Лисин

*Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный медицинский исследовательский центр, Томск*

В журнале “Медицинская физика” № 3 за 2017 г. в рамках дискуссии по поводу содержания методического руководства (МР) [1] опубликованы работы [2, 3]. Автор работы [2] (далее – рецензент) в адрес МР [1] высказал ряд критических замечаний. Первое из них состоит в следующем, далее цитата:

“Во-первых, вызывает недоумение переход от формулы:

$$CЭ = N(\alpha d + \beta d^2) = \beta N d(\alpha/\beta + d) = \beta D(\alpha/\beta + d), \quad (1)$$

где $CЭ$ – суммарный эффект, к формуле:

$$CЭ_{\text{дист}} = D(\alpha/\beta + d) \quad (2)$$

через промежуточную формулу:

$$\beta D_1(\alpha/\beta + d_1) = \beta D_2(\alpha/\beta + d_2) \quad (3)$$

и сокращение величины β , поскольку такой переход является нарушением формальной логики”.

Однако, проследим, как при моделировании на основе линейно-квадратичной модели (ЛКМ) осуществляют последовательную трансформацию от ее первоначального вида к рабочим формулам лучевой терапии.

А. Изначально суммарный эффект, согласно ЛКМ, равен:

$$CЭ_0 = S = S_0 \{ \exp[-N(\alpha d + \beta d^2)] \}, \quad (4)$$

где S_0 и S – абсолютное число клеток до и после облучения N раз дозой d соответственно.

В. Делим все части уравнения на S_0 и переходим к иному масштабу эффектов: к доле

клеток, выживших после облучения N раз дозой d :

$$CЭ_1 = CЭ_0/S = s = \exp[-N(\alpha d + \beta d^2)]. \quad (5)$$

Именно с уравнения (5) в [1, 4] начинают преобразование ЛКМ в рабочие формулы лучевой терапии.

С. Логарифмируем все части уравнения (5) и переходим к следующему масштабу эффектов:

$$CЭ_2 = |\ln CЭ_1| = |\ln s| = N(\alpha d + \beta d^2) = \beta D(\alpha/\beta + d). \quad (6)$$

Д. Делим все части уравнения (6) на β и переходим к последующему уровню эффектов:

$$CЭ_3 = CЭ_2/\beta = D(\alpha/\beta + d). \quad (7)$$

В МР [1] величина $CЭ_2$ обозначена как $CЭ$, а величина $CЭ_3$ – как $CЭ_{\text{дист}}$. То есть в МР [1] принято:

$$CЭ_{\text{дист}} = CЭ/\beta = D(\alpha/\beta + d). \quad (8)$$

Совершенно очевидно, что принцип перехода от эффекта “ $CЭ$ ” к эффекту “ $CЭ_{\text{дист}}$ ” в МР [1] принципиально ничем не отличается, например, от перехода в [4] от $CЭ_0=S$ к $CЭ_1=s$, см. п.п. “А” и “В”: в первом случае значение предыдущего эффекта делят на S , а во втором – на β . По-видимому, рецензент не обратил внимания на индекс “дист” и полагает, что в МР [1] эффекты “ $CЭ$ ” и “ $CЭ_{\text{дист}}$ ” – это эффекты одного уровня, одного масштаба. Именно поэтому он советует ввести другое обозначение, не замечая, что такое обозначение введено, в [1] $CЭ \# CЭ_{\text{дист}}$. Только

такое толкование рецензентом эффектов “СЭ” и “СЭ_{дист}” могло позволить ему записать соотношение:

$$CЭ_1 = SF = SF = CЭ_2 \rightarrow CЭ_1 = CЭ_2 = 1. \quad (9)$$

Но это в логике рецензента. В логике МР [1] выражение (9) должно быть записано иначе:

$$CЭ_1 = SF = SF = CЭ_2 \rightarrow CЭ_{дист} = CЭ_{дист} = 1. \quad (10)$$

Поэтому никакого нарушения формальной логики в МР [1] при выводе формулы (8), нет, а ее применение не ведет к каким-либо математическим ошибкам.

Возможно, следует говорить, что обозначение “СЭ_{дист}” для нового уровня эффектов в МР[1] выбрано не совсем удачно. С этим соглашается и соавтор МР в своем ответе [3], но это согласие, к сожалению, превышает допустимый уровень соглашения. В [3] сказано: “Действительно, целесообразно было бы ввести термин *BED* – биологически эквивалентная доза, а не термин СЭ – суммарный эффект”. Дело в том, что биологически эквивалентная доза определяется выражением [4]:

$$BED = D(1 + \frac{d}{\alpha / \beta}) \quad (11)$$

и, как нетрудно видеть, имеет размерность дозы, в то время как величина СЭ_{дист} такой размерности не имеет. Поэтому вводить вместо обозначения “СЭ_{дист}” обозначение “*BED*” некорректно. По своей сути величина “СЭ_{дист}” все-таки есть некоторый условный эффект, а не доза. На этом и построено МР [1], поскольку в нем в Приложении 1 (табл. 2) приведены именно значения условного эффекта, а не дозы. Подход к планированию лучевой терапии на основе понятия “*BED*” – это несколько иной подход, он применен, например, в работе [5], где табулированы изоэффективные дозы для различных режимов фракционирования.

При всей разнице в числовых значениях, величина СЭ_{дист}, как справедливо отмечено в МР [1], для расчета изоэффективных режимов имеет такой же смысл, как и фактор ВДФ.

Предъявляя претензии якобы к нарушению формальной логики в [1], рецензент, вместе с тем, не стремится соблюдать формальности в своих математических записях. В работе [2] для фактора ВДФ (*TDF*) приведено выражение:

$$TDF = 10^{-3} NSD^{1.538} = 10^{-3} Nd^{1.538} (T/N)^{-0.17}. \quad (12)$$

Во-первых, в настоящее время единица измерения дозы – “Гр”. Поэтому запись (12) устарела, формулу следовало бы записать в виде:

$$TDF = 1,2 Nd^{1.538} (T/N)^{-0.17}. \quad (13)$$

Во-вторых, величина $10^{-3} NSD^{1.538} = 100 = \text{const}$. Поэтому, пользуясь языком рецензента, можно сказать, что выражение (12), приведенное без дополнительных комментариев, “смутит неподготовленного читателя”, поскольку он может подумать, что всегда $TDF = \text{const}$.

Далее несколько тезисов.

1. Рецензент в [2] говорит: “Авторы предлагают руководство для применения ЛКМ в клинической практике, однако делают это достаточно спорным образом”. Данная фраза по отношению к работе, которая вышла двенадцать лет назад, звучит, по меньшей мере, странно. За эти 12 лет многое изменилось, и оценивать работу [1] сегодня в тоне, избранном рецензентом, некорректно. Где же рецензент был 12 лет назад?
2. Название статьи [2] не соответствует ее сути: оно претендует на глобальность, а выводы делаются на анализе лишь одной частной работы, которая к моделированию имеет косвенное отношение, поскольку в ней используются лишь конечные формулы, в большинстве своем полученные другими авторами. А где, например, анализ работ ведущего специалиста по моделированию Л.Я. Клеппера, который со своими учениками в “Медицинской физике” и “Медицинской радиологии” опубликовал большое количество статей на эту тему? А где информация о применении моделей для планирования интраоперационной и нейтронной терапии, и т.д.?
3. Рецензент не первым обращает внимание на МР [1]. Оценка обсуждаемого методического руководства, в некоторой степени, дана в [6], где сказано: “Особую ценность работе придают многочисленные примеры применения математических моделей (ММ) на практике. Применение *LQ* модели сопровождается одновременными расчетами факторов *TDF* (ВДФ)... К сожалению, при этом не был исследован вопрос о необходимости эквивалентной настройки параметров двух ММ”. Что скажешь – корректная оценка и положительных и отрицательных сторон работы [1]. Эта оценка дана семь лет назад и является

- более своевременной и объективной, чем запоздалая критика в [2].
4. О методе планирования лучевой терапии на основе фактора ВДФ рецензент говорит, что этот метод "...в мировой литературе считается устаревшим". Это, в известной степени, справедливо. Однако, следует иметь ввиду, что и у метода на основе фактора ВДФ есть область, в которой он дает удовлетворительные результаты. В работе [6], где на высоком уровне проведено сравнение ЛКМ и модели Ellis, сказано: "Мы полагаем, что MM Ellis и ее модификации в виде CRE и TDF обладают даже некоторыми преимуществами по сравнению с LQ моделью, т. к. они позволяют учитывать интервал времени между сеансами облучения". И далее: "Проведенный анализ свидетельствует о том, что MM Ellis и LQ модель могут быть успешно использованы для планирования фракционированных схем облучения для ограниченного (терапевтически значимого) числа сеансов облучения". Поэтому претензии рецензента к МР [1], состоящие в том, что в нем "модель ВДФ рассматривается не с критической точки зрения, а дана... с полным набором таблиц значений факторов ВДФ" не вполне оправданы.
 5. Ключевая проблема моделирования, на наш взгляд, состоит не в математическом описании моделей, на чем концентрирует свое внимание рецензент. С математикой, скорее всего, все в порядке, достаточно обратиться к одной из ранних работ в этой области [7]. Основная проблема состоит в недостатке необходимой и достоверной информации о свойствах опухолей и нормальных тканей, поскольку большинство данных получено на культурах тканей или на животных [4]. Невозможно прогнозировать результат воздействия излучения на какой-либо объект, не зная с высокой точностью его характеристик. Авторы [4] рекомендуют: "В настоящее время для всех расчетов, связанных с изоэффективными дозами, по крайней мере в диапазоне разовых доз между 1 и 5 Гр, настоятельно рекомендуется использовать LQ-модель с правильно подобранным соотношением α/β ". Однако в [5] справедливо отмечено: "...основной параметр ЛКМ, отношение α/β для конкретной ткани человека, демонстрирует большие доверительные границы, что ведет к использованию при расчетах усредненных значений α/β для поздних и ранних лучевых повреждений". Поэтому отмечаемое рецензентом в [2] расхождение некоторых результатов лечения, прогнозируемых в [1], с результатами других авторов не может свидетельствовать о наличии грубой ошибки в [1], а лишь подтверждает сказанное в двух предыдущих цитатах. Для корректного сравнения необходимо с высокой точностью знать значения α/β в обоих вариантах, в противном случае суждение об ошибочности того или другого метода будет неправомерным. Интересно последить, как будет меняться прогноз при выборе значений α/β на концах разрешенного интервала. Планирование лучевой терапии на основе радиобиологических моделей является важной составляющей в обеспечении допустимых уровней и частоты лучевых реакций. Оно позволяет избежать произвола при выборе однократных и суммарных доз, выявить закономерности фракционирования дозы для радиочувствительных и радиорезистентных опухолей, однако дает все-таки лишь приблизительный прогноз развития тех или иных лучевых повреждений. Не даром в [8] заключают: "...при выборе тактики лечения предпочтение всегда следует отдавать накопленному клиническому опыту и конкретным результатам, полученным в соответствующих лечебно-профилактических учреждениях".
 6. Радиобиологическое моделирование – важное, но не единственное направление, призванное обеспечить качество лучевой терапии. Большое значение в этом плане имеет совершившийся в последние годы прорыв в техническом и технологическом оснащении ЛТ терапии. Трехмерная конформная лучевая терапия (3-D conformal radiation therapy), технологии IMRT (intensity modulated radiotherapy), IGRT (image guided radiotherapy), применение многолепестковых коллиматоров позволяют существенно сократить объемы облучения нормальных тканей и тем самым повысить эффективность ЛТ при более низком уровне лучевых реакций. Возможно, техническое перевооружение и стало причиной того, что в РФ долго не появляются новые методические руководства по радиобиологическому планированию ЛТ. Поэтому утверждение рецензента в [2] о том, что "... говорить об улучшении качества... лучевой терапии в России, вероятно, преждевременно", звучит излишне

пессимистично. Вместе с тем, для достижения высоких результатов необходима работа по всем направлениям, влияющим на эффективность лучевой терапии, в том числе и в области радиобиологического моделирования.

Список литературы

1. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. и соавт. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. – М.: 2005. 67 с.
2. Моисеев А.Н. Проблемы радиобиологического моделирования в отечественной лучевой терапии // Мед. физика. 2017. № 3, С. 106–108.
3. Карякина Н.Ф. Ответ на статью А.Н. Моисеева // Мед. физика. 2017. № 3, С. 109.
4. Joiner M.C., Bentzen S.M. Fractionation: the linear-quadratic approach // In: Basic Clinical Radiobiology. Ed. by Joiner M.C., A. van der Kogel. 2009. P.102–120.
5. Акимов А.А., Афанасьев Б.П., Николаева Е.Н. и соавт. Оценка биологической эквивалентности различных режимов фракционирования дозы при дистанционной лучевой терапии. Учебное пособие. – СПб. 2008. 26 с.
6. Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Юрьева Т.В. Сравнительный анализ LQ модели и модели Ellis при облучении кожи // Мед. физика. 2010. № 4, С. 29–36.
7. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. – М. 1986. 143 с.
8. Виноградов В.М., Коврыжкина Т.А., Акимов А.А. Расчет биологически изоэффективных доз при дистанционной лучевой терапии.