

СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНОЙ МОДЕЛИ С ЧАСТОТОЙ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ

*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 России,
Обнинск*

Представлены результаты сравнительного анализа параметров линейно-квадратичной модели у онкогинекологических больных двух групп: 190 пациенток – группа обучения и 101 пациентка – контрольная группа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с использованием модуля “Многомерный разведочный анализ” разделов “Факторный анализ” и “Анализ главных компонент и классификация” пакета прикладных программ STATISTICA.

Применение факторного анализа к значениям параметров модели ЛКМ в четырех исследуемых точках: *A*, *B*, *V* и *R*, общепринятых при облучении в гинекологии (*A* – первичный очаг мишени, *B* – зона регионарного метастазирования, *V* – задняя стенка мочевого пузыря, *R* – передняя стенка прямой кишки) позволило выявить связь значений первой главной компоненты с общей реакцией организма на лучевое лечение с вероятностью 72 %. Отмечено также достоверно пониженное значение первой главной компоненты в группе больных с лучевыми повреждениями по сравнению с больными без лучевых повреждений ($p < 0,05$), что может служить прогностическим фактором возникновения лучевых повреждений.

Ключевые слова: *лучевая терапия, фактор время–доза–фракционирование, линейно-квадратичная модель, экстраполяционная доза ответа, лучевые повреждения, факторный анализ, метод главных компонент*

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 прогнозирования 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 экстраполяционная

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

Для прогнозирования последствий лучевой терапии в этой связи является перспективным формирование обобщенных показателей, наиболее тесно связанных с возникновением лучевых повреждений. Нами предпринята попытка установления связи параметров ЛКМ с частотой возникновения ранних и поздних лучевых повреждений у онкогинекологических больных, аналогично работам авторов [5, 6] и сравнение ее с значениями модифицированных значений ВДФ [7].

Материал и методы

В исследовании использованы результаты лучевого лечения 291 пациентки (190 пациенток – группа обучения, включающая 100 женщин с лучевыми повреждениями и 90 без каких-либо лучевых повреждений и 101 пациентка – контрольная группа, включающая 50 женщин с лучевыми повреждениями и 51 – без каких-либо лучевых повреждений), находившихся в отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний и в отделении хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений клиники МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России с 2006 по 2010 гг.

Параметры ЛКМ в 4 контрольных точках A , B , V и R , общепринятых при облучении в гинекологии (A и B внутри тела, V – задняя стенка мочевого пузыря, R – передняя стенка прямой кишки) служили исходным материалом для построения обобщенных показателей ЛКМ, ассоциированных с ними и содержащих основную информацию.

Согласно модели ЛКМ, радиационный эффект (E) является суммой летальных поражений (α), число которых пропорционально величине разовой дозы (d), и невосстановленных сублетальных повреждений (β), количество которых пропорционально квадрату дозы:

$$E = \alpha d + \beta d^2. \quad (1)$$

Летальные поражения реализуются в ближайшее время после облучения; сублетальные поражения частично репарируются, остальные постепенно накапливаются и приводят к гибели клетки после периода, определяемого длительностью клеточного цикла.

G.N. Varendsen [6] получил 2 коэффициента, облегчающие использование ЛКМ на практике: экстраполяционная доза ответа Δd и относительная биологическая эффективность (ОБЭ) единичной дозы RE . Первый коэффициент Δd представляет собой гипотетическую дозу, необходимую для достижения заданного биологического эффекта при реализации бесконечно большого количества бесконечно малых фракций облучения. Второй – ОБЭ единичной дозы RE , которая зависит от отношения и рассчитывается по формуле:

$$RE = 1 + d(\beta/\alpha), \quad (2)$$

где d – доза за фракцию (Гр).

Δd и RE связаны с общей дозой D соотношением $\Delta d = D \cdot RE$. Величины α и β зависят не только от характера исследуемого эффекта, но и от типа клеток. В настоящей работе отношение величины α к β соответствует характеру исследуемого эффекта и принимается для ранних лучевых повреждений равным 10 Гр, а для поздних – 2,5 Гр, рекомендованное в работах [4, 5].

Анализ ЛКМ фракционирования дозы в нормальных органах и тканях, приведенный в работе Л.Я. Клеппера [9], показал, что ее достоинством является аддитивность, то есть возможность использования ее при различных методиках и режимах облучения, включая дистанционную и контактную терапию.

Для построения обобщенных параметров ЛКМ, наиболее тесно связанных с возникновением лучевых повреждений, использовался метод факторного анализа [8], зарекомендовавший себя ранее при построении обобщенного показателя для оценки реакции организма на лучевую терапию гинекологических больных [7].

Представим кратко основу метода факторного анализа, который мы использовали для построения обобщенного показателя ЛКМ. Предполагается, что существует общий фактор, связанный со значениями параметров ЭДр и ЭДп ЛКМ в четырех контрольных точках: A , B , V и R в различной степени.

Степень проявления каждого значения ЛКМ может быть представлена коэффициентом корреляции между ним и общим фактором $r(x_j, f_p) = a_{jp}$. Величины a_{jp} называются факторными нагрузками и могут быть рассчитаны различными методами. Были рассмотрены 6 различных методов вычисления факторных нагрузок, находящихся в арсенале прикладной

Таблица 1
Статистические параметры ЭДр ($M \pm m$), 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	87,2 ± 3,3	103,1 ± 2,5	3,8	< 0,01
B	58,0 ± 2,0	61,5 ± 1,3	1,4	> 0,05
V	57,2 ± 2,6	70,5 ± 2,0	4,0	< 0,01
R	48,7 ± 2,1	57,2 ± 1,9	3,0	< 0,01

Таблица 2
Статистические параметры ЭДп ($M \pm m$), 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	153,5 ± 6,9	202,0 ± 5,5	5,5	< 0,01
B	85,7 ± 3,7	92,3 ± 2,3	1,5	> 0,05
V	91,9 ± 5,2	119,3 ± 4,0	4,2	< 0,01
R	74,1 ± 3,8	89,0 ± 3,3	2,9	< 0,05

программы, используемой нами: 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 ЭДр и ЭДп ЛКМ 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 %.

Решение о том, когда следует остановить процедуру выделения факторов, главным образом 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). Графически оценивается 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 исследование, связанные с построением обобщенного показателя ЛКМ, имеющего более «узкое» распределения и позволяющие использовать его в качестве прогностического параметра.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлены результаты расчета параметров ЭДр и ЭДп ЛКМ в контрольных точках A, B, V и R для 190 пациенток (100 – с лучевыми повреждениями и 90 – без таковых). Как видно из табл. 1 и 2, наблюдается достоверное различие средних значений параметров ЭДр и ЭДп в контрольных точках A, V и R, однако в точке B гипотезу о совпадении средних значений ЭДр и ЭДп как в той, так и в другой группе отвергнуть нельзя.

Оказалось, что максимальный процент общности – величины, характеризующей вклад первого фактора в суммарную общность процесса, имеет место для метода главных компонент: 67,2 % и 65,9 %.

При решении вопроса о приостановлении выделения главных компонент было принято решение о необходимости выделения двух фак-

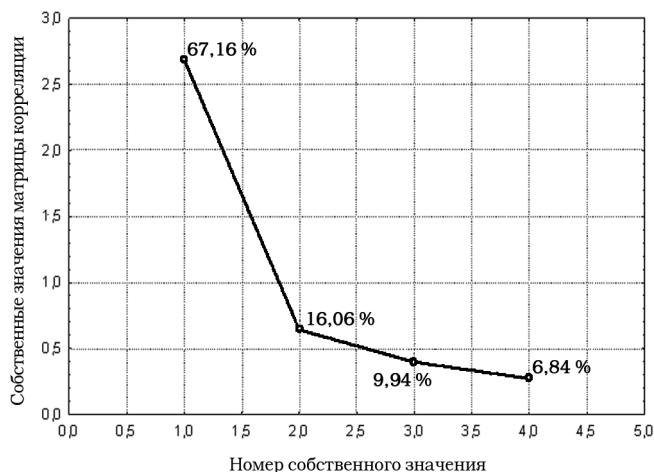


Рис. 1. “Каменистая ось” для параметров ЭДр

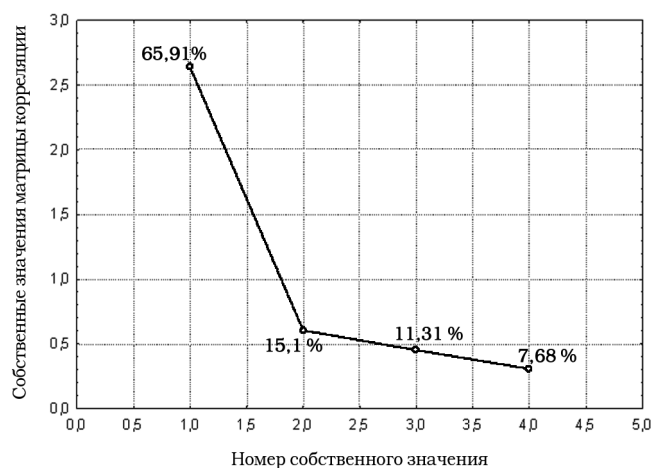


Рис. 2. “Каменистая ось” для параметров ЭДп

торов, обеспечивающих описание более 80 % всей информации (доля общей дисперсии более 0,8). Кроме того, рис. 1 и 2, отражающие “каменистую ось” так же показывают целесообразность использования второй главной компоненты (как для случая ранних лучевых повреждений, так и для случая поздних лучевых повреждений) так как только с третьей главной компоненты наблюдается незначительный “уклон”.

Первую главную компоненту для матрицы корреляций исходных данных ЭДр содержательно можно назвать общей реакцией организма на лучевую терапию в течение первых трех месяцев, и она рассчитывается по формуле:

$$F1p=2,69^{-1} (-0,82ЭДр(A)-0,77ЭДр(B)-$$

$$-0,85ЭДр(V)-0,84ЭДр(R)), \quad (1)$$

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

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

$$F2p=0,64^{-1} (-0,31ЭДр(A)-0,51ЭДр(B)+$$

$$+0,35ЭДр(V)+0,41ЭДр(R)), \quad (2)$$

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

Первую главную компоненту для матрицы корреляций исходных данных ЭДп содержательно можно назвать общей реакцией организма на лучевую терапию по истечении трех месяцев, и она рассчитывается по формуле:

$$F1п=2,63^{-1} (-0,80ЭДп(A)-0,76ЭДп(B)-$$

$$-0,85ЭДп(V)-0,83ЭДп(R)), \quad (3)$$

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

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

$$F2п=0,60^{-1} (-0,28ЭДп(A)-0,51ЭДп(B)+$$

$$+0,35ЭДп(V)+0,38ЭДп(R)), \quad (4)$$

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

Следует отметить отрицательные коэффициенты корреляции первой главной компоненты со значениями ЭДр и ЭДп во всех четырех контрольных точках и отрицательные коэффициенты корреляции второй главной компоненты со значениями ЭДр и ЭДп 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.

Из формул (1–4) видно, что наибольшим вкладом в первой главной компоненте обладает точка мочевого пузыря, а во второй – точка регионарного метастазирования, т.е. по значению ЭДр и ЭДп в этих точках можно выбирать подмножество наблюдений (пациентов), чей вклад в дисперсию наиболее существенен.

Проверка нормальности распределений модифицированных значений ЭДр и ЭДп по критерию согласия Пирсона показала, что расхождение между теоретическими и эмпирическими частотами можно считать случайным, а распределения – подчиняющимися закону нор-



Рис. 3. Гистограммы распределения $F1$ (ЭДр). Ряд 1 – для пациенток с лучевыми повреждениями, ряд 2 – для пациенток без лучевых повреждений



Рис. 4. Гистограммы распределения $F2$ (ЭДр). Ряд 1 – для пациенток с лучевыми повреждениями, ряд 2 – для пациенток без лучевых повреждений

мального распределения (χ^2 -квадрат > 12 , при $k=12$, $p>0,99$).

Сравнительный анализ средних значений $F1$ (ЭДр) 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. 3 приводится гистограмма распределений $F1$ (ЭДр) для контрольной группы (ряд 1 для 50 пациенток с лучевыми повреждениями, ряд 2 – для 51 пациентки без лучевых повреждений). Из гистограммы видно, что 72 % пациенток с лучевыми повреждениями располагаются в интервалах от 1 до 5 (имеют значения меньше

0), а 72 % пациенток без лучевых повреждений – в интервалах от 6 до 10 (имеют значения больше 0).

На рис. 4 приводится гистограмма распределений $F2$ (ЭДр) для контрольной группы (ряд 1 для 50 пациенток с лучевыми повреждениями, ряд 2 – для 51 пациентки без лучевых повреждений). Из гистограммы видно, что 77 % пациентов с лучевыми повреждениями располагаются в интервалах от 3 до 8, 76% пациентов без лучевых повреждений и 51 % с лучевыми повреждениями – в интервалах от 6 до 10, то есть разделения по значению второй главной компоненты ЭДр на две группы (с лучевыми повреждениями и без таковых) не происходит. На рис. 5 приводятся распределения первых двух компонент ЭДр для 50 пациенток с лучевыми повреждениями с указанием их средних значений ($-0,98$ и $-0,06$) и средне-квадратичных отклонений ($0,91$ и $1,25$). Из распределения можно заключить, что при значениях $-1,89 < F1(\text{ЭДр}) < -0,07$ (± 1 сигма) вероятность возникновения ранних лучевых повреждений составляет 68 %. Аналогичные результаты получены и для значений $F1$ (ЭДп).

Регрессионный анализ модифицированных показателей ЭДр ($F1p$ и $F2p$), и ЭДп ($F1п$ и $F2п$) и параметров $F1$ (ВДФ) и $F2$ (ВДФ), предложенных в работе [10], (проведенный попарно) подтвердил наличие линейной корреляции с достоверностью более 99 %.

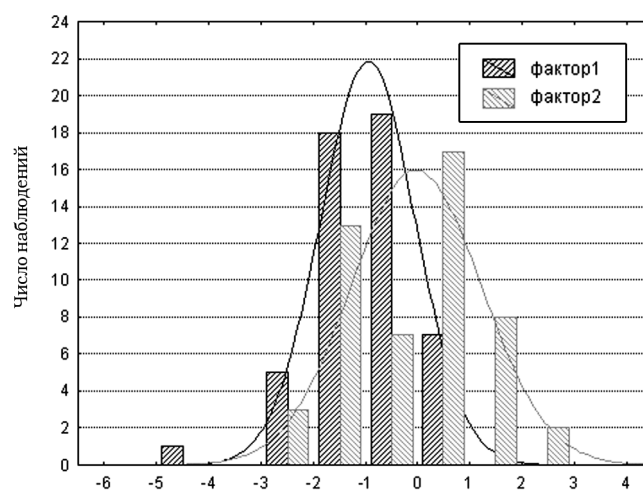


Рис. 5. Распределения значений $F1$ (ЭДр) и $F2$ (ЭДр) для 50 пациенток с лучевыми повреждениями

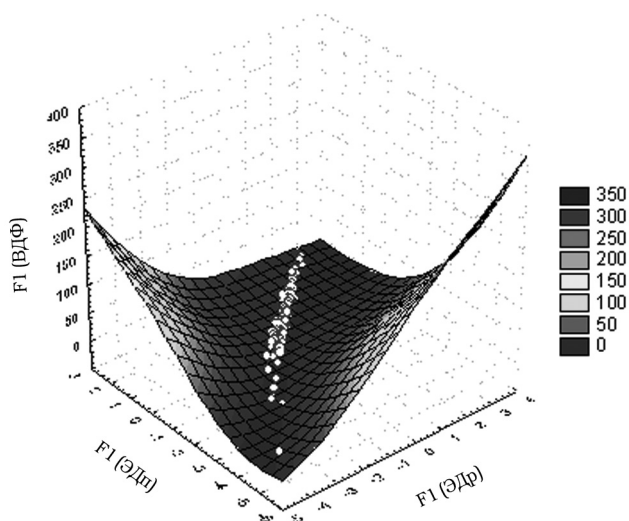


Рис. 6. Объемное изображение значений первых главных компонент ВДФ, ЭДр и ЭДп

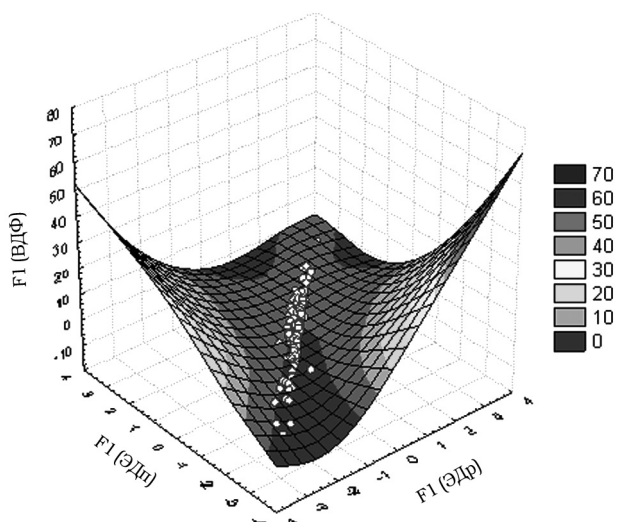


Рис. 7. Объемное изображение значений вторых главных компонент ВДФ, ЭДр и ЭДп

Следует отметить достоверную пропорциональность обобщенных показателей, построенных двумя различными подходами: ЛКМ и ВДФ ($p < 0,05$), что свидетельствует об адекватности обеих моделей реально существующей действительности. На рис. 6 и 7 отражены объемные изображения зависимости первых двух главных компонент значений ВДФ от таковых для ЭДр и ЭДп.

Заключение

Представлены результаты сравнительных исследований значений фактора ЭДр и ЭДп 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 на персональном компьютере с использованием программы Statistica for Windows позволила выявить достоверное отличие значений ЭДр и ЭДп в четырех исследуемых точках: А, В, V и R, общепринятых для учета планирования дозы при облучении в гинекологии (А – первичный очаг мишени, В – зона регионарного метастазирования, V – задняя стенка мочевого пузыря и R – передняя стенка прямой кишки) в группе обучения для больных с лучевыми повреждениями и без них. Применение факторного анализа к значениям ЭДр и ЭДп 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 отсутствие такой реакции. Было отмечено также достоверно пониженное значение первой главной компоненты показателей ЭДр и ЭДп в контрольной группе больных с лучевыми повреждениями по сравнению с больными без лучевых повреждений ($p < 0,05$).

Таким образом, по значениям модифицированных параметров $F1(ЭДр)$ и $F1(ЭДп)$ можно прогнозировать вероятность возникновения лучевых повреждений, так как расчет их значений для различных схем облучения возможен до начала лучевого лечения, что поможет врачу выбирать более безопасный по этим параметрам план лучевой терапии.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [11].

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. Под ред. Г.Е. Труфанова, М.А. Астурияна, Г.М. Жаринова. – 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, 3–6 декабря 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. Vol. 8. 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. Благуш П. Факторный анализ с обобщениями // Москва, “Финансы и статистика”. 1989. 247 с.
9. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. – М.: “Энергоиздат”. 1993. 273 с.
10. Глазырина Ж.М., Мардынский Ю.С., Борышева Н.Б. и соавт. Связь значений факторов ВДФ с частотой лучевых повреждений у онкогинекологических больных // Мед. физика. 2018. № 2. С. 21–28.
11. 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 RELATIONSHIP OF THE PARAMETERS OF THE LINEAR-QUADRATIC MODEL WITH THE FREQUENCY OF RADIATION DAMAGES TO PATIENTS

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 Center, Obninsk, Russia

This study presents the results of the comparative analysis of linear-quadratic model parameters of two patient groups with gynecological malignancies: 190 patients are the training group and 101 patients are the control group. Statistical processing was performed on the personal computer using “Multidimensional exploratory analysis” module of “Factor analysis” and “Principal component analysis and classification” section of the Statistics for Windows software.

Application of factor analysis to the linear-quadratic model parameters' values in four mentioned points: A, B, V and R, accepted in gynecologic radiation therapy (A – primary tumor target, B – zone of regional metastasis, V – posterior bladder wall, R – anterior rectal wall), has allowed to identify the connection between the first principal component and general body reaction on radiotherapy with 72 % probability. Also noted the significantly low value of the first principal component in group of patients with radiation-induced damages compared with patients without radiation-induced damages ($p < 0.05$) that can serve as a prognostic factor of the emergence of radiation-induced damages.

Key words: radiation therapy, factor time-dose fraction, linear-quadratic model, extrapolated response dose, radiation-induced damages, factor analysis, principal component analysis

E-mail: glazyrina@mrrc.obninsk.ru