

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ НЕОДНОРОДНЫХ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ

Л.Я. Клеппер

Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Описана новая математическая модель, предназначенная для преобразования неоднородных распределений доз в адекватные (по ВЛО) дозы однородного облучения органов и тканей. Рассмотрены актуальные проблемы оценки неоднородных дозовых распределений и возможности их применения в лучевой терапии злокачественных опухолей.

Ключевые слова: лучевая терапия, неоднородное распределение дозы, математическая модель, преобразование, однородное распределение доз

Введение

Цель работы – привлечь внимание онкологов, радиобиологов, медицинских физиков и математиков к разработке оценок неоднородных дозовых распределений и к возможности их эффективного применения для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей.

Материал и методы

В настоящее время для преобразования неоднородного дозового распределения в ткани и расчета эквивалентной по вероятности возникновения лучевого осложнения (ВЛО) адекватной дозы (АД) ее однородного облучения используется математическая модель, описанная в [1]:

$$AD(D,V) = \left[(g/V) \sum_{i=1}^m D_i^A \right]^{1/A}, \quad (1)$$

где A – параметр модели; g – относительный элементарный объем ткани; $D = D_1, \dots, D_m$ – распределение доз в m относительных объемах

ткани; $mg=V=1$ – относительный объем всей облученной ткани.

Модель для расчета вероятности возникновения лучевого осложнения при однородном облучении органа или ткани

Значение ВЛО в ткани в зависимости от дозы D и объема ее однородного облучения V , (разовая доза фиксирована), предлагается рассчитывать при помощи модифицированного распределения Вейбулла (МРВ) [1, 2]:

$$P(D,V) = 1 - Q(D,V) = 1 - \exp[-(DV^b / A_1)^{A_2}], \quad (2)$$

где D – суммарная доза; V – относительный объем облученной ткани; $Q(D,V)$ – вероятность отсутствия лучевого осложнения (ВОЛО) в ткани; (b, A_1, A_2) – параметры модели МРВ. Модель для расчета ВОЛО в ткани имеет следующий вид:

$$Q(D,V) = \exp[-(DV^b / A_1)^{A_2}], \quad (3)$$

Из (2) следует, что для фиксированного значения ВЛО (ВОЛО) выполняется основное соотношение между толерантными дозами (ТД) и объемами облученных тканей:

$$P(D, V_1) / P(D, V_2) = (V_1 / V_2)^b. \quad (4)$$

Описание неоднородного распределения дозы в ткани в виде дифференциальной гистограммы доза-объем (ДГДО)

Стремление к более точной оценке неоднородных объемных распределений доз при планировании ЛТ злокачественных опухолей привело к их описанию (представлению) в виде дифференциальных и интегральных ГДО (ДГДО и ИГДО). ДГДО и ИГДО – упорядоченные множества, которые описывают неоднородные объемные распределения дозы и строятся по сходному принципу. Весь облучаемый объем ткани делится на m элементарных одинаковых объемов g таких, чтобы распределение дозы в любом элементарном объеме можно было бы считать однородным в заданных пределах. Минимальное и максимальное значение дозы в облучаемом объеме образуют дозовый интервал, в который входят все значения дозы в элементарных объемах. Этот интервал делится на заданное число n малых интервалов дозы при помощи $n+1$ возрастающих или убывающих значений дозы. Среди множества m элементарных объемов g выделяется то подмножество, которому соответствует одно и то же значение дозы. Таким образом, любому j -у значению дозы $D_j, j=1, \dots, n$, будет соответствовать некоторый суммарный объем $V_j, j=1, \dots, n$. Множество ДГДО может быть представлено следующим образом:

$$\text{ДГДО} = \{(D_1, V_1), \dots, (D_n, V_n)\}, \quad (5)$$

где V_j – сумма элементарных объемов, каждый из которых облучается дозой $D_j, j=1, \dots, n$. Очевидно, что $\sum_{j=1}^n V_j = V$ – тотальный объем всей облученной ткани.

Описание неоднородного распределения дозы в ткани в виде множества ИГДО

Примерно таким же образом, как и ДГДО, строится множество ИГДО. Как и в случае ДГДО, объем облученной ткани V разбивается на m элементарных объемов, а дозовый интервал на n дозовых интервалов. В отличие от ДГДО, в ИГДО считается, что каждому значению дозы D_j соответствует сумма элементарных объемов, у которых значение дозы больше D_j . Таким образом, минимальному значению дозы соответствует максимальный возможный объем облученной ткани, а максимальному значению дозы – минимальный объем.

Связь между ДГДО и ИГДО

Получить ДГДО из ИГДО достаточно просто. Пусть в ИГДО двум последовательным значениям дозы $D_j < D_{j+1}$ соответствуют (по построению) объемы $V_j^1 \geq V_{j+1}^1$. Тогда в ДГДО дозе D_j будет соответствовать объем $V_j = V_j^1 - V_{j+1}^1$.

Для того, чтобы получить ИГДО из ДГДО, необходимо для каждого значения D_j найти сумму объемов для последовательно возрастающих значений дозы. Получим $V_j^1 = \sum_{t=j}^n V_t$.

Свойства ДГДО и ИГДО

Отметим следующие основные свойства ДГДО и ИГДО:

1. Обе процедуры, генерирующие ДГДО и ИГДО, преобразуют и упорядочивают неоднородные дозовые распределения. Но, при таком переходе теряется связь между реальными дозовыми распределениями и их представлениями в виде ДГДО или ИГДО.
2. Нам неизвестно, как соотносятся между собой реальные распределения доз и распределения доз в форме ДГДО или ИГДО. Например, положения выделенных объемов во всем объеме ткани V никак не оговаривается. Поэтому, множество ИГДО можно представить как изоцентрические, вложенные друг в друга шаровые дозовые поля, а ДГДО – как однородное множество значений доз, которые лежат в шаровых сегментах между двумя соседними шаровыми изодозовыми поверхностями.
3. Актуальной задачей современной лучевой терапии является проведение исследований, в которых необходимо установить, в каких случаях (при каких условиях) реальные дозовые поля и их отображения в форме ДГДО и ИГДО будут эквивалентными по значениям ВЛО для здоровых органов и тканей, или по вероятностям локального излечения (ВЛИ) опухолевых образований.

Математическая модель (1) для расчета редуцированной адекватной дозы (АД) неоднородного распределения дозы, полученной при помощи модифицированной модели МРВ

Ранее мы показали, что при помощи модифицированной модели МРВ можно получить модель для расчета АД (1). Действительно, пусть объем облучения ткани V разделен на m

равных элементарных объемов $g=V/m$, и значение ВОЛО в элементарном объеме g ткани при ее облучении дозой D_i описывается при помощи модифицированной нами модели МРВ:

$$Q(D_i, V, g) = \exp[-(g/V)(D_i V^b / A_1)^{A_2}] = \{\exp[-(D_i V^b / A_1)^{A_2}\}]^{g/V} = \{\exp[-(D_i(1) / A_1)^{A_2}\}]^{g/V}. \quad (6)$$

При помощи модели (6) можно построить модель для расчета значения ВОЛО $_p=Q(D, V)$ в ткани и выделить из нее модель (1) для расчета эквивалентного значения АД. Действительно, значение ВОЛО $_p=Q(D, V)$, полученное при помощи модели (6), будет:

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V} = \\ &= \exp\left[-(g/V)\left(\sum_{i=1}^m (D_i V^b / A_1)^{A_2}\right)\right] = \\ &= \exp\left[-(V^b / A_1)^{A_2} (g/V) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2}\right] = \\ &= \exp\left[-(AD \times V^b / A_1)^{A_2}\right], \end{aligned} \quad (7)$$

$$\text{откуда } AD(D, V) = \left[(g/V) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2}\right]^{1/A_2}. \quad (8)$$

Если неоднородное распределение дозы описывается множеством ДГДО (5), тогда:

$$\begin{aligned} Q(D, V) &= \prod_{i=1}^K Q(D_i, V)^{V_i/V} = \exp\left[-(V^b / A_1)^{A_2} \sum_{i=1}^K (V_i / V) D_i^{A_2}\right] = \\ &= \exp\left[-(V^b / A_1)^{A_2} AD^{A_2}\right] = \exp\left[-(AD \times V^b / A_1)^{A_2}\right], \end{aligned} \quad (9)$$

$$\text{откуда } AD = \left[\sum_{i=1}^K (V_i / V) D_i^{A_2}\right]^{1/A_2}. \quad (10)$$

Математические модели (8) и (10) предназначены для преобразования неоднородных дозовых распределений, представленных в форме ДГДО, в эквивалентные по ВЛО однородные распределения дозы АД. Они позволяют выявить новые интересные аспекты проблемы планирования ЛТ злокачественных опухолей неоднородными дозовыми полями.

1. ВЛО в здоровом органе или ткани зависит от интегральной поглощенной дозы и распределения доз. В работе [3] мы доказали утверждение о том, что при фиксированной интегральной дозе в органе или ткани минимальное значение ВЛО соответствует их однородному облучению средней дозой, которая

равна интегральной дозе, деленной на объем облученного органа или ткани. Из доказанного утверждения следует, что для уменьшения лучевой нагрузки на здоровые органы и ткани организма необходимо стремиться к минимизации интегральной дозы, а в случае равных интегральных доз предпочтение следует отдавать однородным дозовым распределениям. Они приводят к минимальным значениям ВЛО.

2. В современной лучевой терапии требования к однородности дозового поля в объеме мишени (в очаге опухолевого заболевания) достаточно высоки. Согласно рекомендациям ICRU [4], однородность дозового поля необходимо поддерживать в пределах $[-5\%, +7\%]$. Но существует контактная ЛТ, которая характеризуется чрезвычайно неоднородным распределением дозы в опухоли, нарушающим рекомендации ICRU, но она является одним из наиболее эффективных методов ЛТ. А это означает, что медико-биологические критерии терапевтического дозового поля в опухоли, по-видимому, не разработаны в должной мере.

3. Опыт применения контактных методов ЛТ свидетельствует о том, что неоднородное терапевтическое дозовое поле в опухоли может быть достаточно эффективным [5]. Проблема заключается в том, чтобы установить, каким критериям оно должно удовлетворять.

4. Действительно, если опухоль можно рассматривать как ткань со всеми присущими ткани свойствами, то оптимальным дозовым полем в опухоли при фиксированной интегральной дозе будет не однородное дозовое поле, которое предлагается формировать в настоящее время, а неоднородное дозовое поле! Оно приведет к повышенному значению вероятности излечения дозы (ВЛИ). Этот вывод требует дальнейшего исследования, т.к. до настоящего времени эта проблема детально не рассматривалась радиобиологами и лучевыми терапевтами.

5. Косвенным указанием на то, что опухоль следует все же рассматривать как организованное в ткань множество клеток, может служить тот факт, что графики, которые описывают ВЛИ опухолевого заболевания в зависимости от дозы, в большинстве случаев являются по форме логистическими. Если рассматривать опухолевую ткань как простое множество не связанных между собой клеток, тогда графики ВЛИ опухолевого заболевания будут круто возрастающими функциями дозы [6].

Оценка меры связанности клеток ткани, характеризующей ее радиочувствительность

В работе [3] мы предложили критерий, который может характеризовать меру связанности клеток, образующих ткань. Этот критерий $\Psi = b \times A_2$, где b и A_2 – параметры модели МРВ. Параметр b регулирует влияние объема на толерантную дозу (4). Доказано утверждение, согласно которому, если параметр $\Psi > 1$, то клетки образуют связанную в ткань систему. Чем больше значение Ψ , тем прочнее связь между клетками, образующими ткань, тем меньше ее радиочувствительность. Если $\Psi = b \times A_2 = 1$, то ВЛО в элементарных объемах не зависят от всего облученного объема и от распределения дозы во всем облучаемом объеме. Для учета влияния параметра Ψ на ВЛО в ткани необходимо учитывать еще и значение параметра A_1 .

Новые математические модели для преобразования неоднородных распределений ВОЛО и распределений дозы

Основное предположение, необходимое для создания моделей (8) и (10), заключалось в том, что ВОЛО в элементарном объеме ткани можно приближенно рассчитать при помощи моделей (7) и (9). В (7) они описывают коррекцию ВОЛО при тотальном облучении ткани для получения ВОЛО(D_i, V, g) в элементарном объеме g . Например, для расчета преобразованного значения ВОЛОр процедура (7) выполняется для всех элементарных объемов ткани g .

Мы разработали новую математическую модель (НММ) для преобразования неоднородных распределений ВОЛО и неоднородных распределений доз в ткани, в форме расширенного ДГДО, (ДГДО*), в адекватную по ВЛО дозу ее однородного облучения. Анализ показал, что НММ можно сформировать непосредственно при помощи модели МРВ, не используя приближенную вспомогательную функцию (9).

Рассмотрим расширенное множество ДГДО*. В нее будут добавлены значения ВОЛО*, рассчитанные при помощи модели МРВ в виде $Q_i(D_i, V_i), i=1, \dots, K$, для каждого элемента множества ДГДО. Расширенное множество ДГДО* будет описываться следующим образом:

$$\text{ДГДО}^* = \{(Q_1, D_1, V_1), \dots, (Q_K, D_K, V_K)\}. \quad (11)$$

Модель МРВ, предназначенную для расчета ВОЛО= Q_i , можно представить в виде:

$$\begin{aligned} Q_i &= \exp \left[- \left(\frac{D_i V_i^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\frac{D_i(1)}{A_1} \right)^{A_2} \right], i = 1, \dots, K, \end{aligned} \quad (12)$$

где $D_i(1) = D_i(V_i) V_i^b$ – суммарная доза облучения единичного объема ткани, которая приводит к такому же значению ВЛО во всей ткани, что и доза D_i в объеме ткани V_i . Соответственно, Q_i будет ВОЛО при тотальном облучении ткани дозой $D_i(1)$. Преобразованное значение ВОЛОр можно рассчитать следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр(ДГДО}^*) &= \prod_{i=1}^K Q_i(D_i, V_i) = \\ &= \prod_{i=1}^K \exp \left[- (D_i V_i^b / A_1)^{A_2} \right] = \\ &= \prod_{i=1}^K \exp \left[- (D_i(1) / A_1)^{A_2} \right]. \end{aligned} \quad (13)$$

Оно равно произведению приведенных к единичному объему значений ВОЛО, $i=1, \dots, K$. Математическую модель для расчета АД можно получить из (13) следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр(ДГДО}^*) &= \prod_{i=1}^K Q_i(D_i, V_i) = \\ &= \prod_{i=1}^K \exp \left[- (D_i V_i^b / A_1)^{A_2} \right] = \exp \left[- \sum_{i=1}^K \left(\frac{D_i V_i^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- (1 / A_1)^{A_2} \sum_{i=1}^K (D_i V_i^b)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\left(\sum_{i=1}^K (D_i V_i^b)^{A_2} \right)^{1/A_2} / A_1 \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[- \left(\left(\sum_{i=1}^K D_i(1)^{A_2} \right)^{1/A_2} / A_1 \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{\text{АД} \times 1^b}{A_1} \right)^{A_2} \right]. \end{aligned} \quad (14)$$

Выделенная из (13) модель для расчета АД_{НММ} будет иметь следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{АД}_{\text{НММ}}(\text{ДГДО}^*) &= \left[\sum_{i=1}^K (D_i V_i^b / A_1)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \\ &= \left[\sum_{i=1}^K D_i(1)^{A_2} \right]^{1/A_2}. \end{aligned} \quad (15)$$

Таблица 1

**Параметры модели МРВ, определенные на основе клинических данных [8].
Лучевые осложнения на коже – некрозы и изъязвления**

P	V	$D_{\text{КЛИН}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$h, \%$	b	A_1	A_2
0,05	1/3	60,84	60,36	-0,79	0,054	7,91	0,109	72,388	9,852
0,05	2/3	55,97	55,97	-0,01	0,050	0,06			
0,05	1,0	53,12	53,55	0,80	0,046	-7,42			
0,50	1/3	77,92	78,62	0,89	0,470	-5,93			
0,50	2/3	73,06	72,90	-0,22	0,508	1,54			

Таблица 2

**Параметры модели МРВ, определенные на основе клинических данных [7].
Лучевые осложнения в головном мозге – инфаркт, некроз**

P	V	$D_{\text{КЛИН}}$	$D_{\text{ТЕОР}}$	$\varepsilon, \%$	$P_{\text{ТЕОР}}$	$h, \%$	B	A_1	A_2
0,05	1/3	60	58,96	-1,74	0,059	18,76	0,233	61,244	10,102
0,05	2/3	50	50,17	0,33	0,048	-3,21			
0,05	1	45	45,64	1,43	0,043	-13,07			
0,50	1/3	75	76,25	1,72	0,442	-11,61			
0,50	2/3	65	64,91	-0,13	0,505	0,93			
0,50	1	60	59,06	-1,56	0,556	11,27			

Она представляет собой формулу для расчета редуцированного значения ВОЛОр при тотальном облучении ткани и зависит от параметров b и A_2 , которые входят в модель МРВ.

Значение ВОЛОр, при объеме облученной ткани отличной от тотальной, можно рассчитать при помощи модели МРВ, параметры которой мы считаем заданными. Они были определены при помощи исходного клинического материала. Таким образом, мы получили новые модели (14) и (15), предназначенные для расчета преобразованных значений ВОЛОр и АД, созданных на основе модели МРВ.

О точности расчета АД при помощи модели (10) и модели НММ

Нетрудно видеть, что пользоваться НММ, по сравнению с моделью (10), гораздо проще и удобнее. Кроме того, мы покажем, что НММ позволяет точнее описывать АД, чем модель (10). Для этого рассмотрим систематизированные клинические данные по облучению головного мозга Emami et al [7] и кожи Kehwar et al [8]. Соответствующие значения объемов облучения, значений тканевых доз (ТД) и ВЛО приводятся в табл. 1 и 2 вместе с параметрами моделей МРВ, определенных в результате решения экстремальных задач. При этом критериями оптимальности были значения минимумов суммы квадратов отклонений теоретиче-

ских (модельных) значений доз от соответствующих клинических значений.

Отклонение клинических значений ТД от их теоретических (модельных) значений в табл. 1 $\varepsilon=0,89\%$. Максимальное отклонение клинических значений ВЛО от их модельных значений $h=7,91\%$.

Отклонение клинических значений ТД от их модельных значений в табл. 2 $\varepsilon=1,74\%$. Максимальное отклонение клинических значений ВЛО от их модельных значений $h=18,76\%$.

В работе [3] мы отмечали, что модель МРВ удачно описывает клинические значения ТД и намного хуже описывает клинические значения ВЛО. Мы полагаем, что это может быть вызвано как неверной исходной клинической информацией, так и недостаточно четкой ее обработкой. В этих вопросах специалистам еще предстоит разобраться. В настоящее время для расчета ВЛО в ткани мы предлагаем в начале рассчитать АД, а затем при помощи модели МРВ рассчитывать значения ВЛО. Очевидно, что так расчет ВЛО будет точнее, поскольку значения АД рассчитываются с большей точностью, чем непосредственно ВЛО.

Для проверки точности преобразования неоднородного распределения дозы при помощи модели (10) и модели НММ, обратим внимание на следующее интересное обстоятельство. Дело заключается в том, что из табл. 1 и 2 можно выделить необходимую информацию о

Таблица 3

Преобразование неоднородных дозовых распределений при помощи модели (8) для кожи (№1,2) и головного мозга (№3,4). Расчеты велись для ВЛО= $P=0,05$ и $0,50$

№	P	V_1	D_1	V_2	D_2	V_T	D_T	АД	$\varepsilon, \%$
КОЖА									
1	0,05	1/3	60,84	2/3	55,97	1,0	53,12	58,02	8,4
2	0,50	1/3	77,92	2/3	73,06	1,0	70,21	75,00	6,4
ГОЛОВНОЙ МОЗГ									
3	0,05	1/3	60	2/3	50	1,0	45	55,31	18,6
4	0,50	1/3	75	2/3	65	1,0	60	69,89	14,15

неоднородном распределении дозы для проверки точности вычислений АД при помощи моделей (10) и НММ. Правда, объем информации чрезвычайно мал, но он дает возможность продемонстрировать схему расчетов. Кроме того, и это очень важно, "внутренняя" неоднородность клинического распределения дозы в ткани должна обладать определенным свойством, которое должно выполняться, если систематизированная клиническая информация адекватна реальной действительности. Эти свойства, определяемые "внутренней" неоднородностью клинических дозовых распределений, может быть рассмотрена как дополнительная оценка качества клинической информации.

Для каждого органа или ткани, приведенных в табл. 1 и 2, можно рассмотреть два множества клинической информации о распределении ТД. Первое – для ВЛО=0,05 и второе – для ВЛО=0,50.

Ниже приводятся ДГДО, выделенные из табл. 1 и 2. Значения ДГДО для кожи, выделенные из табл. 1, имеют следующий вид:

$$1) \text{ДГДО}=\{(60,84;1/3),(55,97;2/3)\} \rightarrow 0,05 \rightarrow (53,12;1), \quad (16)$$

$$2) \text{ДГДО}=\{(77,92;1/3),(73,06;2/3)\} \rightarrow 0,50 \rightarrow (70,21;1). \quad (17)$$

В (16) 60,84 Гр и 55,97 Гр – дозы облучения 1/3 и 2/3 площади кожи, которые должны привести к ВЛО=0,05. (Мы полагаем, что облучение 1/3 и 2/3 площади кожи независимы). Их суммарное воздействие должно соответствовать тотальному облучению ткани с объемом 1,0. Адекватная доза должна быть равна $D_T=D_3=53,12$ Гр при тотальном облучении кожи для ВЛО=0,05 (табл. 1). Стрелками показаны клинические значения ВЛО и клинические дозы тотального облучения ткани, которым должны соответствовать редуцированные значения АД при тотальном облучении ткани ($V=1$). Аналогично описываются ДГДО, предназначенными для ВЛО=0,50 (см. (17)). Для го-

ловного мозга, (табл. 2), ДГДО будут иметь следующий вид:

$$3) \text{ДГДО}=\{(60;1/3),(50;2/3)\} \rightarrow 0,05 \rightarrow (45;1), \quad (18)$$

$$4) \text{ДГДО}=\{(75;1/3),(65;2/3)\} \rightarrow 0,50 \rightarrow (60;1). \quad (19)$$

Расчет АД и ВОЛОр при помощи традиционной модели (10)

Результаты расчетов ВОЛОр и АД для кожи и головного мозга приводятся в табл. 3. В ней строки 1 и 2 относятся к коже, строки 3 и 4 – к головному мозгу. В девятом и десятом столбцах табл. 3 приводятся значения АД, полученные в результате обработки ДГДО, и их отклонения от клинических и теоретических значений D_T .

Анализ полученных результатов по облучению кожи, приведенные в двух первых строках табл. 3, свидетельствует о том, что при ВЛО=0,05 погрешность расчета АД, (отличие от АД), для кожи не превышает 8,4%. При ВЛО=0,50 – погрешность составляет 6,4%. Хуже обстоит дело с обработкой данных для головного мозга. Здесь максимальная погрешность расчета АД для ВЛО=0,05 равна 18,6%. При ВЛО=0,50 – она составляет 14,15%.

Расчет АД и ВОЛОр при помощи модели НММ

Эти расчеты аналогичны расчетам, которые были осуществлены при помощи модели (8).

1. Для кожи при ВЛО=0,05 и ВЛО=0,50 (ДГДО №1 и №2) схема расчета АД и ВОЛОр выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{АД} &= \left[\sum_{i=1}^2 D_i (1)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \\ &= \left\{ [60,84 \times (1/3)^{0,109}]^{9,852} + [55,97 \times (2/3)^{0,109}]^{9,852} \right\}^{1/9,852} = (20) \\ &= 57,69 \text{ Гр.} \end{aligned}$$

Таблица 4

Преобразование неоднородных дозовых распределений при помощи модели НММ для ВЛО=0,05 и ВЛО=0,50

№	D_1	D_2	D_T	АД	$\varepsilon, \%$	ВЛОр	ВОЛОр
КОЖА							
1	60,84	55,97	53,12	57,69	7,91	0,101	0,899
2	77,92	73,06	70,21	74,59	5,87	0,739	0,261
ГОЛОВНОЙ МОЗГ							
3	60	50	45	49,26	8,64	0,105	0,895
4	75	65	60	62,79	4,44	0,724	0,276

Таблица 5

Результаты преобразования неоднородных распределений дозы при помощи традиционной модели (8) и модели НММ

Модель (8)				Модель НММ			
P	D_T	АД ₁	$\varepsilon_1, \%$	P	D_T	АД ₂	$\varepsilon_2, \%$
КОЖА							
0,05	53,12	58,02	8,45	0,05	53,12	57,69	7,91
0,50	70,21	75,00	6,39	0,50	70,21	74,59	5,87
ГОЛОВНОЙ МОЗГ							
0,05	45,00	55,31	18,64	0,05	45,00	49,26	8,64
0,50	60,00	69,89	14,15	0,50	60,00	62,79	4,44

Отклонение АД от требуемого значения $D_T=53,12$ Гр составляет 7,91%. Значение ВОЛОр при тотальном неоднородном облучении кожи, рассчитанное при помощи модели МРВ, будет:

$$\text{ВОЛО}(57,64;1)=\exp[-(57,68 \times 1^{0,109} / 72,388)^{9,852}] = 0,899, \text{ ВЛО}=0,101. \quad (21)$$

2. Аналогичным образом обрабатывается ДГДО №2, для клинической информации, когда ВЛО=0,50. Получаем:

$$\text{АД} = \left[\sum_{i=1}^2 D_i(1)^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left\{ [77,92 \times (1/3)^{0,109}]^{9,852} + [73,06 \times (2/3)^{0,109}]^{9,852} \right\}^{1/9,852} = 74,59 \text{ Гр.}$$

Отклонение АД от требуемого значения $D_T=70,21$ Гр составляет 5,87%. Значение ВОЛОр при тотальном неоднородном облучении кожи будет:

$$\text{ВОЛОр}(74,59;1)=\exp[-(74,59 \times 1^{0,109} / 72,388)^{9,852}] = 0,261, \text{ ВЛО}=0,739. \quad (23)$$

В табл. 4 приводятся результаты преобразования неоднородных дозовых распределений при помощи модели НММ для кожи и головного мозга:

В табл. 4 строки 1,2 относятся к коже, а строки 3,4 – к головному мозгу. В пятом столбце приводятся значения АД, которые должны быть близкими к D_T (тотальным дозам, которые приводятся в четвертом столбце). В шестом столбце приводятся отклонения клинических значений дозы тотального облучения кожи от АД. В седьмом и восьмом столбцах приводятся рассчитанные преобразованные значения ВЛО и ВОЛО, которые получены для значений АД при помощи модели МРВ.

Сравнение результатов расчетов АД при помощи двух моделей (8) и НММ

Чтобы сравнить результаты преобразования ДГДО при помощи модели (8) и модели НММ, мы свели все полученные результаты в табл. 5.

Сравнительный анализ показывает, что преобразование неоднородных дозовых распределений при помощи модели НММ воспроизводит клинические значения D_T точнее, чем модель (8). Особенно это заметно для головного мозга.

Заключение и выводы

1. Разработана новая математическая модель (НММ) для преобразования неоднородных дозовых распределений, представленных в

форме ДГДО. Приводится анализ результатов преобразования неоднородных распределений дозы в коже и головном мозге, рассчитанных при помощи модели НММ и традиционной модели.

2. Определение параметра A в модели (1) и в модели НММ на клиническом материале представляет собой сложную задачу. Мы впервые показали, что он совпадает с параметром A_2 модели МРВ.
3. Особое внимание следует уделить методам представления упорядоченного неоднородного распределения доз в виде множеств ДГДО и ИГДО и анализу их влияния на точность расчета адекватных доз, которые приводят к такому же значению ВЛО, что и исходное неоднородное распределение доз.
4. Обоснованный ответ о перспективности использования модели НММ для оценки неоднородных дозовых распределений в ЛТ злокачественных опухолей может быть получен на основе анализа достаточно обширного и систематизированного клинического материала.

Список литературы

1. Основы клинической радиобиологии. Под редакцией М.С. Джойнера и О. Дж. ван дер Когель. – М.: “Бином. Лаборатория знаний”, 2013.
2. Weibull W. A statistical distribution function of wide applicability // J. Appl. Mechanics. 1951. № 18. P. 293.
3. Клеппер Л.Я. Неоднородные дозовые распределения и планирование лучевой терапии злокачественных опухолей. – М.: ЦЭМИ РАН. 2018. 151 с.
4. ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU, Oxford University Press. 1999.
5. Павлов А.С. Внутритканевая гамма-бета-терапия злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1967.
6. Хут О., Келлерер А. Стохастическая радиобиология. – М.: Атомиздат, 1969.
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. Kehwar T.S., Sharma S.C. Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability // J. Cancer Res. Ther. 2005. Vol. 1, Issue 3. P. 1–27.

MATHEMATICAL MODEL FOR CONVERSION NON UNIFORM DOSE DISTRIBUTION

L.Ya. Klepper

Central Economics and Mathematics Institute RAS, Moscow, Russia

The mathematical model, intended for conversion of the nonuniform doses distribution in identical (on NTCP) of the dose of the uniform irradiation organs and tissues is described. The actual problems of the nonuniform dose distribution estimation and possibility of their using in RT are considered.

Key words: radiation therapy, nonuniform doses distribution, mathematical model, conversion, uniform doses distribution

E-mail: leva.klepper@yandex.ru