ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛУЧЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОПУХОЛЕВЫЕ И ЗДОРОВЫЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ ОРГАНИЗМА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Л.Я. Клеппер
Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Цель: Разработать математическую модель (ММ), которая позволит осуществлять переход от неоднородного распределения дозы к эквивалентному, по вероятности возникновения лучевого осложнения (ВЛО, англ. NTCP) в органах и тканях, редуцированному однородному распределению адекватной дозы (АД). Разработать ММ для расчета редуцированного значения ВЛО, (ВЛОр), при неоднородном распределении дозы и метод оценки согласованности исходной клинической информации.

Материал и методы: Неоднородное распределение дозы удобно описывать в виде дифференциальной гистограммы доза–объем (ДГДО, англ DHDV). Для редукция неоднородного распределения дозы, ДГДО, может быть использована следующая ММ,

$$D_{АД}(D.V.g) = \left[(g/V) \sum_{i=1}^{m} D_i^A \right]^{1/A}, \; V = mg, \; D = (D_1, \ldots, D_m), \qquad (0)$$

где g/V – элементарный относительный объем облученной ткани, V=1 – тотальный относительный объем облученной ткани, A – безразмерный параметр VV. ММ (0) позволяет рассчитывать эквивалентные по значениям ВЛОр АД их однородного облучения.

Результаты: На основе ряда предположений и утверждений получены ММ, которые позволяют для неоднородных распределений локальных значений ВЛО, представленных в виде дифференциальной гистограммы ВЛО–доза, (ДГВД), рассчитать редуцированные значения ВЛОр, а также выделить из полученной ММ, модель (0). На основе ММ (0) разработан метод оценки согласованности исходной клинической информации, предназначенной для расчета параметров ММ МРВ (модифицированного распределения Вейбулла).

Обсуждение и заключение: Вопросы перехода от неоднородных распределений доз в ткани к эквивалентным по ВЛОр однородным распределениям дозы представляют значительный интерес для повышения точности планирования ЛТ и необходимы везде, где речь идет о воздействии излучения на биообъекты, как на земле, так и в космосе.

Ключевые слова: *толерантная доза, вероятность возникновения лучевого осложнения, редукция неоднородного распределения дозы*

Введение

В настоящее время планирование лучевой терапии (ЛТ) злокачественных опухолей основано на задании опухолевой дозы (ОД) и на задании значений толерантных доз (ТД) в здоровых органах и тканях организма. Оно включает в себя выполнение следующих основных требований:

Для опухоли необходимо выбрать такие условия облучения, чтобы распределение доз в опухоли было бы однородным и равным задан-

ному значению опухолевой дозы (ОД). При неоднородном распределении дозы в опухоли необходимо, чтобы отклонения значений дозы от заданного значения ОД, в зонах локальных минимумов и максимумов дозы, были бы в допустимых границах [1].

Для здоровых органов и тканей необходимо, чтобы значения доз не превышали заданных значений ТД, которые являются отражением коллективного клинического опыта лучевых терапевтов.

Для выбора эффективного плана ЛТ на множестве альтернативных планов облучения, рассматриваемых лучевыми терапевтами и медицинскими физиками, необходимо располагать математическими моделями (ММ), которые позволят рассчитать вероятности локального излечения (ВЛИ, англ. TCP) опухолевых заболеваний и вероятности возникновения лучевых осложнений (ВЛО) в здоровых органах и тканях. Они являются критериальными оценками плана облучения и необходимы для того, чтобы оценить и сопоставить между собой тяжесть онкозаболевания с риском вызвать тяжелые необратимые лучевые повреждения в здоровых органах и тканях организма. А также для и того, чтобы использовать полученную информацию для осуществления специалистами интерактивного выбора эффективного лечебного плана ЛТ.

Все обстоит достаточно благополучно, если выполняются все перечисленные выше условия облучения, но планирование ЛТ усложняется, если рассматриваемые планы ЛТ приводят к неоднородным распределениям дозы в опухолевой ткани и в здоровых органах и тканях организма. Для того, чтобы от неоднородных дозовых распределений перейти к эквивалентным по редуцированным значениям ВЛИр и ВЛОр однородным распределениям дозы, необходимо: 1) Представить неоднородные распределения дозы в виде дифференциальных гистограмм доза–объем (ДГДО), а неоднородные локальные распределения ВЛО$_i$(D_i,g), i=1,…,m, в виде дифференциальных гистограмм из ВЛО$_i$=МРВ(D_i,g) и D_i, (ДГВД), где g – элементарный объем ткани, на которые разбивается весь облучаемый объем ткани, D_i – суммарная доза облучения i-го объема g. 2) Рассчитать редуцированные значения ВЛИр опухолевого заболевания и редуцированные значения ВЛОр в здоровых органах и тканях организма; 3) При помощи специально разработанных ММ осуществить редукцию неоднородных распределений дозы, рассчитать эквивалентные по ВЛИр и ВЛОр редуцированные значения дозы однородного облучения опухолевой ткани и здоровых органов и тканей.

Если дозовые распределения в опухоли неоднородны и выходят за допустимые границы, если в здоровых органах и тканях распределения дозы неоднородны и значения доз выходят за толерантные уровни облучения ТД, тогда для сравнения эффективности альтернативных планов ЛТ, рассматриваемых лучевым терапевтом, необходимо воспользоваться критериальными оценками планов облучения, в качестве которых выступают значения ВЛИр в опухоли и значения ВЛОр в здоровых органах и тканях организма. Эти оценки позволят сопоставлять «тяжесть» онкозаболевания с риском вызвать необратимые лучевые осложнения в здоровых органах и тканях организма, а также осуществить интерактивный выбор лучевыми терапевтами эффективного плана ЛТ опухолевого образования. В настоящее время при планировании ЛТ значения ВЛИ в опухолевых тканях и ВЛО в здоровых органах и тканях рассчитываются чрезвычайно редко. Связано это с тем, что для расчета ВЛИ и ВЛО необходимо корректно рассчитывать редуцированные значения доз однородного облучения опухолевых и здоровых органов и тканей организма. Часто редукция неоднородных дозовых распределений заменяется расчетом средней дозы, или наиболее вероятным значением средней дозы с 95 % доверительными интервалами (Kehwar et al [2, 3]), в то время как для расчета ВЛИ и ВЛО следует оперировать редуцированными значениями дозы однородного облучения органов и тканей.

Для редукции неоднородного распределения дозы в ткани в адекватную дозу ее однородного облучения необходима специальная корректно настроенная на клиническом материале ММ, например, такая, как модифицированное распределение Вейбулла (МРВ) [4, 5], или модель нормального распределения вероятностей (НРВ) [6]. Мы полагаем, что актуальной проблемой современной ЛТ злокачественных опухолей, является создание ММ для перехода от неоднородного распределения дозы в опухоли и в здоровых органах и тканях к эквивалентным по ВЛИр и ВЛОр, редуцированным однородным распределениям дозы.

Цель работы – разработать ММ для редукции неоднородного распределения ВЛИ и ВЛО в ВЛИр и ВЛОр, а также разработать ММ для

редукции неоднородных распределений дозы в адекватные дозы (АД) однородного облучения органов и тканей, применение которых приведет к возникновению ВЛИр в опухолевой ткани и к значениям ВЛОр в здоровых органах и тканях.

Материал и методы

Пусть неоднородные значения ВЛИ в опухолевой ткани и ВЛО в здоровых органах и тканях описываются в виде ДГВД. В качестве основы для создания модели редукции неоднородных распределении ВЛИ и ВЛО в элементарных объемах g опухолевых и здоровых органов и тканей организма, в редуцированные ВЛИр и ВЛОр при их неоднородном распределении, а также для создания модели для перехода от неоднородных распределений дозы к редуцированным значениям дозы однородного облучения, которые приводят к ВЛИр в опухоли и к ВЛОр в здоровых органах и тканях, мы воспользовались модифицированным распределение Вейбулла [7], (ММ МРВ), [4, 5]:

$$\begin{aligned} ВЛО &= P(D,V) = 1-\exp[-(DV^b / A_1)^{A_2}], \\ ВОЛО &= 1-ВЛО = Q(D,V) = \exp[-(DV^b / A_1)^{A_2}], \end{aligned} \quad (1)$$

где D и A_1 измеряются в Гр, V=1 относительный объем облученной ткани, b и A_2 – безразмерные величины. ММ (1) позволяет рассчитывать значения ВЛИ, или ВЛО, при однородном облучении ткани объема V дозой D. Значения (b,A_1,A_2) – параметры модели МРВ, которые рассчитываются на основе систематизированной клинической информации.

Результаты и обсуждение

Рассмотрим неоднородное распределение дозы в ткани относительного объема V. Разделим объем V ткани на m одинаковых элементарных относительных объемов $g=V/m$. Пусть распределение доз в элементарных объемах неоднородно и описывается вектором $D=(D_1,\ldots D_m)$. Объем V=1 соответствует относительному тотальному облучению ткани (или выделенной части ткани). Неоднородное распределение доз в ткани будем описывать в виде дифференциальной гистограммы доза–объем (ДГДО),

$$ДГД(D,V,g) = \{(D_1,g),\ldots,(D_m,g)\}. \quad (2)$$

Неоднородное распределение значений $ВЛО_i(D_i,g)$, $i=1,\ldots,m$ в элементарных объемах g будем описывать в виде: дифференциальной гистограммы ВЛО–доза, (ДГВД):

$$ДГВД(D,V,g)=\{[ВЛО_1(D_1,g),D_1],\ldots,[ВЛО_m(D_m,g),D_m]\}. \quad (3)$$

В том случае, когда в $D=(D_1,\ldots D_m)$ имеется всего $K<m$ разных значений дозы, ДГДО и ДГВД можно записать следующим образом,

$$ДГДО(D,V)=\{(D_1,V_1),\ldots,(D_K,V_K)\},\ V=\sum_{i=1}^{K}V_i\ ,$$
$$V_i=s_i g_i,\ i=1,\ldots,K, \quad (4)$$

$$ДГВД(D,V,g)=\{[ВЛО_1(D_1,g),D_1],\ldots,[ВЛО_K(D_K,g),D_K]\}, \quad (5)$$

где s_i – число повторений дозы D_i в распределении доз $D=(D_1,\ldots,D_m)$.

Наше внимание привлекла известная ММ, которая предлагается для редукции неоднородных дозовых распределений в АД ее однородного облучения [8],

$$D_{АД}(D,V,g)=\left[(g/V)\sum_{i=1}^{m}D_i^A\right]^{1/A},\ V=mg,\ D=(D_1,\ldots,D_m), \quad (6)$$

где A – безразмерный параметр модели (6). Мы будем называть ММ (6) традиционной моделью (ТМ). Покажем, что ТМ может быть получена на основе ММ МРВ из ММ, предназначенной для редукции неоднородного распределения ВЛО в ВЛОр, а безразмерный параметр ММ (6), (А), совпадает с параметром модели МРВ, A_2. В том случае, когда неоднородное распределение дозы описывается при помощи ДГДО (4), редуцированная доза будет описываться ММ:

$$D_{АД}(D,V)=\left[\sum_{i=1}^{K}(V_i/V)D_i^A\right]^{1/A},\ V=\sum_{i=1}^{K}V_i,\ D=(D_1,\ldots,D_K). \quad (7)$$

Модель (6), без описания алгоритма ее построения, приводится в лучшем, по словам рекламы, зарубежном учебнике [8]. В работах [4, 5] мы описали возможный алгоритм вывода ММ (6) при помощи модели МРВ (1). Процедура ее получения была основана на ряде предположений и утверждений:

Предположение 1. ВОЛО в элементарном объеме g ткани зависит от его объема, суммарной дозы D его однородного облучения, относительного объема всей облученной ткани V, частью которого он является, и не зависит от распределения доз в других элементарных объемах.

Предположение 2. ВОЛО$_i$ в i-ом элементарном объеме ткани g при его однородном облучении дозой D_i, с учетом относительного объема всей облученной ткани $V>g$, можно приближенно рассчитать при помощи модифицированной модели МРВ:

$$Q(D_i,V,g)=\exp[-(g/V)\times(D_iV^b/A_1)^{A_2}]= \\ =\{\exp[-(D_iV^b/A_1)^{A_2}]\}^{g/V}. \quad (8)$$

ВОЛО в элементарном объеме g/V основано на вычислении ВОЛО при тотальном объеме облучения ткани V=1 дозой D_i, и в ее коррекции с учетом рассматриваемого элементарного относительного объема ткани g/V.

Предположение 3. Значения ВОЛО$_i$, i=1,…,m, образуют ряд из m независимых друг от друга значений ВОЛО.

Предположение 4. При сделанных предположениях редуцированное значение ВОЛО$_P$=$Q(D,V)_P$ можно получить следующим образом:

$$Q(D,V)_P=\prod_{i=1}^{m}Q(D_i,V,g)=\prod_{i=1}^{K}Q(D_i,V,V_i)= \\ =\prod_{i=1}^{K}Q(D_i,V)^{V_i/V}=\text{ВОЛОр}, \quad (9)$$

где $V_i=\sum_{i=1}^{R_T}g/V$ – суммарный относительный объем ткани, соответствующий R_T элементарным относительным объемам g, которые облучаются одинаковой дозой D_i.

Утверждение 1. Если предположения 1–4 справедливы и неоднородное распределение дозы в элементарных объемах ткани описываются в виде множества ДГДО={(D_1,g),…,(D_m,g)}, вероятность отсутствия лучевого осложнения, ВОЛО$_i$ в элементарных объемах ткани описывается в виде $Q(D_i,V,g)$, i=1,…,m, (ММ (8)), тогда значение ВОЛОр в ткани объема V есть среднее геометрическое от ВОЛО$_i$, i=1,…,m, в элементарных объемах g, которые описываются ММ (7).

Доказательство. Доказательство тривиально, т.к.

$$Q(D,V,g)=\prod_{i=1}^{m}Q(D_i,V,g)= \\ =\prod_{i=1}^{m}Q(D_i,V)^{g/V}=\left[\prod_{i=1}^{m}Q(D_i,V)\right]^{g/V}. \quad (10)$$

Утверждение 2. Если предположения 1–4 справедливы, тогда из ММ (10) можно выделить ММ (5), (или ММ (6)).

Доказательство. При сделанных предположениях ММ (5) может быть выделена из модели (10), следующим образом:

$$Q(D,V)=\prod_{i=1}^{m}Q(D_i,V,g)=\prod_{i=1}^{m}\exp\left[-(g/V)\left(\frac{D_iV^b}{A_1}\right)^{A_2}\right]= \\ =\exp\left\{-(V^b/A_1)^{A_2}\left[((g/V)\sum_{i=1}^{m}D_i^{A_2})^{1/A_2}\right]^{A_2}\right\}= \\ =\exp\left\{-(V^b/A_1)^{A_2}[D_{АД}(D,V)]^{A_2}\right\}= \\ =\exp\left[-\left(\frac{D_{АД}(D,V)\times V^b}{A_1}\right)^{A_2}\right],\rightarrow D_{АД}(D,V)=\left[\sum_{i=1}^{m}(V_i,V)\sum_{i=1}^{m}D_i^{A_2}\right]^{1/A_2}, \quad (11)$$

где A_2 – параметр модели МРВ. В (11) выделена редуцированная Адекватная Доза, $D_{АД}(D,V)$, однородного облучения ткани, эквивалентная по ВЛОр распределению доз D=(D_1,…,D_m). Если неоднородное дозовое поле описывается в виде ДГДО (3), получаем

$$D_{АД}(D,V)=\left[\sum_{i=1}^{K}(V_i,V)D_i^{A_2}\right]^{1/A_2},\ V=\sum_{i=1}^{K}V_i. \quad (12)$$

Утверждение доказано.

Мы получили две ММ, (11) и (12), предназначенные для свертки (редукции) ВОЛО (ММ (9)), и редукции неоднородных дозовых распределений в форме ДГДО (ММ (11) и (12)). ММ (8)–(12) являются приближенными, т.к. приближенной является ММ (8).

Рассмотрим свойства модели (7). Они могут быть полезными при анализе редуцированных значений ВОЛОр и редуцированных значений доз, АД. $Q(D,V,g)$ является убывающей функцией от значения g. Если в модели (7) облучаемый объем ткани V уменьшить до размеров элементарного объема, т.е. V=g, то получим $Q(D,g,g)$=$Q(D,g)$. Если элементарный объем облученной ткани g увеличить до объема всей облученной ткани V, то получим ВОЛО в объеме V, т.е. $Q(D,V,V)$=$Q(D,V)$. Кроме того, если два неравных объема $V_1\neq V_2$ облучаются одной и той же дозой D, тогда:

$$Q(D,V,V_1)=\exp[-(V_1/V)(DV^b/A_1)^{A_2}], \\ Q(D,V,V_2)=\exp[-(V_2/V)(DV^b/A_1)^{A_2}]. \quad (13)$$

Отношение логарифмов (13) равно:

$$\ln[Q(D,V,V_1)]/\ln[Q(D,V,V_2] = V_1/V_2. \quad (14)$$

При тех же условиях, но при равных значениях $V_1=V_2$, и не равных $D_1 \neq D_2$, получим:

$$\ln[Q(D_1,V,V_1)]/\ln[Q(D_2,V,V_1)] = (D_1/D_2)^{A_2}. \quad (15)$$

Пусть рассматривается два объема $V_1 \neq V_2$, которые облучаются одной и той же дозой D, и соответствующие значения ВОЛО, с учетом всего облучаемого объема V, могут быть рассчитаны при помощи модели (7),

$$Q(D,V,V_1) = \exp[-(V_1/V)(DV^b/A_1)^{A_2}],$$
$$Q(D,V,V_2) = \exp[-(V_2/V)(DV^b/A_1)^{A_2}]. \quad (16)$$

Отношение логарифмов (16) равно:

$$\ln[Q(D,V,V_1)]/\ln[Q(D,V,V_2] = V_1/V_2. \quad (17)$$

При тех же условиях, при равных значениях элементарных объемов, $V_1=V_2$, но не равных значениях доз, $D_1 \neq D_2$, получим:

$$\ln[Q(D_1,V,V_1)]/\ln[Q(D_2,V,V_1)] = (D_1/D_2)^{A_2}. \quad (18)$$

Пусть предположения 1 и 2 справедливы. Чем тогда отличаются друг от друга результаты расчета ВЛО в элементарном объеме g при помощи модели (7), в которой учитывается влияние тотального объема облученной ткани на дозу в элементарном объеме g, и математическая модель МРВ, при помощи которой рассчитывается ВЛО в элементарном объеме g, без учета тотального объема облучения ткани? При тех же условиях, и равных значениях элементарных объемов, $V_1=V_2$, но не равных значениях доз, $D_1 \neq D_2$, получим:

$$\ln[Q(D_1,V,V_1)]/\ln[Q(D_2,V,V_1)] = (D_1/D_2)^{A_2}. \quad (19)$$

Рассмотрим, при каких условиях значения ВОЛО в элементарном объеме g, рассчитанные при помощи модели МРВ и модели (8), будут приводить к одинаковым значениям ВОЛО:

$$\exp\left[-(D_i g^b/A_1)^{A_2}\right] = \left\{\exp\left[-(D_i V^b/A_1)^{A_2}\right]\right\}^{g/V}. \quad (20)$$

После необходимых преобразований, получаем:

$$\Psi = bA_2 = 1. \quad (21)$$

Таким образом, только при условии (21) использование модели (8) будет приводить к точным редуцированным значениям ВОЛО, (ВОЛОр), и к редуцированным значениям дозы однородного облучения ткани, (АД).

В работе [9] мы показали, что при условии (14) лучевые повреждения элементарных объемов ткани не зависят от распределения дозы в элементарных объемах ткани и объема всей облученной ткани. Если ВОЛО в элементарном объеме зависит от объема всей облученной ткани, ей должно соответствовать неравенство: ВЛО(D,g)<ВЛО(D,V,g), т.к. чем больше объем облученной ткани, тем больше может быть значение ВЛО (но, не меньше, эмпирический факт), тем меньше должно быть значение:

$$\text{ВОЛО}=1-\text{ВЛО}, \text{ и ВОЛО}(D,g)>\text{ВОЛО}(D,V,g),$$
$$\Psi = b \times A_2 > 1, \quad (22)$$

т.е. *при* $\Psi = b \times A_2 = 1$, ВЛО (ВОЛО) в элементарных объемах не зависят от объема всей облученной ткани, а при $\Psi = b \times A_2 > 1$ – зависят. Отсюда следует ожидать, что для здоровых органов и тканей организма величина $\Psi>1$, а для опухолевых тканей может быть близка к 1. Это в том случае, если клетки опухолевой ткани не образуют системных, связанных агломераций из опухолевых клеток [9], и их можно рассматривать как независимые клоногенные клетки.

Рассмотрим проблему приближенной оценки согласованности систематизированной клинической информации, которая используется для настройки модели МРВ. Для этого воспользуемся методом редукции неоднородных дозовых распределений, которые для кожи и головного мозга приводятся в табл. 1.

Для кожи максимальная разница между клиническими и теоретическими значениями суммарных ТД не превышает 0,89 %. Для ВЛО – не превышает 7,91 %! Для головного мозга, (данные Emami et al), максимальная разница в описании клинических и теоретических значений суммарных ТД не превышает 1,74 %. Для ВЛО она составляет 18,76 %! Для головного мозга, (данные Kehwar et al.), максимальная разница в описании клинических и теоретических значений суммарных ТД не превышает 1,66 %. Для ВЛО – она составляет 12,25 %! Интересно, что если в качестве критерия оптимальности при определении параметров ММ МРВ мы выберем значения ВЛО, то получим сходный результат. ТД будут описыватьмя ММ МРВ с большей точностью (табл. 2).

Рассмотрим использование метода редукции неоднородных распределений дозы для оценки согласованности исходной клинической информации. Клиническую информацию для кожи и головного мозга, приведенную в

Таблица 1

Оптимальные значения параметров модели МРВ для кожи и головного мозга. Критерий оптимальности – близость клинических и теоретических (модельных) значений ТД

P	V	$D_{КЛ}$, Гр	$D_{ТР}$, Гр	ε, %	$P_{ТЕОР}$	ε, %	b	A_1, Гр	A_2
	Кожа, Kehwar et al.								
0,05	1/3	60,84	60,36	–0,79	0,054	7,91	0,023	75,238	11,205
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			
0,50	1.0	70,21	69,74	–0,66	0,523	4,59			
	Головной мозг, Emami et al. [9]								
0,05	1/3	60	58,96	–1,74	0,059	18,76	0,243	60,938	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			
	Головной мозг, Kehwar et al.								
0,05	1/3	58,56	57,65	–1,58	0,056	12,25	0,170	70,808	7,615
0,05	2/3	51,42	51,38	–0,08	0,050	0,57			
0,05	1	47,25	48,04	1,66	0,044	–11,45			
0,50	1/3	80,00	81,38	1,73	0,456	–8,77			
0,50	2/3	72,86	72,54	–0,44	0,511	2,34			
0,50	1	68,68	67,81	–1,26	0,534	6,72			

Таблица 2

Оптимальные значения параметров модели МРВ для кожи и головного мозга. Критерий оптимальности – близость клинических и теоретических (модельных) значений ВЛО

P	V	$D_{КЛ}$, Гр	$D_{ТР}$, Гр	ε, %	$P_{ТЕОР}$	ε, %	b	A_1, Гр	A_2
	Кожа, Kehwar et al.								
0,05	1/3	60,84	59,20	–2,70	0,067	34,69	0,023	75,238	11,205
0,05	2/3	55,97	58,26	–4,09	0,032	–35,60			
0,05	1.0	53,12	52,45	–1,26	0,057	14,86			
0,50	1/3	77,92	74,68	–4,16	0,672	34,45			
0,50	2/3	73,06	73,50	0,60	0,477	–4,61			
0,50	1.0	70,21	72,82	3,37	0,369	26,27			
	Головной мозг, Emami et al. [9]								
0,05	1/3	60	59,31	–1,19	0,056	12,01	0,243	60,938	10,102
0,05	2/3	50	50,12	–2,29	0,049	–2,29			
0,05	1	45	45,42	0,92	0,046	–8,65			
0,50	1/3	75	76,75	0,42	0,42	–15,49			
0,50	2/3	65	64,85	0,23	0,51	1,60			
0,50	1	60	58,77	–2,06	0,57	14,94			
	Головной мозг, Kehwar et al.								
0,05	1/3	58,56	57.78	–1,33	0.055	10,39	0,170	70,808	7,615
0,05	2/3	51,42	51.36	–0,12	0.050	0,86			
0,05	1	47,25	47.94	1,46	0.045	–10,21			
0,50	1/3	80,00	81.34	1,67	0,457	–8,57			
0,50	2/3	72,86	72,30	0,52	0,521	4,13			
0,50	1	68,68	67,48	–0,88	0,524	4,71			

Таблица 3

Редукция неоднородных дозовых распределений для кожи (Kehwar et al.) и головного мозга (Emami et al. и Kehwar et al.. Расчеты велись для ВЛО=*P*=0,05 и ВЛО=*P*=0,50. Критерий оптимальности – близость клинических и теоретических (модельных) значений (ТД)

№	P	V_1	D_1, Гр	V_2	D_2, Гр	V_3	$D_{ТОТ}$, Гр	АД, Гр	ε, %
	Кожа, Kehwar et al.								
1	0,05	1/3	60,84	2/3	55,97	1,0	53,12	58,02	–9,22
2	0,50	1/3	77,92	2/3	73,06	1,0	70,21	75,00	–6,82
	Головной мозг, Emami et al. [9]								
3	0,05	1/3	60	2/3	50	1,0	45	55,31	–22,91
4	0,50	1/3	75	2/3	65	1,0	60	69,89	–16,48
	Головной мозг, Kehwar et al.								
5	0,05	1/3	58,56	2/3	51,42	1,0	47,25	54,52	–15,39
6	0,50	1/3	80,0	2/3	72,86	1,0	68,68	75,75	–10,29

табл. 1 для ВЛО=0,05 и ВЛО=0,50 запишем следующим образом:

Кожа: ВЛО=0,05–[(D_1=60,84; V_1=1/3), (D_2=55,97; V_2=2/3), (D_3=53,12; V_3=1,0)], ВЛО=0,50–[(D_4=77,92; V_4=1/3), (D_5=73,06; V_5=2/3), (D_{36}=70,21; V_6=1,0)].

Головной мозг, EMA.: ВЛО=0,05–[(D_1=60; V_1=1/3), (D_2=50; V_2=2/3), (D_3=45; V_3=1,0)], ВЛО=0,50–[(D_4=75; V_4=1/3), (D_5=65; V_5=2/3), (D_{36}=60; V_6=1,0)].

Головной мозг, KEH.: ВЛО=0,05–[(D_1=58,56; V_1=1/3), (D_2=51,42; V_2=2/3), (D_3=47,25; V_3=1,0)], ВЛО=0,50–[(D_4=80; V_4=1/3), (D_5=72,86; V_5=2/3), (D_{36}=68,68; V_6=1,0)].

В качестве примера рассмотрим кожу. Для ВЛО=0,05 первые два члена можно рассматривать как описание неоднородного облучения кожи площади 1/3 дозой D_1 и облучения кожи площади 2/3 дозой D_2. Такое облучение можно рассматривать, как тотальное неоднородное облучение кожи площади V=1. Клинический результат такого тотального облучения ткани нам известен, он соответствует (D_3;V_3)=1. Аналогичное рассуждение можно провести для ВЛО=0,50 и для других рассматриваемых органов и тканей. Таким образом, у нас появляется возможность оценить согласованность клинической информации для ВЛО=0,05 и для ВЛО=0,50! Результаты расчетов приводятся в табл. 3.

В табл. 3 $D_{ТОТ}$ – доза тотального облучению ткани, АД – редуцированное значение дозы тотального облучения ткани. Их сравнение показывает, насколько согласована клиническая информация в %. Из табл. 3 видно, что во всех рассмотренных случаях АД>$D_{ТОТ}$!

Заключение

1. В настоящее время планирование ЛТ злокачественных опухолей происходит в основном на основе заданных значений ОД в контрольных точках, размещенных в опухоли, и заданных значений ТД в контрольных точках, размещенных в здоровых органах и тканях.
2. Анализ показал, что для расчета ВЛИ опухолевого образования и ВЛО в здоровых органах и тканях необходимо предварительно рассчитать уточненные редуцированные значения доз (АД) их однородного облучения.
3. Значение ВЛИ опухолевых образований и ВЛО в здоровых органах и тканях могут быть рассчитаны при помощи специальных ММ, настройка которых должна осуществляться на основе обработки систематизированной клинической информации. Качество клинической информации может быть оценено на основе расчета характеристик ее согласованности.

Список литературы

1. ICRU (1999) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU. Report 62. Oxford University Press.
2. Kehwar TS, Sharma SC. Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability. Oncology Online Journal. (www.rooj.com), 2003.
3. Kehwar TS, Sharma SC. Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability. J Cancer Res Ther. 2005 Sept;, 1(3): 1-27.
4. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат,1986.
5. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1993.
6. Lyman JT., Wolbarst AB. Optimisation of radiation therapy, 111: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987; 13: 103-9.
7. Weibull W. A statistical distribution function of wide applicability. J Appl Mechanics. 1951; (18): 293-301.
8. Основы клинической радиобиологии. Под ред. М.С. Джойнера и О. Дж. ван дер Когель. М.: “Бином. Лаборатория знаний”, 2013.
9. Клеппер Л.Я. Проблемы стохастической радиологии. М.: ЦЭМИ РАН, 2019 г.

FEATURES OF THE RADIATION INFLUENCE ON MALIGNANCY AND TISSUES OF THE BODY NECESSARY WHEN PLANNING RT OF MALIGNANCY

L.Ya. Klepper

The Central Economics and Mathematics Institute of RAS, Moscow, Russia

Purpose: Develop the mathematical model (MM), which allows to realize reduction from non uniform sharing the dose to equivalent on probability of the arising the NTCP in organ and tissues, uniform distribution the identical dose. Develop the MM for calculation transformed values NTCP, (NTCPr), under lumpy sharing the dose, and method of the estimation to consensus to source clinical information.

Material and methods: Lumpy sharing the dose comfortable to describe in the manner of differential histogram dose–volume (DHDV). For reduction of the lumpy sharing the dose, DHDV, can be used following MM,

$$D_{АД}(D.V.g) = \left[(g/V) \sum_{i=1}^{m} D_i^A \right]^{1/A}, \; V = mg, \; D = (D_1, \ldots, D_m), \qquad (0)$$

where g/V – elementary relative volume irradiated tissue, V – total relative volume irradiated tissues, A – parametr of models. The Model (0) allows to calculate equivalent on NTCP values Adeqwat Doses, (AD), their uniform irradiation.

The Results: Purpose of the work was concluded in creation MM for reduction of the lumpy distribution to $NTCP_i$=MDV(D_i,g), i=1,…,m, and in creation MM (0) for reduction of the lumpy sharing the dose in tissues in adequate on NTCPr dose her uniform irradiation. On base of the row of the suggestions and affirmation are received MM, which allow for lumpy distribution of local values NTCP, and on base MM (0) is designed method of the estimation to consensus to source clinical information, intended for calculation parameter MM MDV.

Discussion and conclusion: The Questions of the transition from lumpy sharing the doses in tissues to equivalent on NTCPr uniform sharing the dose present the significant interest for increasing of accuracy of the planning RT and necessary everywhere, where the question is influence of the radiation on tissues, both on the land, and in cosmos.

Key words: *tolerant dose, NTCP, reduction non uniform dose distribution*

E-mail: levaklepper@yandex.ru