

ГИПОТЕЗА О КЛЕТОЧНОЙ СТРУКТУРЕ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ И ВЕРОЯТНОСТЬ ЕЕ ИЗЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛАНА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Антипина¹, Л.Я. Клеппер²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва

² Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Введение: В 1988 г. Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B. предложили гипотезу о кластерной структуре нормальных тканей организма, согласно которой их устойчивость к облучению определяется присутствием в них функциональных клеточных субединиц (FSU). Но, к сожалению, в их работе отсутствовало обоснование этой гипотезы.

В нашей работе обосновывается гипотеза о том, что опухолевая ткань содержит структурированные тканеподобные образования (ТПО) из опухолевых клеток, определяющих ее радиорезистентность. Успех лучевой терапии определяется как уничтожением ТПО, так и гибелью их фрагментов и свободных клоногенных клеток, образованных в результате распада ТПО.

Материал и методы: Для обоснования гипотезы были созданы математические модели, которые позволили описать результаты лучевого воздействия на плоскоклеточный рак гортани (ПРГ) и на рак молочной железы (РМЖ) после хирургического удаления очага и тотального облучения для уничтожения клеток, которые могли мигрировать из очага опухолевого образования. Для выделения значений параметров, характеризующих радиочувствительность опухоли, и для построения их графических зависимостей от дозы облучения, был разработан специальный метод восстановления радиобиологических параметров опухоли (ВРПО), основанный на использовании математической модели Пуассона и других математических моделей, используемых в планировании лучевой терапии.

Результаты и обсуждение: При помощи метода ВРПО были построены графики зависимостей радиобиологических параметров опухоли от дозы:

1. Зависимость числа опухолевых единиц N от дозы, которые включают в себя ТПО, фрагменты ТПО и независимые опухолевые клетки, образованные в результате распада ТПО под действием излучения.

2. Зависимость радиобиологического параметра $\tau(D, d)$ Гр⁻¹ от суммарной и разовой дозы облучения.

3. Зависимость радиобиологического параметра $\gamma(D, d)$ Гр от суммарной и разовой дозы облучения.

Для ПРГ показано, что число опухолевых единиц N и параметр $\tau(D, d)$ являются возрастающими функциями дозы D . Это подтверждает гипотезу о структуре ПРГ, состоящего из ТПО, которые под действием излучения распадаются на фрагменты ТПО и независимые опухолевые клетки. Для РМЖ мы получили, как и следовало ожидать, что число опухолевых единиц N является убывающей функцией дозы D , т.е. что в РМЖ отсутствуют ТПО.

Заключение: Подтверждена гипотеза о том, что опухолевая ткань ПРГ содержит ТПО из опухолевых клеток, которые повышают ее радиорезистентность. При дозе, близкой к терапевтической дозе, число опухолевых единиц становится близким к числу всех опухолевых клеток.

Ключевые слова: *лучевая терапия, опухолевые ткани, кластерная структура, моделирование, оптимизация, радиобиология*

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-97-1-33-42

Введение

В 1988 г. Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B., [1], предложили гипотезу о клеточной структуре нормальных органов и тканей организма, согласно которой:

Гипотеза 1. Устойчивость нормальных органов и тканей к облучению определяется присутствием в них функциональных клеточных субединиц (FSU).

К сожалению, в их работе отсутствовало обоснование этой гипотезы. В настоящей работе приводится и обосновывается гипотеза о существовании в опухолевых тканях тканеподобных образований, (ТПО), из опухолевых клеток, повышающих их устойчивость к облучению:

Утверждение 1. Устойчивость опухолевых тканей к лучевому воздействию, определяется наличием в ней структурированных тканеподобных образований (ТПО) из опухолевых клеток.

ТПО можно рассматривать как аналог FSU для опухолевых образований. В работе обосновывается утверждение о том, что повышенная устойчивость опухолевых тканей к лучевому воздействию определяется не наличием в них радиорезистентных опухолевых клеток, как это предполагалось, в работах [2, 3] и др., а образующаяся в них повышенная устойчивость к лучевому воздействию определяется образованием в них структурированных радиорезистентных ТПО. В работе приводится доказательство Утверждения 1 для опухолевых тканей, но оно также может быть использовано и для доказательства наличия структурированных клеточных образований типа FSU в нормальных органах и тканях организма.

Мы считаем полезным дополнить гипотезу о клеточной структуре нормальных и опухолевых тканей, еще двумя гипотезами:

Гипотеза 2. До воздействия облучения на опухолевую ткань, она представляет собой структурно целостную систему из опухолевых клеток в виде ТПО.

Под воздействием облучения и в зависимости от дозы облучения образуются “островки” выживших и структурно связанных между собой клеток, которые образуют множество фрагментов ТПО, или свободных клоногенных опухолевых клеток. Не исключено, что первоначальная структура опухолевой ткани уже представляет собой одно или некоторое множество ТПО.

Гипотеза 3. Если гипотеза 2 верна, и в структурированной опухолевой ткани образуются ТПО, тогда под действием облучения и в связи с гибелью опухолевых клеток число опухолевых единиц, из которых состоит опухоль (ТПО, фрагменты ТПО, и свободные клоногенные опухолевые клетки), будет увеличиваться.

Таким образом, предполагается, что повышенная устойчивость опухолевых клеток к облучению связана не с наличием в опухоли радиорезистентных опухолевых клеток, [2, 3], а с существованием структурированных ТПО из опухолевых клеток, повышающих их радиорезистентность.

Материал и методы

В настоящей работе в качестве опухолевых тканей рассматриваются плоскоклеточный рак гортани (ПРГ) и ранняя стадия рака молочной железы (РМЖ), а в качестве математических моделей (ММ) для описания вероятности излечения (ВИ) опухолевых заболеваний в зависимости от плана лучевой терапии (ЛТ) будут использованы: ММ Пуассона, ММ МРВ, ММ НРВ и синтезированная ММ СММ-3 [4].

Приведем результаты настройки ММ для расчета ВИ ПРГ в зависимости от условий ее облучения. Для описания феноменологической зависимости ВИ ПРГ в результате его тотального и однородного облучения дозой D , (разовая доза фиксирована и равна 2 Гр), мы воспользовались систематизированными клиническими данными, приведенными в работе [2, 3]. Они были обработаны нами и приведены к эквивалентному объему опухоли в 1 см^3 (табл. 1).

На основе клинической информации, приведенной в табл. 1, были рассчитаны параметры ММ МРВ и ММ НРВ для описания ВИ ПРГ в зависимости от дозы D . Разовая доза фиксирована и равна $d=2$ Гр.

$$\text{ММ МРВ: } P(D) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{D}{56,058}\right)^{10,113}\right], \quad (1)$$

$$\text{ММ НРВ: } P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left[-\frac{y^2}{2}\right] dy, \quad x = \frac{D-53,84}{6,12}. \quad (2)$$

Для того чтобы обосновать существование ТПО в опухолевых тканях, или их отсутствие, мы воспользуемся ММ Пуассона, которая содержит в качестве радиобиологических параметров: число опухолевых клеток N ,

Таблица 1

Частотные характеристики резорбции ПРГ в зависимости от средних значений дозы, приведенные к объему ПРГ в 1 см³, [2, 3]

№	Среднее значение дозы, Гр	Относительная частота резорбции ПРГ	A ₁	A ₂
1	38,0	0,010	56,058	10,113
2	42,5	0,400		
3*	47,5	1,000		
4	52,5	0,666		
5	57,5	0,500		
6	62,5	0,833		
7*	67,5	0,600		
8	72,5	0,990		

Примечание: Параметры ММ МРВ A₁ и A₂ были рассчитаны для описания феноменологической зависимости ВИ ПРГ от дозы облучения D

параметры α Гр⁻¹, β Гр⁻² и $\tau(d)=(\alpha+\beta d)$ Гр⁻¹, которые отсутствуют в других ММ.

ММ Пуассона: Предполагается, что вероятность излечения (ВИ) от опухолевого образования в результате лучевой терапии (ЛТ) должна быть равна вероятности гибели всех образующих ее клоногенных опухолевых клеток N, в зависимости от суммарной и разовой дозы, D Гр и d Гр. Опыт использования ММ Пуассона показал, что при больших терапевтических дозах D она успешно описывает систематизированные клинические данные. ММ Пуассона имеет следующий вид [4]:

$$P(D, d, N) = \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\}, \quad (3)$$

где N – число опухолевых клеток; α , β – радиобиологические параметры опухолевых клеток, образующих опухолевую ткань; D Гр и d Гр – план ЛТ. Будем предполагать, что схема фракционирования дозы во времени остается постоянной. Попытка “согласовать” описание зависимости ВИ ПРГ от дозы D при помощи ММ Пуассона, ММ МРВ и ММ НРВ во всем диапазоне изменения дозы D, принятом в ЛТ злокачественных опухолей, не увенчалась успехом.

Для того чтобы показать это, мы воспользуемся параметрами ММ Пуассона, которые были определены в работах [2, 3]. Мы имеем возможность рассчитать ВИ в зависимости от числа опухолевых клеток N, значений суммарной и разовой дозы облучения D и d. Заметим, что параметр $\tau(d)=(\alpha+\beta d)$ Гр⁻¹ для d=2 Гр нам известен, он равен $\tau=0,363$ Гр⁻¹, [5–7]. Для согласования результатов расчета ВИ ПРГ при помощи ММ МРВ и ММ Пуассона, на графике, полученном при помощи ММ МРВ и ММ НРВ, (рис. 1), была выбрана доза D=57 Гр, (ВИ=0,7). Для этой точки параметр настройки ММ N

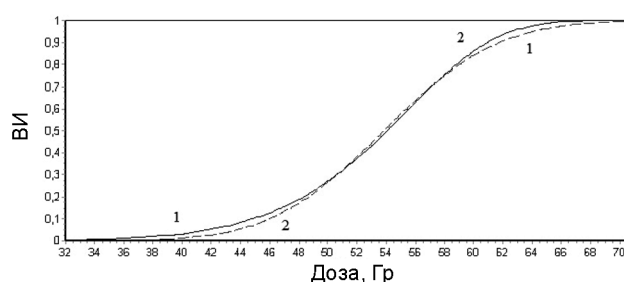


Рис. 1. Зависимости ВИ ПРГ от D, описанные при помощи ММ НРВ – график 1, и ММ МРВ – график 2. Они близки друг к другу и немного расходятся при малых и больших значениях дозы D. Исходные клинические данные для определения параметров ММ были взяты из работ [2, 3], и приводятся в табл. 1

оказался равным $N=\rho=0,4 \cdot 10^9$ клеток/см³. Для произвольного относительного объема опухоли V ММ Пуассона принимает следующий вид:

$$P(D, V) = \exp[-0,4 \times 10^9 \times V \times \exp(-0,363 \times D)]. \quad (4)$$

В рассматриваемом случае, процедуру согласования значений ВИ от дозы для двух ММ, Пуассона и МРВ, можно производить подбором двух радиобиологических параметров: числа опухолевых клеток N и их радиочувствительности τ . Поскольку нам известен параметр $\tau=0,363$ Гр⁻¹, мы ограничились только интерактивным подбором значения N. На рис. 2 приводятся графики зависимости ВИ от D, построенные при помощи ММ МРВ и ММ Пуассона (4).

Из рис. 2 следует, что для $D > 57$ Гр (ВИ > 0,7) графики, построенные при помощи двух ММ, близки друг к другу, а для $D < 57$ Гр отличаются друг от друга, и тем больше, чем меньше значение D. В работах [5–7] сообщалось, что дополнительный ввод в ММ Пуассона

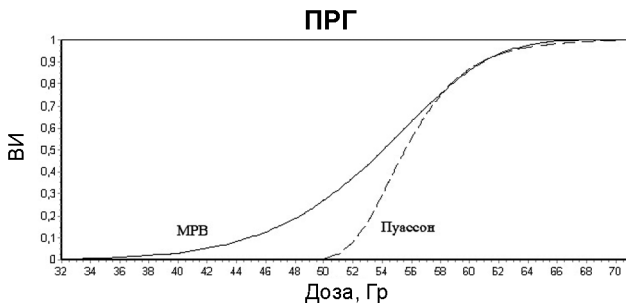


Рис. 2. Зависимости ВИ ПРГ от дозы для ММ МРВ и ММ Пуассона при $N=\rho=0,4 \cdot 10^9$

“радиорезистентных” опухолевых клеток приводит к более “пологому” графику зависимости ВИ от СОД. Но как показали расчеты, даже с регулируемой “радиорезистентной” составляющей опухолевых клеток в ПРГ, невозможно добиться удовлетворительного сближения графиков во всем диапазоне изменения D [2, 3].

На рис. 3 приводится результат решения экстремальной задачи определения параметров ММ Пуассона для нормальной и “радиорезистентной” составляющей ПРГ, при помощи которой удалось максимально сблизить графики, построенные при помощи ММ МРВ и ММ Пуассона.

Решение задачи осуществлялось методом подбора значений параметров ММ Пуассона в следующих интервалах:

- 1) число клоногенных опухолевых клеток – $N_1 \in [10^6; 10^9]$;
- 2) число “радиорезистентных” опухолевых клеток – $N_2 \in [1; 300]$;
- 3) параметр радиочувствительности “радиорезистентных” клеток – $\tau_2 \in [0,01; 0,3]$
- 4) параметр $\tau_1=0,363 \text{ Гр}^{-1}$. Он был определен *in vitro* в работах [5–7].

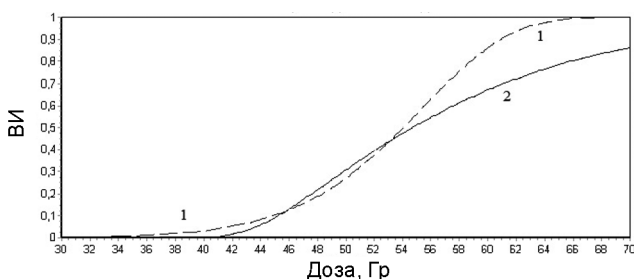


Рис. 3. Результат поиска наилучшего приближения графиков зависимости ВИ ПРГ от дозы, построенные при помощи ММ Пуассона (1) и ММ МРВ (2) с учетом “радиорезистентных” опухолевых клеток

Найденные оптимальные значения радиобиологических параметров ММ Пуассона для ПРГ имели следующие значения: 1) нормальные опухолевые клетки: $N_1=7,5389 \times 10^6$; $\tau_1=0,363 \text{ Гр}^{-1}$; 2) “радиорезистентные” клетки: $N_2=1,6 \times 10^2$; $\tau_2=0,100 \text{ Гр}^{-1}$.

Из рис. 3 следует, что построенные графики расходятся в зоне больших доз.

Настройка ММ Пуассона была предпринята нами для того, чтобы можно было сравнить полученные радиобиологические параметры ПРГ с радиобиологическими параметрами, которые можно определить разработанным нами методом восстановления радиобиологических параметров опухоли (ВРПО), о котором речь пойдет ниже. Если применение метода ВРПО приведет к таким радиобиологическим параметрам ПРГ, которые будут близки к значениям $\tau=0,363 \text{ Гр}^{-1}$ и $N=0,4 \times 10^9$, то можно будет считать, что метод ВРПО приводит к разумным результатам, близким к экспериментальным данным.

Результаты и обсуждение

Опишем разработанный нами метод сегментарного восстановления радиобиологических параметров опухоли (ВРПО) для ПРГ при помощи ММ Пуассона, на основе ММ МРВ и ММ НРВ. Пусть область феноменологического описания зависимости $ВИ=P(D)$ опухоли от дозы D осуществляется в дозовом интервале $[D_{НА}, D_{КН}]$ и описывается при помощи ММ МРВ. Разобьем интервал изменения дозы облучения на малые сегменты, ΔD , и на границах сегмента рассчитаем при помощи ММ МРВ значения: $(D_1, P_1(D_1))$ и $(D_2, P_2(D_2))$. В этом сегменте опишем изменение ВИ от D , $P(D)$ при помощи ММ Пуассона, считая что на границах сегмента она принимает значения $(D_1, P_1(D_1))$ и $(D_2, P_2(D_2))$, рассчитанные при помощи ММ МРВ. Будем считать, что разовая доза облучения равна 2 Гр. (В ММ МРВ в качестве параметра она не фигурирует).

Суть метода ВРПО заключается в том, чтобы последовательно, для двух близких значений дозы рассматриваемого сегмента, $[D_1, D_2=D_1+\Delta D]$, и соответствующих им значений ВИ, $(P_1(D_1)), (P_2(D_2))$, полученные при помощи ММ МРВ, рассчитать локальные радиобиологические параметры опухоли в зависимости от дозы D при помощи ММ Пуассона, и на их основе построить графики, описывающие изменение

этих параметров в зависимости от суммарной дозы облучения D .

Рассмотрим первый сегмент. Считаем, что величины $(P_1(D_1)), (P_2(D_2))$ рассчитаны при помощи ММ Пуассона, и имеют место равенства:

$$\begin{aligned} P_1(D_1, 2) &= \exp[-N \exp(-\tau(D_1, 2) \times D_1)], \\ P_2(D_2, 2) &= \exp[-N \exp(-\tau(D_2, 2) \times D_2)], \end{aligned} \quad (5)$$

Из системы уравнений (5) находим значение радиобиологического параметра τ Гр⁻¹, связанного с дозой D_1 и с разовой дозой $d=2$ Гр в рассматриваемом сегменте:

$$\tau(D_1, 2) = \left[\ln \frac{|\ln(P_2(D_2, 2))|}{|\ln(P_1(D_1, 2))|} \right] / (D_1 - D_2). \quad (6)$$

Поскольку значение $\Delta D = D_2 - D_1$ мало, мы можем считать, что рассчитанное в (6) значение τ есть функция D_1 , (или функция любого значения D , которое лежит в малом интервале дозы, $\Delta D = D_2 - D_1$). Используя параметр радиочувствительности τ , связанный с разовой дозой d , можно рассчитать число опухолевых единиц N в опухолевой ткани, связанное с суммарной дозой облучения D_1 в рассматриваемом сегменте. Напомним, что в соответствии с методом ВРПО считаем, что каждая опухолевая единица может состоять из следующих элементов: ТПО, фрагментов ТПО и клоногенных опухолевых клеток. Из первого уравнения Пуассона (5), имеем:

$$P_1(D_1, 2) = \exp[-N \exp(-\tau(D_1, 2) \times D_1)]. \quad (7)$$

Из (7) можно найти локальное значение числа опухолевых единиц $N(D_1)$ к моменту облучения:

$$N(D_1) = \frac{|\ln(P(D_1, 2))|}{\exp[-\tau(D_1, 2) \times D_1]}. \quad (8)$$

Число выживших опухолевых единиц N в результате облучения будет:

$$M(D_1, 2, N) = N(D_1) \exp[-\tau(D_1, 2) \times D_1]. \quad (9)$$

Локальное значение ВИ опухоли в зависимости от суммарной и разовой дозы можно рассчитать при помощи ММ:

$$P(D_1, 2, N) = \exp[-M(D_1, 2, N)]. \quad (10)$$

Мы считаем, что к радиобиологическим параметрам опухоли относятся:

1. Число опухолевых единиц $N(D_1)$;
2. Параметра, описывающего радиочувствительность опухоли, $\tau = (D_1, d) = (\alpha(D_1) + \beta(D_1)d)$ Гр⁻¹;

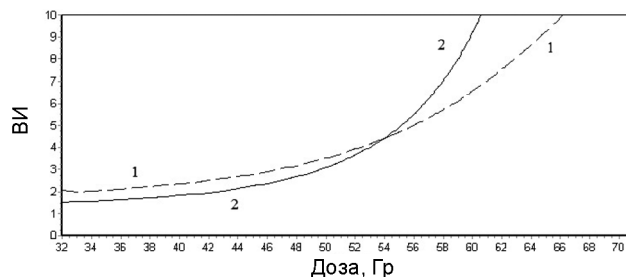


Рис. 4. Зависимости lgN от D для ПРГ, построенные методом ВРПО при помощи ММ НРВ (1) и ММ МРВ (2)

3. Параметров $\alpha(D_1)$ Гр⁻¹, $\beta(D_1)$ Гр⁻² и $\gamma(D_1) = \alpha(D_1) / \beta(D_1)$ Гр, которые характеризуют радиочувствительность опухолевой ткани. (Эти параметры будут рассмотрены нами при применении метода ВРПО к анализу ЛТ РМЖ).
4. Если лучевому терапевту необходимо, можно также рассчитать зависимость числа выживших опухолевых единиц в зависимости от дозы D , в виде: $M(D, d, N) = N \exp(-\tau(d) \times D)$.

Рассмотрим теперь построенные при помощи метода ВРПО графики зависимости значений радиобиологических параметров ПРГ от дозы облучения D . На рис. 4 приводятся графики зависимости логарифма числа опухолевых единиц, lgN , как функции суммарной дозы D , полученные при помощи ММ МРВ и ММ НРВ, а на рис. 5 – графики зависимости значений параметра τ от D .

Анализ полученных результатов позволяет сделать следующие выводы:

1. Число опухолевых единиц является возрастающей функцией дозы облучения D , (рис. 4). Мы полагаем, что это вызвано разрушением ТПО в результате их облучения и что оно приводит к увеличению числа опухолевых единиц с ростом дозы D .

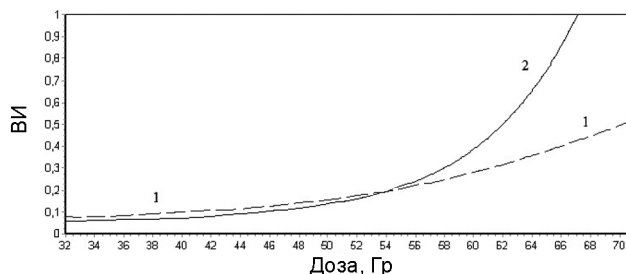


Рис. 5. Значения параметра τ Гр⁻¹ для ПРГ в зависимости от D для НРВ (1) и МРВ (2), построенные при помощи метода ВРПО

2. Графики зависимости $\lg N$ от дозы, построенные на основе ММ МРВ и ММ НРВ, в определенных границах ведут себя сходным образом, но при больших значениях дозы, близких и превышающих терапевтические значения дозы, они начинают расходиться, (рис. 4). ММ МРВ приводит к более высоким значениям $\lg N$, но это происходит при дозах, близких к терапевтическим и превышающих их.
3. График зависимости параметра τ от дозы D при фиксированной разовой дозе $d=2$ Гр является возрастающей функцией дозы D . Это означает, что один из параметров, α или β , или оба параметра являются возрастающими функциями дозы облучения.

График ММ МРВ в области терапевтических доз и превышающих их, приводит к более резкому возрастанию τ с ростом дозы по сравнению с ММ НРВ. Поскольку целью планирования ЛТ является излечение от опухолевого заболевания, мы посчитали разумным выбирать интервалы определения значений дозы для больших значений ВИ ПРГ, $VI \in (0,95; 0,99)$. Из рис. 5 видно, что он соответствует интервалу значений дозы $D \in (64; 68)$ Гр.

Метод ВРПО для ММ МРВ и ММ НРВ приводит к следующим интервалам, в которых лежат значения радиобиологических параметров ПРГ:

МРВ: $VI \in (0,95; 0,99)$; $D \in (64; 68)$ Гр; $N \in (3,25 \cdot 10^{16}; 1,18 \cdot 10^{30})$; $\tau \in (0,654; 1,122)$ Гр⁻¹.
 НРВ: $VI \in (0,95; 0,99)$; $D \in (64; 68)$ Гр; $N \in (4,5 \cdot 10^8; 1,7 \cdot 10^{11})$; $\tau \in (0,358; 0,448)$ Гр⁻¹.

Анализ показывает, что значения радиобиологических параметров ПРГ, полученные при помощи ММ НРВ, выглядят более разумными, если учесть, что найденные в работах [5–7] экспериментальным путем параметр $\tau=0,363$ Гр⁻¹, а число клеток ПРГ в 1 см³ должно быть порядка 10⁹ клеток. Результаты вычислений свидетельствуют о том, что:

1. Используемые феноменологические ММ для расчета ВИ от СОД влияют на размеры интервалов, в которых лежат искомые значения радиобиологических параметров ПРГ.
2. Радиобиологические параметры ПРГ являются возрастающими функциями суммарной дозы D .
3. Дополнительная информация о границах, в которых должны лежать значения радиобиологических параметров опухоли, может существенно облегчить анализ и решение поставленной задачи.

Анализ показывает, что в рассматриваемом случае для расчета радиобиологических параметров ПРГ следует использовать ММ НРВ, т.к. параметр $\tau=0,363$ Гр⁻¹ лежит в интервале $(0,358; 0,448)$, число опухолевых клеток ПРГ при терапевтических значениях дозы лежит в разумных пределах, $N \in (4,5 \cdot 10^8; 1,7 \cdot 10^{11})$.

Характер графиков, которые приводятся на рис. 4 и 5 свидетельствуют о том, что:

1. Значения радиобиологических параметров ПРГ, N и τ являются возрастающими функциями D .
2. Из возрастающего значения N и τ в зависимости от D можно заключить, что ПРГ содержит в себе ТПО, которые в результате облучения распадаются на множество независимых или слабо зависимых опухолевых единиц ТПО, на множество их фрагментов, и на множество свободных, не связанных клоногенных опухолевых клеток.
3. При малых значениях дозы D число опухолевых единиц невелико и их радиочувствительность низка. С ростом дозы облучения число опухолевых единиц растет и растет их радиочувствительность. Это происходит за счет распада ТПО под действием излучения. Структурированные опухолевые единицы ТПО и их фрагменты обладают меньшей радиочувствительностью, чем независимые клоногенные опухолевые клетки. Видимо в этом и заключается смысл образования структурированного сообщества клеток в виде ТПО.
4. С ростом дозы облучения происходит распад ТПО, то есть распад структурированных опухолевых единиц, что приводит к возрастанию их числа. При этом опухоль уже можно рассматривать как агломерацию, которая состоит из: структурированных ТПО, фрагментов ТПО и свободных клоногенных опухолевых клеток, образованных в результате распада ТПО. В процессе облучения число опухолевых единиц возрастает и радиочувствительность опухоли приближается к радиочувствительности независимых опухолевых клеток, которая обычно определяется *in vitro* при терапевтических значениях дозы.
5. Необходимо отметить, что результаты, полученные методом ВРПО, зависят от используемых феноменологических ММ, которые описывают зависимость $P(D)$ от D . Увеличение их числа может быть полезным для выбора наиболее эффективной ММ.

Таблица 2

Параметры ММ СММ-3 для описания ВИ ранних стадий РМЖ, (ВИ РМЖ), определенные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, приведенных в работе [8]

№	$P_{кл}$	$P_{теор}$	$f\%$	$d_{кл}$, Гр	n	$D_{кл}$, Гр	$D_{теор}$, Гр	$g\%$	γ , Гр	T_1 , Гр	T_2
1	0,968	0,969	0,07	2,00	25	50,0	49,46	-1,07	0,94	4,07	1,18
2	0,972	0,971	-0,06	2,66	16	42,50	42,99	0,96			
3	0,965	0,964	-0,09	2,5	16	40,0	40,50	1,24			
4	0,968	0,968	-0,04	2,26	20	45,2	45,45	0,56			
5	0,968	0,969	0,08	3,34	10	34,4	33,98	-1,21			
6	0,968	0,968	-0,04	4,93	5	24,65	24,78	0,59			
7	0,968	0,969	0,06	3,39	10	33,90	33,59	-0,91			

Примечание: $f\%$ и $g\%$ – отклонение клинических значений $P_{кл}$ и $D_{кл}$ от соответствующих теоретических, (модельных), значений $P_{теор}$ и $D_{теор}$, (γ , T_1 , T_2) – параметры ММ СММ-3

6. Мы считаем, что полученные нами результаты подтверждают гипотезу о существовании в опухолевой ткани ПРГ специфических опухолевых единиц, ТПО.

Обратимся теперь к раку молочной железы (РМЖ), который облучается после секторальной резекции опухолевого образования для инактивации опухолевых клеток, которые могли уцелеть в очаге опухолевого заболевания или мигрировать из него. Число таких клеток невелико и использование метода ВРПО приводит к результатам, которые мы приводим в сжатом виде, и в основном в виде графиков. В качестве феноменологического описания зависимости ВИ от суммарной и разовой дозы облучения, D и d , была использована созданная нами ММ СММ-3, образованная в результате синтеза ММ МРВ и модифицированной ММ LQ [4]. Настройка ММ была осуществлена на основе клинических данных, которые приводятся в работе [8] (табл. 2).

ММ СММ-3, описывающая зависимость $D(Q, d)$ от $Q=1-P$ и d , имеет следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{4,07 \times 0,94 \times |\ln(Q)|^{1/1,18} + 4,07^2 \times |\ln(Q)|^{2/1,18}}{0,94 + d} \quad (11)$$

На рис. 6 приводится график зависимости ВИ РМЖ от D при $d=2$ Гр.

Поскольку ММ СММ-3, которая используется для описания ВИ РМЖ, содержит в качестве параметра разовую дозу, варьируя ее значение, мы можем рассчитать радиобиологические параметры РМЖ: $\alpha(D)$ Гр⁻¹, $\beta(D)$ Гр⁻² и $\gamma=(\alpha(D)/\beta(D))$ Гр, как функции разовой и суммарной дозы облучения. Определение радиобиологических параметров РМЖ мы осуществим при помощи метода ВРПО. Рассмотрим два плана

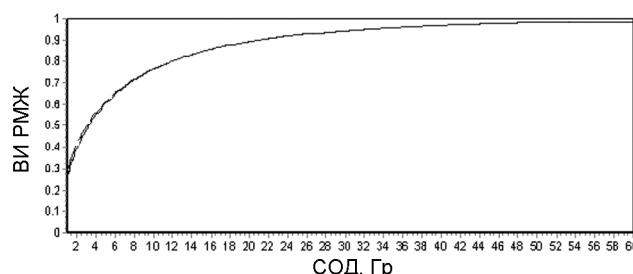


Рис. 6. Зависимость ВИ РМЖ от D , построенный при помощи ММ СММ-3.

облучения, которые описываются при помощи ММ Пуассона и отличаются друг от друга только суммарной дозой D . Разовая доза равна d_1 и фиксирована.

$$P_1(D_1, d_1) = \exp[-N \exp(-D_1(\alpha + \beta d_1))], \quad (12)$$

$$P_2(D_2, d_1) = \exp[-N \exp(-D_2(\alpha + \beta d_1))],$$

причем $D_2 = D_1 + \Delta D$, где ΔD – малое число. Дважды логарифмируя (12), получаем:

$$\ln|\ln(P_1(D_1, d_1))| = \ln(N) - D_1(\alpha + \beta d_1) = \ln(N) - \mu_1 D_1, \quad (13)$$

$$\ln|\ln(P_2(D_2, d_1))| = \ln(N) - D_2(\alpha + \beta d_1) = \ln(N) - \mu_2 D_2,$$

где $D_2 = D_1 + \Delta D$. Обозначим:

$$\mu_1(D_1, d_1) = \alpha(D_1) + \beta(D_1)d_1. \quad (14)$$

$$\mu_1(D_1, d_1) = \frac{\ln|\ln(P_1(D_1, d_1))|}{D_1 - D_2} = \alpha(D_1) + \beta(D_1)d_1. \quad (15)$$

Аналогично, для тех же значений суммарных доз, но для другого значения разовой дозы, $d_2 = d_1 + \Delta d$, получаем:

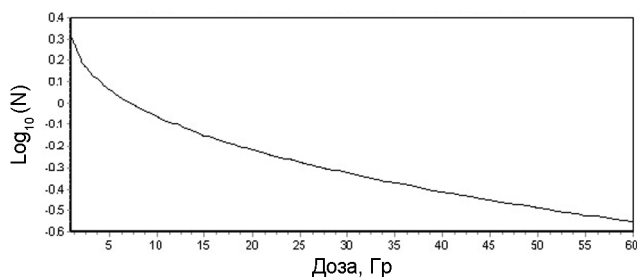


Рис. 7. Зависимость числа опухолевых единиц $\lg N$ от дозы D для РМЖ $d=2$ Гр

$$\mu_2(D_1, d_2) = \frac{\ln \left| \frac{\ln(P_1(D_1, d_2))}{\ln(P_2(D_2, d_2))} \right|}{D_1 - D_2} = \alpha(D_1) + \beta(D_1)d_2. \quad (16)$$

Из системы уравнений (15) и (16) находим значения параметров $\alpha(D_1)$, $\beta(D_1)$:

$$\alpha(D_1) = \frac{\mu_2(D_1, d_2) \times d_1 - \mu_1(D_1, d_1) \times d_2}{d_1 - d_2} \text{ Гр}^{-1}, \quad (17)$$

$$\beta(D_1) = \frac{\mu_1(D_1, d_1) - \mu_2(D_1, d_2)}{d_1 - d_2} \text{ Гр}^{-2}, \quad (18)$$

$$\gamma(D_1, d_1) = \frac{\alpha(D_1)}{\beta(D_1)} = \frac{\mu_2(D_1, d_2) \times d_1 - \mu_1(D_1, d_1) \times d_2}{\mu_1(D_1, d_1) - \mu_2(D_1, d_2)} \text{ Гр}. \quad (19)$$

Будем считать, что суммарная доза D изменяется от 10 до 75 Гр с шагом 0,1 Гр, а разовые дозы принимают значения $d_1=2$ Гр и $d_2=2,1$ Гр.

Из рис. 9 следует, что $\gamma=(\alpha(D)/\beta(D))$ Гр – не константа и является убывающей функцией суммарной дозы D . При $D=10$ Гр, $\gamma=4,76$ Гр, при $D=50$ Гр, $\gamma=3,27$ Гр. Анализ показывает, что чем больше значение суммарной дозы D , тем меньше изменяется параметр γ , и тем ближе он становится к константе.

На рис. 10 приводится график зависимости параметра γ от суммарной дозы облучения при разовой дозе $d_1=3$ Гр.

Анализ приведенных данных позволяет предположить, что если в МЖ после секторальной резекции и уцелели какие-то клоногенные опухолевые клетки, то их число мало и они не образуют ТПО. В противном случае мы бы получили возрастающее число опухолевых единиц с ростом дозы облучения РМЖ.

Используя метод ВРПО так же, как и для ПРГ, мы рассчитали зависимость числа опухолевых единиц N , значений параметров радио-

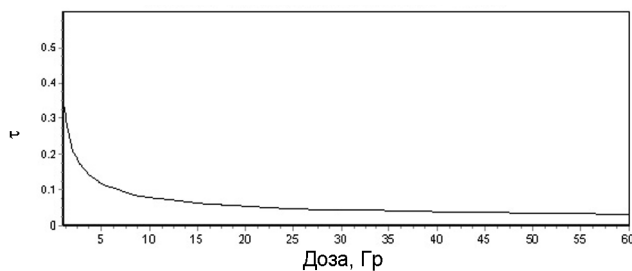


Рис. 8. Зависимость параметра $\tau \text{ Гр}^{-1}$ от D и $d=2$ Гр

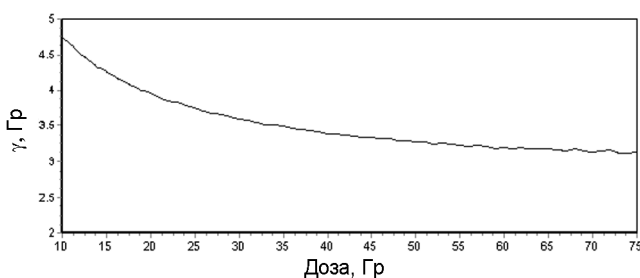


Рис. 9. Зависимость $\gamma(D)=(\alpha(D)/\beta(D))$ Гр от дозы D , построенный на основе разовых доз: $d_1=2$ Гр, $d_2=2,1$ Гр

чувствительности РМЖ, $\tau \text{ Гр}^{-1}$ и $\gamma \text{ Гр}$ от дозы D . Они приводятся на рис. 7–9 и описывают:

1. Зависимость числа опухолевых единиц РМЖ ($\lg N$) от D (рис. 7);
2. Зависимость радиобиологического параметра τ от D (рис. 8);
3. Зависимость радиобиологического параметра γ от D (рис. 9);

Форма графика на рис. 6 не логистическая. Это свидетельствует о том, что в облучаемом объеме РМЖ отсутствуют клеточные образования в виде ТПО и, следовательно, не происходит разрушение клеточной структуры РМЖ, опухолевые клетки не взаимосвязаны. График зависимости числа опухолевых клеток N от D приводится на рис. 7 и свидетельствует о том, что N уменьшается с ростом дозы. Это означает, что опухоль состоит из изолированных клоногенных опухолевых клеток, что и на самом деле имеет место. Напомним, что в случае ПРГ зависимость числа опухолевых единиц N от дозы была возрастающей функцией D .

Отсутствие опухолевых единиц в виде ТПО подтверждается еще и тем, что $\lg N$ является убывающей функцией D и что в облучаемом объеме находятся только изолированные опухолевые клетки. Начальное число клеток РМЖ

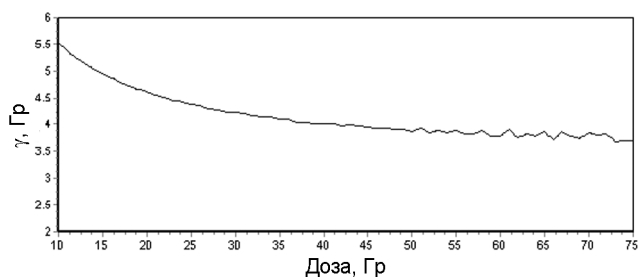


Рис. 10. Зависимость $\gamma(D)=\alpha(D)/\beta(D)$ Гр от суммарной дозы D для разовых доз $d_1=3$ Гр и $d_2=3,1$ Гр

равно $\lg N=0,3$, т.е. $N \approx 2$ клетки. При терапевтической дозе 50 Гр равномерного курса ЛТ с разовой дозой 2 Гр выжившее число клеток РМЖ будет $N=0,331 < 1$. Для доз $D > 30$ Гр параметр τ близок к некоторому постоянному значению (рис. 8).

Рис. 8 свидетельствует о том, что параметр $\tau(D)$ является убывающей функцией D . При $D=50$ Гр и $d=2$ Гр параметр $\tau(D)=0,0356$ Гр⁻¹. В области терапевтических значений дозы он мало изменяется и оказывается близок к $0,05$ Гр⁻¹. На рис. 9 приводится график зависимости $\gamma(D)$ от D .

На рис. 10 приводится график зависимости $\gamma(D)$ Гр от D для $d_1=3$ Гр, $d_2=3,1$ Гр.

Из рис. 10 следует, что параметр $\gamma(D)$ убывает с ростом D . Для $d=3$ Гр и при $D=10$ Гр, $\gamma=5,53$ Гр; при $D=50$ Гр, $\gamma=3,87$ Гр. Таким образом, для РМЖ функция $\gamma(D, d)$ является убывающей функцией D , и возрастающей функцией d . В области терапевтических значений D , $D \in (50-70)$ Гр, параметр γ слабо меняется, уменьшаясь с ростом D и приближается к постоянной величине.

Заключение

Мы рассмотрели гипотезу о существовании в опухолях ПРГ и РМЖ специфических опухолевых единиц, ТПО, состоящих из связанных в кластеры опухолевых клеток. Для проверки этой гипотезы был разработан метод ВРПО, основанный на использовании ММ Пуассона для описания локальной структуры опухолевого образования, то есть числа опухолевых единиц и их радиочувствительности, в зависимости от суммарной и разовой дозы облучения. ММ Пуассона была использована нами в качестве “микроскопа”, который позволил “заглянуть” в клеточную структуру опухолевого образования

и судить о числе опухолевых единиц в виде ТПО, фрагментов ТПО, и независимых опухолевых клеток. Мы не исключаем, что в действительности структура опухолевого образования может быть намного сложнее. Ответ на это могут дать дальнейшие изыскания.

В результате анализа эффективности лучевой терапии, проведенной после хирургического удаления опухоли или как самостоятельного метода лечения при патологических образованиях различной гистологической природы, с помощью разработанного математического аппарата и ММ можно делать выводы об особенностях структуры различных опухолевых тканей, обуславливающих их радиочувствительность. Это позволит применять в клинической практике более эффективные схемы фракционирования и дозы для лечения патологических новообразований, индивидуализировать лечение пациентов с учетом радиобиологических особенностей их заболевания.

Список литературы

1. Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988; (14): 751-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90098-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90098-3).
2. Павлов А.С., Клеппер Л.Я., Стиоп Л.Д., Кизжаев Е.В., Гурвич Ю.Б. Вероятность резорбции метастазов плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема очага поражения и объема облучения. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*, 2001;46(4): 67-74.
3. Клеппер Л.Я. Математические модели для описания вероятности локального излечения плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема опухоли и суммарной дозы. *Медицинская физика*. 2009; (4): 21-9. eLIBRARY ID: 12990205.
4. Клеппер Л.Я. Определение радиобиологических параметров опухолевых тканей. М. ЦЭМИ РАН. 2022. 172 с. DOI: 10.33276/978-5-8211-0811-1.
5. Fertil B., Malaise E. Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumore radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981; 7: 621-9. doi.org/10.1016/0360-3016(81)90377-1.
6. Malaise E., Fertil B., Chavaudra N., Gichard M. Distribution of radiation sensitivities for human

- tumor cells of specific histological type: comparison of *in vitro* and *in vivo* data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986; 12(4): 617. PMID: 3009370 DOI: 10.1016/0360-3016(86)90071-4.
7. Yaes R.J. Some implications of the linear quadratic model for tumor control probability. *Int J Radiat Oncol. Biol. Phys.* 1988; 14: 39. PMID: 3335449 DOI: 10.1016/0360-3016(88)90062-4.
8. Клеппер Л.Я. Методы математического моделирования и оптимизации лучевой терапии рака молочной железы. М. ЦЭМИ РАН 2015. 96 с. ISBN 978-5-8211-0716-9.

HYPOTHESIS ABOUT CELLULAR STRUCTURE OF TUMOR TISSUES AND PROBABILITY OF HER CURING DEPENDING ON PLAN OF RT

N.A. Antipina¹, L.Ia. Klepper²

¹ N.N. Burdenko Nacional Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

² Central Economics and Mathematics Institute, Moscow, Russia

Purpose: In 1988 Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B., proposed a hypothesis about the cellular structure of normal body tissues, according to which their radioresistance is determined by the presence of functional cellular units (FCU) in them. But, unfortunately, in their work there was no substantiation of this hypothesis.

In our work, we substantiate the hypothesis that tumor tissue contains structured tissue-like formations (TLF) from malignant cells that determine its radioresistance. The success of radiation therapy is determined both by the destruction of TLF and the death of their fragments and free clonogenic cells formed as a result of the breakdown of TLF.

Material and methods: To substantiate the hypothesis, mathematical models were created that made it possible to describe the results of radiation exposure to squamous cell carcinoma of the larynx (CL) and breast cancer (BC) after surgical removal of the BC tumor and total irradiation of breast to destroy cells that could migrate from tumor. For segregation of the parameters values that characterize the radiosensitivity of the tumor and for plotting a dose-response curve, a special method was developed for Reconstruction the Radiobiological Tumor Parameters (RRTP), based on the Poisson mathematical model and other mathematical models used in radiation therapy planning.

Results: Dependencies of radiobiological parameters on the dose were plotted using the RRTP method:

1. Dependence of the number of tumor units N on the dose, which include TLF, TLF fragments and independent tumor cells formed as a result of TLF decay after irradiation.
2. Dependence of the radiobiological parameter $\tau(D, d)$ Gy⁻¹ on the total dose and dose per fraction.
3. Dependence of the radiobiological parameter $\gamma(D, d)$ Gy on total dose and dose per fraction.

In this paper, it is shown that for CL the number of tumor units N and the parameter $\tau(D, d)$ are increasing functions of the dose D . This confirms the hypothesis that CL consists of TLF, which, after irradiation, decompose into TLF fragments and independent tumor cells. For breast cancer, it was found, as expected, that the number of tumor units N is a decreasing function of the dose D , i.e., that there are no TLF formations in breast cancer.

Conclusion: The hypothesis that the CL tumor contains TPO formations from malignant cells, which increase its radioresistance was confirmed. At a dose close to the therapeutic dose, the number of tumor units becomes close to the number of all tumor cells.

Key words: radiation therapy, malignancy tissues, cluster structure, modeling, optimization, radiobiology

E-mail: leva.klepper@yandex.ru