

ПРИМЕНЕНИЕ LQ-МОДЕЛИ И ЕЕ МОДИФИКАЦИЙ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.В. Молчанова
Институт экономики КарНЦ РАН, molchanova@karelia.ru

Целью данного исследования является оценка уровня онкологической заболеваемости в Республике Карелия – региона с неблагоприятными природно-климатическими условиями, разработка математических моделей и программных систем для оптимального планирования лучевой терапии злокачественных опухолей на основе LQ-модели и ее модификаций. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ 08-01-98803-р_север_а).

Онкологические заболевания относятся к наиболее сложным проблемам в современной клинической практике, как с точки зрения диагностики, так и с точки зрения дальнейшего лечения и продолжительности жизни пациента. В мире ежегодно выявляется более 10 млн. случаев рака (в России – около полумиллиона), а по прогнозам Международной организации по борьбе с раком, к 2020 году эта цифра вырастет до 15 млн. Каждая пятая смерть в мире – от онкологических заболеваний.

Поиск эффективных методов лечения злокачественных новообразований является актуальной задачей для современной медицины и научного сообщества. В настоящее время в онкологии используются три основных подхода к лечению: хирургический, лучевой и химиотерапевтический. Лучевая терапия (ЛТ) – ведущий метод многих форм злокачественных новообразований, поскольку с ее помощью удастся тормозить рост и вызывать гибель клеток.

Основная задача ЛТ заключается в выборе таких условий облучения очага опухолевого заболевания, которые приведут к необратимому разрушению опухолевого процесса без серьезных (необратимых) лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма. В настоящее время разрабатываются различные технические приемы и методы ЛТ, в том числе с использованием математического моделирования, которые позволяют определить необходимую схему лучевого лечения в зависимости от локализации и размеров патологического очага.

Целью данного исследования является оценка уровня онкологической заболеваемости в Республике Карелия – региона с неблагоприятными природно-климатическими условиями, разработка математических моделей и программных систем для оптимального планирования лучевой терапии злокачественных опухолей на основе LQ-модели и ее модификаций.

В результате обобщения клинического материала ГУЗ “Республиканский онкологический диспансер” (РОД, г. Петрозаводск) удалось выделить особенности злокачественных новообразований в регионе: основные локализации, возрастную структуру, распределение заболевших по районам республики.

В настоящее время в Республике Карелия отмечается рост общей заболеваемости злокачественными новообразованиями на 13% по отношению к 2002 году. При анализе структуры онкологической заболеваемости населения республики по данным РОД установлено, что ведущими являлись новообразования следующих локализаций:

- *I место:* злокачественные новообразования молочной железы (12,5%);
- *II место:* злокачественные новообразования легких (12,0%);
- *III место:* злокачественные новообразования желудка (9,1%);
- *IV место:* злокачественные новообразования ободочной кишки (7,9%);
- *V место:* злокачественные новообразования прямой кишки (5,7%).

В Карелии 37% случаев онкологических заболеваний зарегистрированных впервые установлено у лиц в возрасте от 40 до 59 лет, а 56% – старше 60 лет.

Наибольшее количество больных на 100 тыс. человек населения, состоящих на учете в РОД, наблюдается в гг. Петрозаводск и Сортавала, Кондопожском, а также в Суоярвском, Пряжинском и Сегежском районах. Анализ распространенности злокачественных новообразований по районам республики позволяет выявить территории с наибольшей концентрацией населения, подверженного данному заболеванию, и служит одним из критериев санитарно-эпидемиологического неблагополучия.

В РОД применяются различные подходы к лечению онкологических заболеваний, в том числе с использованием методов и моделей ЛТ. Одной из наиболее распространенных математических моделей для планирования ЛТ является линейно-квадратичная модель (LQ модель) и ряд ее вариантов.

Традиционная LQ модель, которая используется для описания эквивалентных по толерантности и равномерных во времени схем фракционирования дозы, имеет следующий вид [1, 8, 10]:

$$\exp(-E) = \prod_{i=1}^N \exp(-\alpha d_i - \beta d_i^2) = \exp\left(-\sum_{i=1}^N (\alpha d_i + \beta d_i^2)\right), \quad (1)$$

где d_i – доза облучения в i -ом сеансе, α и β – параметры модели. Предполагается, что LQ модель (1) адекватна реальным процессам облучения нормальных органов и тканей при определенных предположениях [1, 10].

Логарифмируя левую и правую часть (1), получаем:

$$E = \sum_{i=1}^N (\alpha d_i + \beta d_i^2). \quad (2)$$

Пусть d – разовая доза (доза за сеанс), N – число сеансов облучения, $D = Nd$ – суммарная доза. Тогда, (2) принимает следующий вид:

$$E = \alpha D + \beta D^2 / N = \alpha D + \beta D d = D(\alpha + \beta d), \quad (3)$$

где E – безразмерная величина и, следовательно, параметр α должен иметь размерность Гр^{-1} , а β – Гр^{-2} . Уравнение (3) может быть использовано для определения толерантной дозы при равномерных схемах фракционирования дозы (ФД).

Вариантами LQ-модели являются [1, 8-15]:

- ERD (“Extrapolated Response Dose”):

$$ERD = D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right), \quad (4)$$

где D – суммарная толерантная доза, α, β – параметры модели, d – разовая доза; ERD или “Экстраполяционная доза ответа” является параметром модели.

- FDF (“Fractionation Dosage Factor”):

$$FDF = \beta \times D \left(\frac{\alpha}{\beta} + d \right), \quad (5)$$

где D – суммарная толерантная доза, α, β – параметры модели, d – разовая доза; FDF или “Фактор доза-фракционирование” представляет собой биологический суммарный эффект от ФД.

- LQED2 (“Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions”):

$$D = D_{ST} \frac{\alpha + 2\beta}{\alpha + \beta d} = D_{ST} \frac{\frac{\alpha}{\beta} + 2}{\frac{\alpha}{\beta} + d} = D_{ST} \frac{\gamma + 2}{\gamma + d}, \quad (6)$$

где D_{ST} – суммарная толерантная доза для стандартной схемы ФД (2 Гр на очаг опухолевого поражения за сеанс, 5 сеансов облучения в неделю), $\alpha, \beta, \gamma = \alpha/\beta$ – параметры модели, d – разовая доза, отличная от 2 Гр.

Для использования моделей (1) – (6) в практической радиологии в РМАПО было разработано специальное пособие для врачей, в котором подробно рассмотрены различные задачи «расчета толерантных и изоэффективных доз, для оценки противоопухолевого эффекта, лучевых реакций и осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей» [8].

Однако, традиционная LQ-модель не позволяет в явном виде учитывать такие важные для врача-радиолога характеристики лучевого лечения, как вероятность лучевых осложнений (ВЛО) и объем облученного органа или тканей. Поэтому нами в работах [2 – 7] было установлено, что если в классическую LQ модель ввести однократную толерантную дозу и сделать предположения о зависимости параметров модели от объема (площади) облученной ткани, то можно получить модифицированную LQ модель (MLQ модель) и модифицированную LQED2 модель (MLQED2 модель). Они позволяют рассчитывать толерантные дозы, а также ВЛО в тканях как функции от объема облучения, разовой и суммарной дозы. Приведенная к единичному объему ткани MLQ-модель имеет вид:

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 \gamma(1) |Ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |Ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (7)$$

В свою очередь MLQED2 модель описывается уравнением:

$$D(Q, d, V) = A_1 |Ln(Q)|^{1/A_2} \frac{\gamma(1) + d_2(1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (8)$$

где Q – вероятность отсутствия лучевых осложнений (ВОЛО), V – объем (площадь) облученной ткани, $D(Q, d, V)$ – суммарная доза уровня ВОЛО (Q) для объема (площади) облученной ткани V , $d(1)$ – приведенная к единичному объему разовая доза, $d_2(1)$ – приведенная к единичному объему разовая доза в 2 Гр, $\gamma(1), b, A_1, A_2$ – параметры, зависящие от вида органа или ткани.

В MLQ и MLQED2 модели входят четыре радиологических параметра (Q, D, d, V). Каждый из них может быть выражен через три других.

Для определения параметров моделей нами был разработан специальный программный комплекс, реализованный на языке программирования C++. Модели были апробированы на основе систематизированных клинических данных о лучевых повреждениях легких, кожи, печени и желудка, приведенных в работе [12]. Отклонение теоретических значений суммарной дозы от систематизированных клинических наблюдений не превышало 12%. Математические модели могут быть использованы в радиологической клинике для планирования ЛТ злокачественных опухолей при различных объемах облучения и схемах фракционирования дозы во времени. В настоящее время осуществляется настройка моделей на клинические данные РОД.

1. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. – М.: Энергоатомиздат, 1993, 273 с.
2. Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Молчанова Е.В. Расчет вероятности возникновения лучевых осложнений в тканях с помощью модифицированной линейно-квадратичной модели (теоретические аспекты проблемы) // Медицинская физика, 2005, **26**, № 2, С. 40–47.
3. Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Молчанова Е.В. Модифицированная линейно-квадратичная модель для расчета эквивалентных схем фракционирования дозы с

учетом объема облученной ткани. // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2005, **50**, № 6, С. 55-60.

4. Клеппер Л.Я., Молчанова Е.В. Информационная система для расчета вероятности лучевых осложнений в тканях как функций от их объемов при произвольных схемах фракционирования дозы // Медицинский академический журнал № 3, Том 5, Приложение 7. Симпозиум “Медицинские информационные системы”. Петрозаводск – Санкт-Петербург. 2005. С. 138-140.

5. Клеппер Л.Я., Молчанова Е.В., Сотников В.М. Расчет вероятности возникновения лучевого осложнения в ткани с помощью модифицированной LQED2 модели как функции от условий облучения // Медицинская физика. № 1 (29). 2006. С. 14 - 23.

6. Клеппер Л.Я., Молчанова Е.В. Математическое моделирование вероятности возникновения лучевых осложнений при терапевтическом облучении печени // Медицинская радиология и радиационная безопасность. № 2. Т 52. 2007. С. 37-42.

7. Клеппер Л.Я., Молчанова Е.В., Сотников В.М. Математическое моделирование вероятности возникновения лучевых осложнений в легких при их однородном и неоднородном облучении // Медицинская физика. № 3 (35). 2007. С. 25-37.

8. *Линейно-квадратичная модель* в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых реакций и осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей: пособие для врачей / под.ред. А.С. Павлова, М.А. Фадеева, Карякина Н.Ф. и др. РМАПО МЗ и СР РФ М.: 2005.

9. *Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goiten M.* Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, **21**, No. 1, P. 123-125.

10. *Barendsen G.W.* Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue response. // Int.J.Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1982, **8**, P. 1981–1997.

11. *Chadwick K.H., Leenhouts H.P.* A molecular theory of cell survival. // Phis. Med. Biol., 1973, **18**, No.1, P. 78–87.

12. *Emami B., Lyman J., Brown A., Coia L., Goiten M., Munzenride J.E., Shank B., Solin L.J., Wesson M.* Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, **21**, No. 1, P.109–122.

13. *Fowler J.F.* The Linear-quadratic model and progress in radiotherapy. // Brit. J. Radiol., 1989, No. 62, P. 679–694.

14. *Thames D., Hendry H.* Fractionation in radiotherapy. 1987.

15. *Schultheiss T.E., Orton C.G., Peck R.A.* Models in radiotherapy: volume effects. // Med. Phys., 1983, **10**, No. 3, P. 410–415.