

L.Ya.Klepper¹, E.V.Molchanova²

NEW METHODS OF PLANNING OF RADIATION THERAPY OF MALIGNANT TUMOURS ON A BASIS MLQ-MODEL

¹The central economic and mathematical institute of the Russian Academy of Science (CEMI RAS), Moscow²Institute of economics of the Karelian research center of the Russian Academy of Science (IE KarRC RAS), Petrozavodsk Russia

ABSTRACT:

The procedure of creation of MLQ-model is described in article, which can be used for determination of tissues complication probability (TCP) in a liver depending on the volume of its irradiation and the schemes of the dose fractionating in time.

Key words:

radiation therapy, mathematical modeling, MLQ model, radiobiology

© L.Ya.Klepper, E.V.Molchanova, 2007

Л.Я.Клеппер¹, Е.В.Молчанова²

НОВЫЕ МЕТОДЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ОСНОВЕ MLQED2-МОДЕЛИ

¹Центральный экономико-математический институт РАН (ЦЭМИ РАН), г. Москва²Институт экономики Карельского научного центра РАН (ИЭ КарНЦ РАН), г. Петрозаводск Россия

АБСТРАКТ

В статье описывается процедура создания MLQED2 модели, которая может быть использована для расчета вероятностей возникновения (отсутствия) лучевых осложнений на коже в зависимости от площади ее облучения и схемы фракционирования дозы во времени.

Ключевые слова:

лучевая терапия, математическое моделирование, MLQED2 модель, радиобиология

Лучевая терапия злокачественных опухолей в последнее десятилетие претерпела большие изменения, которые позволили значительно расширить показания к ее применению и улучшить результаты лечения. Принципиально важным оказался переход к научно обоснованному выбору режимов фракционирования (ФД) на основе новых радиобиологических концепций, характеризующих реакцию опухолей и нормальных тканей на лучевое воздействие.

Актуальной проблемой современной радиологии является создание математических моделей (ММ), которые описывают толерантные дозы (ТД) при различных схемах ФД.

В настоящее время одной из наиболее распространенных ММ для расчета ТД является линейно-квадратичная модель (LQ модель) и ее модификация LQED2 модель ("Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions") [1, 2]:

$$D = D_{ST} \frac{\alpha + 2\beta}{\alpha + \beta d} = D_{ST} \frac{\frac{\alpha}{\beta} + 2}{\frac{\alpha}{\beta} + d} = D_{ST} \frac{\gamma + 2}{\gamma + d}, \quad (1)$$

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.

Мы разработали модифицированную MLQED2 модель [2], которая позволяет рассчитывать вероятность лучевых осложнений (ВЛО) или вероятность отсутствия лучевых осложнений (ВОЛО) в ткани как функцию от ее объема, суммарной дозы и разовой дозы. MLQED2 модель можно получить в результате ряда последователь-

ных преобразований LQED2 модели и трех предположений:

Этап 1. Зависимости параметров MLQED2 модели от объема облученной ткани. Эта зависимость определяется тремя предположениями (П1, П2 и П3):

П1. Пусть $D(V)$ – суммарная доза однородного облучения объема V ткани, которая приводит к ВЛО= P , или ВОЛО= $Q=1-P$. Пусть $D(1)$ – приведенная к единичному объему доза адекватного по ВЛО облучения ткани объема V , т.е.

$$P(D(V), V) = P(D(1), 1) \quad (2)$$

Постулируется, что приведенная доза $D(P, 1)$ и $D(P, V)$ связаны соотношением:

$$D(P, 1) = D(P, V) \times V^b, \quad (3)$$

где b – параметр, зависящий от типа ткани.

П2. Постулируется, что в MLQED2 модели от Q (или от $P=1-Q$) зависит только стандартная суммарная доза $D_{ST}(Q, V)$. Параметры a и b от Q не зависят.

П3. Постулируется, что в MLQED2 модели параметры D_{ST} , d , α и β зависят от объема облученной ткани V следующим образом:

$$D_{ST}(Q, V) = D_{ST}(Q, 1) \times V^{-b}, \quad d_2(V) = d_2(1) \times V^{-b}, \quad d(V) = d(1) \times V^{-b} \quad (4)$$

$$\alpha(V) = \alpha(1) \times V^b, \quad \beta(V) = \beta(1) \times V^{2b}, \quad \gamma(V) = \gamma(1) \times V^{-b}, \quad (5)$$

где b – параметр, зависящий только от вида органа или ткани. Мы используем следующие обозначения: $d_2(V)$ – стандартная разовая доза 2 Гр при облучении объема V ткани; $d_2(1)$ – приведенная к единичному объему стандартная разовая доза. Объем облученной ткани может рассчитываться в кубических сантиметрах, в процентах и в относительных единицах. Соответственно, приведенные объемы ткани будут: 1 см^3 , 1%, 1.

Этап 2. Приведение MLQED2 модели к единичному объему ткани. Воспользовавшись Предположениями 1 – 3, мы можем привести MLQED2 модель к единичному объему,

Contact Information:

Dr. Ekaterina Molchanova

E-Mail: klepper@cemi.rssi.ru; molchanova@karelia.ru

Таблица 1.

Результаты расчета толерантной дозы D уровня ВЛО= P с помощью MLQED2 модели для кожи

Площадь облучения S (отн.ед.)	ВЛО P (%)	Клиническая суммарная доза D (Гр)	Теоретическая суммарная доза D -MLQED2 (Гр)	Отклонение MLQED2 (%)
1/3	5	70	69,98	0,03
2/3	5	60	60,08	0,13
1	5	55	54,95	0,10
1	50	70	70,0	0,0

$$D(Q, d, V) = D_{ST}(Q, V) \frac{\gamma(V) + d_2(V)}{\gamma(V) + d(V)} = D_{ST}(Q, 1) \frac{\gamma(1) + d_2(1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b} \quad (6)$$

Параметры ММ (6), ($D_{ST}(Q, 1), \gamma(1), b$) можно определить, если известны, по крайней мере, три эквивалентных (по толерантности) режима облучения. Если их больше, значения параметров могут быть определены в результате решения соответствующей экстремальной задачи оценивания параметров. Однако, для определения параметра $\gamma(1)$ необходим курс ФД, который отличается от стандартного, т. е. $d(1) \neq d_2(1)$. В противном случае, при $d(1) = d_2(1)$, получаем

$$D(Q, d, V) = \frac{D_{ST}(Q, 1)(\gamma(1) + d_2(1))}{\gamma(1) + d_2(1)} V^{-b} = D_{ST}(Q, 1) V^{-b} = D_{ST}(Q, V) \quad (7)$$

и параметр $\gamma(1)$ становится неопределенным.

Этап 3. Определение ВОЛО в ткани с помощью MLQED2 модели. Зависимость суммарной стандартной дозы от Q может быть описана с помощью ММ Клеппера [1]:

$$P(D_{ST}, V) = 1 - Q(D_{ST}, V) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{D_{ST} V^b}{A_1}\right)^{A_2}\right] = 1 - \exp\left[-\left(\frac{D_{ST}(1)}{A_1}\right)^{A_2}\right] \quad (8)$$

где A_1 и A_2 – параметры ММ; $D_{ST}(1)$ – приведенная к единичному объему суммарная стандартная «толерантная» доза уровня Q (или P). Модель (8) позволяет получить явную функциональную зависимость приведенной к единичному объему суммарной стандартной «толерантной» дозы $D_{ST}(Q, 1)$ от Q :

$$D_{ST}(Q, 1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} \quad (9)$$

Подставляя (9) в (6), получаем MLQED2 модель, которая описывает суммарную дозу уровня Q при облучении объема V ткани:

$$D(Q, d, V) = D_{ST}(Q, 1) \frac{\gamma(1) + d_2(1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b} = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} \frac{\gamma(1) + d_2(1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b} \quad (10)$$

В ММ (10) входят четыре радиологических параметра (Q, D, d, V). Каждый из них может быть выражен через три других.

ММ (10) была использована для описания систематизированных клинических данных по облучению кожи, приведенных в работе [3] для ВЛО=5% и 50% и относительных объемов облученных тканей 1/3, 2/3, 1. Для кожи суммарные дозы D уровня ВЛО= P в зависимости от разовой дозы $d=2$ Гр и площади облучения S представлены в Таблице 1 (лучевое осложнение – некроз, изъязвление кожи).

Результаты исследований, приведенные в таблице 1, показывают, что MLQED2 модель удовлетворительно описывает клинические данные. Отклонение теоретических значений суммарной дозы от систематизированных клинических наблюдений не превышает 0,13%.

Разработанная нами MLQED2-модель может быть использована в радиологической клинике для расчета ВЛО при различных площадях облученной кожи и схемах ФД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. – М.: Энергоатомиздат, 1993, 273 с.
2. 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. 2006, № 1 (29), С. 14-23.
3. 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.

L.Ya.Klepper¹, E.V.Molchanova²
NEW METHODS OF PLANNING OF RADIATION THERAPY OF MALIGNANT TUMOURS ON A BASIS MLQED2-MODEL
¹ The central economic and mathematical institute of the Russian Academy of Science (CEMI RAS), Moscow
² Institute of economics of the Karelian research center of the Russian Academy of Science (IE KarRC RAS), Petrozavodsk Russia

ABSTRACT:
 The procedure of creation of MLQED2-model is described in article, which can be used for determination of tissues complication probability (TCP) on a skin depending on the area of its irradiation and the schemes of the dose fractionating in time.
Key words:
 radiation therapy, mathematical modeling, MLQED2 model, radiobiology