

УДК: 615.849.12.015.3:319.86

АДАПТАЦИЯ ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ РЕЖИМОВ ОБЛУЧЕНИЯ В ДИСТАНЦИОННОЙ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Лисин^{1,2}, В.В. Великая¹, И.А. Милойчикова²

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru¹*

Найдены параметры линейно-квадратичной модели для нейтронной терапии. На этой основе проведено сравнение значений однократных терапевтических доз в нейтронной терапии, рассчитанных по модели время – доза – фракционирование и по линейно-квадратичной модели. Установлено, что результаты расчета хорошо согласуются между собой. Также проведено сравнение степени расхождения результатов расчета по модели время – доза – фракционирование и по линейно-квадратичной модели в нейтронной и гамма-терапии. Показано, что применение линейно-квадратичной модели, разработанной для нейтронной терапии, способно обеспечить адекватный контроль за лучевыми реакциями облучаемых тканей.

Ключевые слова: нейтронная терапия, модель время – доза – фракционирование, линейно-квадратичная модель, планирование режимов облучения.

ADAPTATION OF LINEAR-QUADRATIC MODEL FOR PLANNING NEUTRON THERAPY REGIMENS

V.A. Lisin^{1,2}, V.V. Velikaya¹, I.A. Miloichikova²

Tomsk Cancer Research Institute¹,

National Research Tomsk Polytechnic University²,

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru¹

Based on the fact that the parameters of the linear-quadratic model for neutron therapy were found, the comparison of single therapeutic doses in neutron therapy, calculated using the TDF (time-dose-fractionation) and linear-quadratic (LQ) models were carried out. The calculation results were shown to be in good agreement. We also compared the degree of discrepancy in results calculated using the TDF and LQ models between neutron therapy and gamma therapy. It was shown that the use of the linear-quadratic model designed for neutron therapy is capable of providing adequate control for radiation-induced tissue reactions.

Key words: neutron therapy, time-dose-fractionation model, linear-quadratic model, radiotherapy planning.

Планирование режимов облучения является важнейшим этапом в лучевой терапии злокачественных новообразований. В последние десятилетия основным руководством для такого планирования служит модель время – доза – фракционирование (ВДФ). Она применяется для планирования как гамма-, так и нейтронной терапии [2, 3], обеспечивая в течение длительного периода времени адекватный контроль за лучевыми реакциями [7, 8]. Модель ВДФ еще не утратила своей значимости, однако в последнее время в гамма-терапии ей на смену приходит линейно-квадратичная модель (ЛКМ) [10]. Понятен интерес к использованию последней и в нейтронной терапии. Известны работы, в которых предпринята попытка адаптировать ЛКМ к задачам терапии

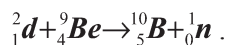
плотноионизирующим излучением [13, 14]. Однако эти работы в основном посвящены обсуждению результатов, полученных в экспериментальных исследованиях на клеточных структурах. Кроме того, известно, что относительная биологическая эффективность (ОБЭ) нейтронов сильно зависит от их энергии. Поэтому результаты таких работ невозможно перевести в практическую плоскость для решения задач дозиметрического и радиобиологического планирования нейтронной терапии, проводимой на источнике нейтронов с конкретными энергетическими характеристиками.

Цель исследования состояла в создании модификации ЛКМ, способной обеспечить планирование режимов облучения в дистанционной терапии

злокачественных опухолей быстрыми нейтронами со сплошным энергетическим спектром и средней энергией ~6,3 МэВ.

Материал и методы

Нейтроны со сплошным энергетическим спектром при средней энергии 6,3 МэВ получены на циклотроне У-120 в реакции дейтронов на бериллии:



Известно, что, согласно ЛКМ, выживаемость клеток может быть описана следующим математическим выражением:

$$S = S_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)], \quad (1)$$

где S_0 и S – начальное число клеток и число клеток, выживших после облучения дозой d , соответственно; α и β – параметры модели, причем параметр α определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в Гр^{-1} , а параметр β определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность Гр^{-2} .

Из (1) видно, что выживаемость клеток по ЛКМ определяется произведением двух экспонент. Полагают, что функция $\exp(-\alpha d)$ описывает гибель клеток, обусловленную одномоментными двойными разрывами ДНК, а часть уравнения $\exp(-\beta d^2)$ – гибель клеток при накоплении одиночных разрывов ДНК.

Для того чтобы в дальнейшем иметь возможность более подробно проанализировать методические основы планирования нейтронной терапии на основе ЛКМ, поставлена задача найти параметры α и β в отдельности как для редко ионизирующего излучения, так и для нейтронов. В первую очередь знание параметров α и β в отдельности для обоих видов излучения, как показано нами ранее [4], необходимо для расчета важнейшей характеристики нейтронной терапии – зависимости ОБЭ нейтронов от дозы.

Для решения задачи, наряду с ЛКМ, применена многомишенная модель (ММ) клеточной выживаемости следующего вида:

$$S = S_0 [1 - (1 - e^{-d/D_0})^n]. \quad (2)$$

В формуле (2) D_0 и n – радиобиологические параметры, характеризующие степень радиочувствительности клеток.

Соотношение (2) широко используют в радиобиологии для оценки выживаемости клеточных структур при радиационном воздействии [11], а закономерности, получаемые на основе этой модели, дают удовлетворительное совпадение с клиническими результатами [3]. То есть функции (1) и (2) адекватно отражают реакцию облучаемой ткани на лучевое воздействие. Отсюда следует, что расчеты по этим двум моделям должны удовлетворительно совпадать друг с другом. Очевидно, что функции не могут совпадать во всей области своего определения, поскольку в полулогарифмических координатах функция (1) характеризуется непрерывно изменяющимся наклоном, а функция (2) имеет линейный участок. Однако можно потребовать, чтобы результаты расчета по обеим моделям были близки в области доз, используемых для лучевой терапии. На этом основании можно записать равенство:

$$\exp[-(\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2)] = 1 - [1 - \exp(-\frac{d_\gamma}{D_{0\gamma}})]^{n_\gamma}. \quad (3)$$

Значения рекомендуемых разовых очаговых доз (РОД) в терапии редко ионизирующим излучением лежат в пределах от 2 Гр до 10 Гр. Поэтому расчет проведен именно в этом интервале доз. Как и в модели ВДФ, в ЛКМ в качестве критических тканей взята кожа и так называемая нормальная соединительная ткань [2], для которых, согласно [3, 4], принято: $D_0 = 1.66 \text{ Гр}$ и $n = 3$.

Для нахождения параметров α_γ и β_γ с наибольшей точностью обеспечивающих выполнение равенства (3) в заданном интервале доз, применен широко известный метод наименьших квадратов [1]. Уравнения, записанные в соответствии с методом наименьших квадратов и включающие параметры α_γ и β_γ , приведены в работе [6]. Кроме того, в расчетах учтено, что, согласно [10], для нормальных тканей по критерию ранних лучевых реакций значение $\alpha/\beta = 10 \text{ Гр}$.

Результаты и обсуждение

Изложенным способом определены наиболее вероятные значения параметров, а именно: $\alpha_\gamma = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$ и $\beta_\gamma = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$. Результат отражен на рис. 1, из которого следует, что функции (1) и (2) хорошо совпадают в области РОД до 10 Гр, рекомендованных для лучевой терапии редко ионизирующим излучением.

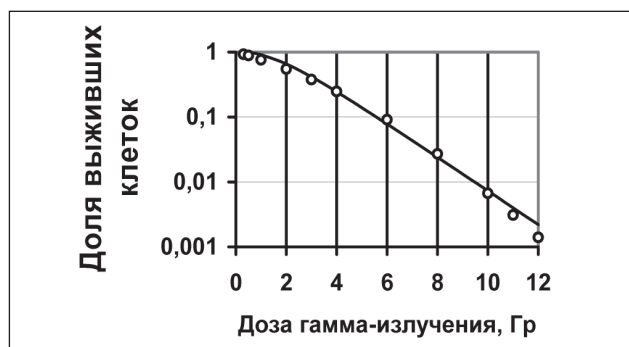


Рис. 1. Сравнение функций (1) и (2) при $\alpha_\gamma = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$ и $\beta_\gamma = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$. Примечание: — — ММ, $\circ\circ\circ$ — ЛКМ

При найденных значениях параметров α_γ и β_γ разработан специальный алгоритм определения параметров α_n и β_n , который подробно изложен в работе [4]. В результате получены следующие значения параметров линейно-квадратичной модели для терапевтического пучка нейтронов со средней энергией 6,3 МэВ: $\alpha_n = 1,03 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_n = 0,023 \text{ Гр}^{-2}$. На рис. 2 приведены зависимости выживаемости клеток кожи, рассчитанные по многомишенной (линия) и по линейно-квадратичной модели (точки) для нейтронов.

Видно, что результаты расчета хорошо совпадают, из чего можно заключить, что выбранный алгоритм расчета и полученные при этом численные значения параметров α_γ и β_γ , α_n и β_n верны. Основания для такого утверждения можно найти и в литературе. Так, в работе [13] параметры α_n и β_n в отдельности численно не определяются, но из нее следует, что $\beta_n \approx \beta_\gamma$, а α_n увеличивается \sim в 4 раза по отношению к α_γ . Следовательно, полученные нами численные значения параметров α_n и β_n соответствуют имеющимся на сегодняшний день представлениям о соотношении параметров ЛКМ для гамма- и нейтронного излучения. Отмеченный рост параметра α_n по отношению к параметру α_γ означает, что для нейтронов увеличивается вклад одномоментных двойных разрывов ДНК по сравнению с гамма-излучением. То есть увеличивается доля клеток, гибнущих за счет одномоментных двойных разрывов, что, как известно [9], является характерной особенностью взаимодействия плотной ионизирующего излучения, к которому относятся и нейтроны, с облучаемой средой.

Решение задачи по определению параметров α_n и β_n позволяет рассмотреть возможность применения

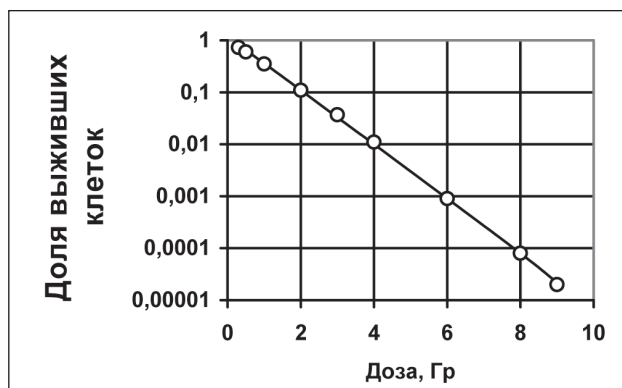


Рис. 2. Выживаемость клеток кожи по ММ и ЛКМ для нейтронов

ЛКМ для планирования режимов нейтронной терапии. Модель ВДФ применяется давно, проверена и дает хорошие результаты [7, 8]. Поэтому для того, чтобы судить о возможности применения ЛКМ для планирования режимов облучения, необходимо сравнить результаты расчета по обеим моделям параметров курса терапии, определяющих частоту осложнений и степень выраженности лучевых реакций. Одной из таких характеристик является разовая очаговая доза. Получим математические выражения для ее расчета по модели ВДФ и по линейно-квадратичной модели.

Формула для фактора ВДФ в нейтронной терапии при равномерном режиме фракционирования имеет вид [5]

$$\text{ВДФ} = 6,9 \times N \times d^{1,18} \times X^{-0,13}, \quad (4)$$

где N – число сеансов терапии; d – однократная доза, Гр; X – временной интервал между сеансами терапии, сут.

Выражение (4) можно записать в виде

$$\text{ВДФ} = 6,9 \times N \times x \times d^{1,18} \times x^{-1,13}. \quad (5)$$

Учитывая, что в (5) $N \times x = T$, можно получить формулу для расчета однократной дозы на основе модели ВДФ:

$$d = \left(\frac{x^{1,13} \text{ВДФ}}{6,9T} \right)^{0,85}. \quad (6)$$

При расчете однократных доз для полных курсов терапии, характеризуемых значениями $\text{ВДФ} = 100$ и $x = 1$, формула (6) примет вид:

$$d = 9,7 \times T^{-0,85}. \quad (7)$$

Аналогом фактора ВДФ в ЛКМ служит понятие «суммарный биологический эффект», который определяют соотношением [10]:

$$СЭ = d \times N (\alpha/\beta + d). \quad (8)$$

Если рассматривать курсы лучевой терапии, полностью исчерпывающие толерантность нормальных тканей при ежедневном облучении, когда $T = N$, то

$$СЭ = d \times T (\alpha/\beta + d). \quad (9)$$

Из (9) для однократных доз, соответствующих полным курсам нейтронной терапии при ежедневном облучении, на основе ЛКМ можно получить выражение

$$d = \frac{-\alpha T / \beta + [(\alpha T / \beta)^2 + 4T \times СЭ]^{0,5}}{2T}. \quad (10)$$

Если учесть, что для быстрых нейтронов $\alpha_n / \beta_n = 45$ [6], а пределу толерантности нормальных тканей соответствует значение $СЭ = 720$ [10], то выражение (10) может быть приведено к виду

$$d = \frac{-45T / \beta + [(45T)^2 + 2880T]^{0,5}}{2T}. \quad (11)$$

Для расчета доз по (4) и (11) необходимо выбрать диапазон длительности курсов нейтронной терапии. Нейтронную терапию, по сравнению с гамма-терапией, проводят на более сложных и дорогих установках. В связи с этим исследователи стремятся к тому, чтобы курсы нейтронной терапии были короче традиционно принятых курсов гамма-терапии.

При средней энергии нейтронов 6,3 МэВ, которую обеспечивает применяемый в нашем случае циклотрон, базовым курсом, полностью исчерпы-

вающим толерантность нормальной ткани, считают режим с $T = 28$ сут; $N = 12$; $d = 1,3$ Гр [12]. Поэтому в расчетах по (4) и (11) максимальная длительность курсов принята равной $T = 28$ сут.

На рис. 3 приведены рассчитанные по (4) и (11) зависимости однократной дозы от длительности курса в нейтронной терапии при $\Delta T = 1$ для режимов фракционирования, эквивалентных по своему воздействию на нормальную ткань; нижний график – расчет по модели ВДФ, верхний – расчет по ЛКМ. Видно, что во всем диапазоне T зависимости удельно совпадают.

Представляет интерес сравнение степени расхождения расчетов РОД по модели ВДФ и ЛКМ для нейтронной терапии, в которой ранее ЛКМ не применялась, и для гамма-терапии, при которой уже есть опыт использования ЛКМ. Чтобы провести такое сравнение, получим формулы для РОД в гамма-терапии на основе модели ВДФ и ЛКМ. Выражение для фактора ВДФ в гамма-терапии имеет вид

$$ВДФ = 1,2 \times N \times d^{1,538} \times X^{0,169}, \quad (12)$$

откуда для ежедневного облучения при $ВДФ = 100$

$$d = 17,7 \times T^{-0,65}. \quad (13)$$

Для РОД по ЛКМ в гамма-терапии можно получить формулу

$$d = \frac{10T + (100T^2 + 2880T)^{0,5}}{2T}. \quad (14)$$

На рис. 4 приведены зависимости РОД в гамма-терапии при ежедневном облучении, рассчитанные

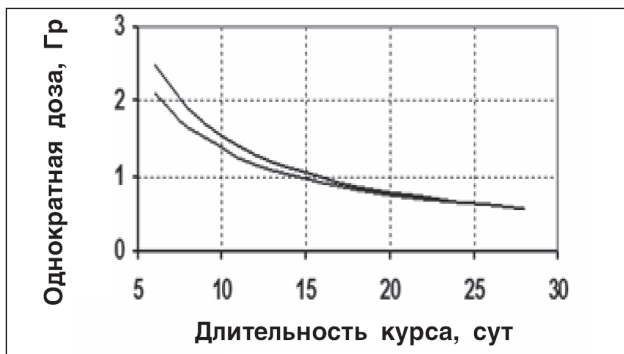


Рис. 3. Зависимости однократной дозы от длительности курса нейтронной терапии

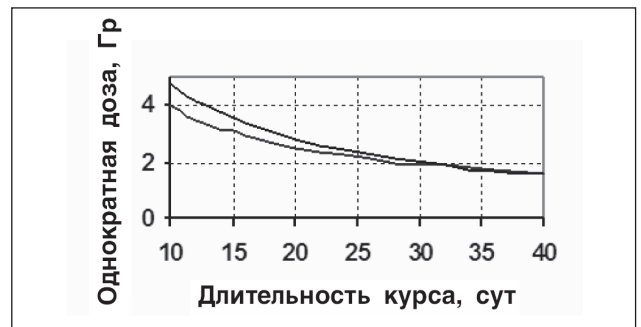


Рис. 4. Зависимости однократной дозы от длительности курса гамма-терапии

по (13) и (14). Так же, как и на рис. 3, нижняя линия – расчет по модели ВДФ, а верхняя – расчет по ЛКМ.

Сравнение графиков, изображенных на рис. 3 и рис. 4, показывает, что и в нейтронной, и в гамма-терапии расхождение между значениями РОД для модели ВДФ и ЛКМ возрастает с уменьшением длительности курса. При этом относительное различие в значениях РОД для гамма-терапии, например, при $T = 10$ сут составляет ~20 %, в то время как для нейтронной терапии ~12 %. То есть разработанная для нейтронной терапии модификация ЛКМ обеспечивает заметно меньшее расхождение результатов расчета по сравнению с моделью ВДФ, чем ЛКМ, уже применяемая в гамма-терапии. Из этого следует, что применение ЛКМ, разработанной для нейтронной терапии, способно обеспечить вполне адекватный контроль за лучевыми реакциями.

Привлечение ЛКМ для решения задач планирования нейтронной терапии позволит расширить способы и возможности выбора режимов фракционирования дозы в нейтронной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гутер Р.С., Овчинский Б.В. Элементы численного анализа и математической обработки результатов опыта. М.: Наука, 1970. 430 с.
2. Жолкивер К.И., Зевриева И.Ф., Досаханов А.Х. Количественная оценка биологического эффекта радиации в нормальных тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований. Алма-Ата, 1983. 36 с.
3. Лисин В.А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Медицинская радиология. 1988. № 9. С. 9–12.
4. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии // Медицинская физика. 2010. № 4. С. 5–12.
5. Лисин В.А. Теоретические исследования зависимости ОБЭ быстрых нейтронов от дозы для кожи и соединительной нормальной ткани человека // Радиобиология. 1986. № 5. С. 656–660.
6. Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров // Медицинская радиология. 1983. № 12. С. 30–34.
7. Нейтронная терапия злокачественных новообразований / Под ред. Л.И. Мусабаевой, В.А. Лисина. Томск: Изд-во НТЛ, 2008. 285 с.
8. Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Кицманюк З.Д., Лисин В.А. Опухоли полости носа и околоносовых пазух (Новые технологии в лечении и реабилитации). Томск, 2002. 197 с.

9. Особенности механизмов действия плотноионизирующих излучений / Под ред. А.В. Савича, В.К. Мазурика. М.: Медицина, 1985. 230 с.

10. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей: Пособие для врачей. М., 2005. 67 с.

11. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1984. 375 с.

12. Catterall M., Bewley D.K. Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto, 1979. 394 p.

13. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43 (3). P. 639–645.

14. Yaes R.J. Linear-quadratic model isoeffect relations for proliferating tumor cells for treatment with multiple fractions per day // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. Vol. 17 (4). P. 901–905.

Поступила 17.10.14

REFERENCES

1. Guter R.S., Ovchinsky B.V. Elements of numerical analysis and mathematical processing of the experimental results. M.: Nauka, 1970. 430 p. [in Russian]
2. Zholkiver K.I., Zevrieva I.F., Dosakhanov A.Kh. Quantitative assessment of the biological radiation effect in normal tissues of cancer patients. Alma-Ata, 1983. 36 p. [in Russian]
3. Lysin V.A. TDF model for cancer therapy with fast neutrons // Meditsinskaya radiologiya. 1988. № 9. P. 9–12. [in Russian]
4. Lysin V.A. Assessment of parameters of linear-quadratic model in neutron therapy // Meditsinskaya fizika. 2010. № 4. P. 5–12. [in Russian]
5. Lysin V.A. Theoretical studies of dose-dependence of fast neutron RBE for skin and normal tissue // Radiobiologiya. 1986. № 5. P. 656–660. [in Russian]
6. Lysin V.A., Musabaeva L.I. Quantitative assessment of radiation-induced reactions considering radiobiological parameters // Med. radiologiya. 1983. № 12. P. 30–34. [in Russian]
7. Neutron therapy for cancer / Eds. L.I. Musabaeva, V.A. Lysin. Tomsk, 2008. 285 p. [in Russian]
8. Novikov V.A., Musabaeva L.I., Kitsmanyuk Z.D., Lysin V.A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses (new approaches to treatment and rehabilitation). Tomsk, 2002. 197 p. [in Russian]
9. Mechanisms of densely ionizing radiation / Eds. A.V. Savich, V.K. Mazurik. M.: Meditsina, 1985. 230 p. [in Russian]
10. Pavlov A.S., Fadeeva M.A., Karyakina N.F. Linear-quadratic model in calculations of isoeffective dose and in the assessment of anti-tumor effect and radiation-induced complications: A guide for physicians. M., 2005. 67 p. [in Russian]
11. Yarmonenko S.P. Radiobiology of humans and animals. M.: Vysshaya shkola, 1984. 375 p. [in Russian]
12. Catterall M., Bewley D.K. Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto. 1979. 394 p.
13. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43 (3). P. 639–645.
14. Yaes R.J. Linear-quadratic model isoeffect relations for proliferating tumor cells for treatment with multiple fractions per day // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. Vol. 17 (4). P. 901–905.