

## ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ MLQ-МОДЕЛЕЙ

МОЛЧАНОВА Е. В.<sup>1</sup>, НИЛЬВА С. Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт экономики Карельского научного центра РАН,

<sup>2</sup>Республиканский онкологический диспансер,  
Петрозаводск

**Молчанова Е. В., Нильва С. Е.** Планирование лучевой терапии с использованием различных типов MLQ-моделей // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 2. С. 91–101. Институт экономики Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, 185030, пр. А. Невского, 50; Республиканский онкологический диспансер, Петрозаводск, 185000, Лососинское шоссе, 5.

Цель исследования. Разработка и применение различных типов модифицированных линейно-квадратичных моделей (MLQ-моделей) для расчета вероятности лучевых осложнений (ВЛО) в тканях в зависимости от условий терапии и объема облученного органа или ткани.

Материал и методы. При построении математических моделей применены LQ-модель, модель Клеппера, логистическая функция распределения (два варианта), распределение Коши и экстремального значения, позволяющие рассчитывать ВЛО. Для определения параметров моделей были использованы систематизированные клинические данные для ВЛО=5% и 50% для относительных объемов облученных тканей: 1/3, 2/3, 1.

Результаты и выводы. Разработаны пять типов MLQ-моделей, которые объединяют (синтезируют) наиболее перспективные модели лучевой терапии: LQ-модель и модифицированное распределение Вейбулла (модель Клеппера); LQ-модель и логистическая функция распределения (два варианта); LQ-модель и распределение Коши; LQ-модель и распределение экстремального значения. С помощью специальной программной системы определены параметры MLQ-моделей. Их анализ показал, что MLQ-модель позволяет удовлетворительно описывать систематизированные клинические данные. Предложенные модели могут быть использованы в радиологической клинике для планирования облучения тканей.

**Ключевые слова:** радиология, радиобиология, вероятность возникновения лучевого осложнения, математическое моделирование, MLQ-модель.

**Molchanova E. V., Nilva S. E.** Planning of radiation therapy with use various types of MLQ-models // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 2. P. 91–101. Institute of economics of the Karelian research centre of RAS, Petrozavodsk; Republican oncological clinic, Petrozavodsk.

Purpose. The work is devoted to creating and application of various types of a modified linear-quadratic mathematical models (MLQ-models) for determination of tissues complication probability (TCP) in tissues depending on conditions of therapy and volume of the irradiated organ or tissue.

Material and methods. We have used the LQ-model, model of Klepper, logistical function of distribution (two variants), distribution of Koshi and the extreme value for calculation TCP.

We have been determined parameters of models for a different tissues on the basis of the systematized clinical supervision for TCP=5- and 50% and relative volumes of the irradiated tissues: 1/3, 2/3, 1.

Results and conclusions. Five types of MLQ-models are developed, which unite (synthesis) the most perspective models of radiation therapy: LQ model and the modified of Weibull distribution (model of Klepper); LQ-model and logistical function of distribution (two variants); LQ-model and distribution of Koshi; LQ-model and distribution of extreme value. Parameters of MLQ-models are defined by means of special program system. Their analysis has shown that the MLQ-model allows to describe the systematized clinical data well. The offered models can be used in radiological clinic for planning of an irradiation of tissues.

**Key words:** radiology, radiobiology, tissues complication probability, mathematical modeling, MLQ-model.

Для корреспонденции: Молчанова Екатерина Владимировна, Институт экономики КарНЦ РАН, научный сотрудник, канд. тех. наук, тел. раб. +7 (8142) 57-15-25, моб. +7-911-401-88-26, e-mail: [molchanova@karelia.ru](mailto:molchanova@karelia.ru)

### ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одной из наиболее острых проблем современной медицины. Хорошо известно, что они плохо диагностируются и трудно поддаются лечению. Как причина смертности злокачественные новообразования в развитых странах занимают второе место, в России – третье, поэтому задача их предупреждения и лечения затра-

гивает все слои общества. На онкологическом учете в России состоит более 2 млн человек, а риск заболеть раком в течение предстоящей жизни имеет каждый 5-й россиянин. В результате происходит значительная потеря трудового и жизненного потенциала нашего общества.

Лучевая терапия – это ведущий метод лечения многих форм злокачественных новообразований с

помощью ионизирующих излучений. Ее принцип заключается в подведении к тканям энергии, которая повреждает биологические структуры, особенно ДНК, в результате чего опухолевая клетка погибает за несколько дней. Лучевая терапия может проводиться как самостоятельный метод (достаточный для устранения опухоли), так и в составе комбинированного и комплексного лечения, когда ее сочетают с хирургическим или лекарственным методом лечения.

Основная цель лучевой терапии 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. Условия облучения включают в себя разовую дозу облучения, суммарную очаговую дозу и план реализации облучения во времени. При выборе схемы лучевой терапии врач зачастую опирается исключительно на свой клинический опыт. В то же время мощный аппарат математического и компьютерного моделирования открывает новые возможности не только для обобщения имеющегося мирового опыта применения лучевой терапии, но и для выработки новых оптимальных режимов ее реализации.

Цель данного исследования заключается в разработке и применении различных типов модифицированных линейно-квадратичных моделей (MLQ-моделей) для расчета вероятности лучевых осложнений (ВЛО) или вероятности отсутствия лучевых осложнений (ВОЛО) в тканях при проведении курса лучевой терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для разработки основных радиобиологических предположений и моделей введем следующие определения и обозначения (табл. 1).

**Определение 1.** Назовем толерантной дозой уровня  $P$  ( $P$ =ВЛО, или  $Q=1-P$ =ВОЛО) такую дозу, которая при заданных условиях облучения приводит к ВЛО, равной  $P$ . Толерантную дозу уровня  $P=5\%$  будем называть просто толерантной дозой, отдавая дань сложившейся терминологии.

В работе приводятся радиологические величины (суммарная доза, разовая доза, однократная толерантная доза) к единичному объему облученной ткани.

**Определение 2.** Приведение к единичному объему означает такой пересчет радиологических величин, чтобы они соответствовали толерантному уровню  $P$  облучения единичного объема ткани.

Объем облученной ткани может рассчитываться в  $\text{см}^3$ , процентах и относительных единицах. Соответственно приведенные объемы ткани будут:  $1\text{ см}^3$ ,  $1\%$ ,  $1$ . В первом случае речь идет об  $1\text{ см}^3$  облученной ткани, во втором – о сотой части объема облученной

### Основные радиобиологические обозначения

Обозначение	Описание
$D(V)$	Суммарная толерантная доза при облучении объема $V$ ткани
$D_{st}(V)$	Стандартная суммарная толерантная доза при облучении объема $V$ ткани с разовой дозой 2 Гр
$d(V)$	Разовая доза (доза за сеанс) при облучении объема $V$ ткани
$d_2(V)$	Разовая доза 2 Гр (доза за сеанс) при облучении объема $V$ ткани
$D_R(V)$	Однократная толерантная доза при облучении объема $V$ ткани
$N$	Число сеансов облучения такое, что $D(V)=Nd(V)$ (при $N=1$ , $D(V)=d(V)=D_R(V)$ )
$P(D(V), V)$	Вероятность возникновения лучевого осложнения (ВЛО) в ткани объема $V$ при ее облучении суммарной дозой $D(V)$
$Q(D(V), V) = 1 - P(D(V), V)$	Вероятность отсутствия лучевого осложнения (ВОЛО) в ткани объема $V$ при ее облучении дозой $D(V)$
$D(1)$	Приведенная к единичному объему суммарная толерантная доза
$D_{st}(1)$	Приведенная к единичному объему стандартная суммарная толерантная доза
$d(1)$	Приведенная к единичному объему разовая доза (доза за сеанс)
$d_2(1)$	Приведенная к единичному объему разовая доза в 2 Гр (доза за сеанс)
$D_R(1)$	Приведенная к единичному объему однократная толерантная доза

ткани, в третьем – об облучении всей ткани. В первом и, возможно, во втором случаях имеется в виду условный (гипотетический) объем ткани, который сам по себе, не играя особой роли на практике, позволяет корректно переходить к реальным объемам облученной ткани (которые намного больше 1). В третьем случае доза приводится к облучению всего объема ткани.

**Определение 3.** Клиническим наблюдением (или клинической информацией) является результат стандартного (или нестандартного) лучевого воздействия на орган или ткань, который включает в себя величину суммарной дозы, метод ее фракционирования во

времени (ФД), объем облученного органа или ткани и соответствующее значение ВЛО.

**LQ-модель.** Одной из наиболее распространенных в настоящее время математических моделей, используемых для описания эквивалентных по ВЛО схем фракционирования дозы (ФД), является линейно-квадратичная модель (LQ-модель), основанная на применении LQ-функции и введенная Chadwick, Leenhouts и Kellerer, Rossi [12, 14] – (1), где  $d_i$  – доза облучения в  $i$ -м сеансе,  $\alpha$  и  $\beta$  – параметры модели.

Пусть  $d$  – разовая доза (доза за сеанс);  $N$  – число сеансов облучения;  $D=Nd$  – суммарная доза. Тогда (1) принимает следующий вид (2), где  $E$  – безразмерная величина, и, следовательно, параметр  $\alpha$  должен иметь размерность  $\Gamma p^{-1}$ , а  $\beta$  –  $\Gamma p^{-2}$ .

Заметим, что традиционная LQ-модель не позволяет в явном виде учитывать такие важные для врача-радиолога характеристики лучевого лечения, как ВЛО в тканях и объем облученного органа или тканей.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**Модифицированная LQ (MLQ)-модель для фиксированного объема облученной ткани и толерантного уровня облучения.** Будем считать, что зависимость между толерантной дозой (ТД) и объемом облученной ткани определяется следующим предположением:

*Предположение 1 (обобщенное на ВЛО в тканях).* Пусть  $D(V)$  – доза однородного облучения объема  $V$  ткани, которая приводит к ВЛО в ткани, равной  $P$  (или ВОЛО, равной  $Q=1-P$ ). Пусть  $D(1)$  – приве-

денная к единичному объему доза адекватного по ВЛО однородного облучения той же ткани, т. е. [1, 3–9] – (3).

Тогда приведенная к единичному объему доза  $D(P,1)$  может быть рассчитана по формуле (4), где  $b$  – параметр, зависящий от типа ткани.

В работах [3–9] нами было установлено, что если в классическую LQ-модель ввести однократную толерантную дозу и сделать предположение о зависимости параметров модели от объема (площади) облученной ткани, то можно получить модифицированную LQ (MLQ)-модель. Она позволяет рассчитывать толерантные дозы, а также ВЛО в тканях как функции от объема облучения, разовой и суммарной дозы.

Для толерантного уровня облучения ткани получаем уравнения (5) и (6).

Трудности, связанные с определением параметров  $\alpha$  и  $\beta$  из уравнения (6) (получается система однородных уравнений), привели к тому, что использоваться стал параметр  $\gamma=\alpha/\beta$ . Тогда MLQ-модель принимает следующий вид – (7).

Однократная толерантная доза  $D_R$  постоянна для фиксированного объема облученной ткани, поэтому величина суммарной толерантной дозы в  $f(d)$  раз больше однократной толерантной дозы. Назовем модель (7) MLQ-моделью. Параметры модели (7) ( $D_R, \gamma$ ) можно определить, если известны по крайней мере два эквивалентных (по толерантности) режима облучения. Если их больше, значения параметров могут быть определены в результате решения соответствующей экстремальной задачи.

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

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

$$P(D(V), V) = P(D(1), 1) \cdot \quad (3)$$

$$D(P, 1) = D(P, V) \times V^b \quad (4)$$

$$E = \alpha D_R + \beta D_R^2 = \alpha D + \beta Dd = D(\alpha + \beta d) \quad (5)$$

$$D = \frac{\alpha D_R + \beta D_R^2}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha + \beta D_R}{\alpha + \beta d} \quad (6)$$

$$D = D_R \frac{\gamma + D_R}{\gamma + d} = D_R f(d) \quad (7)$$

**MLQ-модель для произвольного объема облученной ткани и ВЛО (ВОЛО) в ткани.** Зависимость параметров MLQ-модели от объема облученной ткани определяется следующим предположением.

*Предположение 2.* В MLQ-модели от  $Q$  (или от  $P=1-Q$ ) зависит только однократная толерантная доза  $D_R(Q)$ . Параметры  $\alpha$  и  $\beta$  от  $Q$  не зависят.

Таким образом, если предположение 2 справедливо, тогда для того, чтобы использовать MLQ-модель для произвольного значения  $Q$ , необходимо знать зависимость однократной дозы от  $Q$ . Величины  $E(Q)$  и  $D_R(Q)$  связаны соотношением (8).

*Предположение 3.* В MLQ-модели зависимость параметров  $D_R$ ,  $\alpha$  и  $\beta$  от объема облученной ткани  $V$  имеет следующий вид – (9) и (10), где  $b$  – параметр, зависящий только от вида органа или ткани.

Тогда, приведенная к единичному объему MLQ-модель принимает следующий вид – (11).

В настоящее время недостаточность экспериментальных и клинических данных не позволяет сделать однозначного выбора функции распределения для описания ВЛО (ВОЛО) в органах и тканях. Вопрос о том, какое распределение использовать в каждом конкретном случае, должен решаться в зависимости от постановки задачи и удобства ее использования. В MLQ-модели от ВЛО (ВОЛО) зависит только однократная толерантная доза. Как показывают численные эксперименты, зависимость ВЛО (ВОЛО) от однократной толерантной дозы может быть с достаточной степенью точности описана с помощью модифицированного распределения Вейбулла (модели Клеппера), логистической функции, распределения Коши, распределения экстремального значения. Их

применение будет рассмотрено в следующих разделах данного исследования.

Использование функции нормального распределения (модели Lyman) и гамма-распределения представляет определенные трудности, так как требует применения специальных таблиц и усложняет идентификацию параметров модели. Синтез MLQ-модели и модели Lyman достаточно подробно представлен в работе [1]. Применение экспоненциального распределения не позволяет с достаточной степенью точности настроить полную MLQ-модель на клиническую информацию.

**Модифицированная линейно-квадратичная модель для расчета ВЛО (MLQ + модель Клеппера).** Зависимость ВЛО от однократной толерантной дозы может быть описана с помощью модифицированной функции Вейбулла (модели Клеппера) [1, 2] – (12), а ВОЛО в ткани – (13). где  $A_1$  и  $A_2$  – параметры модели (12) и (13);  $D_R(1)$  – приведенная к единичному объему однократная толерантная доза. Из (13) можно получить явную функциональную зависимость однократной толерантной дозы, приведенной к единичному объему от ВОЛО= $Q$  – (14).

Заметим, что если бы ВЛО описывалась с помощью функции нормального распределения, соотношение (14) получить бы не удалось. Подставляя (14) в (11), получаем (15) [3–9].

В MLQ-модель (15) входят четыре радиологических параметра ( $Q, D, d, V$ ). Каждый из них может быть выражен через три других. Формула (15) связывает суммарную толерантную дозу  $D$  уровня  $Q$  со значениями ( $Q, d, V$ ).

$$E(Q) = \alpha D_R(Q) + \beta D_R^2(Q) \quad (8)$$

$$D_R(Q, V) = D_R(Q, 1) \times V^{-b} \quad (9)$$

$$\alpha(V) = \alpha(1) \times V^b, \quad \beta(V) = \beta(1) \times V^{2b}, \quad \gamma(V) = \gamma(1) \times V^{-b} \quad (10)$$

$$D(Q, d, V) = \frac{\alpha(V)D_R(Q, V) + \beta(V)D_R^2(Q, V)}{\alpha(V) + \beta(V)d(V)} = \frac{\gamma(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b} \quad (11)$$

$$P(D_R, V) = 1 - \exp \left[ - \left( \frac{D_R V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = 1 - \exp \left[ - \left( \frac{D_R(1)}{A_1} \right)^{A_2} \right] \quad (12)$$

$$Q(D_R, V) = \exp \left[ - \left( \frac{D_R(1)}{A_1} \right)^{A_2} \right] \quad (13)$$

**Модифицированная линейно-квадратичная модель для расчета ВЛО (MLQ + логистическая функция).** Рассмотрим синтез MLQ-модели и логистической функции распределения.

*Вариант 1.* Однократная толерантная доза  $D_R(Q, 1)$  уровня ВОЛО=Q для единичного объема облученной ткани может быть представлена следующим образом (16).

Тогда MLQ-модель (11) может быть записана в виде (17).

*Вариант 2.* Однократная толерантная доза  $D_R(Q, 1)$  уровня ВОЛО=Q для единичного объема облученной также ткани может быть представлена следующим образом – (18).

Тогда MLQ-модель (11) может быть записана в виде (19).

**Модифицированная линейно-квадратичная модель для расчета ВЛО (MLQ + распределение Коши).** Рассмотрим синтез MLO-модели и распределе-

ления Коши. Однократная толерантная доза  $D_R(Q, 1)$  уровня ВОЛО=Q для единичного объема облученной ткани может быть представлена следующим образом – (20).

Тогда MLQ-модель (20) может быть записана в виде (21).

**Модифицированная линейно-квадратичная модель для расчета ВЛО (MLQ + распределение экстремального значения).** Рассмотрим синтез MLQ-модели и распределения экстремального значения. Однократная толерантная доза  $D_R(Q, 1)$  уровня ВОЛО=Q для единичного объема облученной ткани может быть представлена следующим образом – (22).

Тогда MLQ-модель (11) может быть записана в виде (23).

**Идентификация параметров MLQ-модели (параметр Q фиксирован).** Для простоты будем считать, что значение Q фиксировано, тогда для определения параметров MLO-модели можно восполь-

$$D_R(Q, 1) = A_1 |Ln(Q)|^{1/A_2} \tag{14}$$

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 \gamma(1) |Ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |Ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(V)V^b} V^{-b} \tag{15}$$

$$D_R(Q, 1) = \frac{D_{R50}(1)}{\left[\frac{Q}{1-Q}\right]^{1/k}} \tag{16}$$

$$D(Q, d, V) = \frac{\gamma(1) \frac{D_{R50}(1)}{\left[\frac{Q}{1-Q}\right]^{1/k}} + \frac{D_{R50}^2(1)}{\left[\frac{Q}{1-Q}\right]^{2/k}}}{\gamma(1) + d(V)V^b} V^{-b} \tag{17}$$

$$D_R(Q, 1) = \frac{A_1}{A_2} - \frac{1}{A_2} \ln \left[ \frac{Q}{1-Q} \right] \tag{18}$$

$$D(Q, d, V) = \frac{\gamma(1) \left( \frac{A_1}{A_2} - \frac{1}{A_2} \ln \left[ \frac{Q}{1-Q} \right] \right) + \left( \frac{A_1}{A_2} - \frac{1}{A_2} \ln \left[ \frac{Q}{1-Q} \right] \right)^2}{\gamma(1) + d(V)V^b} V^{-b} \tag{19}$$

$$D_R = A_2 \operatorname{tg} \left[ \pi \left( \frac{1}{2} - Q \right) \right] + A_1 \tag{20}$$

$$D(Q, d, V) = \frac{\gamma(1) \left( A_2 \operatorname{tg} \left[ \pi \left( \frac{1}{2} - Q \right) \right] + A_1 \right) + \left( A_2 \operatorname{tg} \left[ \pi \left( \frac{1}{2} - Q \right) \right] + A_1 \right)^2}{\gamma(1) + d(V)V^b} V^{-b} \tag{21}$$

зываются уравнением (11). Пусть объем клинической информации есть последовательность значений:  $(D_p, d_p, V_p), i=1, \dots, m$ . Тогда параметры MLQ-модели  $(D_R(Q, 1), \gamma(1), b)$  можно определить из системы нелинейных уравнений – (24).

Введем обозначение – (25).

Тогда наилучшие значения параметров задачи (25) получаются в результате решения следующей экстремальной задачи (26) при условиях (27).

Задача (26)–(27) может быть решена различными методами, в зависимости от вида целевой функции. К их числу можно отнести метод наименьших квадратов, различные методы нелинейной оптимизации (методы Коши, Ньютона, прямого поиска и т. д.).

**Идентификация параметров MLQ-модели с произвольным значением параметра Q.** Пусть

исходная клиническая информация соответствует различным значениям ВОЛО, т. е. представляет собой набор значений  $(Q_i, D_p, d_p, V_p), i=1, \dots, m$ . Тогда для определения параметров полной MLQ-модели необходимо минимизировать один из следующих функционалов:

- для выражения (15) (MLQ-модель + модель Клеппера) – (28);
- для выражения (17) (MLQ-модель + логистическая функция, вариант 1) – (29);
- для выражения (19) (MLQ-модель + логистическая функция, вариант 2) – (30);
- для выражения (21) (MLQ-модель + распределение Коши) – (31);
- для выражения (23) (MLQ-модель + распределение экстремального значения) – (32).

$$D_R(Q, 1) = A_2 \ln |\ln(Q)| + A_1 \tag{22}$$

$$D(Q, d, V) = \frac{\gamma(1)(A_2 \ln |\ln(Q)| + A_1) + (A_2 \ln |\ln(Q)| + A_1)^2}{\gamma(1) + d(V)V^b} V^{-b} \tag{23}$$

$$D_i(Q, d_i, V_i) = D_R(Q, 1) \frac{\gamma(1) + D_R(Q, 1)}{\gamma(1) + d_i(V_i)V_i^b} V_i^{-b}, i = 1, \dots, m \tag{24}$$

$$F(D_R(Q, 1), \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ D_R(Q, 1) \frac{\gamma(1) + D_R(Q, 1)}{\gamma(1) + d_i(V_i)V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q, d_i, V_i) \right]^2 \tag{25}$$

$$\min_{D_R(Q, 1), \gamma(1), b} F(D_R(Q, 1), \gamma(1), b) \tag{26}$$

$$D_R(Q, 1) > 0, \gamma(1) > 0, b \geq 0 \tag{27}$$

$$F(A_1, A_2, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q_i)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_i)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d_i(V_i)V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q_i, d_i, V_i) \right]^2 \tag{28}$$

$$F(D_{R50}, k, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ \frac{\gamma(1) \left[ \frac{D_{R50}}{1-Q} \right]^{1/k} + \frac{D_{R50}^2}{\left[ \frac{Q}{1-Q} \right]^{2/k}}}{\gamma(1) + d_i(V_i)V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q_i, d_i, V_i) \right]^2 \tag{29}$$

$$F(A_1, A_2, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ \frac{\gamma(1) \left( \frac{A_1}{A_2} - \frac{1}{A_2} \ln \left[ \frac{Q}{1-Q} \right] \right) + \left( \frac{A_1}{A_2} - \frac{1}{A_2} \ln \left[ \frac{Q}{1-Q} \right] \right)^2}{\gamma(1) + d_i(V_i)V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q_i, d_i, V_i) \right]^2 \tag{30}$$

$$F(A_1, A_2, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ \frac{\left( \gamma(1) \left( A_2 \operatorname{tg} \left[ \pi \left( \frac{1}{2} - Q \right) \right] + A_1 \right) + \left( A_2 \operatorname{tg} \left[ \pi \left( \frac{1}{2} - Q \right) \right] + A_1 \right)^2}{\gamma(1) + d_i (V_i) V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q, d_i, V_i) \right]^2 \quad (31)$$

$$F(A_1, A_2, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ \frac{\left( \gamma(1) (A_2 \ln |\ln(Q)| + A_1) + (A_2 \ln |\ln(Q)| + A_1)^2 \right)}{\gamma(1) + d_i (V_i) V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q, d_i, V_i) \right]^2 \quad (32)$$

$$\min_{A_1, A_2, \gamma(1), b} F(A_1, A_2, \gamma(1), b) \quad (33)$$

$$A_1 > 0, A_2 > 0, \gamma(1) > 0, b \geq 0 \quad (34)$$

$$\min_{D_{R50}, k, \gamma(1), b} F(D_{R50}, k, \gamma(1), b) \quad (35)$$

$$D_{R50} > 0, k > 0, \gamma(1) > 0, b \geq 0 \quad (36)$$

Тогда для соотношений (28), (30), (31) и (32) справедливо выражение (33) с ограничениями (34), для соотношения (29) – выражение (35) с ограничениями (36).

Для того чтобы использовать MLQ-модели для изучения зависимости толерантных доз уровня  $P$  (или  $Q$ ) от объема облученных тканей и условий облучения, была осуществлена ее настройка на систематизированные клинические наблюдения, которые приводятся в работах В. Етами и др. [11, 13]. Для определения параметров моделей был разработан специальный программный комплекс, реализованный на языке программирования C++. Систематизированная клиническая информация для тканей задавалась в виде  $(D_i, d_i, V_i, Q_i)$ ,  $i = 1, \dots, m$ . Исходная клиническая информация и определенные параметры MLQ-моделей для мочевого пузыря, мозга, пищевода, сердца, почек, печени, легких, кожи, тонкого кишечника и желудка приводятся в табл. 2–7.

Анализ таблиц 2–7 свидетельствует о том, что:

1. Различные варианты MLQ-модели могут быть успешно использованы для планирования облучения тканей с учетом условий и объема облучения.
2. Максимальные расхождения между клиническими и теоретическими данными соответствуют  $V=2/3$  и составляют 10,6% для ВОЛО 95% (облучение легких).
3. Приведенная однократная толерантная доза  $D_R(Q, I)$  зависит от ВОЛО ( $Q$ ).

Разработанные и настроенные на клиническую информацию математические модели (MLQ-модели) лучевой терапии позволяют определять такие

важные для врача-радиолога характеристики, как вероятность лучевых осложнений, разовая доза, суммарная доза, объем облученной ткани, курс лечения. Они дают возможность планировать режим лучевой терапии на качественно новом уровне, учитывая весь спектр характеристик, которые важны для специалиста и необходимы для качественного лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны пять типов MLQ-моделей, которые объединяют (синтезируют) наиболее перспективные модели ЛТ: LQ-модель и модифицированное распределение Вейбулла (модель Клеппера); LQ-модель и логистическая функция распределения (два варианта); LQ-модель и распределение Коши; LQ-модель и распределение экстремального значения.
2. Параметры MLQ-модели были определены на основе систематизированных клинических данных В. Етами и др. Показано удовлетворительное согласие между систематизированными клиническими и теоретическими (модельными) данными.
3. Исследована возможность использования MLQ-модели для расчета ВЛО в тканях в зависимости от объема и условий ее облучения.
4. Приведенная информация позволит врачу-радиологу оценивать лучевые нагрузки на различные ткани для рассматриваемого плана облучения и осуществлять выбор эффективных условий облучения на множестве альтернативных планов терапии.

Клинические и теоретические значения суммарной толерантной дозы, рассчитанные с использованием различных вариантов полной MLQ-модели для планирования лучевой терапии

№	Органы и ткани	ВОЛО (Q, %)	Объем (V, отн.ед.)	Доза клиническая (Гр)	Доза теоретическая (Гр)	Отклонение (%)	Типы лучевых осложнений
1	Мочевой пузырь	95%	2/3	80	77,2	-3,5	симптомы контрактуры, уменьшения объема
		95%	1	65	68,2	4,9	
		50%	2/3	85	87,5	2,9	
		50%	1	80	77,2	-3,5	
2	Мозг	95%	1/3	60	58,9	-1,8	некроз или инфаркт
		95%	2/3	50	50,4	0,8	
		95%	1	45	45,9	2,1	
		50%	1/3	75	75,8	1,1	
		50%	2/3	65	64,8	-0,2	
		50%	1	60	59,1	-1,4	
3	Пищевод	95%	1/3	60	59,7	-0,3	стриктура, перфорация
		95%	2/3	58	57,3	-1,2	
		95%	1	55	55,9	1,6	
		50%	1/3	72	72,5	0,7	
		50%	2/3	70	69,5	-0,6	
		50%	1	68	67,8	-0,2	
4	Сердце	95%	1/3	60	58,7	-2,1	перикардиты
		95%	2/3	45	46,4	3,1	
		95%	1	40	40,3	0,7	
		50%	1/3	70	70,5	0,7	
		50%	2/3	55	55,7	1,3	
		50%	1	50	48,4	-3,2	
5	Почки	95%	1/3	50	50,1	0,2	клинические нефриты
		95%	2/3	30	30,3	1,1	
		95%	1	23	22,2	-3,2	
		50%	2/3	40	39,3	-1,6	
		50%	1	28	28,9	3,2	
6	Печень	95%	1/3	50	47,4	-5,1	печеночная недостаточность
		95%	2/3	35	36,8	5,3	
		95%	1	30	31,7	5,6	
		50%	1/3	55	56,9	3,4	
		50%	2/3	45	44,2	-1,7	
		50%	1	40	38,0	-4,9	
7	Легкие	95%	1/3	45	46,1	2,5	пневмониты
		95%	2/3	30	26,8	-10,6	
		95%	1	17,5	19,1	9,5	
		50%	1/3	65	65,2	0,3	
		50%	2/3	40	37,8	-5,4	
		50%	1	24,5	27,1	10,4	
8	Кожа	95%	1/3	70	69,9	-0,1	некроз, изъязвление
		95%	2/3	60	60,1	0,1	
		95%	1	55	54,9	-0,1	
		50%	1	70	70,1	0,0	
9	Тонкий кишечник	95%	1/3	50	48,2	-3,5	обструкция, перфорация
		95%	1	40	42,0	5,0	
		50%	1/3	60	61,3	2,3	
		50%	1	55	53,4	-2,8	
10	Желудок	95%	1/3	60	58,5	-2,4	изъязвление, перфорация
		95%	2/3	55	54,5	-0,9	
		95%	1	50	52,2	4,4	
		50%	1/3	70	71,5	2,1	
		50%	2/3	67	66,5	-0,7	
		50%	1	65	63,8	-1,9	



Возможные значения параметров полной MLQ-модели для планирования лучевой терапии  
(MLQ-модель + модель Клеппера)

№	Органы и ткани	$A_1$	$A_2$	$\gamma(I)$	$b$	$F$	Типы лучевых осложнений
1	Мочевой пузырь	20,037	38,048	4,173	0,234	31,613	симптомы контрактуры, уменьшения объема
2	Мозг	15,599	19,013	2,643	0,160	3,683	некроз или инфаркт
3	Пищевод	16,335	25,095	2,283	0,042	1,871	стриктура, перфорация
4	Сердце	15,428	25,275	4,048	0,263	7,056	перикардиты
5	Почки	11,082	17,527	3,327	0,565	1,874	клинические нефриты
6	Печень	13,967	24,796	4,671	0,289	21,072	печеночная недостаточность
7	Легкие	10,477	13,265	2,951	0,602	25,472	пневмониты
8	Кожа	15,319	20,4	1,572	0,143	0,017	некроз, изъязвление
9	Тонкий кишечник	12,281	20,829	0,937	0,076	11,434	обструкция, перфорация
10	Желудок	17,970	23,478	4,023	0,079	11,278	изъязвление, перфорация

Таблица 4

Возможные значения параметров полной MLQ-модели для планирования лучевой терапии  
(MLQ-модель + логистическая функция распределения, вариант 1)

№	Органы и ткани	$D_{R50}$	$k$	$\gamma(I)$	$b$	$F$	Типы лучевых осложнений
1	Мочевой пузырь	29,708	38,985	15,329	0,277	31,613	симптомы контрактуры, уменьшения объема
2	Мозг	16,249	21,217	3,399	0,167	3,683	некроз или инфаркт
3	Пищевод	24,255	25,686	10,375	0,052	1,873	стриктура, перфорация
4	Сердце	16,079	28,148	5,003	0,273	7,044	перикардиты
5	Почки	10,842	19,827	3,312	0,564	1,873	клинические нефриты
6	Печень	16,098	26,594	8,346	0,314	21,047	печеночная недостаточность
7	Легкие	10,191	15,001	2,950	0,602	25,472	пневмониты
8	Кожа	19,665	21,726	4,902	0,173	0,018	некроз, изъязвление
9	Тонкий кишечник	15,570	22,072	3,582	0,094	11,434	обструкция, перфорация
10	Желудок	17,737	26,534	4,062	0,079	11,278	изъязвление, перфорация

Таблица 5

Возможные значения параметров полной MLQ-модели для планирования лучевой терапии  
(MLQ-модель + логистическая функция распределения, вариант 2)

№	Органы и ткани	$A_1$	$A_2$	$\gamma(I)$	$b$	$F$	Типы лучевых осложнений
1	Мочевой пузырь	41,398	1,581	10,398	0,266	31,624	симптомы контрактуры, уменьшения объема
2	Мозг	22,063	1,196	5,460	0,181	3,683	некроз или инфаркт
3	Пищевод	28,032	1,298	7,153	0,05	1,872	стриктура, перфорация
4	Сердце	28,58	1,569	7,78	0,290	6,994	перикардиты
5	Почки	20,356	1,658	5,586	0,613	1,903	клинические нефриты
6	Печень	28,182	1,771	8,008	0,312	21,049	печеночная недостаточность
7	Легкие	16,511	1,618	2,969	0,603	25,472	пневмониты
8	Кожа	22,974	1,125	5,587	0,177	0,019	некроз, изъязвление
9	Тонкий кишечник	22,762	1,273	5,992	0,102	11,434	обструкция, перфорация
10	Желудок	27,355	1,389	5,902	0,084	11,279	изъязвление, перфорация

Возможные значения параметров полной MLQ-модели для планирования лучевой терапии (MLQ-модель + распределение Коши)

№	Органы и ткани	$A_1$	$A_2$	$\gamma(I)$	$b$	$F$	Типы лучевых осложнений
1	Мочевой пузырь	15,161	0,151	1,216	0,191	31,613	симптомы контрактуры, уменьшения объема
2	Мозг	11,481	0,219	0,284	0,121	3,670	некроз или инфаркт
3	Пищевод	12,068	0,178	0,177	0,032	1,878	стриктура, перфорация
4	Сердце	10,906	0,156	0,588	0,195	6,836	перикардиты
5	Почки	10,136	0,217	2,397	0,533	1,877	клинические нефриты
6	Печень	10,640	0,156	1,355	0,234	21,043	печеночная недостаточность
7	Легкие	10,192	0,289	2,951	0,602	25,472	пневмониты
8	Кожа	15,672	0,301	1,944	0,148	0,017	некроз, изъязвление
9	Тонкий кишечник	12,271	0,230	1,062	0,077	11,434	обструкция, перфорация
10	Желудок	11,791	0,180	0,220	0,055	11,296	изъязвление, перфорация

Таблица 7

Возможные значения параметров полной MLQ-модели для планирования лучевой терапии (MLQ-модель + распределение экстремального значения)

№	Органы и ткани	$A_1$	$A_2$	$\gamma(I)$	$b$	$F$	Типы лучевых осложнений
1	Мочевой пузырь	13,733	0,322	0,487	0,171	31,613	симптомы контрактуры, уменьшения объема
2	Мозг	13,941	0,656	1,528	0,146	3,680	некроз или инфаркт
3	Пищевод	16,441	0,615	2,462	0,042	1,871	стриктура, перфорация
4	Сердце	13,709	0,493	2,471	0,242	7,044	перикардиты
5	Почки	10,374	0,528	2,451	0,535	1,876	клинические нефриты
6	Печень	10,726	0,375	1,313	0,233	21,041	печеночная недостаточность
7	Легкие	10,441	0,697	2,942	0,602	25,472	пневмониты
8	Кожа	14,262	0,636	1,015	0,134	0,015	некроз, изъязвление
9	Тонкий кишечник	12,082	0,535	0,829	0,074	11,434	обструкция, перфорация
10	Желудок	16,930	0,664	3,204	0,076	11,278	изъязвление, перфорация

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ 08-01-98803-р\_север\_а).

### Литература

1. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1993.
2. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма // Мед. физика. 2002. Т. 13. № 1. С. 23–39.
3. Клеппер Л.Я., Молчанова Е.В. Математическое моделирование вероятности возникновения лучевых осложнений при терапевтическом облучении печени // Мед. радиол. и радиац. безоп. 2007. № 2. Т. 52. С. 37–42.
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 // Мед. академ. журн. 2005. Т. 5. Приложение 7. № 3 Симпозиум «Медицинские информационные системы». Петрозаводск – Санкт-Петербург. С. 138–140.
5. Клеппер Л.Я., Молчанова Е.В. Новые методы планирования лучевой терапии злокачественных опухолей на основе MLQ-модели // Материалы четвертой Международной дистанционной научно-практической конференции «Новые технологии в медицине». Bulletin of the International Scientific Surgical Association. 2007. Vol. 2. № 1. С. 49–50.
6. Клеппер Л.Я., Молчанова Е.В., Сотников В.М. Математическое моделирование вероятности возник-

- новения лучевых осложнений в легких при их однородном и неоднородном облучении // Мед. физика. 2007. № 3 (35). С. 25–37.
7. Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Молчанова Е.В. Расчет вероятности возникновения лучевых осложнений в тканях с помощью модифицированной линейно-квадратичной модели // Мед. физика. 2005. Т. 26. № 2. С. 40–47.
  8. Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Молчанова Е.В. Модифицированная линейно-квадратичная модель для расчета эквивалентных схем фракционирования дозы с учетом объема облученной ткани // Мед. радиол и радиац. безоп. 2005. Т. 50. № 6. С. 55–60.
  9. Молчанова Е.В., Нильва С.Е. Математические методы и модели в лучевой терапии опухолей. Петрозаводск: КарНЦ РАН, 2008. 168 с.
  10. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиология. М.: Медицина, 1992. 317 с.
  11. 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. Vol. 21. № 1. P. 123–125.
  12. Chadwick K.H., Leenhouts H.P. A molecular theory of cell survival // Phis. Med. Biol. 1973. Vol. 18. № 1. P. 78–87.
  13. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. Vol. 21. № 1. P. 109–122.
  14. Kellerer A.M., Rossi H.H. RBE and primary mechanism of radiation action // Radiat. Res. 1971. Vol. 47. № 1. P. 14–34.

*Представлена академиком РАМН А. А. Скоромцом*