

РАЗРАБОТКА ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

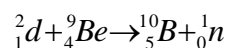
Бексолтанова С. С.

Научный руководитель: В. А. Лисин, д. т. н., профессор
Томский политехнический университет, 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30
E-mail: salta_0291@mail.ru

Планирование режимов облучения является важнейшим этапом в процессе проведения лучевой терапии злокачественных новообразований. В последние десятилетия основным руководством для планирования служила модель время – доза – фракционирование (ВДФ). Однако параллельно с ней развивается линейно-квадратичная модель (ЛКМ) [1], которую все шире применяют в терапии редко-ионизирующим излучением. Поэтому понятен интерес к ее использованию и в нейтронной терапии (НТ), где до сих пор ЛКМ для планирования режимов облучения не применялась.

Одна из проблем, препятствующих применению ЛКМ для планирования НТ, состоит в том, что к настоящему времени не известны ее параметры для конкретных источников нейтронного излучения.

Поэтому **цель** данного исследования состояла в определении параметров ЛКМ для терапевтического пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120 Томского политехнического университета. Названный ускоритель в НИИ онкологии СО РАМН г. Томска уже в течение многих лет используют для проведения нейтронной терапии онкологическим больным региона Сибири и Дальнего Востока. Терапевтический пучок быстрых нейтронов со средней энергией 6,3 МэВ получен путем бомбардировки дейтронами, ускоренными до 15 МэВ, бериллиевой мишени в реакции [2]:



До настоящего времени в основу планирования режимов облучения нейтронами была положена модель ВДФ, разработанная специально для нейтронной терапии [3].

Алгоритм планирования режимов лучевой терапии по ЛКМ с применением редкоионизирующего излучения подробно изложены в работе [1]. ЛКМ для редкоионизирующего излучения определена формулой:

$$S_\gamma = S_0 \exp[-(\alpha_\gamma d + \beta_\gamma d^2)], \quad (1)$$

где α_γ и β_γ - параметры модели, причем параметр α_γ определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в Гр^{-1} , а параметр β_γ определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность Гр^{-2} . S_0 и S_γ в (1) – соответственно начальное число клеток и число клеток, выживших после облучения.

Видно, что выживаемость клеток по ЛКМ определяется произведением двух экспонент.

Функция $\exp(-\alpha_\gamma d)$ описывает гибель клеток, обусловленную одномоментными двойными разрывами ДНК, а часть уравнения $\exp(-\beta_\gamma d^2)$ ответственна за описание гибели клеток при накоплении одиночных разрывов ДНК.

Из [1] следует, что достаточным условием для применения ЛКМ является информация о величине $\alpha_\gamma/\beta_\gamma$, для которой там же для нормальных тканей по критерию ранних лучевых реакций рекомендовано усредненное значение $\alpha_\gamma/\beta_\gamma = 10 \text{ Гр}$. Значения в отдельности параметров α_γ и β_γ в [1] не приводятся. Для того, чтобы в дальнейшем иметь возможность более подробно проанализировать методические основы планирования нейтронной терапии на основе ЛКМ, поставлена задача найти в отдельности параметры α и β для редкоионизирующего излучения, и для нейтронов.

Для определения в отдельности параметров α_γ и β_γ для редкоионизирующего излучения наряду с ЛКМ применена многомишенная модель (ММ) клеточной выживаемости. Многомишенной модели соответствует выражение:

$$S_\gamma = S_0 [1 - (1 - e^{-d/D_{0\gamma}})^{n_\gamma}], \quad (2)$$

где $D_{0\gamma}$ и n_γ – радиобиологические параметры, характеризующие степень радиочувствительности клеток в ММ.

Модель (2) широко используют в радиобиологии для оценок выживаемости клеточных структур при однократном и фракционированном облучении, а закономерности, получаемые на основе этой модели дают удовлетворительное согласие с клиническими результатами [4]. 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 близкими в области доз, характерных для лучевой терапии. На этом основании для области однократных терапевтических доз $2 \text{ Гр} \leq d \leq 10 \text{ Гр}$ можно записать равенство:

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

Для нахождения параметров α_γ и β_γ , обеспечивающих наиболее точное выполнение равенства (3) в заданном интервале доз, применен способ наименьших квадратов [5]. Причем рассмотрена задача планирования режимов облучения по критерию ранних лучевых реакций, то есть при $\alpha_\gamma/\beta_\gamma = 10$ Гр. В расчетах, согласно [6], принято: $D_{0\gamma} = 1.66$ Гр и $n_\gamma = 3$. В результате найдены наиболее вероятные значения параметров, а именно: $\alpha_\gamma = 0,25$ Гр⁻¹ и $\beta_\gamma = 0,025$ Гр⁻². Результат расчетов отражен на Рис. 1, из которого следует, что функции (1) и (2) хорошо совпадают между собой в области доз до 10 Гр, рекомендованных для лучевой терапии редкоизионизирующим излучением.

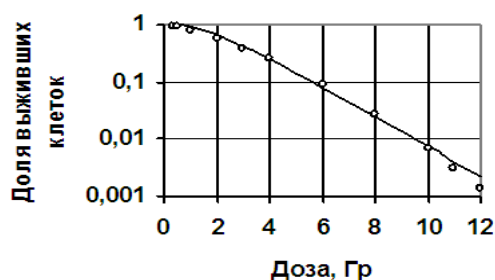


Рис.1. Сравнение функций (1) и (2) при $\alpha_\gamma = 0,25$ Гр⁻¹ и $\beta_\gamma = 0,025$ Гр⁻²: линия – ММ; точки – ЛКМ.

Поскольку при найденных параметрах результаты расчета по ЛКМ и ММ хорошо согласуются, можно использовать их для определения соответствующих параметров в нейтронной терапии - α_n и β_n . При решении данной задачи дополнительно использована следующая совокупность информации: зависимость относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов от дозы [6], формула для ВДФ в нейтронной терапии [3], а также аналог фактора ВДФ в ЛКМ, которым является понятие «суммарный биологический эффект», определяемое соотношением [1]:

$$СЭ = D(\alpha/\beta + d)$$

Здесь D и d – суммарная и однократная очаговые дозы соответственно. В результате анализа указанной информации и соответствующих расчетов получены следующие значения параметров ЛКМ для нейтронной терапии: $\alpha_n = 1,03$ Гр⁻¹; $\beta_n = 0,023$ 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 между собой. Отсюда 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 [7] параметры α_n и β_n численно по отдельности 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.

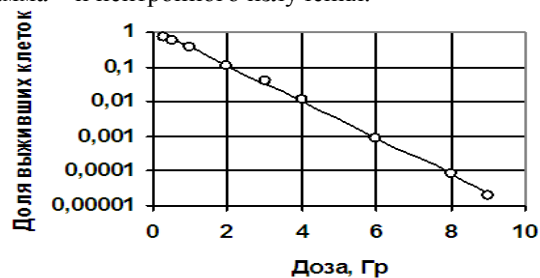


Рис. 2. Выживаемость клеток кожи по ММ и ЛКМ для нейтронов.

Привлечение ЛКМ для решения задач планирования нейтронной терапии позволит расширить способы и возможности выбора режимов фракционирования дозы как в самостоятельном варианте нейтронной терапии, так и при ее сочетании с гамма-терапией.

Список литературы.

1. Линейно – квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей/ А. С. Павлов, М. А. Фадеева, Н. Ф. Карякина и др.// Москва, 2005, 67 с.
2. Дистанционная нейтронная терапия/ Б. Н. Зырянов, Л. И. Мусабаева, В. А. Лисин и др.// Томск, 1991, изд. ТГУ, 300 с.
3. Лисин В. А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами. // Медицинская радиология.- 1988.- № 9.- С. 9 – 12.
4. Нейтронная терапия злокачественных новообразований/ Под редакцией Л. И. Мусабаевой, В. А. Лисина// Томск, 2008.- изд. НТЛ.- 285 С.
5. Гутер Р. С., Овчинский Б. В. Элементы численного анализа и математической обработки результатов опыта// М., Изд. «Наука».- 1970.- 430 С.
6. Лисин В. А. Теоретические исследования зависимости ОБЭ быстрых нейтронов от дозы для кожи и соединительной нормальной ткани человека// Радиобиология.- 1986.- № 5.- С. 656 – 660.
7. Roger G., Bleddyn J. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 1999.- Vol. 43.- N. 3.- P. 639-645.