

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Молчанова Е. В.

*Целью исследования является построение математических моделей и оптимальных режимов фракционирования дозы для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей. В работе были использованы линейно-квадратичная модель (LQ-модель) и модель Клеппера для расчета вероятности лучевых осложнений (ВЛО) в тканях. Апробация моделей была осуществлена на основе систематизированных клинических данных при облучении желудка для ВЛО=5% и 50% и относительных объемов облученного органа 1/3, 2/3, 1. Модель может быть использована в радиологической клинике для определения толерантных доз, а также ВЛО в тканях, как функции от объема облучения, разовой и суммарной дозы. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ 08-01-98803-р\_север\_а)*

**Введение.** Поиск эффективных методов лечения онкологических заболеваний 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. В основе механизма лечебного действия ионизирующего излучения на опухолевые клетки лежит образование свободных активных радикалов, перекисей, вторичных радиотоксинов, повреждающих клеточные мембраны, молекулы ДНК и РНК, митохондрии, в результате чего опухолевая клетка погибает за несколько дней.

Основная цель 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. Условия облучения включают в себя разовую дозу облучения, суммарную очаговую дозу и схему реализации облучения во времени.

Определение оптимальных условий облучения представляет сложную задачу. Сложность проблемы заключается в том, что она носит междисциплинарный характер и для ее разрешения необходимы усилия специалистов из разных областей знаний. Особая роль в решении этой проблемы отводится математике, т.к. множество альтернативных планов облучения может оказаться столь большим, что поиск эффективного (оптимального) плана облучения традиционными методами оказывается невозможным. Для его выбора необходимо использовать специальные методы математического моделирования и методы оптимизации.

**Модель.** В настоящее время одной из наиболее распространенных математических моделей для планирования курса фракционирования дозы (ФД) является линейно-

квадратичная модель (LQ-модель), которая используется для описания эквивалентных по толерантности и равномерных во времени схем фракционирования дозы [1, 8 – 15]:

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

где  $d_i$  – доза облучения в  $i$ -ом сеансе,  $\alpha$  и  $\beta$  – параметры модели. Предполагается, что LQ модель (1) адекватна реальным процессам облучения нормальных органов и тканей при следующих предположениях:

- временной интервал между сеансами облучения выбирается таким, что к моменту нового облучения в клетках ткани происходит полное их восстановление от сублетальных повреждений;
- пролиферативной активностью клеток между сеансами облучения можно пренебречь;
- общая длительность лучевого лечения не превосходит некоторой заданной величины.

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:

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

где  $E$  – безразмерная величина и, следовательно, параметр  $\alpha$  должен иметь размерность  $\Gamma p^{-1}$ , а  $\beta$  –  $\Gamma p^{-2}$ . Уравнение (3) может быть использовано для определения толерантной дозы при равномерных схемах ФД.

В LQ-модели (3) три неизвестных параметра  $E, \alpha, \beta$ . Для определения значений  $E, \alpha, \beta$  необходимо знать, по крайней мере, три эквивалентных по толерантности режима облучения  $(d_1, D_1)$ ,  $(d_2, D_2)$  и  $(d_3, D_3)$ , то есть:

$$E = D_1(\alpha + \beta d_1), \quad (4)$$

$$E = D_2(\alpha + \beta d_2), \quad (5)$$

$$E = D_3(\alpha + \beta d_3). \quad (6)$$

Подставляем  $E$  из (6) в уравнения (4) и (5). Получаем систему однородных уравнений относительно  $\alpha$  и  $\beta$ :

$$\alpha(D_1 - D_2) - \beta(D_2 d_2 - D_1 d_1) = 0, \quad (7)$$

$$\alpha(D_1 - D_3) - \beta(D_3 d_3 - D_1 d_1) = 0. \quad (8)$$

Тривиальное решение системы уравнений (7) – (8) соответствует нулевым значениям  $\alpha$  и  $\beta$ . Система может иметь нетривиальное решение, если определитель равен нулю:

$$\begin{vmatrix} D_1 - D_2, D_2 d_2 - D_1 d_1 \\ D_1 - D_3, D_3 d_3 - D_1 d_1 \end{vmatrix} = 0. \quad (9)$$

В этом случае система линейных ограничений является вырожденной и, следовательно, определить можно только одну переменную:

$$\gamma = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{D_2 d_2 - D_1 d_1}{D_1 - D_2}, \quad (10)$$

$$\gamma = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{D_3 d_3 - D_1 d_1}{D_1 - D_3}. \quad (11)$$

Значения  $\gamma$  в выражениях (10) и (11) будут равны. Если число клинических наблюдений велико и составляет  $m$  эквивалентных по толерантности режимов облучения

$(d_i, D_i), i = 1, 2, \dots, m$ , тогда получается  $C_m^2 = \frac{m!}{2!(m-2)!}$  уравнений для определения параметра  $\gamma$ :

$$\gamma = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{D_j d_j - D_i d_i}{D_i - D_j}, \quad j > i, \quad (12)$$

$$i = 1, 2, \dots, m; \quad j = i + 1, \dots, m.$$

Таким образом, параметр  $\gamma$  может быть найден, как среднее арифметическое:

$$\gamma = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{1}{C_m^2} \sum_{i=1}^m \sum_{j=i+1}^m \frac{D_j d_j - D_i d_i}{D_i - D_j} = \frac{2!(m-2)!}{m!} \sum_{i=1}^m \sum_{j=i+1}^m \frac{D_j d_j - D_i d_i}{D_i - D_j}. \quad (13)$$

Трудности, связанные с определением параметра  $\gamma$  хорошо известны. Клиническая информация в основном соответствует стандартной методике облучения (2 Гр на очаг, 5 облучений в неделю). Отсутствует информация о толерантных дозах в одном и том же объеме ткани при разных разовых дозах. Клиническая информация является малодостоверной и, в большинстве случаев, речь может идти об определении приближенных значений параметров.

Для использования модели (3) 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) или вероятность отсутствия лучевых осложнений (ВОЛО), а также объем облученного органа или тканей (см. пример 1).

**Пример 1. Определение параметра  $\gamma$  для кожи.** Рассчитаем значение параметра  $\gamma$  для кожи с помощью выражения (3) на основе клинической информации о средних толерантных дозах при гамма-терапии (Co-60) для различных площадей облученной

кожи (табл. 1). Параметр  $\gamma$  удается рассчитать только тогда, когда  $d_1 \neq d_2$  для двух толерантных режимов ФД. В нашем случае  $d_1 = 2$ ,  $d_2 = 3$  Гр.

**Таблица 1.** Результаты вычисления значений параметра  $\gamma$  для разных площадей облученной кожи

Доза за фракцию ( $d$ , Гр)	Средняя толерантная доза для различной площади поля облучения ( $S$ , см <sup>2</sup> )							
	$S=25$	$\gamma$	$S=50$	$\gamma$	$S=100$	$\gamma$	$S=150$	$\gamma$
2	90	3,00	80	4,27	70	4,00	60	7,00
3	75		69		60		54	

**Результаты.** Как показывают данные табл. 1, на значение параметра  $\gamma$  оказывает значительное влияние площадь облучения. 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). Она позволяет рассчитывать толерантные дозы, а также вероятности возникновения лучевых осложнений в тканях как функции от объема облучения, разовой и суммарной дозы.

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

$$P(D(V), V) = P(D(1), 1). \quad (14)$$

Тогда приведенная к единичному объему толерантная доза уровня  $P$ ,  $D(P, 1)$ , может быть рассчитана по формуле:

$$D(P, 1) = D(P, V) \times V^b, \quad (15)$$

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

**Предположение 3.** Постулируется, что в MLQ модели зависимость параметров  $D_R$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  от объема облученной ткани  $V$  имеет следующий вид:

$$D_R(Q, V) = D_R(Q, 1) \times V^{-b}, \quad (16)$$

$$\alpha(V) = \alpha(1) \times V^b, \beta(V) = \beta(1) \times V^{2b}, \gamma(V) = \gamma(1) \times V^{-b}, \quad (17)$$

где  $b$  – параметр, зависящий только от вида органа или ткани.

Тогда приведенная к единичному объему ткани MLQ-модель имеет вид:

$$D(Q, d, V) = \frac{\gamma(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}, \quad (18)$$

где  $Q$  – вероятность отсутствия лучевых осложнений (ВОЛО),  $V$  – объем (площадь) облученной ткани,  $d$  – разовая доза,  $D(Q, d, V)$  – суммарная доза уровня ВОЛО ( $Q$ ) для объема (площади) облученной ткани  $V$ ,  $d(1)$  – приведенная к единичному объему разо-

вая доза,  $D_R(Q,1)$  – однократная толерантная доза уровня ВОЛО ( $Q$ ), приведенная к единичному объему,  $\gamma(1), b$  – параметры, зависящие от вида органа или ткани.

Объем облученной ткани может рассчитываться в  $см^3$ , в процентах и в относительных единицах. Соответственно, приведенные объемы ткани будут:  $1 см^3$ ,  $1\%$ ,  $1$ . В первом случае речь идет об  $1 см^3$  облученной ткани, во втором случае о сотой части объема облученной ткани, в третьем случае – об облучении всей ткани. В первом и, возможно, во втором случае речь идет об условном (гипотетическом) объеме 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 органа или ткани.

Согласно модифицированному распределению Вейбулла (модели Клеппера Л.Я.) ВОЛО в ткани в зависимости от однократной толерантной дозы может быть представлена в виде [1]:

$$Q(D_R, V) = \exp \left[ - \left( \frac{D_R(1)}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (19)$$

где  $Q(D_R, V)$  – ВОЛО,  $D_R(Q,1)$  – приведенная к единичному объему однократная толерантная доза,  $V$  – объем (площадь) облученной ткани,  $A_1$  и  $A_2$  – параметры модели. Из (19) можно получить явную функциональную зависимость однократной толерантной дозы, приведенной к единичному объему, от ВОЛО= $Q$ :

$$D_R(Q,1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}. \quad (20)$$

Подставляя (20) в (18), получаем:

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (21)$$

В MLQ модель (21) входят четыре радиологических параметра ( $Q, D, d, V$ ). Каждый из них может быть выражен через три других. Формула (21), например, связывает суммарную толерантную дозу  $D$  уровня  $Q$  с значениями ( $Q, d, V$ ).

Разовая доза будет равна:

$$d(1) = \frac{(A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}) V^{-b}}{D(Q, d, V)} - \gamma(1), \quad (22)$$

$$d(V) = d(1) V^{-b}. \quad (23)$$

Объем облученной ткани можно определить по формуле:

$$V = \left[ \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{D(Q, d, V)(\gamma(1) + d(1))} \right]^{1/b}, \quad (24)$$

Если известно значение  $d(V)$ , тогда для определения  $V$  можно воспользоваться уравнением:

$$D(Q, d, V)d(V)V^{2b} + D(Q, d, V)\gamma(1)V^b - \left[ A_1\gamma(1)|\text{Ln}(Q)|^{1/A_2} + A_1^2|\text{Ln}(Q)|^{2/A_2} \right] = 0. \quad (25)$$

Обозначая  $Y = V^b$ , получим квадратное уравнение, в результате решения которого можно определить значение  $V$ :

$$D(Q, d, V)d(V)Y^2 + D(Q, d, V)\gamma(1)Y - \left[ A_1\gamma(1)|\text{Ln}(Q)|^{1/A_2} + A_1^2|\text{Ln}(Q)|^{2/A_2} \right] = 0, \quad (26)$$

$$V = Y^{1/b} =$$

$$= \left\{ \frac{-D(Q, d, V)\gamma(1) + \sqrt{D^2(Q, d, V)\gamma^2(1) + 4D(Q, d, V)d(V)\left[ A_1\gamma(1)|\text{Ln}(Q)|^{1/A_2} + A_1^2|\text{Ln}(Q)|^{2/A_2} \right]}}{2D(Q, d, V)d(V)} \right\}^{1/b}. \quad (27)$$

Величину ВОЛО= $Q$  можно получить также в результате решения квадратного уравнения. Полагая  $X = |\text{Ln}(Q)|^{1/A_2}$  и преобразуя уравнение (21), получаем:

$$A_1^2 X^2 + A_1\gamma(1)X - D(Q, d, V)(\gamma(1) + d(1))V^b = 0. \quad (28)$$

В результате решения квадратного уравнения находим:

$$X = \frac{-A_1\gamma(1) + \sqrt{A_1^2\gamma^2(1) + 4A_1^2 D(Q, d, V)(\gamma(1) + d(1))V^b}}{2A_1^2}, \quad (29)$$

Откуда:

$$Q = \exp(-X^{A_2}). \quad (30)$$

Для определения параметров MLQ модели (21) был разработан специальный программный комплекс, реализованный на языке программирования C++.

Рассмотрим клиническую информацию соответствующую различным значениям ВОЛО, т.е. представляющую собой набор значений  $(Q_i, D_i, d_i, V_i)$ ,  $i=1, \dots, m$ . Тогда для определения параметров MLQ модели необходимо минимизировать функционал,  $F(A_1, A_2, \gamma(1), b)$ , основанный на одном из выражений (33) – (35):

$$\min_{A_1, A_2, \gamma(1), b} F(A_1, A_2, \gamma(1), b), \quad (31)$$

$$A_1 > 0, A_2 > 0, \gamma(1) > 0, b \geq 0. \quad (32)$$

$$F(A_1, A_2, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ \frac{A_1\gamma(1)|\text{Ln}(Q_i)|^{1/A_2} + A_1^2|\text{Ln}(Q_i)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d_i(V_i)V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q_i, d_i, V_i) \right]^2, \quad (33)$$

$$F(A_1, A_2, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ \frac{A_1\gamma(1)|\text{Ln}(Q_i)|^{1/A_2} + A_1^2|\text{Ln}(Q_i)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d_i(V_i)V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q_i, d_i, V_i) \right], \quad (34)$$

$$F(A_1, A_2, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[ \frac{\frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q_i)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_i)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d_i(V_i) V_i^b} V_i^{-b} - D_i(Q_i, d_i, V_i)}{D_i(Q_i, d_i, V_i)} \right]^2, \quad (35)$$

**Пример 2. Определение параметров MLQ-модели при облучении желудка.**

Для проверки адекватности MLQ-модели была осуществлена настройка параметров модели на систематизированные клинические наблюдения при облучении желудка (лучевые осложнения – изъязвление, перфорация), заданные в виде  $(D_i, d_i, V_i, P_i)$ ,  $i = 1, \dots, 6$  и приведенные в работах *B. Etami* и др. [10, 13]. Исходная клиническая информация и определенные параметры MLQ модели для желудка приводятся в табл. 2.

**Таблица 2.** Приведенные параметры MLQ-модели,  $b, \gamma(1), D_R(P, 1)$ , для желудка, определенные в результате решения специальной экстремальной задачи (31) – (33). Лучевые осложнения – изъязвление, перфорация.  $V$  – объем облучения в относительных единицах,  $D_{кл}$  и  $D_{теор}$  – клинические и теоретические значения суммарной толерантной дозы уровня  $P$ ,  $D_R(P, 1)$  – приведенная однократная толерантная доза уровня  $P$

$P$ (%)	$V$ (отн.ед.)	$D_{кл}$ (Гр)	$D_{теор}$ (Гр)	Отклонение (%)	$b$	$\gamma(1)$	$D_R(P, 1)$
5	1/3	60	58,54	2,43	0,07	1,87	13,3
5	2/3	55	54,13	1,58			
5	1	50	52,13	4,26			
50	1/3	70	71,58	2,26			14,8
50	2/3	67	66,55	0,67			
50	1	65	63,75	1,92			

Анализ табл. 2 свидетельствует о том, что максимальное расхождение между клиническими и теоретическими данными соответствует  $V=1/3$  ( $P=5\%$ ) и  $V=1$  ( $P=5\%$ ) и составляет 2.43% и 4.26%. Значения параметров  $\gamma(1)$  и  $b$  определялись таким образом, чтобы они были оптимальными для ВЛО=5% и ВЛО=50%.

В данном примере в качестве объемов облученного органа использовались относительные единицы. Следующее утверждение позволяет определить взаимосвязь между относительными единицами измерения объема (площади) облученной ткани и реальными значениями объемов (площадей) в MLQ модели [5].

**Утверждение 1.** Пусть параметры MLQ модели определены для относительного объема (площади) облученной ткани так, что

$$V_{ot} = \frac{V_r}{V_0}, \quad (36)$$

где  $V_{ot}$  – относительный объем (площадь) облученной ткани;  $V_r$  – реальный объем (площадь) облученной ткани;  $V_0$  – максимальный (полный) реальный объем (площадь) ткани.

Для перехода от относительных значений объемов (площадей) к реальным объемам (площадям) необходимо пересчитать параметры MLQ модели по формулам,

$$(A_1)_r = (A_1)_{ot} \times V_0^b, \quad \gamma(1)_r = \gamma(1)_{ot} \times V_0^b. \quad (37)$$

$$D(1)_r = D(1)_{ot} \times V_0^b, \quad d(1)_r = d(1)_{ot} \times V_0^b \quad (38)$$

**Доказательство.** Рассмотрим, как изменяются параметры модели для расчета ВОЛО при переходе от  $V_{ot}$  к  $V_r$ ,

$$\begin{aligned} Q(D, V_{ot}) &= \exp \left[ - \left( \frac{DV_{ot}^b}{A_{1ot}} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[ - \left( \frac{D \left( \frac{V_r}{V_0} \right)^b}{A_{1ot}} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[ - \left( \frac{DV_r^b}{A_{1ot} V_0^b} \right)^{A_2} \right] = \\ &= \exp \left[ - \left( \frac{DV_r^b}{A_{1r}} \right)^{A_2} \right] = Q(D, V_r). \end{aligned} \quad (39)$$

$$\text{Таким образом, } A_{1r} = A_{1ot} \times V_0^b. \quad (40)$$

Рассмотрим изменение параметра  $\gamma$ . Имеем,

$$\gamma(1)_{ot} = \frac{\alpha(1)_{ot}}{\beta(1)_{ot}} = \gamma(V_{ot}) \left( \frac{V_r}{V_0} \right)^b, \quad (41)$$

$$\gamma(1)_r = \frac{\alpha(1)_r}{\beta(1)_r} = \gamma(V_r) V_r^b. \quad (42)$$

Рассмотрим отношение реального и относительного приведенного значения  $\gamma$ ,

$$\frac{\gamma(1)_r}{\gamma(1)_{ot}} = \frac{\gamma(V_r)}{\gamma(V_{ot})} \frac{V_r^b}{(V_r/V_0)^b} = \frac{\gamma(V_r)}{\gamma(V_{ot})} V_0^b. \quad (43)$$

Очевидно, что для фиксированных значений объемов  $V$  и  $V/V_0$ ,

$$\gamma(V_r) = \gamma(V_{ot}), \quad (44)$$

$$\gamma(1)_r = \gamma(1)_{ot} V_0^b. \quad (45)$$

Для суммарной дозы:

$$D_{ot}(1) = D(V_{ot}) \times V_{ot}^b = D(V_{ot}) \times \left( \frac{V_r}{V_0} \right)^b, \quad (46)$$

$$D_r(1) = D(V_r) \times V_r^b, \quad (47)$$

$$\frac{D(1)_r}{D(1)_{ot}} = \frac{D(V_r)}{D(V_{ot})} \frac{V_r^b}{(V_r/V_0)^b} = \frac{D(V_r)}{D(V_{ot})} V_0^b. \quad (48)$$



Для фиксированных значений объемов  $V$  и  $V/V_0$

$$D(V_r) = D(V_{ot}), \quad (49)$$

$$D(1)_r = D(1)_{ot} V_0^b. \quad (50)$$

Аналогично для разовой дозы будем иметь,

$$d(1)_r = d(1)_{ot} V_0^b. \quad (51)$$

Утверждение доказано.

**Утверждение 2.** Переход от относительных к реальным объемам не меняет структуры приведенной MLQ модели.

**Доказательство.** Для MLQ модели имеем:

$$\begin{aligned} D(Q, d, V_{ot}) &= \frac{D_{R(ot)}(Q,1)(\gamma_{ot}(1) + D_{R(ot)}(Q,1))}{(\gamma_{ot}(1) + D_{R(ot)}(Q,1))} V_{ot}^{-b} = \\ &= \frac{D_{R(r)}(Q,1) \times V_0^{-b} \times (\gamma_r(1) V_0^{-b} + D_{R(r)}(Q,1) V_0^{-b}) \left(\frac{V_r}{V_0}\right)^{-b}}{(\gamma_r(1) V_0^{-b} + D_{R(r)}(Q,1) V_0^{-b})} = \\ &= \frac{D_{R(r)}(Q,1)(\gamma_r(1) + D_{R(r)}(Q,1))}{(\gamma_r(1) + D_{R(r)}(Q,1))} V_r^{-b} = D(Q, d, V_r). \end{aligned} \quad (52)$$

Утверждение доказано.

**Заключение.** Модифицированная линейно-квадратичная модель позволяет рассчитывать толерантные дозы, а также вероятности возникновения лучевых осложнений в тканях, как функции от объема облучения, разовой дозы и суммарной дозы. Определенные с помощью специальной программной системы параметры модели, показывают, что MLQ-модель дает возможность удовлетворительно описывать систематизированные клинические данные. Модель может быть использована в радиологической клинике для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей при различных объемах облучения и схемах фракционирования дозы во времени.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Математическое моделирование вероятности возникновения

- лучевых осложнений при терапевтическом облучении печени // Медицинская радиология и радиационная безопасность. № 2. Т 52. 2007. С. 37-42.
5. 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.
  6. 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.
  7. 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. Vol. 2. N 1. Санкт-Петербург. 2007. С. 49-50.
  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. Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиология. – М.: Медицина, 1992, 317 с.
  10. 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.
  11. 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.
  12. Chadwick K.H., Leenhouts H.P. A molecular theory of cell survival. // Phis. Med. Biol., 1973, **18**, No.1, P. 78–87.
  13. 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.
  14. Fowler J.F. The Linear-quadratic model and progress in radiotherapy. // Brit. J. Radiol., 1989, No. 62, P. 679–694.
  15. Yaes R. J. Some implications of the linear-quadratic model for tumor control probability // Int. J. Radiat. Incol. Biol. Phys., 1988, **14**, No. 1, P. 147–157.

## **MATHEMATICAL MODELING AND OPTIMIZATION OF MODES OF FRACTIONATION OF DOSES IN RADIATION THERAPY OF MALIGNANT TUMORS**

**Molchanova E. V.**

*The purpose of the research is construction of mathematical model for revealing optimum modes of fractionation of doses for planning radiation therapy of malignant tumors. The linear-square model (LQ-model) and Klepper model were used for calculation of probability of radiation complications in tissues (TCP). Approbation of the model has been carried out on the basis of the systematized clinical data on irradiation of stomach for TCP=5% and 50% and relative volumes of the irradiated body 1/3, 2/3, 1. The model can be used in radiological clinic for determination of tolerant doses and TCP in tissues, as functions of volume of irradiation, single and total dose. The study is supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR 08-01-98803-p\_сever\_a)*