

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

М. Б. Кузнецов, А. В. Колобов

*Одним из способов повышения эффективности радиотерапии при сохранении вероятности побочных эффектов на допустимом уровне является оптимизация пространственного распределения облучения. Протонная терапия обладает весомым преимуществом перед фотонной терапией ввиду наличия выраженного пика энерговыведения перед остановкой частиц (пик Брэгга). При этом сам объем опухоли на практике облучается равномерно. Однако растущая опухоль имеет неравномерное распределение опухолевых клеток по объему, которые также обладают неравномерной радиочувствительностью. Эти факты можно использовать для оптимизации пространственного распределения облучения внутри опухоли с целью увеличения количества убитых опухолевых клеток и, следовательно, повышения шансов на излечение опухоли при сохранении повреждения нормальной ткани на заданном допустимом уровне. В данной работе с помощью математического моделирования демонстрируется потенциал такой пространственной оптимизации и обсуждаются аспекты ее практического применения.*

**Ключевые слова:** математическая онкология, пространственно-распределенное моделирование, численная оптимизация, компьютерный эксперимент.

*Введение.* Примерно половина онкологических больных подвергаются радиотерапии [1]. Повышение используемой дозы радиации влечет за собой не только увеличение шанса на излечение опухоли, но и увеличение вероятности возникновения серьезных

побочных эффектов, вплоть до летальных [2]. Существует два основных способа повышения эффективности радиотерапии при сохранении вероятности возникновения побочных эффектов на допустимом уровне. Первый – это фракционирование общей дозы облучения, оправданное тем, что для многих типов злокачественных опухолей отношение полезного и побочного эффектов облучения увеличивается с уменьшением дозы [3]. Второй – это оптимизация пространственного распределения облучения.

При традиционной фотонной терапии потери энергии частиц при проникновении в ткань спадают плавно на значительных расстояниях вплоть до десятков сантиметров. Потери энергии протонов, напротив, имеют выраженный пик на глубине, зависящей от энергии частиц (пик Брэгга) [4]. После прохождения пика частицы останавливаются, что позволяет не допустить дальнейшего поражения ткани в выбранном направлении. В настоящее время при использовании протонной терапии в клинической практике управление протонными пучками используется с целью равномерного облучения объема опухоли.

Однако хорошо известно, что опухолевые клетки, как правило, распределены весьма неравномерно. Более того, их радиочувствительность варьируется в пространстве и времени из-за эффектов реоксигенации и перераспределения клеточного цикла [5]. На основании этого еще в 2000-м году было высказано предположение, что неоднородное распределение дозы или так называемое дозовое окрашивание, основанное на информации, полученной методами визуализации, может быть эффективным для радиотерапии [6]. На сегодняшний день было проведено лишь небольшое количество экспериментов с дозовым окрашиванием, и они привели к весьма умеренным результатам. В частности, повышение дозы в гипоксических областях, местоположение которых определялось с помощью позитронно-эмиссионной томографии, не позволило повысить эффективность терапии [7].

Задача оптимизации распределения облучения по объему опухоли не новая для математического моделирования, однако существует довольно мало соответствующих работ. При этом рассмотрение целого курса радиотерапии является крайне редкой ситуацией. Примером является работа [8], однако в используемой в ней модели не учитываются питательные вещества и отсутствует возможность формирования некротической зоны, что должно определять пространственно-временную гетерогенность опухолевых клеток и их радиочувствительности и существенно влиять на результаты. Существует ряд работ, направленных на оптимизацию распределения облучения при одной фракции, т. е. при единственном сеансе облучения, с целью уничтожения максимального

количества клеток опухоли. В случае однородной опухоли оптимальное распределение однородно, чему существует строгое математическое доказательство [9]. Для неоднородных опухолей существует известный аналитический результат, выведенный еще в 1987-м году из предположения, что оптимальное распределение дозы должно приводить к равномерному распределению плотности клеток после облучения [10]. Согласно нему оптимальная локальная плотность облучения должна увеличиваться как с числом клеток, так и с их радиорезистентностью. Этот результат повторяется с некоторыми дополнениями и модификациями в дальнейших аналогичных работах вплоть до современных [11, 12]. Такой подход имеет смысл только при рассмотрении достаточно большой дозы. Поэтому он неприменим для фракционированной терапии, использующей малые дозы облучения, между которыми происходит репопуляция клеток и перераспределение их радиочувствительности.

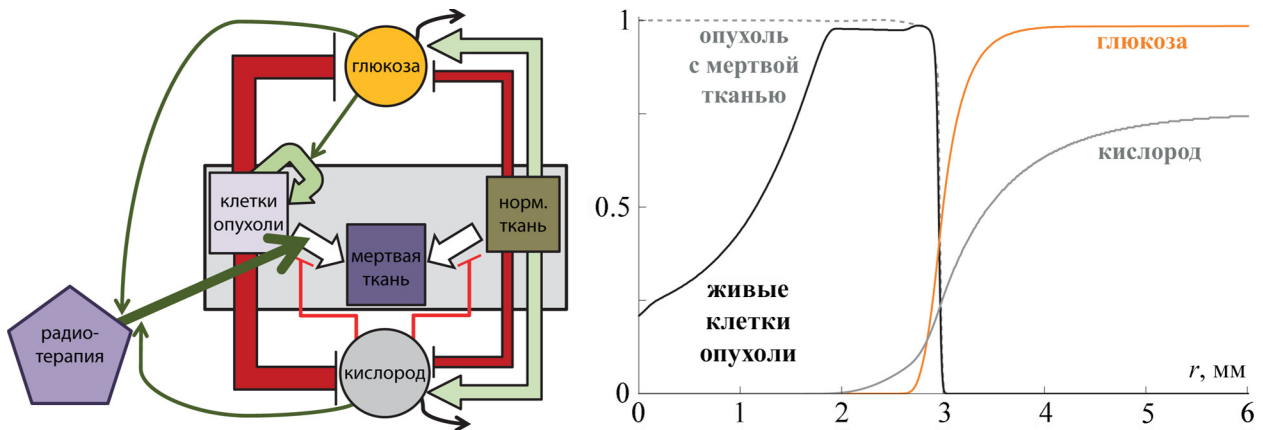


Рис. 1: Слева – блок-схема модели опухолевого роста и радиотерапии. Белые стрелки обозначают переходы между переменными, зеленые стрелки обозначают стимулирующие эффекты, увеличивающие значение соответствующей переменной или интенсивность соответствующего перехода, красные линии обозначают ингибирующие взаимодействия, черные стрелки – движение переменных. Справа – распределения переменных при численном расчете модели для значений параметров, соответствующих опухоли с высокой степенью злокачественности, в момент начала радиотерапии.

*Методика.* С целью рассмотрения задачи оптимизации пространственного распределения облучения при фракционированной протонной терапии была использована математическая модель, опубликованная нами в работе [13], где приведены ее уравнения и значения параметров. Для возможности рассмотрения четкой границы между опухолью и нормальной тканью в данной работе мы пренебрегаем миграцией кле-

ток. На рис. 1 представлена блок-схема, иллюстрирующая взаимодействия переменных модели, а также показаны распределения переменных модели, соответствующие опухоли с высокой степенью злокачественности, перед началом радиотерапии. В модели опухолевые клетки делятся при достаточном уровне глюкозы, формируя сферически-симметричную опухоль, которая расталкивает окружающую нормальную ткань при своем росте. Глюкоза и кислород поступают из нормальной ткани, диффундируют и потребляются клетками при этом скорости их потребления опухолевыми клетками значительно выше, чем нормальными. Клетки опухоли, находящиеся в ее внешних слоях, получают достаточное количество питательных веществ для деления. Клетки, расположенные глубже, прекращают делиться при недостатке глюкозы и медленно погибают при недостатке кислорода. Таким образом, структура модельной опухоли соответствует типичной структуре опухолевых сфероидов *in vitro* и компактных опухолей *in vivo*.

Функция гибели клеток вследствие облучения основывается на стандартной линейно-квадратичной модели [3] и учитывает два эффекта, приводящих к пространственно-временной неоднородности радиочувствительности опухолевых клеток: кислородный эффект и снижение радиочувствительности неделящихся клеток. Стоит отметить, что в данной работе коэффициенты в выражении для кислородного эффекта были заменены на меньшие, соответствующие протонному облучению:  $OER_{\alpha,m} = 2,4$ ;  $OER_{\beta,m} = 2,7$  [14]. Радиочувствительность опухолевых клеток в начале радиотерапии возрастает от центра опухоли к ее краям за счет сопутствующего повышения уровня кислорода и за счет того, что наиболее радиорезистентные неделящиеся клетки составляют все большую долю в популяции опухоли в более глубоких слоях. Постепенно при достаточно эффективной радиотерапии в результате гибели опухолевых клеток общее потребление опухолью питательных веществ снижается, и уровни питательных веществ внутри опухоли повышаются. Следовательно, эффективная радиочувствительность оставшихся опухолевых клеток значительно увеличивается и становится почти постоянной по всей опухоли. Так как данная модель является непрерывной, то некоторое количество живых клеток  $N$ , даже если оно формально много меньше единицы, всегда остается в модели. Распространенным подходом для оценки вероятности излечения опухоли (ТСР) в аналогичных случаях является использование следующей формулы [15]:

$$TCP(N) = e^{-N}. \quad (1)$$

*Результаты и их обсуждение.* Задача оптимизации пространственного распределения одного облучения была сформулирована следующим образом: требуется найти

пространственное распределение облучения, которое приводит к максимальному количеству убитых опухолевых клеток при заданной интегральной дозе по объему опухоли. Аналогичный подход использовался в работе [8]. Несмотря на то что в реальности задачи перераспределения облучения при сохранении уровня повреждения нормальной ткани будут значительно более сложными, такой подход полагается вполне адекватным для качественного рассмотрения. Для удобства вычислений опухоль была разделена на 30 сферических слоев одинаковой ширины. Оптимизированное распределение облучения находилось с помощью алгоритма, полностью аналогичного представленному в работе [13] и представляющего собой модификацию градиентного спуска.

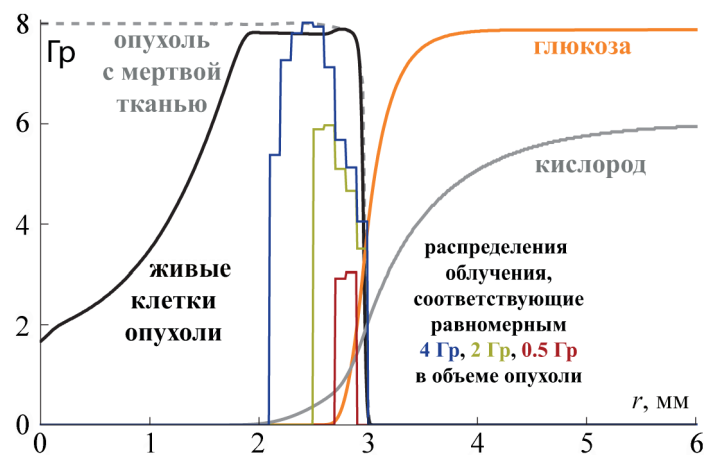


Рис. 2: Оптимизированное пространственное распределение облучения, приводящее к большему количеству мертвых опухолевых клеток при таком же повреждении нормальной ткани, какое вызывает равномерное облучение с указанными дозами.

На рис. 2 и в табл. 1 продемонстрированы результаты оптимизации одного облучения для распределения переменных, представленном на рис. 1. Согласно этим результатам при использовании небольшой дозы для того, чтобы убить максимальное количество клеток опухоли, следует нацеливаться на ее более чувствительную область. При этом оптимизация распределения дозы, эквивалентной 0.5 Гр при равномерном распределении, может привести к более чем вдвое большему количеству убитых злокачественных клеток. Чем большая фракционная доза используется, тем более широкую область около края опухоли следует покрыть, увеличивая плотность облучения по направлению к центру опухоли. Это на качественном уровне соответствует вышеупомянутым аналитическим результатам из работы [10] – согласно ним, при большой дозе ее оптимальная локальная плотность должна увеличиваться как с числом клеток, так и с их радиорези-

стенностью. Однако, как следует из табл. 1, относительная эффективность пространственной оптимизации падает с увеличением общей дозы. И, что особенно важно, при небольшой дозе из результатов следует необходимость нацеливаться на чувствительные, а не на резистентные области. Это объясняет отсутствие повышения эффективности в экспериментах с повышением дозы в гипоксических областях, упомянутых выше [7]. Более того, как показывают расчеты модели, гибель клеток на границе опухоли впоследствии приведет к более глубокому проникновению питательных веществ в объем опухоли, что увеличит радиочувствительность клеток в ней и сделает их более легкой мишенью для дальнейшего облучения.

Т а б л и ц а 1

*Сравнение эффективности одиночных облучений, однородных в пределах опухоли, и облучений с оптимизированным пространственным распределением (см. рис. 2), приводящих к одинаковому повреждению нормальной ткани*

Доза при равномерном облучении внутри опухоли	Мертвые клетки, равномерное облучение	Мертвые клетки, оптимизированное облучение	Соотношение мертвых клеток при равномерном и оптимизированном облучениях
0.5 Гр	$1.56 \cdot 10^6$	$3.59 \cdot 10^6$	2.30
1 Гр	$3.23 \cdot 10^6$	$6.05 \cdot 10^6$	1.87
2 Гр	$6.65 \cdot 10^6$	$9.70 \cdot 10^6$	1.46
3 Гр	$9.89 \cdot 10^6$	$1.26 \cdot 10^7$	1.27
4 Гр	$1.27 \cdot 10^7$	$1.50 \cdot 10^7$	1.18

На рис. 3 показаны результаты оптимизации пространственного распределения следующих фракций облучения при схеме лечения, классической, по крайней мере, для фотонной терапии – 30 облучений по 2 Гр по будням в течение шести недель. Согласно результатам облучаемые зоны следует постепенно перемещать глубже в опухоль, но снова нацеливаться на край опухоли, когда там появляются новые клетки в результате их деления. Примечательно, что относительный выигрыш в эффективности за счет оптимизации падает с порядковым номером фракции, однако каждая из них приводит к небольшой, но заметной разнице. Справа внизу приведен график количества живых клеток опухоли в конце терапии в зависимости от количества оптимизированных облучений. При полностью оптимизированном лечении в живых остаются примерно три клетки, в то время как при равномерном облучении в конце терапии остается более ста клеток.

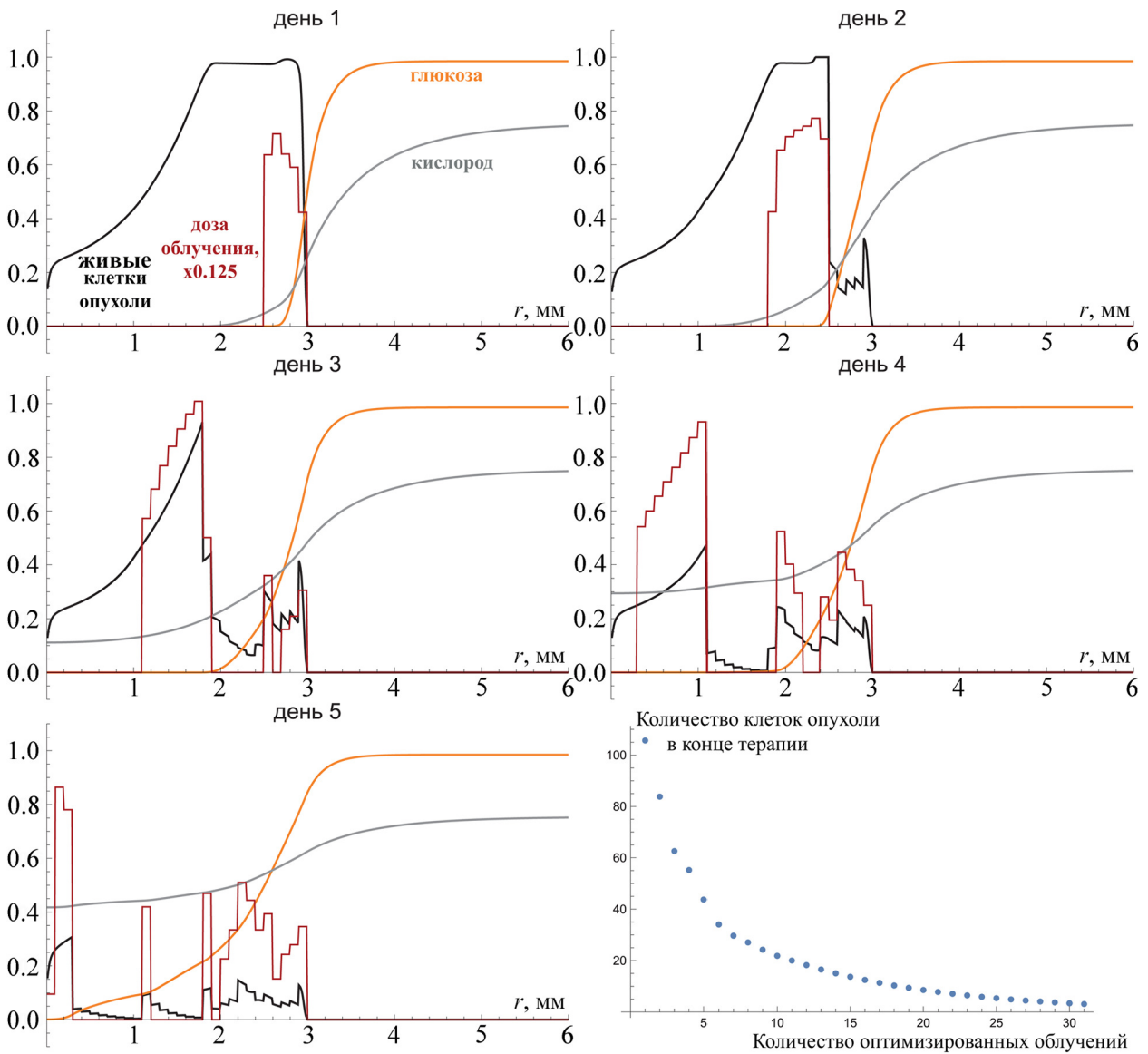


Рис. 3: Оптимизированное пространственное распределение облучения первых пяти фракций стандартной фракционированной радиотерапии (30 облучений по 2 Гр по будням в течение шести недель). Справа внизу – зависимость количества живых клеток опухоли, остающихся в конце терапии, от количества оптимизированных облучений, проводимых в начале терапии, после которых остальные облучения производятся равномерно.

В реальности невозможно оценить профили клеток и питательных веществ с необходимой точностью перед каждым облучением. Тем не менее, моделирование позволяет получить некоторые замечания относительно адаптации результатов к практике. Одно

из них заключается в том, что знание о положении некротических областей и их изменении со временем само по себе может послужить основой для оптимизации. Такие данные могут быть получены методом диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. В численном расчете, проиллюстрированном на рис. 4, использовано следующее уравнение для перераспределения дозы внутри опухоли:

$$D(r) = k \left( 1 - \frac{4m(r)^2}{4 + m(r)^2} \right), \quad (2)$$

где  $k$  – параметр нормализации, значение которого выбирается для сохранения интеграла дозы облучения по объему опухоли,  $m(r)$  – доля некротической ткани.

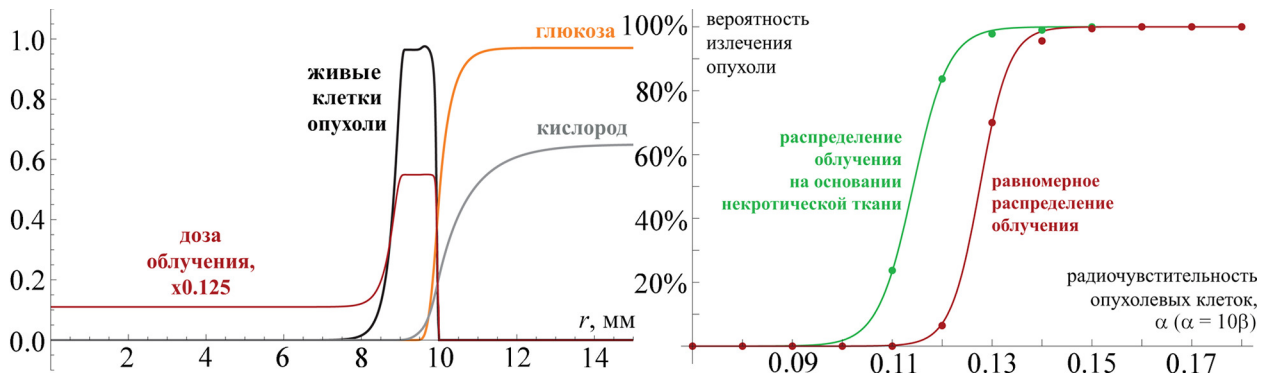


Рис. 4: Слева – распределения переменных модели, соответствующие опухоли со средней степенью злокачественности на момент начала радиотерапии при распределении облучения, соответствующем уравнению (2). Справа – вероятность излечения опухоли при фракционированной протонной терапии при различных параметрах радиочувствительности опухолевых клеток при равномерном распределении облучения и распределениям облучений, соответствующим для каждой фракции уравнению (2).

Для рассмотренной выше опухоли с высокой степенью злокачественности и малым размером такая методика приводит лишь к незначительному улучшению. В проиллюстрированном на рис. 4 расчете использован набор параметров для опухоли со средней степенью злокачественности и радиотерапия начинается тогда, когда некротическая зона занимает примерно половину объема опухоли. В таком случае используемая модификация распределения облучения приводит к заметному увеличению вероятности излечения опухоли, что также проиллюстрировано на правом графике на рис. 4. Его ось абсцисс обозначает различную собственную радиочувствительность опухолевых клеток – чем она больше, тем легче вылечить опухоль даже при равномерном распреде-



лении облучения. Но оптимизация сдвигает этот график влево, улучшая реакцию менее радиочувствительных опухолей на лечение.

*Заключение.* Результаты математического моделирования показывают, что пространственное распределение облучения при протонной терапии теоретически может быть оптимизировано на основе знания о распределении плотности клеток и их радиочувствительности, приводя к увеличению вероятности излечения опухоли при сохраненном уровне повреждения нормальных тканей. В частности, дозовое окрашивание, основанное на знании о распределении только плотности клеток, само по себе может повысить эффективность фракционированной радиотерапии для опухолей с хорошо выраженными некротическими зонами. Дополнительная информация о процессах, определяющих неоднородную радиочувствительность опухолевых клеток, возникающую вследствие присущей опухолям гетерогенности, а также вследствие применения радиосенсибилизаторов в терапевтических целях, может быть использована для дальнейшего повышения эффективности протонной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения № 075-15-2021-1347.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] E. J. Moding, M. B. Kastan, D. G. Kirsch, *Nature reviews Drug discovery* **12**(7), 526 (2013). DOI: 10.1038/nrd4003.
- [2] M. C. Joiner, A. J. van der Kogel, *Basic clinical radiobiology* (CRC press, 2018).
- [3] S. J. McMahon, *Physics in Medicine & Biology* **64**(1), 01TR01 (2018). DOI: 10.1088/1361-6560/aaf26a.
- [4] A. Brown, H. Suit, *Radiotherapy and Oncology* **73**(3), 265 (2004). DOI: 10.1016/j.radonc.2004.09.008.
- [5] H. R. Withers, *Advances in radiation biology* **5**, 241 (1975). DOI: 10.1016/B978-0-12-035405-4.50012-8.
- [6] C. C. Ling, J. Humm, S. Larson, et al., *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* **47**(3), 551 (2000). DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00467-3.
- [7] P. Vera, S. Thureau, P. Chaumet-Riffaud, et al., *Journal of Nuclear Medicine* **58**(7), 1045 (2017). DOI: 10.2967/jnumed.116.188367.
- [8] J. C. López Alfonso, N. Jagiella, L. Núñez, et al., *PloS one* **9**(2), e89380 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0089380.

- [9] S. Webb, P. M. Evans, W. Swindell, J. O. Deasy, *Physics in Medicine & Biology* **39**(11), 2091 (1994). DOI: 10.1088/0031-9155/39/11/018.
- [10] A. Brahme, A. K. Argren, *Acta Oncologica* **26**(5), 377 (1987). DOI: 10.3109/02841868709104364.
- [11] N. A. Stavreva, P. V. Stavrev, W. H. Round, *Acta Oncologica* **35**(6), 727 (1996). DOI: 10.3109/02841869609084006.
- [12] C. Meaney, M. Stastna, M. Kardar, M. Kohandel, *PloS one* **14**(6), e0217354 (2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0217354.
- [13] M. Kuznetsov, A. Kolobov, *Mathematics* **8**(8), 1204 (2020). DOI: 10.3390/math8081204.
- [14] H. Iwata, H. Ogino, S. Hashimoto, et al., *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* **95**(1), 95 (2016). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.017.
- [15] T. R. Munro, C. W. Gilbert, *The British journal of radiology* **34**(400), 246 (1961). DOI: 10.1259/0007-1285-34-400-246.

Поступила в редакцию 21 апреля 2022 г.

После доработки 30 апреля 2022 г.

Принята к публикации 4 мая 2022 г.