

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ЭКОНОМИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ РАН
CENTRAL ECONOMICS AND MATHEMATICS INSTITUTE RAS

РОССИЙСКАЯ
АКАДЕМИЯ НАУК

RUSSIAN
ACADEMY OF SCIENCES

Л.Я. Клеппер

**МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ
И ОПТИМИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

МОСКВА
2015

Клеппер Л.Я. Методы математического моделирования и оптимизации лучевой терапии рака молочной железы. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 94 с. (Рус.)

Рассмотрены задачи моделирования и оптимизации планов лучевой терапии (ЛТ) Системы «опухоль + ложе опухоли». Разработаны математические модели (СМ модели) для оценки лучевых воздействий на объекты Системы. Показано, что структура оптимального плана ЛТ Системы зависит от радиобиологических показателей γ для объектов Системы. Описан метод построения оптимальных планов ЛТ Системы. Он был использован для планирования ЛТ ранних стадий рака молочной железы.

Ключевые слова: моделирование, оптимизация, дозиметрия, радиобиология, лучевая терапия, рак молочной железы.

Klepper L.Ya. Methods of Mathematical Modeling and Optimization of Radiotherapy the Breast Cancer. – Moskow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2015. – 94 p. (Rus.)

The problems of modeling and optimization plans of radiotherapy (RT) of System «tumours + bed of tumours» is considered. Mathematical models (SM model) for an estimation of RT influences on objects of System are developed. It is shown, that the structure of optimum plan RT of System depends on radiobiological parameters γ for objects of System. The method of construction of optimum plans RT of System is described. It has been used for planning RT on early stages of breast cancer.

Keywords: modeling, optimization, dosimetry, radiobiology, radiotherapy, breast cancer.

ISBN 978-5-8211-0716-9

© Клеппер Л.Я., 2015 г.

© Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центральный экономико-математический институт РАН, 2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Принятые сокращения.....	5
Введение.....	6
ГЛАВА 1. ОПИСАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ИЗЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОМОЩИ СМ МОДЕЛЕЙ И МОДЕЛИ ПУАССОНА	17
1.1. СМ модели для описания ВЛО в нормальной ткани организма (НТО) и вероятности локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания.....	17
1.2. СМ3О модель для описания вероятности излечения рака молочной железы.....	18
1.3. Уточнение параметров СМ3О модели	20
1.4. СМ2О модель для описания вероятности излечения рака молочной железы.....	21
1.5. Планирование интраоперационной лучевой терапии рака молочной железы (однократное облучение)	23
1.6. Модель Пуассона для описания вероятности излечения рака молочной железы.....	24
ГЛАВА 2. ОПИСАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ЛУЧЕВОГО ОСЛОЖНЕНИЯ В ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПОМОЩИ СМ МОДЕЛИ	29
ГЛАВА 3. МОДИФИЦИРОВАННЫЕ LQ МОДЕЛИ КАК УСЕЧЕННЫЕ СМ МОДЕЛИ И УСЕЧЕННАЯ МОДЕЛЬ ПУАССОНА	31
3.1. LQ модель и однократная толерантная доза D_R для нормальных органов и тканей	32
3.2. СМ3О модель и модифицированная LQ модель	33
3.3. СМ2О модель и модифицированная LQ модель	34
3.4. СМ модели и объемы облученных органов и тканей	34
3.5. Модель Пуассона и модифицированная LQ модель	36
ГЛАВА 4. ОПИСАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ПЛАНА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ» (ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ)	38
4.1. Задача поиска оптимальных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли»	38
4.2. Задача поиска оптимальных условий облучения Системы «опухоль + нормальная ткань организма»	42
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГФ МЕТОДОВ ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ЛТ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	44
5.1. Выбор оптимальных планов ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ».....	44
5.2. Описание множества эквивалентных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» при $\gamma_o = \gamma_L = \gamma$, $h = 0$ (стандартный, ГФ и Гиперф планы ЛТ)	48
5.3. Описание оптимальных планов облучения Системы «опухоль + нормальная ткань организма (НТО)»	51
ГЛАВА 6. ПРОБЛЕМА ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПЛАНОВ ЛТ ДЛЯ РАННИХ СТАДИЙ РМЖ.....	52
6.1. Индивидуализация планов ЛТ РМЖ на основе дополнительной информации о числе опухолевых клеток в МЖ	53

ГЛАВА 7. МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ИЗЛЕЧЕНИЯ РМЖ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ ПЛАНОВ ЛТ, ОСНОВНОГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО (БИПЛАНОВАЯ ЛТ РМЖ).....	55
7.1. Интраоперационная ЛТ РМЖ. Зависимость ВИ РМЖ от однократной дозы облучения, эквивалентной биплановым фракционированным методам облучения.....	62
ГЛАВА 8. ПОСТРОЕНИЕ МНОЖЕСТВА АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ПЛАНОВ ЛТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СХЕМА ВЫБОРА ЭФФЕКТИВНОГО ПЛАНА ОБЛУЧЕНИЯ	63
8.1. Задача поиска эффективного плана ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли»	63
8.2. Поиск эффективного плана ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ» при $\gamma_o \neq \gamma_L$, основанный на анализе альтернативных планов ЛТ	64
8.3. Выбор эффективного плана ЛТ РМЖ при $\gamma_o = \gamma_{ПК}$ на множестве эквивалентных (по значению ВИ РМЖ, или ВЛО в ПК МЖ) планов ЛТ	69
8.4. Многокритериальная задача поиска эффективного плана ЛТ Системы «РМЖ + МЖ»	71
8.5. Стоимость курса ЛТ как один из критериев плана ЛТ РМЖ	73
8.6. Задача поиска эффективного плана ЛТ опухолевого заболевания (общее описание проблемы)	76
ОБСУЖДЕНИЕ	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ЛТ – лучевая терапия опухолевых заболеваний.

НТО – нормальная ткань организма.

МЖ – молочная железа.

РМЖ – рак молочной железы.

ПК – подкожная клетчатка МЖ (рассматривается нами в качестве ложа опухоли).

СОД – суммарная опухолевая доза облучения.

РОД – разовая опухолевая доза облучения.

Гр – единица измерения дозы.

ВИ – вероятность излечения опухолевого заболевания.

ВЛИ – вероятность локального излечения опухолевого заболевания.

ВИ РМЖ – вероятность излечения РМЖ.

ГФ – гипофракционированный план ЛТ со значением РОД > 2 Гр.

Гиперф – гиперфракционированный план ЛТ со значением РОД < 2 Гр.

Стандартный (конвенциональный) план облучения – традиционный (наиболее часто употребляемый) план ЛТ с РОД = 2 Гр.

УГФ – ускоренный ГФ план ЛТ с сокращенным временем реализации плана ЛТ.

ВЛО – вероятность лучевого осложнения в здоровом органе или ткани организма.

МРВ – модифицированное распределение Вейбулла для расчета ВЛИ или ВЛО.

LQ модель – модель, предназначенная для планирования фракционированных схем (методов) ЛТ.

СМ модель – синтезированная математическая модель, образованная в результате объединения двух моделей, LQ модели и модели МРВ для расчета ВЛО или ВЛИ в зависимости от условий ЛТ, объема облученной ткани, суммарной и разовой дозы.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из основных опухолевых заболеваний у женщин во всем мире. Ежегодно выявляется свыше 1 млн 200 тыс. новых случаев РМЖ, что составляет 10% от общего числа онкологических заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется свыше 50 тыс. новых случаев РМЖ [1–8].

Ранняя стадия РМЖ является наиболее распространенной (свыше 60% выявленных пациентов с РМЖ [9]) и наиболее перспективной для использования различных методов ее лечения. В настоящей работе рассматривается комплексный метод лечения РМЖ, который включает в себя радикальную секторальную резекцию опухоли молочной железы (МЖ) (органосохраняющая операция) и лучевую терапию (ЛТ) РМЖ, которая является важным компонентом в комплексной программе лечения.

Режим ЛТ с разовой опухолевой дозой (РОД) 1,8–2,0 Гр ежедневными фракциями до суммарной опухолевой дозы (СОД) в 50 Гр за 5 недель, 5 сеансов облучения в неделю, разработанный в 1980-х гг., был принят в качестве стандартного плана для ЛТ РМЖ в 1985 г. на основе результатов большого (NSABP В-06) рандомизированного исследования.

В последние годы, в результате анализа клинических данных об особенностях реакций здоровых и опухолевых тканей на разные виды радиационных воздействий, появился интерес к исследованию и разработке таких планов ЛТ, которые могут повысить ее эффективность. Применение нестандартных методов фракционирования дозы ионизирующего излучения к облучению опухоли, является одним из перспективных способов повышения эффективности ЛТ. Опыт лучевых терапевтов свидетельствует о том, что выбор рациональных планов ЛТ, (*СОД/число сеансов ЛТ/длительность лучевого лечения T (сут)/РОД*), для различных опухолей должны определяться радиобиологическими характеристиками опухолевых клеток, кинетикой их пролиферации, законами их восстановления от сублетальных повреждений и общим состоянием пациента [10].

Вместе с тем, становится все более понятным, что использовать накопленную клиническую информацию, радиобиологические свойства опухолевых новообразований и здоровых органов и тканей организма для поиска эффективных планов ЛТ невозможно без использования методов математического моделирования результатов ЛТ и методов их оптимизации.

Настоящая работа посвящена проблемам поиска эффективных планов ЛТ ранних стадий РМЖ. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости такого подхода.

За последнее десятилетие возобновился интерес к гипофракционированным (ГФ) планам ЛТ РМЖ, которые заключаются в облучении опухоли большими разовыми дозами, и к ускоренным ГФ планам ЛТ, в которых план облучения реализуется в укороченный промежуток времени, меньший, чем при традиционном (стандартном) методе ЛТ. Идея применения ГФ методов ЛТ была основана на радиобиологических свойствах РМЖ. Анализ показал, что опухолевые клетки РМЖ характеризуются низким значением радиобиологического параметра $\gamma = \alpha/\beta \approx 4$ Гр [11, 12]. Он может быть и ниже, в то время как для большинства опухолей принято значение $\gamma = \alpha/\beta = 10$ Гр.

Для того чтобы использовать ГФ планы ЛТ РМЖ на практике, надо было ответить на главный вопрос, который волновал лучевых терапевтов: *не приведет ли их применение к результатам, которые будут намного хуже результатов применения стандартного плана ЛТ, (50/25/35с/2) – (СОД = 50 Гр, число сеансов облучения $n = 25$, длительность курса ЛТ $T=35$ суток, РОД = 2 Гр).* Для ответа на этот вопрос различными медицинскими центрами и радиологическими клиниками были проведены соответствующие исследования. Основные результаты ЛТ ранних стадий РМЖ приводятся в [13, табл. 1], и частично были использованы в нашей работе. В ней основной план ЛТ записывается как $СОД = D$, (отдельно), и $(n/T/РОД) =$ (число сеансов облучения/длительность курса ЛТ в сутках/разовая опухолевая доза), отдельно, $D = nd$. В дальнейшем мы будем использовать объединенную краткую запись терапевтического плана ЛТ $(D/n/T/d)$.

Дадим краткое описание результатов клинических исследований по ЛТ ранних стадий РМЖ, приведенных в табл. 1.

1. **Owen et all. (2006)** [14]. Эти данные приведены также в исследовании: **RMH/GOC START pilot (1986–1998)** (Royal Marsden Hospital (RMH) и Gloucestershire Oncology Centre (GOC)). В исследовании участвовали 1411 пациентов со стадиями РМЖ ($T_{1-2}N_{0-1}$). Они были разделены на три рандомизированные группы. Для их лечения были использованы два ГФ плана ЛТ, (42,9/13/35с/3,3) и (39/13/35с/3), а также стандартный план ЛТ (50/25/35с/2). Длительность курса ЛТ, независимо от режима облучения, была равна пяти неделям (35 суток и больше). Для 75% пациентов, помимо основного плана ЛТ, был использован дополнительный (boost) план локального облучения операционного поля МЖ (ложе опухоли) электронами: (15,5/8/22с/2). У 20,6% пациентов проводилась ЛТ на подключичную

область. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 10–12 лет. Анализ полученных клинических результатов показал, что для косметических эффектов ЛТ МЖ радиобиологический параметр $\gamma = \alpha/\beta = 3,6$ Гр, для фиброзов в ПК МЖ – $\gamma = \alpha/\beta = 3,1$ Гр, для РМЖ – $\gamma = \alpha/\beta = 4,0$ Гр [15].

Таблица 1

Клинические данные о результатах ЛТ ранних стадий РМЖ после хирургического удаления опухоли и последующей ЛТ, взятые из работы Qi et al. (2011) [13]

Литературные источники и СОД в Гр	Число пациентов	Число фракции/продол. лечения в сут/разовая доза в Гр (n, T, d)	Boost доза в Гр, (количество пациентов, %)	Продолжительность наблюдений (годы)	Местные рецидивы РМЖ, %
Хирургия+ЛТ					
Whelan et all. (2002)					
50 Gy	612	25/35с/2,0	нет	5	3,2
42,5 Gy	622	16/22с/2,66	нет	5	2,8
Owen et all. (2006)					
50 Gy	471	25/35с/2,0	15,5 (74%)	10	12,1
42,9 Gy	466	13/35с/3,3	15,5 (75%)	10	9,6
39 Gy	474	13/35с/3,0	15,5 (74%)	10	14,8
Whelan et all. (2000)					
40 Gy	294	16/22с/2,5	нет	5	3,5
Кларк et all. (1996)					
40 Gy	416	16/22с/2,5	12,5	3,6	5,5
START-A (2008)					
50 Gy	749	25/35с/2,0	10 (60,4%)	5	3,6
41,6 Gy	750	13/35с/3,2	10 (61,0%)	5	3,5
39 Gy	737	13/35с/3,0	10 (60,5%)	5	5,2
START-B (2008)					
50 Gy	1105	25/35с/2,0	10 (41,4%)	5	3,3
40 Gy	1110	15/15с/2,67	10 (43,8%)	5	2,2
Одна ЛТ (без хирургии)					
Arriagada et all. (1985)					
40–45 Gy	242	16/21с/2,5 или 20/28с/2,25	0–15 или 20–35	3	78
45 Gy	221	18/30с/2,5	0–15 или 20–35		
Без ЛТ					
Clark et all. (1996)	421			3,6	25,7
Fisher et all. (2002)	634			20,0	39,2
Forrester et all. (1996)	294			5,7	24,5

Таким образом, было установлено, что параметр γ для опухоли принимает значение, близкое к показателям γ для молочной железы. В заключительной части отчета говорится, что полученные данные свидетельствуют о том, что ГФ

планы ЛТ с небольшим увеличением размеров РОД, сопровождаемое небольшим уменьшением СОД, вероятно, приведут к результатам, эквивалентным стандартному плану ЛТ относительно двух критериев: ВИ РМЖ и позднего лучевого повреждения нормальных органов и тканей. Как видим, заключение было достаточно осторожным, но мы покажем, что оно является справедливым только в том случае, когда значения радиобиологических показателей γ для РМЖ и ПК МЖ принимают близкие значения.

2. *Whelan et al. (2002)* [16]. Данные представлены также в работе *Ontario (OCOG) Canadian trial (1993–1996)*. В исследовании принимали участие 1234 пациента со стадиями РМЖ ($T_{1-2}N_0$). Были использованы 2 плана ЛТ РМЖ, стандартный план ЛТ (50/25/35с/2) и ускоренный ГФ план ЛТ (42,5/16/22с/2,66), рассчитанный на 16 сеансов облучения, реализованных в 22 дня. Дополнительные планы ЛТ не потребовались. Пятилетний срок наблюдения привел к ВИ РМЖ = 97,2% для ГФ плана ЛТ, и ВИ РМЖ=96,8% для стандартного плана ЛТ. Сходная картина наблюдалась и после 10 лет наблюдений с уменьшенными значениями ВИ РМЖ. (Для ГФ плана ЛТ – ВИ РМЖ=93,8%, для стандартного плана – ВИ РМЖ=93,3%). *Оба плана ЛТ оказались практически эквивалентными, однако ускоренный ГФ план ЛТ был реализован за 22 дня, а стандартный план ЛТ – за 35 дней.*

3. Исследование *START A (UK) (2008)*. В этом исследовании, также как и в работе *Owen et al. (2006)* [17], рассматривались 2 ГФ плана ЛТ, (41,6/13/35с/3,2) и (39/13/35с/3), с одинаковой длительностью ЛТ в 35 сут, и стандартный план ЛТ (50/25/35с/2). Эти планы ЛТ были использованы для трех рандомизированных групп пациентов, общей численностью 2238 пациентов. Полученные значения ВИ РМЖ за 5 лет наблюдений сравнивались с результатом применения стандартного плана ЛТ. Они оказались близкими друг к другу. Для ГФ планов ЛТ они составили 96,5% и 94,8%, для стандартного плана ЛТ – 96,4%. Примерно 60% пациентов, помимо использования основного плана ЛТ, получили дополнительное (boost) облучение дозой 10 Гр. *Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что использование ГФ планов ЛТ не приводит к серьезным расхождениям со стандартным планом ЛТ.*

4. В исследовании *START-B (2008)* [18] использовались: стандартный план ЛТ (50/25/35с/2) и ускоренный ГФ план ЛТ, (40/15/15с/2,67), для двух рандомизированных групп, общей численностью 2215 пациентов. Ускоренный ГФ план ЛТ реализовывался за 15 суток, стандартный план ЛТ – за 35 суток. Для обоих планов ЛТ более 40% пациентов, помимо основного плана ЛТ, получили дополнительное (boost) облучение в 10 Гр. ЛТ была дополнена химиотерапией и тамоксифеном.

Оба плана ЛТ привели к близким значениям ВИ РМЖ. Для ускоренного ГФ плана ЛТ – 96,7%, для стандартного плана – 98%.

5. В работе [19] было отмечено, что пятилетние результаты по ЛТ ранних стадий РМЖ в Великобритании позволяют предполагать, что малые суммарные дозы и большие разовые дозы являются столь же безопасными и эффективными для ЛТ РМЖ, как и исторически сложившийся стандартный режим фракционирования дозы (50 Гр в 25 фракций за 35 или больше суток).

Общий вывод из проведенных клинических исследований, следующий. Полученные результаты свидетельствуют о том, что *использование приведенных ГФ планов и ускоренных ГФ планов ЛТ не приводит к серьезным расхождениям с результатами, полученными применением стандартного плана ЛТ*. Это заключение имеет важное практическое значение [20]. Оно увеличивает привлекательность органосохраняющих операций на МЖ, сокращает длительность ЛТ, что позволяет повысить пропускную способность радиологической клиники, создаст удобства для пациентов. Ускоренные режимы ГФ планов ЛТ уменьшают стоимость лечения, как для пациентов, так и для радиологических клиник, уменьшат нагрузку на радиологическую аппаратуру, повысят возможность ее более эффективного использования в клинике [21–23].

Другие, более важные и сложные задачи, который неизбежно встанут перед лучевыми терапевтами, заключаются в том, чтобы:

- разработать математические модели для оценки ВИ РМЖ в зависимости от плана ЛТ;
- разработать математические модели для описания ВЛО в критических органах и тканях организма при ЛТ РМЖ;
- решить проблему выбора оптимальных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли»;
- установить, могут ли ГФ планы облучения оказаться более эффективными, чем стандартный план ЛТ? (В настоящее время основное внимание лучевых терапевтов было уделено вопросу о том, могут ли ГФ планы ЛТ быть столь же эффективными, как и стандартный план ЛТ?);
- разработать общий подход к эффективному (оптимальному) планированию ЛТ других опухолевых заболеваний.

Перечисленные вопросы стали предметом наших исследований. Полученные нами результаты приводятся в настоящей работе.

Необходимо отметить, что приемлемые планы ГФ облучения, которые приводятся в табл. 1, были «нащупаны» лучевыми терапевтами эмпирически. Как они

были получены, какой «ценой», не сообщается. В силу специфики ЛТ ранних стадий РМЖ использованные планы ЛТ были неоднозначны по структуре. Они состоят как из одноплановых (основных) методов ЛТ, предназначенных для тотального облучения молочной железы, так и из биплановых методов ЛТ, которые включают в себя основной план ЛТ и следующего за ним дополнительного плана ЛТ операционного поля МЖ (boost облучения). Это обстоятельство затрудняет анализ полученных клинических результатов и усложняет проблему их моделирования и оптимизации.

Результаты ЛТ рандомизированных групп пациентов позволяют получить общие (интегральные) оценки их эффективности в виде ВИ РМЖ. Однако такую информацию трудно использовать для моделирования результатов ЛТ РМЖ и поиска новых, оптимальных планов ЛТ. *Дело заключается в том, что в рандомизированной группе содержатся пациенты, для лечения которых использовались два различных метода ЛТ: одноплановый и биплановый, а клиническая оценка результатов ЛТ в виде ВИ РМЖ приводится для всей группы пациентов!*

Анализ сложившейся в настоящее время ситуации показал, что для того чтобы приступить к моделированию ЛТ РМЖ и к поиску оптимальных планов ЛТ, необходимо осуществить должным образом ее статистическую обработку и систематизировать ее результаты. Для этого из рандомизированной группы пациентов необходимо выделить подгруппы пациентов, однородных по отношению к используемым планам ЛТ, и для них рассчитать ВИ РМЖ. Мы полагаем, что из рандомизированной группы пациентов следует выделить, по меньшей мере, две подгруппы. Первая подгруппа должна содержать пациентов, для ЛТ которых был использован одноплановый, основной метод облучения. Вторая подгруппа должна содержать пациентов, для которых был использован биплановый метод облучения. Если после хирургического удаления опухоли используется химиолучевое лечение, то необходимо этих пациентов также выделить в отдельную подгруппу. Для каждой подгруппы следует рассчитать свое значение ВИ РМЖ.

Полученные клинические результаты ЛТ рандомизированных групп пациентов дают оценки использованных планов ЛТ в виде ВИ РМЖ в целом (интегрально), но для осуществления итерационного перехода к другому, лучшему плану ЛТ, эта информация может оказаться бесполезной из-за того, что подгруппы пациентов могут по-разному реагировать на новый план ЛТ.

Для РМЖ нам удалось преодолеть эту трудность, предположив, что при основном и дополнительном плане облучения речь идет о инактивации одного и того же количества опухолевых клеток в МЖ. Это означает, что при основном методе облучения уничтожаются опухолевые клетки в МЖ, которые вышли за границу

мишени (опухоли), и (частично) опухолевые клетки, которые остались в операционном поле МЖ. При дополнительном облучении происходит «добивание» оставшихся опухолевых клеток в операционном поле МЖ. Целесообразность такого подхода отмечается в работе [24].

Но при биплановом облучении подкожной клетчатки молочной железы (ложе опухоли) при дополнительном плане ЛТ существенно уменьшается облучаемый объем МЖ, который меньше ее тотального объема. *Поэтому задача моделирования ВЛО в нормальных органах и тканях при биплановой ЛТ, включая ложе опухоли, становится проблематичной и нуждается в своем разрешении, т.к. необходимо учитывать изменения объемов облученных органов и тканей.*

В отличие от клинической информации, полученной для рандомизированной группы пациентов, клиническую информацию в подгруппах будем называть систематизированной. Она, по сути дела, характеризует определенную стадию опухолевого заболевания, и ее можно использовать для моделирования ЛТ и поиска оптимальных планов облучения.

Из вышесказанного становится ясно, что планы ЛТ РМЖ, которые приводятся в табл. 1, не отражают полностью различия в стадиях заболевания РМЖ, которые было бы удобно связать либо с основным планом ЛТ (одноплановым методом облучения), либо с биплановым методом облучения, состоящим из основного и дополнительного планов ЛТ. Из уже полученной рандомизированной клинической информации можно извлечь систематизированную клиническую информацию для двух подгрупп, поскольку число пациентов достаточно велико для удовлетворительного расчета значений ВИ РМЖ. Но, к сожалению, мы это сделать не смогли, поскольку не обладали соответствующей клинической информацией. Ясно также, что накопленная обширная клиническая информация по ЛТ РМЖ (более 7000 пациентов) может стать стартовой площадкой для применения методов математического моделирования и оптимизации, для поиска эффективных планов ЛТ РМЖ, если эту информацию удастся обработать должным образом.

Для того чтобы читателю было бы легче ориентироваться в настоящей работе, приводим краткое описание содержимого каждой главы.

В главе 1 приводится описание синтезированных моделей, СМ2О и СМ3О, которые с успехом были использованы для описания ВИ РМЖ при одноплановом (глава 1) и биплановом (глава 7) методах ЛТ. К счастью, из работы Qi et al. [13] удалось извлечь необходимую информацию для однопланового и бипланового методов ЛТ РМЖ. Приводятся результаты использования модели Пуассона для описания ВИ РМЖ, основанные на предположении о том, что все рассматриваемые

одноплановые методы ЛТ содержат «одинаковое» число клоногенных опухолевых клеток.

Основная задача, рассмотренная в настоящей работе, заключалась в постановке и решении задачи выбора оптимальных условий облучения Системы, состоящей из «опухоли + ложе опухоли». К сожалению, мы не смогли получить необходимую информацию о ВЛО в ложе опухоли для основного однопланового метода ЛТ, в качестве которой рассматривалась подкожная клетчатка (ПК) МЖ (**глава 2**). Поэтому для описания ВЛО в ПК МЖ мы решили воспользоваться СМ2 моделью (СМ2ПК модель), а для «настройки» ее параметров использовать клиническую информацию о результатах бипланового метода облучения ПК МЖ, считая, что она соответствует ее одноплановому облучению. Мы предположили, что эта информация соответствует тотальному облучению МЖ. Мы также не смогли построить математическую модель для описания ВЛО в ПК МЖ для бипланового облучения, так как нам не был известен объем операционного поля МЖ, который облучается при дополнительном курсе ЛТ.

В настоящей работе нам было важно проиллюстрировать разработанные методы решения задач выбора оптимальных условий облучения Системы «РМЖ + ПК МЖ». Поскольку в наши планы не входило предлагать их для немедленного применения в клинике, мы пошли на это «преступление» и получили возможность описать задачи поиска оптимальных условий ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ».

В **главе 3** показано, что созданные нами СМ модели, которые могут быть успешно использованы для описания ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ, позволяют строить (выделять) модифицированные LQ модели (MLQ модели). В отличие от традиционных LQ моделей, их можно «настраивать» на заданное лучевым терапевтом значение ВЛО (уровень толерантности ПК МЖ), а также на объем облученного органа или ткани, если он используется в СМ модели. *Предлагаемые нами MLQ модели являются более точными, чем традиционные LQ модели.* Это связано с тем, что настройка MLQ модели осуществляется на всей доступной клинической информации (для любых значений ВЛО), в то время как традиционные LQ модели настраиваются на толерантные дозы, которые соответствуют ВЛО $\approx 5\%$. Таким же способом из СМ2О и СМ3О модели могут быть выделены MLQ модели для описания эквивалентных по ВИ РМЖ планов ЛТ. Аналогичным образом MLQ модель может быть выделена также из модели Пуассона.

В **главе 4** нам впервые удалось доказать утверждение о том, что радиобиологические параметры γ для опухоли (γ_o) и ложа опухоли (γ_L) могут сыграть существенную роль в поиске оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», если результаты ЛТ (ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опу-

холи) удовлетворительно описываются с помощью СМ моделей. Было показано, что если $h = \gamma_o - \gamma_L < 0$, то разовая опухолевая доза (РОД) должна принимать максимальное допустимое значение. Это приводит к минимальному значению ВЛО в ложе опухоли. При $h > 0$ РОД должна принимать минимальное допустимое значение. В этом случае ВЛО в ложе опухоли также принимает минимальное значение.

Мы показали также, что если $h = \gamma_o - \gamma_L = 0$ существует множество эквивалентных по ВЛИ (или по ВЛО) планов ЛТ, в которое входят стандартный план ЛТ, ГФ и Гиперф планы облучения. Они могут быть описаны с помощью специально построенной MLQ модели, для которой уровень эквивалентности по ВЛИ (или по ВЛО) должен задаваться лучевым терапевтом.

Описанный метод выделения РОД в соответствие со значениями параметров γ для Системы «опухоль + ложе опухоли» может быть распространен (и должен быть распространен) на любую Систему «опухоль + нормальная ткань организма (НТО)». Следует учитывать, что при этом может возникнуть проблема выбора эффективного (компромиссного) значения РОД на множестве ее альтернативных значений. *Такая задача еще никогда не рассматривалась при планировании ЛТ злокачественных опухолей.*

Теоретические результаты, полученные в четвертой главе, были использованы в **главе 5** для описания оптимальных планов ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ», когда используется один основной план ЛТ, и значения разовых и суммарных доз облучения в РМЖ и в ПК МЖ равны. В первой и второй главе мы установили, что для РМЖ $\gamma_o = 0,94$, а для ПК МЖ $\gamma_{ПК} = 2,94$, следовательно $h = \gamma_o - \gamma_{ПК} < 0$. Поэтому, в оптимальном плане ЛТ РМЖ величина РОД должна принимать максимальное допустимое значение (больше 2 Гр). Следовательно, в этом случае для ЛТ ранних стадий РМЖ предпочтительными будут ГФ методы облучения.

Мы получили ответ и на более важный вопрос, чем тот, который в настоящее время волнует лучевых терапевтов: могут ли ГФ и Гиперф планы ЛТ РМЖ быть эквивалентными стандартному плану ЛТ РМЖ?

Мы доказали, что если $h = \gamma_o - \gamma_{ПК} < 0$, то ГФ метод ЛТ является более эффективным, чем стандартный метод ЛТ РМЖ, поскольку при заданном значении ВИ РМЖ, он приводит к минимальному значению ВЛО в ПК МЖ!

При $\gamma_o \neq \gamma_{ПК}$ оптимальное значение РОД может быть легко определено по значениям радиобиологических параметров γ_o и $\gamma_{ПК}$. Это обстоятельство позволяет существенно упростить процедуру поиска оптимального плана ЛТ Системы для заданного значения ВИ РМЖ = P_o , так как зная РОД, P_o и используя СМ2О модель

легко рассчитать СОД, а затем ВЛО в ПК МЖ. Мы доказали, что определенный таким образом план ЛТ, (СОД = D , РОД = d), приводит к минимальному значению ВЛО в ПК МЖ!

Из доказанного утверждения (см. гл. 4) следует, что при $h = \gamma_o - \gamma_{ПК} = 0$ существует множество эквивалентных по ВИ РМЖ (или по ВЛО в ПК МЖ), планов ЛТ, которые включают в себя стандартный план ЛТ и множество ГФ и Гиперф планов облучения. Они могут быть описаны модифицированной LQ моделью (MLQ модель). Приводится пример построения множества таких планов ЛТ с помощью MLQ модели.

В **шестой главе** исследована проблема индивидуализации плана ЛТ РМЖ. Она возникает из-за того, что мы положили относительные объемы РМЖ и МЖ равными единице, хотя СМ модели позволяют учитывать объемы облученных органов и тканей. Это было связано с отсутствием необходимой клинической информации для настройки моделей. В работе показано, что проблема индивидуализации плана ЛТ становится разрешимой, если, например, лучевой терапевт обладает дополнительной информацией о возможном числе опухолевых клеток в МЖ, которые следует инактивировать для излечения РМЖ.

В **седьмой главе** описывается математическая модель для описания ВИ РМЖ в результате применения бипланового метода облучения РМЖ, построенная на основе использования двух СМ моделей. Первая СМ модель описывает ВИ РМЖ при тотальном облучении МЖ (основной план ЛТ), вторая СМ модель при локальном облучении операционного поля МЖ (дополнительный план ЛТ). Предполагается, что оба плана ЛТ, основной и дополнительный, направлены на инактивацию одного и того же числа опухолевых клеток, которые к началу дополнительного облучения оказываются сосредоточенными только в области операционного поля МЖ.

К сожалению, нам не удалось «настроить» СМ2 модель для описания ВЛО в ПК МЖ по той простой причине, что у нас не было соответствующей клинической информации о результатах ее раздельного облучения, тотального и дополнительного (локального).

В наших работах [25, 26] мы отмечали, что задачи определения наилучших планов ЛТ опухолевых заболеваний в большинстве случаев являются многокритериальными, и для их разрешения необходимо использовать системный подход. Из работы [19], например, следует, что даже в простейшем случае, когда Система содержит всего два объекта, РМЖ и МЖ, рекомендуется рассматривать 12 критериев: пять для РМЖ и семь для МЖ. Значение ВЛО в любом органе или ткани организ-

ма, которую желательно свести к минимуму, следует рассматривать как критерий ЛТ.

В главе 8 рассматриваются различные подходы к поиску эффективных планов ЛТ в многокритериальных задачах ЛТ опухолевых заболеваний. Для решения многокритериальной задачи выбора эффективного плана ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ» нужно построить множество альтернативных планов ЛТ, выделить из них множество допустимых планов ЛТ, и использовать метод экспертных оценок для выделения эффективного (компромиссного) плана ЛТ. Описана схема системного подхода для поиска эффективного плана ЛТ РМЖ. Для его реализации удобно используя многомерные информационные таблицы. В первой строке таблицы приводятся значения ВИ РМЖ, которые задаются лучевым терапевтом (предпочтительно), но они могут быть заданы и автоматически. В первом столбце таблицы приводится заданная возрастающая последовательность допустимых значений РОД. С каждой ячейкой таблицы связана другая (скрытая, «всплывающая») таблица, в которой содержится вся необходимая информация для оценки плана ЛТ и выбора эффективного плана ЛТ.

В число критериальных оценок ЛТ может также входить стоимость лечения пациента в клинике. В табл. 17 приводятся результаты приближенного расчета стоимости ГФ планов лучевого лечения по сравнению со стандартным планом ЛТ. Показано, что использование ГФ планов ЛТ позволяет существенно уменьшить стоимость курса ЛТ.

Используя свой опыт и интуицию, а также основываясь на экспертных оценках альтернативных планов ЛТ другими специалистами (медиками, радиобиологами, медицинскими физиками, и т.д.), лучевой терапевт должен осуществить выбор эффективного (компромиссного) плана ЛТ.

Глава 1.

ОПИСАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ИЗЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОМОЩИ СМ МОДЕЛЕЙ И МОДЕЛИ ПУАССОНА

1.1. СМ модели для описания ВЛО в нормальной ткани организма (НТО) и вероятности локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания

Подробное описание созданных нами трех модификаций СМ модели можно найти в работах [27–32]. Для относительного объема нормальной ткани организма (НТО), равного единице, эти модели имеют следующий вид

СМ1 модель

$$D(Q, d) = D_R(Q) \frac{\gamma + D_R(Q)}{\gamma + d},$$

где $D = nd$ – суммарная доза облучения НТО; d – разовая доза; n – число сеансов облучения; $D_R(Q)$ – однократная доза облучения НТО, задающая уровень ее толерантности; Q – вероятность отсутствия лучевого осложнения в НТО; γ – параметр, характеризующий радиобиологические свойства НТО; $(\gamma, D_R(Q))$ – параметры модели.

СМ2 модель получена из СМ1 модели в результате предположения о том, что D_R может быть описана при помощи модифицированного распределения Вейбулла (MPB) [25, 26, 33–36].

$$P(D_R) = 1 - Q(D_R) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{D_R}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad D_R = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}.$$

СМ2 модель принимает следующий вид:

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

где Q – вероятность отсутствия лучевого осложнения в НТО, $Q = 1 - P$; (D, d) – суммарная и разовая доза (план облучения НТО); (γ, A_1, A_2) – параметры СМ2 модели.

СМ3 модель. Она получена из СМ1 модели и имеет следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}}{\alpha + \beta \times d},$$

где (α, β) – радиобиологические параметры НТО; $(\alpha, \beta, A_1, A_2)$ – параметры СМ3 модели.

В настоящей главе рассматривается ЛТ РМЖ только с одним основным планом облучения, который осуществляется после хирургического удаления опухолевого образования. Дополнительный план ЛТ не используется (одноплановый метод ЛТ). Таким образом, облучению подвергается вся молочная железа (тотальное облучение МЖ, относительный объем облучения равен 1). ЛТ используется для того, чтобы инактивировать как опухолевые клетки, которые остались в операционном поле МЖ, так и клетки, которые могли выйти за пределы операционного поля.

В процессе работы над СМ моделями, которые приведены в начале главы, нас не оставляла мысль о том, можно ли СМ модели, с некоторыми разумными модификациями, использовать для описания ВЛИ опухолевых заболеваний. Предпосылками для такого предположения служили следующие соображения:

LQ модель успешно использовалась для описания эквивалентных по ВЛИ планов фракционированного облучения опухолей;

ВЛИ опухолевого заболевания в зависимости от СОД для фиксированного объема опухолевой ткани и РОД с достаточной для нужд радиологии точностью описываются при помощи МРВ или функции нормального распределения вероятностей (НРВ) [25–28].

В настоящей работе у нас появилась возможность проверить это предположение на клиническом материале, который соответствует ранним стадиям РМЖ, и в который входят ГФ планы ЛТ с разными значениями СОД и РОД, отличными от их традиционных (стандартных) значений.

1.2. СМ3О модель для описания вероятности излечения рака молочной железы

Относительный объем РМЖ принят нами равным единице, так как в клинической информации, которой мы располагали, он не указывается [13]. Поэтому здесь и далее мы полагаем его равным единице. СМ3О модель имеет следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{T_1 |Ln(Q)|^{1/T_2}}{\alpha + \beta \times d}, \quad (1)$$

где Q – вероятность рецидива РМЖ, $(\alpha, \beta, A_1, A_2)$ – параметры СМЗО модели. Для настройки модели мы воспользовались клиническими данными, приведенными в работе Qi et al. [13]. Информация, извлеченная из этой работы для ранних стадий РМЖ, приводится в табл. 2. В ней n – число сеансов облучения, $D_{\text{кл}}$ – СОД тотального облучения МЖ, которая приводит к ВИ РМЖ = $P = 1 - Q$. Число сеансов облучения варьировалось от 5 до 25, суммарная доза от 24,65 до 50 Гр. Первый план ЛТ в табл. 2 является стандартным. В остальных шести планах облучения использовались ГФ методы ЛТ со значениями РОД > 2 Гр.

Параметры СМЗО модели были получены в результате решения специальной экстремальной задачи, в которой минимизировалась сумма квадратов отклонений клинических значений СОД от соответствующих теоретических (модельных) значений. Оптимальные значения параметров СМЗО модели (1) приводятся в табл. 2.

Таблица 2

Параметры СМЗО модели для ранних стадий РМЖ, полученные в результате решения экстремальной задачи на основе семи основных планов ЛТ, взятых из работы [13]

№	$Q_{\text{кл}}$	$Q_{\text{теор}}$	$g\%$	d	N	$D_{\text{кл}}$	$D_{\text{теор}}$	$f\%$	α	β	T_1	T_2
1	0,032	0,0313	-2,15	2	25	50,0	49,49	-1,01	0,871	0,933	18,450	0,620
2	0,028	0,0286	2,00	2,66	16	42,58	42,96	0,90				
3	0,035	0,0360	2,70	2,5	16	40,0	40,53	1,31				
4	0,032	0,0324	1,25	2,26	20	45,2	45,47	0,59				
5	0,032	0,0312	-2,63	3,34	10	34,4	33,98	-1,23				
6	0,032	0,0323	0,97	4,93	5	24,65	24,76	0,46				
7	0,032	0,0314	-1,99	3,39	10	33,90	33,58	-0,94				

$(D_{\text{кл}}, D_{\text{теор}})$ и $(Q_{\text{кл}}, Q_{\text{теор}})$ – клинические и теоретические значения суммарных доз и вероятности рецидива опухолевых заболеваний. Длительность ЛТ – 35 дней.
 $g\%$ и $f\%$ – отклонения теоретических значений параметров Q и D от клинических, %.

Анализ табл. 2 показывает, что наблюдается хорошее согласие между $D_{\text{кл}}$ и $D_{\text{теор}}$, а также между $Q_{\text{кл}}$ и $Q_{\text{теор}}$, хотя в экстремальной задаче искалось только наилучшее согласие между клиническими и теоретическими значениями СОД. Максимальное отклонение $D_{\text{теор}}$ от $D_{\text{кл}}$ не превышает 1,31%, а максимальное отклонение теоретического значения Q от клинического не превышает 2,7%. Это означает, что предложенная нами СМЗО модель, может быть успешно использована для планирования стандартных и ГФ методов одноплановой ЛТ ранних стадий РМЖ.

Оптимальные значения параметров СМЗО модели (α, β, T_1, T_2), нуждаются в уточнении. (Нетрудно видеть, что величины D, d и Q не изменятся, если параметры модели (T_1, α, β) умножить на одно и то же число). В противном случае они могут оказаться смещенными.

1.3. Уточнение параметров СМЗО модели

Случайная (небольшая) ошибка в исходных данных (во второй строке табл. 2 вместо дозы 42,58 Гр была взята доза 42,5 Гр), привела к смещенным значениям параметров (α, β, T_1) СМЗО модели, (см. табл. 3).

Таблица 3

Параметры СМЗО модели для ранних стадий РМЖ, полученные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, взятых из работы [13]. Вместо $D_{\text{кл}} = 42,58$ Гр (вторая строка табл. 2, седьмой столбец) была использована величина 42,5 Гр

№	$Q_{\text{кл}}$	$Q_{\text{теор}}$	$f\%$	d	N	$D_{\text{кл}}$	$D_{\text{теор}}$	$f\%$	α	β	T_1	T_2
1	0,032	0,0313	-2,27	2	25	50,0	49,47	-1,05	0,217	0,232	4,740	0,630
2	0,028	0,0286	2,18	2,66	16	42,5	42,51	0,96				
3	0,035	0,0360	2,87	2,5	16	40,0	40,54	1,35				
4	0,032	0,0324	1,20	2,26	20	45,2	45,44	0,55				
5	0,032	0,0311	-2,70	3,34	10	34,4	33,97	-1,25				
6	0,032	0,0323	0,99	4,93	5	24,65	24,76	0,45				
7	0,032	0,0313	-2,06	3,39	10	33,90	33,58	-0,95				

Сравнение параметров α, β и A_1 , приведенных в табл. 2, с теми же параметрами из табл. 3, показывает, что они ведут себя неустойчиво. Однако, как это следует из свойств СМЗО модели, отношение $\gamma = \alpha/\beta$ остается неизменным (в табл. 2 $\gamma = 0,871/0,933 = 0,934$, в табл. 3 – $\gamma = 0,217/0,232 = 0,935$). Параметры модели изменились: α в $0,217/0,871 = 0,249$ раз, β в $0,232/0,933 = 0,249$ раз, параметр T_1 в $4,74/18,45=0,257$ раз. Некоторое расхождение в значении поправочного коэффициента T_1 вызвано изменившимся начальным условием (вместо $D = 42,58$ Гр было использовано $D = 42,50$).

Таким образом, если рассматривать смещенные значения параметров $\alpha' = h\alpha, \beta' = h\beta$ и $T_1' = hT_1$ на одну и ту же величину h , то в уравнении (1), рассчитанные значения параметров (D, d, Q) СМЗО модели, не изменятся. Какими же должны быть истинные значения параметров модели? Каким образом можно их доопределить, связав с реальной клинической информацией? На эти вопросы мы

ответим в главе 6, так как уточнение параметров СМЗО модели тесно связано с вопросами индивидуализации планов ЛТ РМЖ для конкретных пациентов.

Еще один важный результат следует из приведенных в табл. 3 результатов численных расчетов. *Длительности курсов ЛТ для шести рассмотренных планов облучения изменяются от одной недели до пяти недель. При поиске параметров СМЗО модели длительности курсов ЛТ не учитывались, и это не сказалось на близости клинических и теоретических значений СОД. Этот факт может указывать на то, что для рассмотренных условий облучения (табл. 2 и 3) восстановлением опухолевых клеток и их пролиферацией (для рассматриваемых планов ЛТ, стандартного и ГФ планов облучения) в первом приближении можно пренебречь.*

Таким образом, СМЗО модель может быть успешно использована для планирования ЛТ ранних стадий РМЖ. Варьируя условия облучения РМЖ (РОД и СОД) и получая с помощью СМЗО модели оценку плана облучения в виде ВИ РМЖ $= P = 1 - Q$, лучевой терапевт может выбрать рациональный план ЛТ. Задав ВИ РМЖ, он может найти зависимость СОД от РОД (или РОД от СОД), применение которых приводит к заданному значению ВИ РМЖ.

Разумеется, для эффективного планирования РМЖ необходимо уметь вычислять и другие критериальные оценки ЛТ РМЖ: ВЛО в сердце, ВЛО в легких, ВЛО на коже, ВЛО в подкожной клетчатке, и т.д. (см. работу [19]). Необходимо из множества альтернативных планов ЛТ выбрать допустимые планы облучения, и на этом множестве при помощи специалистов-медиков, медицинских физиков, и др. экспертов выделить эффективный (компромиссный) план облучения РМЖ.

1.4. СМ2О модель для описания вероятности излечения рака молочной железы

Модель имеет следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\gamma + d}, \quad (2)$$

где (D, d) – план ЛТ, (СОД, РОД); (γ, T_1, T_2) – параметры СМ2О модели. Для идентификации параметров СМ2О модели мы воспользовались систематизированными клиническими данными, приведенными в работе [13] и уже использованными нами для идентификации параметров СМЗО модели.

Результаты поиска параметров СМ2О модели приводятся в табл. 4. Ее анализ показывает, что наблюдается замечательное согласие между теоретическими (модельными) и реальными клиническими значениями СОД, а также между клини-

ческими и теоретическими значениями ВИ РМЖ. Максимальное отклонение в значениях СОД не превышает 1,3%, а отклонения в значениях ВИ РМЖ = P не превышают 0,09%! Следует также отметить, что в наших расчетах получается значение параметра $\gamma = 0,94$ Гр, более низкое, чем приведенное в работе [13]. В ней отмечается, что по данным разных авторов этот параметр лежит между 1,44 и 4,39 Гр.

Таблица 4

Параметры SM2O модели для описания вероятности излечения ранних стадий РМЖ (ВИ РМЖ), найденные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, приведенных в работе [13]. $f\%$ и $g\%$ – отклонение клинических значений $P_{кл}$ и $D_{кл}$ от соответствующих теоретических (модельных) значений. (γ, T_1, T_2) . Параметры модели (2)

№	$P_{кл}$	$P_{теор}$	$f\%$	d	n	$D_{кл}$	$D_{теор}$	$g\%$	γ	T_1	T_2
1	0,968	0,969	0,07	2	25	50,0	49,46	-1,07	0,94	4,07	1,18
2	0,972	0,971	-0,06	2,66	16	42,50	42,99	0,96			
3	0,965	0,964	-0,09	2,5	16	40,0	40,50	1,24			
4	0,968	0,968	-0,04	2,26	20	45,2	45,45	0,56			
5	0,968	0,969	0,08	3,34	10	34,4	33,98	-1,21			
6	0,968	0,968	-0,04	4,93	5	24,65	24,78	0,59			
7	0,968	0,969	0,06	3,39	10	33,90	33,59	-0,91			

SM3O и SM2O модели приводят практически к одному и тому же значению параметра $\gamma = 0,93 - 0,94$ Гр. Графики зависимости ВИ РМЖ от СОД, построенные с помощью SM2O и SM3O модели приводятся на рис. 1. Они практически совпадают.

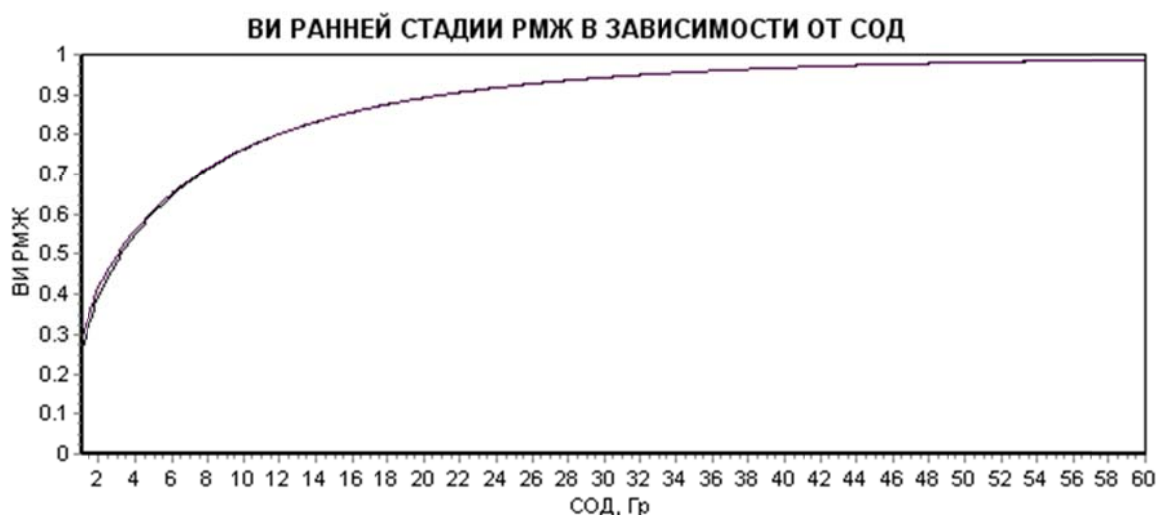


Рис. 1. Графики зависимости ВИ РМЖ от СОД, построенные при помощи SM2O и SM3O моделей. Параметры моделей приводятся в табл. 2 и 4. Графики практически совпадают.

На рис. 2 приводятся графики зависимости ВИ РМЖ от СОД для РОД 1,8; 2,6 и 3,6 Гр, рассчитанные при помощи СМ2О модели.

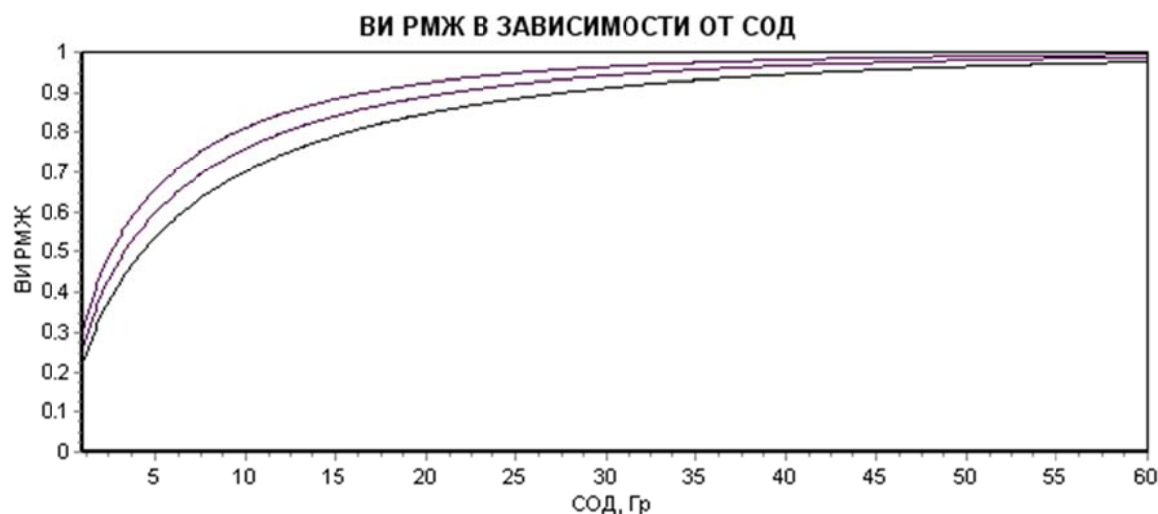


Рис. 2. Зависимости ВИ РМЖ от СОД для РОД = 1,8 Гр – (нижний график), РОД = 2,6 Гр – (средний график) и РОД = 3,6 Гр – (верхний график). Расчеты велись при помощи СМ2О модели

1.5. Планирование интраоперационной лучевой терапии рака молочной железы (однократное облучение)

С 1998 г. во многих зарубежных странах стала активно изучаться проблема интраоперационной ЛТ РМЖ после органосохраняющего оперативного вмешательства. В работе [8] сообщается, что к ложу удаленного РМЖ подводится доза однократного облучения в 17–21 Гр, и что эта доза эквивалентна 56–60 Гр при стандартном методе фракционирования дозы. Описываются показания для отбора пациентов, которые, как показал опыт интраоперационной ЛТ, клинически себя полностью оправдал.

На рис. 3. приводится график зависимости ВИ РМЖ от однократной дозы облучения, когда для излечения опухоли используется только основной, одноплановый метод облучения. График построен при помощи СМ2О модели. Параметры модели приведены в табл. 4. В табл. 5 приведены значения ВИ РМЖ для ряда значений однократной дозы. Анализ рис. 3 и табл. 5 свидетельствует о том, что в рассматриваемом случае однократная доза в 14–15 Гр приводит к ВИ РМЖ, которая больше или равна 0,99.



Рис. 3. График зависимости ВРМЖ от однократной дозы, рассчитанный при помощи СМ20 модели

Таблица 5

ВРМЖ = P, % для значений однократной дозы $D_{од}$ от 1 до 15 Гр с шагом 1 Гр

$D_{од}$, Гр	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P, %	21	38	52	63	72	80	85	89	92	94	96	97	98	99	>99

При помощи разработанных нами математических моделей могут быть проведены аналогичные расчеты для определения однократной дозы интраоперационного облучения ложа РМЖ при биплановой ЛТ, состоящей из основного и дополнительного (boost) облучения (см. гл. 7).

1.6. Модель Пуассона для описания вероятности излечения рака молочной железы

Эта модель имеет следующий вид [26]:

$$P(N, D, d) = \exp\{-N \exp[-\tau(d)D]\} = \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\},$$

$$\tau = \alpha + \beta d, \tag{3}$$

где N – число клоногенных опухолевых клеток; $q(D, d) = \exp[-D(\alpha + \beta d)]$ есть вероятность опухолевой клетки выжить при ее облучении суммарной дозой D с разовой дозой d ; (α, β) – параметры модели Пуассона, характеризующие радиобиологические свойства опухолевых клеток.

Для каждого из семи рассматриваемых планов ЛТ, приведенных в табл. 2, число клеток в опухоли может быть рассчитано с учетом (3) по формуле

$$N_i = \frac{|\ln(P_i)|}{\exp[-D_i(\alpha + \beta d_i)]}, \quad i = 1, \dots, 7. \quad (4)$$

Предположим, что в рассматриваемых нами семи планах облучения для ЛТ ранней стадии РМЖ каждая опухоль приближенно содержит одинаковое количество клоногенных опухолевых клеток ($N_{\text{ОП}}$). Тогда $N_{\text{ОП}}$ и параметры (α, β) радиочувствительности клеток РМЖ, оставшихся в МЖ после удаления опухоли, могут быть получены из предположения: количество опухолевых клеток в МЖ для семи рассматриваемых планов ЛТ должны быть равными. Оптимальные значения ($N_{\text{ОП}}, \alpha, \beta$) параметров модели, могут быть определены в результате решения следующей экстремальной задачи:

$$\sum_{i=1}^7 \left[N_{\text{ОП}} - \frac{|\ln(P_i)|}{\exp[-D_i(\alpha + \beta d_i)]} \right]^2 \rightarrow \min_{N_{\text{ОП}}, \alpha, \beta}, \quad (5)$$

где ($N_{\text{ОП}}, \alpha, \beta$) – параметры модели. Для расчета параметров модели использована клиническая информация, приведенная в табл. 2. Результаты решения задачи (5) приведены в табл. 6.

Таблица 6

Параметры ($N_{\text{ОП}}, \alpha, \beta$) модели Пуассона (3) для описания ВИ ранних стадий РМЖ, полученные в результате решения экстремальной задачи (5) на основе 7 планов облучения, взятых из табл. 2

№	$Q_{\text{кл}}$	$Q_{\text{теор}}$	$g\%$	d	n	$D_{\text{кл}}$	$D_{\text{теор}}$	$f\%$	α	β	$N_{\text{ОП}}$
1	0,032	0,023	-28,1	2	25	50,0	49,12	-1,76	0,135	0,114	$1,799 \times 10^6$
2	0,028	0,014	-50,0	2,66	16	42,50	40,99	-3,73			
3	0,035	0,087	148,6	2,5	16	40,0	42,23	5,57			
4	0,032	0,035	9,4	2,26	20	45,2	45,41	0,46			
5	0,032	0,035	9,4	3,34	10	34,4	34,56	0,46			
6	0,032	0,060	87,5	4,93	5	24,65	25,58	3,77			
7	0,032	0,050	56,3	3,39	10	33,90	34,19	0,86			

Анализ табл. 6 свидетельствует о том, что наблюдается удовлетворительное согласие между клиническими и теоретическими значениями СОД. Максимальное отклонение составляет 6%, что не так уж и плохо. Следовательно, можно считать, что СОД в зависимости от РОД и заданных значений ВИ РМЖ описываются удовлетворительно. Но близость клинических и теоретических значений рецидивов

РМЖ (или ВИ РМЖ) оказалась намного хуже. Максимальное отклонение достигает 149%!

Таким образом, предположение о том, что для семи рассмотренных планов ЛТ количество опухолевых клеток близко к своему эффективному значению, проверенное с помощью модели Пуассона, неверно. Для каждого плана ЛТ РМЖ следует рассматривать свое эффективное число опухолевых клеток в МЖ. Значения параметра α в модели Пуассона и в СМЗО моделях близки друг к другу и различаются всего на 2,1%, а параметры β – на 23%. Параметр γ в модели Пуассона больше значения этого же параметра в СМЗО и СМ2О моделях на 21,2 и 20,4% соответственно. Мы полагаем, что эти результаты связаны:

- с различиями в структурах используемых моделей;
- неверным предположением о равном числе эффективных опухолевых клеток, оставшихся в МЖ после удаления опухоли, для рассматриваемых планов облучения.

Рассчитаем число опухолевых клеток в МЖ, которые остались после удаления опухоли, для каждого из рассмотренных планов ЛТ, предполагая, что радиобиологические параметры (α, β), приведенные в табл. 6, близки к своим истинным значениям (табл. 7).

Таблица 7

Восстановленные значения числа опухолевых клеток РМЖ в МЖ после удаления опухоли для 7 планов ЛТ, представленных в табл. 6, и их отклонение от $N_{эф}$, % для радиобиологических параметров РМЖ, приведенных в табл. 6

№	N_1	$g\%$	$N_{эф}$
1	$2,48 \times 10^6$	37,9	$1,80 \times 10^6$
2	$3,61 \times 10^6$	100,6	
3	$7,05 \times 10^5$	-179,9	
4	$1,66 \times 10^6$	-136,7	
5	$1,65 \times 10^6$	-8,3	
6	$9,42 \times 10^5$	-94,8	
7	$1,55 \times 10^6$	-14,0	

Из табл. 7 следует, что число опухолевых клеток в МЖ лежит в интервале ($7,05 \times 10^5$; $3,61 \times 10^6$) со средним значением $N_{оп} = 1,80 \times 10^6$ клеток. Можно предположить, что если в МЖ больше $10^6 - 10^7$ опухолевых клеток, то, для успешной ЛТ РМЖ следует использовать биплановый метод ЛТ, который состоит из основного и дополнительного планов облучения. Число клеток, уцелевших после операции по удалению опухоли в МЖ, относительно невелико. Если плотность опухолевых кле-

ток составляет 10^9 клеток/см³, то уцелевшие опухолевые клетки в МЖ будут занимать объем в 0,0018 см³.

Значения параметров α и β малы. Это означает, что опухолевые клетки РМЖ являются радиорезистентными, т.к. количество гибнущих клеток под действием излучения мало, также мало количество клеток, подлежащих восстановлению от сублетальных повреждений. Поэтому, рассчитывая число опухолевы (в первом приближении) мы можем не учитывать их пролиферацию. Косвенным подтверждением этому может служить следующий факт. Вычисляя параметры СМ2О и СМ3О моделей на клиническом материале, приведенном в табл. 2, и не учитывая пролиферацию опухолевых клеток, мы получили замечательное согласие между систематизированными клиническими данными и теоретическими (модельными) значениями СОД и ВИ РМЖ.

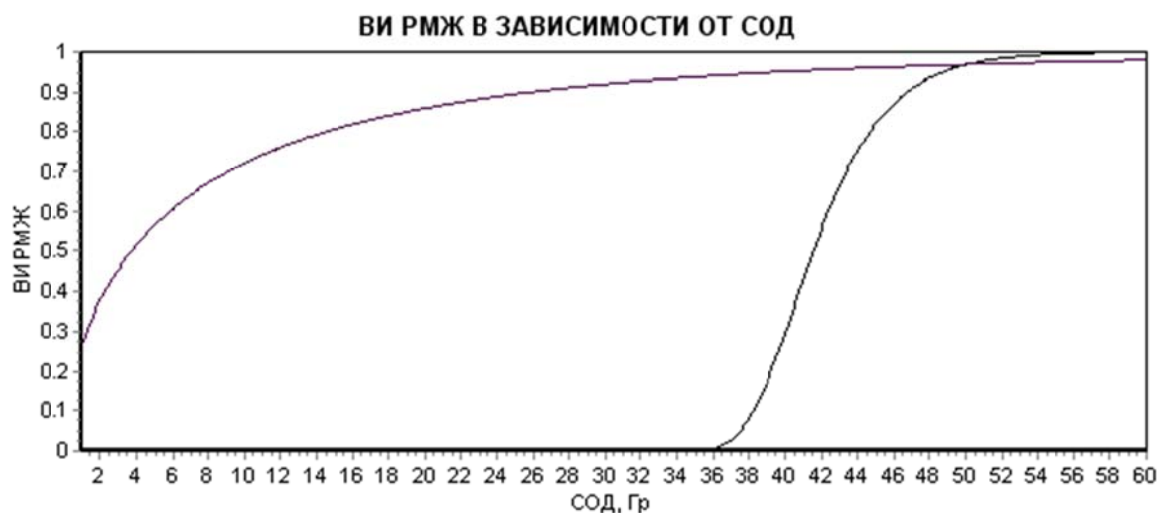


Рис. 4. Графики зависимости ВИ РМЖ от СОД, построенные с помощью СМ3О модели и модели Пуассона. Параметры СМ3О модели:

($\alpha = 0,871$; $\beta = 0,933$; $T_1 = 18,450$; $T_2 = 0,620$). Параметры модели Пуассона:

$$(N = 2,48 \times 10^6; \alpha = 0,135; \beta = 0,114)$$

Расхождения между клиническими и теоретическими значениями для ВИ РМЖ и СОД для СМ2О модели не превышали 0,09 и 1,24%, для СМ3О модели – 2,7 и 1,31%!, хотя рассматриваемые планы ЛТ значительно отличались друг от друга.

На рис. 4 приведены графики изменения ВИ РМЖ в зависимости от СОД, построенные с помощью СМ3О модели и модели Пуассона для стандартного плана ЛТ (50/25/35с/2). В районе СОД=50 Гр графики близки, но они значительно отличаются для других значений СОД. СМ3О модель хорошо описывает ВИ РМЖ в интервале СОД \in (24,65; 50) Гр и РОД \in (2; 4,93) Гр, а для модели Пуассона график

ВИ РМЖ начинает расти от нуля до 50 Гр, начиная с СОД = 36 Гр. На эту ограниченность структуры модели Пуассона мы указывали в работе [26].

Другой, более важный момент, затрудняющий использование модели Пуассона в планировании ЛТ опухолевых заболеваний, заключается в том, что для ее настройки необходимо оперировать числом опухолевых клеток, которое в большинстве случаев неизвестно лучевому терапевту. Структура модели Пуассона основана на предположении, что опухолевые клетки независимы и ВЛИ опухолевого заболевания зависит от инактивации всех клоногенных опухолевых клеток. Очевидно, что это не совсем так. Скорее всего ВЛИ опухолевого заболевания более сложным образом зависит от инактивации опухолевых клеток [37–40]. Созданные нами феноменологические СМ модели, предназначенные для описания ВИ РМЖ в зависимости от планов ЛТ, делают это более гибко, чем модель Пуассона. Об этом свидетельствует проведенный нами анализ математической модели Kehwar et al. [41–43], за основу которой была взята модель Пуассона.

Модель Пуассона может быть использована для поиска локального числа опухолевых клеток в зависимости от СОД и РОД. Но ее невозможно использовать для описания изменения ВЛИ опухоли в зависимости от СОД в большом интервале изменения значений СОД. Это свойство модели Пуассона было использовано нами в работе [44–46], посвященной вычислению радиобиологических параметров опухоли на основании эмпирически построенной зависимости ВЛИ от СОД («Метод трех графиков» [44–46]).

Глава 2.

ОПИСАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ЛУЧЕВОГО ОСЛОЖНЕНИЯ В ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПОМОЩИ СМ МОДЕЛИ

Моделируя ВИ РМЖ, мы в качестве ложа опухоли выбрали ПК МЖ, в которой собственно и располагается опухоль. Но, к сожалению, мы не нашли в литературе клинические данные о значениях ВЛО в ПК МЖ только для однопланового, основного метода ЛТ РМЖ. Поэтому мы использовали информацию о результатах бипланового облучения ПК МЖ, взятые из работы [13], и использовали ее как информацию, соответствующую одноплановому методу облучения. Мы полагаем, что со временем такая информация станет доступной, а взятую нами информацию мы собирались использовать только для иллюстрации разработанных методов формирования оптимальных планов ЛТ РМЖ.

Необходимая нам клиническая информация была взята из исследования RMH/GOS, START pilot 1993–1998 (5 лет наблюдений) [13] и приводятся в табл. 8. Она состоит из стандартного плана ЛТ – (50/25/35с/2) и ГФ планов ЛТ – (39/13/35с/3) и (42,9/13/35с/3,3). Для каждого из них была использована и дополнительная ЛТ, как это следует из табл. 1. Каждый план ЛТ использовался для ЛТ рандомизированной группы пациентов. Примерно для 75% пациентов, помимо основного плана облучения, использовался дополнительный план ЛТ, (15,5/8/10с/2). Конечно, для моделирования ЛТ РМЖ было бы полезно иметь не рандомизированные, а систематизированные клинические данные для одноплановой и биплановой ЛТ отдельно, с соответствующими значениями ВЛО в ПК МЖ. Радиологические центры, которые обрабатывали эту клиническую информацию, безусловно, могли бы разделить эту информацию, в соответствии с использованными методами ЛТ. Но, к сожалению, мы такими данными мы не располагаем. Таким образом, мы будем рассматривать использованную клиническую информацию как результат однопланового метода ЛТ.

Для описания ВЛО в виде фиброзов в ПК МЖ мы выбрали СМ2 модель (СМ2ПК модель). Она имеет следующий вид:

$$D(Q_{ПК}, d) = \frac{A_1 \gamma_{ПК} |\ln(Q_{ПК})|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_{ПК})|^{2/A_2}}{\gamma_{ПК} + d}, \quad (6)$$

где $(\gamma_{ПК}, A_1, A_2)$ – параметры СМ2ПК модели, которые были получены в результате решения специальной экстремальной задачи.

Таблица 8

Параметры СМ2ПК модели, предназначенной для описания ВЛО в ПК МЖ (в виде фиброзов), полученные в результате решения экстремальной задачи на основе трех планов облучения, взятых из [13], RMH/GOS, START PILOT (5 лет наблюдений). $f\%$ и $g\%$ – отклонение теоретических (модельных) данных от клинических в (%)

№	$P_{кл}$	$P_{теор}$	$f\%$	d	n	$D_{кл}$	$D_{теор}$	$g\%$	γ	A_1	A_2
1	0,231	0,231	-0,02	2	25	50,0	50,0	0	2,94	16,04	11,71
2	0,160	0,160	<0,01	3	13	39,0	39,0	0			
3	0,356	0,356	0,02	3,3	13	42,9	42,9	0			

Три оптимальных значения параметра СМ2ПК модели были получены на основе трех клинических наблюдений в результате минимизации суммы квадратов отклонения теоретических (модельных) значений СОД от клинических. Поэтому отклонения между значениями СОД ($g\%$) равны нулю. Интересно, что при этом оказались достаточно близкими клинические и теоретические значения ВЛО в виде фиброзов в ПК МЖ, хотя их близость не рассматривалась в качестве критерия задачи. Максимальное отклонение составило всего 0,021%! Это обстоятельство, в известной степени, позволяет судить об адекватности СМ2ПК модели рассматриваемым клиническим данным.

Мы считаем, что для применения предлагаемых методов математического моделирования и оптимизации планов ЛТ РМЖ в клинике, необходима строго выверенная клиническая информация, подготовленная лучевыми терапевтами для настройки математических моделей. Желательно также, чтобы эта информация включала и собственные клинические наблюдения лучевых терапевтов. Было бы еще лучше, если бы она целиком состояла из собственных клинических наблюдений лучевого терапевта. Анализ табл. 1 свидетельствует о том, что для одного и того же плана ЛТ в разных радиологических центрах могут получаться разные значения ВИ РМЖ!

Отметим еще раз, что настройка СМ модели (6) для описания ВЛО в ПК МЖ носит иллюстративный характер, так как в действительности она соответствует не одноплановой ЛТ, а биплановой ЛТ, которая включает в себя два плана ЛТ, основной и дополнительный. Но, в данном случае нас это не очень тревожит, т.к. мы собираемся использовать СМ2ПК модель только в иллюстративных целях, только для того, чтобы привести примеры возможного расчета оптимальных планов ЛТ для одного основного плана облучения и выбора эффективного плана ЛТ на множестве альтернативных планов ЛТ (см. гл. 8).

Глава 3.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ LQ МОДЕЛИ КАК УСЕЧЕННЫЕ СМ МОДЕЛИ И УСЕЧЕННАЯ МОДЕЛЬ ПУАССОНА

Первые усилия по математическому моделированию результатов ЛТ опухолевых заболеваний были предприняты медицинскими физиками и лучевыми терапевтами. Они были направлены на описание толерантных (предельных) доз для органов и тканей организма, которые не приводят к тяжелым, необратимым лучевым осложнениям. В настоящее время принято считать, что толерантные дозы – это такое сочетание суммарной и разовой дозы облучения, использование которых приводит к ВЛО определенного, клинически идентифицируемого типа лучевого осложнения, не превышающего 5% случаев. Это модель Strandqvist 1944 [47], модель Ellis 1969 [48] и ее модификации, CRE (Kirk, Gray, Watson 1971 [49]), и TDF (Orton, Ellis, 1973 [50]) и др. Модель Ellis имеет следующий вид:

$$D = NSD \times N^{k_1} \times T^{k_2},$$

где D – толерантная доза; NSD – коэффициент пропорциональности (номинальная стандартная доза); N – число сеансов облучения; T – длительность курса ЛТ (сут); (k_1, k_2) – параметры модели. Интересно, что структура модели Ellis полностью совпадает со структурой производственной функции, которая широко используется в экономических исследованиях. Таким образом, 1969 г. можно считать началом использования экономических моделей в задачах моделирования результатов ЛТ опухолевых заболеваний. Шутка! Но, если говорить всерьез, то следует отметить, что, по своей сути, задачи оптимального планирования ЛТ злокачественных опухолей имеют сходные черты с задачами, которые возникают при исследовании экономических процессов.

Среди математических моделей, которые в настоящее время используются в планировании ЛТ, широкое распространение получила LQ модель, созданная на основе LQ функции, предложенной в работах Kellerer, Rossi 1969 [51] и Chadwick, Leenhauts 1973 [52] для описания фракции выживших клеток в результате их однократного и фракционированного облучения. Окончательный вид LQ модель приобрела в работе Varendsen 1982 [53].

В настоящее время LQ модель является одной из наиболее востребованных математических моделей, которая используется для описания эквивалентных по уровню ВЛО или ВЛИ схем фракционированного облучения нормальных или опухолевых тканей [24]. Для n сеансов облучения с постоянным значением разовой дозы d , LQ модель может быть описана следующим образом:

$$E = \alpha D + \frac{\beta D^2}{n} = \alpha D + \beta Dd = D(\alpha + \beta d), \quad (7)$$

где $D = nd$ – суммарная доза, n – число сеансов облучения, d – разовая доза, E – параметр, задающий уровень толерантности ткани, (α, β) – параметры модели [24].

3.1. LQ модель и однократная толерантная доза D_R для нормальных органов и тканей

LQ модель позволяет описывать эквивалентные по значению ВЛО планы ЛТ при любых разумных значениях разовых и суммарных доз (любой схеме фракционирования дозы) [24]. Анализ результатов применения LQ модели для планирования ЛТ показал, что, в отличие от модели Ellis и ее модификаций, моделей CRE и TDF [24, 48–50], LQ модель может удовлетворительно описывать толерантные дозы при любом разумном (с точки зрения ЛТ) числе сеансов облучения, начиная с одного сеанса (с однократного облучения). В 1993г мы предложили в качестве параметра LQ модели, (вместо параметра E), использовать однократную толерантную дозу D_R [27, 29, 30]. Для фиксированного объема облученной ткани, D_R является величиной постоянной и может представлять такую же характеристику лучевого воздействия на ткань, как разовая и суммарная доза. Поэтому должны выполняться следующие равенства:

$$E = \alpha D_R + \beta D_R^2 = \alpha D + \beta Dd = D(\alpha + \beta d). \quad (8)$$

Из (8) получаем модифицированный вариант LQ модели:

$$D = \frac{\alpha D_R + \beta D_R^2}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha + \beta D_R}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\gamma + D_R}{\gamma + d}, \quad (9)$$

$$D = D_R \left[1 + \frac{D_R - d}{\gamma + d} \right] = D_R f(d), \quad (10)$$

где $\gamma = \frac{\alpha}{\beta}$, $f(d) = \frac{D}{D_R} = 1 + \frac{D_R - d}{\gamma + d}$. (11)

Ввод в рассмотрение D_R позволяет в качестве радиобиологического параметра облучаемой ткани рассматривать величину γ , которую найти проще, чем два ее образующих радиобиологических параметра, α и β , в отдельности. Из (11) следует, что величина $f(d)$ показывает, во сколько раз толерантная доза должна быть больше однократной дозы D_R в зависимости от выбора разовой дозы d при равномерной схеме фракционирования дозы. Анализ (9) свидетельствует о том, что чем

меньше значение γ , тем меньше будет суммарная эквивалентная доза при фиксированном значении d . Параметр $\gamma = \alpha/\beta$, а также $\tau = \alpha + \beta d$, используются в ЛТ в качестве радиобиологических характеристик свойства ткани. Значения (γ, D_R) можно вычислить для фиксированного объема облученной ткани, если известны, по крайней мере, два эквивалентных по толерантности ткани плана облучения. Если их больше, значения параметров могут быть найдены в результате решения соответствующей экстремальной задачи.

Опыт ЛТ показал, что аналогичные рассуждения могут быть проведены и в отношении опухолевой ткани. При этом параметр E , или его аналог D_R , задают уровень соответствующего значения вероятности излечения опухолевого заболевания, хотя в LQ моделях, ни ВЛИ, ни ВЛО, непосредственно не используются. Это положение может быть исправлено с помощью созданных нами СМ моделей, составной частью которых является LQ модель.

Одно из замечательных свойств СМ модели заключается в том, что с ее помощью можно легко получить модифицированную LQ модель (MLQ модель), которая может быть настроена на заданное значение ВЛИ или ВЛО для опухолевой ткани или НТО. Если в СМ модели учитывается объем облученной опухоли или объем НТО, то MLQ модель можно настроить еще и на заданный объем облучения. В настоящей работе объем РМЖ и ПК МЖ не учитывался, (отсутствовала соответствующая клиническая информация), и мы положили их относительные значения равными единице. Покажем, каким образом из СМ моделей и из модели Пуассона могут быть выделены MLQ модели.

3.2. СМ3О модель и модифицированная LQ модель

Для того чтобы получить MLQ модель из СМ3О модели,

$$D(Q, d) = \frac{T_1 |Ln(Q)|^{1/T_2}}{\alpha + \beta \times d}, \quad (12)$$

достаточно рассчитать значение $E(Q) = T_1 |Ln(Q)|^{1/T_2}$. Тогда MLQ модель принимает следующий вид:

$$D(Q, d) = \frac{E(Q)}{\alpha + \beta d}, \quad E(Q) = D(\alpha + \beta d). \quad (13)$$

Для настройки MLQ модели необходимо на систематизированном клиническом материале, который соответствует заданному значению Q , найти значения трех ее параметров (E, α, β) . Заметим, что для поиска параметров СМ моделей

можно использовать всю клиническую информацию, соответствующую любому значению Q (или ВЛО). Но для поиска параметров традиционной LQ модели для НТО необходимо использовать только ту малую часть клинической информации, которая соответствует толерантным дозам, т.е. ВЛО $\approx 5\%$ ($Q = 1 - \text{ВЛО} \approx 95\%$). Для поиска параметров LQ модели для опухоли необходимо выделить систематизированную клиническую информацию, которая должна соответствовать фиксированному значению ВЛИ опухолевого заболевания. На практике лучевой терапевт и медицинский физик в большинстве случаев даже толком не знают, какому значению Q (или P) соответствует клиническая информация, которую они собираются использовать для поиска параметров LQ модели для опухоли. Они просто считают ее эквивалентной по ВЛИ. Между тем, для опухолевой ткани MLQ модель может быть настроена на четко заданное значение ВЛИ.

3.3. SM2O модель и модифицированная LQ модель

Из SM2O модели,

$$D(Q, d) = \frac{T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/N_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\gamma + d}, \quad (14)$$

так же, как и из SM3O модели, легко можно получить MLQ модель. Полагаем

$$E(Q) = T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}, \quad (15)$$

и получаем MLQ модель:

$$D(Q, d) = \frac{E(Q)}{D(\gamma + d)} \text{ или } E(Q) = D(\gamma + d). \quad (16)$$

Мы получили *новую MLQ модель, структура которой отличается от традиционной LQ модели*. В нее естественным образом входит радиобиологический параметр γ , а не α и β , как в случае SM3O модели. Для настройки MLQ модели необходимо найти всего два параметра модели, (E, γ) , а не (E, α, β) , как в случае SM3O модели. Главное отличие MLQ модели от традиционной LQ модели заключается в том, что она является *настраиваемой* моделью. Параметр $E(Q)$, задающий уровень ее толерантности (15), можно вычислить.

3.4. SM модели и объемы облученных органов и тканей

При создании SM моделей для описания ВЛО в нормальных органах и тканях мы постарались учесть их объемы. Это необходимо было сделать по той про-

стой причине, что одно из главных эмпирически установленных свойств облученных органов и тканей заключается в том, что *толерантные дозы в органах и тканях зависят от объемов облучения и являются убывающими функциями от них*. Стремление учесть это свойство и сделать СМ модели непротиворечивыми, привела к необходимости предположить, что параметры СМ модели также должны зависеть от объемов облученных органов и тканей [41–43]. В настоящей работе, из-за отсутствия необходимой клинической информации, мы положили относительные объемы РМЖ и ПК МЖ равными единице, что соответствует их тотальному облучению. В действительности полный вид разработанной СМ2 модели, с учетом объемов облучения для нормальных органов и тканей, имеет следующий вид:

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}, \quad (17)$$

где $\gamma(1)$, $d(1)$ – приведенные к единичному объему параметры γ и разовая доза d . Для двух разных объемов V_1 и V_2 одной и той же облученной ткани из (17) следует:

$$\frac{D(Q, d, V_1)}{D(Q, d, V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \quad (18)$$

Для $Q = 0,95$ ($P = 0,05$) – это хорошо известный степенной закон для учета зависимости толерантной дозы от объема облученной ткани. Мы предположили, что (18) можно распространить на любое значения $P = 1 - Q$. При создании СМ моделей предполагалось, что для них справедливы следующие соотношения [27–30]:

$$\begin{aligned} D(1) &= D(V)V^b, \quad d(1) = d(V)V^b, \quad \gamma(1) = \gamma(V)V^b, \\ \alpha(1) &= \alpha(V)V^{-b}, \quad \beta(1) = \beta(V)V^{-2b}. \end{aligned} \quad (19)$$

Они нуждаются в проверке, но, до настоящего времени, в своих расчетах мы не сталкивались с прямыми доказательствами неприменимости сделанных нами предположений.

Из СМ модели (17) можно получить настраиваемую MLQ модель, в которую в качестве независимой переменной входит объем облученной ткани V . Для этого достаточно рассчитать величину:

$$E(Q, V) = A_1 \gamma(V) V^b |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}. \quad (20)$$

MLQ модель принимает следующий вид:

$$D(Q, d, V) = \frac{E(Q, V)}{\gamma(V)V^b + d(V)V^b} V^{-b}.$$

3.5. Модель Пуассона и модифицированная LQ модель

Из этой модели, которая в основном используется для описания ВЛИ опухолевых образований,

$$P(N, D, d) = \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\} = \exp\{-N \exp[-\tau D]\}, \tau = \alpha + \beta d, \quad (21)$$

так же, как и из СМ моделей, может быть выделена MLQ модель с заданным числом клоногенных опухолевых клеток N и фиксированным уровнем ВЛИ $= P$ опухолевого заболевания. Используя (21), получаем:

$$D(d) = \frac{\ln[N/|\ln(P)|]}{\alpha + \beta d} = \frac{E^*(P, N)}{\alpha + \beta d}, \quad E^*(P, N) = \ln[N/|\ln(P)|], \quad (22)$$

$$E^*(P, N) = D(\alpha + \beta d), \quad d(D) = \left[\frac{E^*(P, N)}{D} - \alpha \right] / \beta, \quad (23)$$

где $E^*(P, N)$ задает уровень ВИ РМЖ. Значения N и P мы считаем заданными.

Пример 3.1. Рассмотрим задачи, связанные с применением СМ3О и СМ2О моделями и их MLQ аналогами, для планирования ВИ РМЖ. Для расчетов воспользуемся параметрами СМ3О модели, полученными в главе 1, ($\alpha = 0,217$; $\beta = 0,232$; $T_1 = 4,740$; $T_2 = 0,62$).

Задача 1. Пусть ВИ РМЖ задана и равна $P = 0,98$ ($Q = 0,02$), РОД = 2,2 Гр. Вычислить необходимое значение суммарной дозы D .

Решение. Воспользуемся СМ3О моделью (формулами (11), (12)). Тогда:

$$E(Q) = T_1 |\ln(Q)|^{1/T_2} = 4,74 \times |\ln(0,02)|^{1/0,62} = 42,782.$$

Искомое D будет равно:

$$D = \frac{E(Q)}{\alpha + \beta d} = \frac{42,782}{0,217 + 0,232 \times 2,2} = 58,82 \text{ Гр.}$$

Задача 2. При том же значении $P = 0,98$ ($Q = 0,02$) найти разовую дозу d , если лучевой терапевт хочет подвести к опухоли вместо 56,9 Гр всего 50 Гр. Параметр $E(Q)$ остается неизменным и равным 42,782. Значение искомой разовой дозы d можно найти из уравнения $42,782 / (0,217 + 0,232d) = 50$, откуда находим $d = 2,75$ Гр (получаем ГФ метод ЛТ).

Рассмотрим решение тех же самых задач планирования ВИ РМЖ теперь с помощью СМ2О модели. Параметры СМ2О модели ($\gamma = 0,94$; $T_1 = 4,07$; $T_2 = 1,18$).

Задача 3. ВИ РМЖ $= P = 0,98$ ($Q = 0,02$), РОД = 2,2 Гр. Вычислить значение СОД = D .

Решение. Воспользуемся формулой (13). Тогда

$$E(Q) = T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2} = 4,07 \times 0,94 \times |\ln(0,02)|^{1/1,18} + 4,07^2 \times |\ln(0,02)|^{2/1,18} = 12,15 + 167,21 = 179,36.$$

Искомое значение D будет равно:

$$D = \frac{E(Q)}{\gamma + d} = \frac{179,36}{0,94 + 2,2} = 57,12 \text{ Гр.}$$

Задача 4. Определить РОД, если лучевой терапевт хочет подвести к опухоли вместо 57,12 Гр всего 50 Гр.

Решение. Значение искомой разовой дозы d можно найти из уравнения

$$d = \frac{E(Q)}{D} - \gamma = \frac{179,36}{50} - 0,94 = 2,65 .$$

Таким образом, результаты расчетов зависят от используемой СМ модели. Для СМ3О модели мы получили $d = 2,75$ Гр, для СМ2О модели – $d = 2,65$ Гр. Значения разовых доз различаются на 0,1 Гр (3,6%).

Глава 4.

ОПИСАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ПЛАНА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМЫ «ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ» (ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ)

Поиск оптимальных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» является одной из основных проблем ЛТ опухолевых заболеваний, не решенной до настоящего времени. Раньше она рассматривалась как задача определения оптимального значения СОД при фиксированных значениях РОД, объемов опухоли и ложа опухоли, так как еще не существовало моделей, которые могли описывать ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли в зависимости от РОД, СОД и объемов облученных тканей [54]. Предложенные нами СМ модели (гл. 1 и 2) позволили с новых позиций подойти к решению задачи поиска оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли».

Пусть для описания ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли используются созданные нами СМ2 модели,

- для ВЛИ опухоли:
$$D(Q_o, d) = \frac{T_1 \gamma_o |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}}{\gamma_o + d}, \quad (24)$$

где (Q_o, D, d) – значения вероятности рецидива опухолевого заболевания, СОД и РОД,

- для ложа опухоли:
$$D(Q_L, d) = \frac{A_1 \gamma_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\gamma_L + d}, \quad (25)$$

где (Q_L, D, d) – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли, суммарная и разовая доза облучения ложа опухоли. Относительные объемы опухоли и ложа опухоли мы считаем равными 1. Значения D и d одинаковы в опухоли и в ложе опухоли, образующих Систему.

4.1. Задача поиска оптимальных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли»

Рассмотрим следующую задачу поиска оптимальных условий облучения Системы. Пусть задано значение ВЛИ = P_o опухоли, которое лучевой терапевт считает необходимым для успешного излечения опухолевого заболевания. Необходимо найти оптимальный план ЛТ Системы (оптимальные значения суммарной и

разовой дозы (D, d) , использование которых приведет к минимальному значению ВЛО = P_L в ложе опухоли. Математически задача может быть записана следующим образом:

$$P_L(D, d) \rightarrow \min_{D, d}, \quad (26)$$

при ограничениях

$$P_0(D, d) = P_0, \quad (27)$$

$$d \in [d_{\min}, d_{\max}], \quad (28)$$

$$D > 0, \quad (29)$$

где $P_0 = 1 - Q_0$ – заданное значение ВЛИ опухолевого заболевания; $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$ – заданный интервал допустимых значений разовых доз. Для анализа и решения задачи (26)–(29) воспользуемся СМ моделями (24) и (25), т.е. будем предполагать, что они адекватно описывают реакции рассматриваемых объектов Системы на облучение. Докажем утверждение, характеризующее свойство рассматриваемой задачи и облегчающее ее решение.

Пусть ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли успешно описываются СМ моделями (24) и (25). Значения СОД = D и РОД = d в опухоли и в ложе опухоли идентичны. Значение ВЛИ = P_0 задано. Необходимо найти оптимальный план (D, d) ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», который приведет к ВЛИ = P_0 опухолевого заболевания и сведет к минимуму ВЛО = P_L в ложе опухоли.

Утверждение. При сделанных предположениях оптимальные значения (D, d, P_L) зависят от радиобиологических показателей γ для опухоли и ложе опухоли, (γ_0, γ_L) . Покажем, что:

1) если $\gamma_0 < \gamma_L$, то РОД = d_{\max} ;

2) если $\gamma_0 > \gamma_L$, то РОД = d_{\min} ;

3) если $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$, то существует множество значений СОД и РОД, функциональная связь между которыми определяется значениями γ и P_0 , если задано P_0 , (или γ и P_L , если задано P_L).

Доказательство. Разделим доказательство утверждения на две части.

1. **Радиобиологические параметры** $\gamma_0 \neq \gamma_L$. Поскольку вероятность рецидива опухолевого заболевания, $Q_0 = 1 - P_0$, мы считаем заданной, уравнение (24), связывающее суммарную и разовую дозу в опухоли и, следовательно, в ложе опухоли будет:

$$D = \frac{B}{\gamma_0 + d}, \quad (30)$$

где $B = \gamma_0 T_1 |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2}$ – постоянная величина. (31)

Поскольку суммарные и разовые дозы в опухоли и в ложе опухоли равны, получаем следующее уравнение, связывающее Q_L с разовой дозой d , в виде:

$$\frac{\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\gamma_L + d} = \frac{B}{\gamma_0 + d}, \quad (32)$$

или
$$\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} - B \frac{\gamma_L + d}{\gamma_0 + d} = 0, \quad (33)$$

где Q_L – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли. Покажем, что для решения задачи (26)–(29) достаточно найти производную Q'_L по d . Производная $(Q'_L)_d$, вычисленная на основе (33), имеет следующий вид:

$$(Q'_L)_d = - \frac{B \frac{\gamma_0 - \gamma_L}{(\gamma_0 + d)^2}}{\frac{A_1}{A_2 Q_L} \left[\gamma_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2 - 1} + 2 A_1 |\ln(Q_L)|^{2/A_2 - 1} \right]}. \quad (34)$$

Анализ (34) показывает, что знак производной Q'_L зависит только от знака разности

$$h = \gamma_0 - \gamma_L. \quad (35)$$

Если $h < 0$, тогда во всем интервале изменения значения разовой дозы d , $d_{\min} \leq d \leq d_{\max}$, $Q'_L > 0$ и, следовательно, Q_L является возрастающей функцией от d , а $P_L = 1 - Q_L$ – убывающей функцией от d . Следовательно, при облучении Системы «опухоль + ложе опухоли» оптимальной будет максимальная допустимая разовая доза, т.е. РОД = $d = d_{\max}$. Она приведет к минимальному значению ВЛО в ложе опухоли при заданном значении ВЛИ = P_0 опухолевого заболевания. При $h > 0$, минимальное значение $P_L = 1 - Q_L$ будет достигнуто при РОД = $d = d_{\min}$. Таким образом, если $\gamma_0 \neq \gamma_L$, то экстремальное значение разовой дозы зависит от знака h и приводит к минимальному значению P_L в ложе опухоли.

2. Радиобиологические параметры $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$, $h = 0$. Пусть необходимо, чтобы вероятность локального излечения опухолевого заболевания была бы равна ВЛИ = P_0 . При этом, величина ВЛО = P_L в ложе опухоли будет функцией от P_0 , $P_L(P_0)$. При $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$, для (24) и (25) должно выполняться равенства:

$$\begin{aligned}
F &= D(\gamma + d) = T_1 \gamma |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} = \\
&= A_1 \gamma |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2},
\end{aligned} \tag{36}$$

где параметры СМ моделей (T_1, T_2) и (A_1, A_2) считаются известными. Поскольку $Q_o = 1 - P_o$, мы можем рассчитать величину

$$F_o = T_1 \gamma |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}, \tag{37}$$

которая задает уровень ВЛИ опухолевого заболевания. Величину ВЛО в ложе опухоли $P_L(P_o)$ можно найти в результате решения уравнения от γ

$$A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} + A_1 \gamma |\ln(Q_L)|^{1/A_2} - F_o = 0. \tag{38}$$

$$P_L(F_o) = 1 - Q_L(F_o) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{-\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 4F_o}}{2A_1} \right]^{A_2} \right\}. \tag{39}$$

Из (36) следует, что уравнение

$$F_o = D(\gamma + d) \tag{40}$$

описывает множество эквивалентных по P_o (или по $P_L(P_o)$) планов ЛТ, (D, d) , которые удовлетворяют уравнению (40) и включают в себя, как стандартный план ЛТ с РОД = 2 Гр,

$$D = F_o / (\gamma + 2), \tag{41}$$

так и ГФ и Гиперф планы ЛТ со значениями РОД больше или меньше 2 Гр. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (40) приводят к постоянным значениям критериальных оценок для опухоли и ложе опухоли, P_o и $P_L(P_o)$. Нетрудно видеть, что (40) представляет собой модифицированную LQ модель (MLQ модель, см. гл. 3).

Если задано P_L , то, используя уже описанную выше вычислительную схему, нужно найти F_L и $P_o(P_L)$. Аналог MLQ модели, предназначенный для описания эквивалентных по значениям критериальных оценок, P_L и $P_o(P_L)$, стандартных, ГФ и Гиперф планов ЛТ, будет:

$$F_L = D(\gamma + d). \tag{42}$$

MLQ модель (42) описывает множество планов ЛТ (D, d) , которые при $d = 2$ Гр соответствуют традиционному (стандартному) плану ЛТ, при $d > 2$ Гр – ГФ планам ЛТ, при $d < 2$ Гр – Гиперф планам ЛТ. Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (42) приводят к следующим постоянным критериальным оценкам: ВЛО = P_L в ложе опухоли, ВЛИ = $P_o(P_L)$ – в опухоли.

Интересно, что настройка MLQ модели может осуществляться на заданное значение ВЛИ опухоли (40) или на ВЛО в ложе опухоли (42). Это чрезвычайно удобно, так как позволяет настраивать MLQ модель на ту информацию, которая выглядит наиболее надежной или является необходимой для планирования ЛТ. Например, если заведомо известно, что $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ и значение P_L не должна превышать толерантной величины P_L^{tol} , тогда настройку MLQ модели лучше осуществить на основе ВЛО в ложе опухоли. Для того, чтобы найти компромиссные значения P_0 и P_L достаточно построить график зависимости $P_L(P_0)$ от P_0 и выбрать удовлетворяющие лучевого терапевта значения ВЛИ = P_0 и ВЛО = P_L .

Заметим, что модель (40) и (42), как это следует из их построения, могут описывать эквивалентные: стандартный, ГФ и Гиперф планы ЛТ, которые определяются значениями РОД = d ! Возможность выбирать Гиперф планы ЛТ в практической радиологии, эквивалентные стандартному и ГФ планам ЛТ, требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Утверждение доказано.

Таким образом, полученные нами результаты впервые позволили по-новому подойти к построению оптимального плана ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» и ответить на очень важный вопрос, который давно волнует лучевых терапевтов: будут ли результаты применения стандартного (конвенционального) плана ЛТ и ГФ планов облучения эквивалентными, если γ_0 принимает близкие значения к γ_L ? Как рассчитывать эквивалентные планы ЛТ для заданного значения ВЛИ в опухоли, или ВЛО в ложе опухоли?

Полагаю, что нам удалось ответить на эти вопросы. Результаты многочисленных клинических исследований (см. введение) подтверждают наш вывод. Кроме того, нам удалось показать, что разработанные нами модели могут быть использованы и для планирования Гиперф методов ЛТ.

4.2. Задача поиска оптимальных условий облучения Системы «опухоль + нормальная ткань организма»

Цель ЛТ заключается в том, чтобы добиться излечения опухолевого заболевания при минимальном лучевом повреждении ложа опухоли и здоровых органов и тканей организма, которые подвергаются лучевому воздействию. Поэтому в облучаемом организме может быть рассмотрена не только Система «опухоль+ложе опухоли», но и любая другая Система «опухоль + НТО». Рассмотрим результат применения доказанного утверждения для произвольной Системы «опухоль + НТО».

Пусть НТО не является ложем опухоли, а представляет собой орган или нормальную ткань организма, которая попадает в зону интенсивного лучевого воздействия, чреватого возникновением лучевых осложнений. Пусть план ЛТ характеризуется тем, что для Системы «опухоль + НТО» наблюдается следующая зависимость: для СОД = $D = nd$, где n – число сеансов облучения, и РОД = d , доза в НТО будет равна $D_{\text{НТО}} = kD$, $d_{\text{НТО}} = kd$, $k > 0$. Для оптимизации плана ЛТ Системы «опухоль+НТО» мы должны рассмотреть следующую систему уравнений.

Для ВЛИ опухоли:

$$D(Q_0, d) = \frac{T_1 \gamma_0 |\ln(Q_0)|^{1/A_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/A_2}}{\gamma_0 + d}. \quad (43)$$

Для НТО:

$$D_{\text{НТО}}(Q_{\text{НТО}}, d_{\text{НТО}}) = kD(Q_0, d) = \frac{A_1 \gamma_{\text{НТО}} |\ln(Q_{\text{НТО}})|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_{\text{НТО}})|^{2/T_2}}{\gamma_{\text{НТО}} + kd}. \quad (44)$$

Производная $(Q'_{\text{НТО}})_d$ будет описываться следующим выражением:

$$(Q'_{\text{НТО}})_d = - \frac{kB \frac{k\gamma_0 - \gamma_{\text{НТО}}}{(\gamma_0 + d)^2}}{\frac{A_1}{A_2 Q_{\text{НТО}}} \left[\gamma_{\text{НТО}} |\ln(Q_{\text{НТО}})|^{1/A_2 - 1} + 2A_1 |\ln(Q_{\text{НТО}})|^{2/A_2 - 1} \right]}. \quad (45)$$

Анализ (45) показывает, что знак производной $Q'_{\text{НТО}}$ зависит только от знака разности

$$h = k\gamma_0 - \gamma_{\text{НТО}} \quad (46)$$

во всем допустимом интервале изменения значения разовой дозы d . Повторяя приведенные в утверждении рассуждения, получаем правило для выбора оптимального значения РОД = d при облучении Системы «опухоль + НТО». Поскольку при ЛТ дозы в нормальных органах и тканях, исключая ложе опухоли, меньше величины СОД, имеем $k \leq 1$. Если $k \ll 1$, тогда $h = k\gamma_0 - \gamma_{\text{НТО}} < 0$, и для ЛТ можно использовать большие значения РОД. При $h > 0$, следует использовать малые значения РОД. При $h = 0$, выбор СОД и РОД должен осуществляться лучевым терапевтом исходя из предельного (заданного) значения ВЛО = $P_{\text{НТО}}$ и радиобиологического показателя γ (см. п. 2 доказательства утверждения), или из значения ВЛИ = P_0 и γ .

Для всех критериальных органов и тканей, включая и ложе опухоли, можно рассчитать оптимальные значения разовых доз. Среди множества значений РОД необходимо выбрать его эффективное (компромиссное) значение, руководствуясь накопленным опытом, здравым смыслом и экспертными оценками специалистов.

Глава 5.

ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГФ МЕТОДОВ ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ЛТ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В главе 4 мы исследовали проблему поиска оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», основанную на использовании СМ моделей для описания ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли. Предполагалось, что (D, d) – идентичные значения суммарной и разовой дозы в опухоли и ложе опухоли. Относительные объемы опухоли и ложа опухоли равны единице. Мы установили, что если радиобиологический параметр γ_o для опухоли меньше радиобиологического параметра γ_L для ложа опухоли, $\gamma_o < \gamma_L$, то в оптимальный план ЛТ Системы должно входить максимальное допустимое значение РОД. Она приводит к минимальному значению ВЛО в ложе опухоли.

5.1. Выбор оптимальных планов ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ»

Рассмотрим результаты, полученные в главе 4, применительно к выбору оптимального плана ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ». Из главы 4 следует, что, если СМ модели удовлетворительно описывают ВИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли, то оптимальный план ЛТ Системы может быть построен в результате следующих последовательных шагов.

Шаг 1. Лучевой терапевт задает вероятность излечения опухолевого заболевания, $ВИ\ РМЖ = P_o$.

Шаг 2. В соответствие со значениями параметров γ_o и $\gamma_{ПК}$, при $\gamma_o \neq \gamma_{ПК}$ осуществляется выбор экстремального допустимого значения $РОД = d$.

Шаг 3. Используя известные величины P_o и d , с помощью СМ модели для ВИ РМЖ вычисляется значение $СОД = D$.

Шаг 4. Для известных величин D и d (оптимальный план ЛТ), с помощью СМ модели для ложа опухоли вычисляется оптимальное (минимальное) значение $ВЛО = P_L$ в ложе опухоли.

Найдем оптимальный план ЛТ для Системы «РМЖ + ПК МЖ». Для описания ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ мы использовали СМ модели и показали, что они с удовлетворительной точностью описывают клинические данные (гл. 1 и 2).

Для РМЖ параметры СМ2О модели ($\gamma_0 = 0,94$; $T_1 = 4,07$; $T_2 = 1,18$).

Для ПК МЖ параметры СМПК модели ($\gamma_{ПК} = 2,94$; $A_1 = 16,04$; $A_2 = 11,71$).

Поскольку $\gamma_0 < \gamma_{ПК}$, для облучения Системы «РМЖ + ПК МЖ» следует использовать ГФ метод ЛТ с максимальным допустимым значением РОД. Он приведет к минимальному значению ВЛО в ПК МЖ в виде фиброзов.

Пример 5.1. Пусть ВИ РМЖ = P_0 принимает следующий ряд значений: 0,90; 0,92; 0,94; 0,96; 0,98; 0,99, а разовая доза может принимать любое значение в интервале от 1,8 до 6 Гр. Рассчитаем оптимальные планы ЛТ Системы. Полученные результаты приводятся в табл. 9. Поскольку $h = \gamma_0 - \gamma_{ПК} < 0$, оптимальные значения РОД, которые приводят к минимальному значению ВЛО = $P_{ПК}$ в ПК МЖ, соответствуют максимально допустимым значениям разовых доз, $d = 6$ Гр. При этом, с ростом значения ВИ РМЖ = P_0 , происходит увеличение СОД для Системы «РМЖ + ПК МЖ» и, следовательно, увеличивается значений ВЛО в ПК МЖ, от $P_{ПК} = 0,61 \times 10^{-3}$ (для $P_0 = 0,90$), до $P_{ПК} = 0,61$ (для $P_0 = 0,99$) (табл. 9)).

Таблица 9

Шесть заданных значений ВИ РМЖ = P_0 и рассчитанные для них оптимальные планы облучения Системы: СОД = D , РОД = d и ВЛО = $P_{ПК}$ в виде фиброзов

№	P_0	D Гр	d Гр	$P_{ПК}$ ($d = 6$ Гр)
1	0,90	10,93	6,0	$0,61 \times 10^{-3}$
2	0,92	12,68	6,0	0,002
3	0,94	15,10	6,0	0,005
4	0,96	18,79	6,0	0,022
5	0,98	25,84	6,0	0,151
6	0,99	33,76	6,0	0,612

В табл. 10 приводятся оптимальные значения ВЛО в ПК МЖ = $P_{ПК}$, рассчитанные при помощи описанного алгоритма для заданных значений ВИ РМЖ = P_0 и значений РОД, которые изменялись от 1 до 6 Гр с шагом 1 Гр (развернутое представление вычислений). Данные, приведенные в табл. 10, позволяют оценить эффект уменьшения ВЛО в виде фиброзов в ПК МЖ в зависимости от заданного значения ВИ РМЖ и от последовательно возрастающих значений РОД. Из табл. 10 видно, что значения ВЛО в ПК МЖ уменьшаются с ростом РОД.

**Зависимость ВЛО = $P_{ПК}$ в ПК МЖ (фиброзы) от заданных значений
ВИ РМЖ = P_0 и РОД = d**

P_0	0,90		0,92		0,94		0,96		0,98		0,99	
d , Гр	D , Гр	$P_{ПК}$	D , Гр	$P_{ПК}$	D , Гр	$P_{ПК}$	D , Гр	$P_{ПК}$	D , Гр	$P_{ПК}$	D , Гр	$P_{ПК}$
1	39,0	<0,01	46,3	0,03	53,9	0,10	67,1	0,33	92,3	0,95	120,6	0,99
2	25,8	<0,01	29,9	<0,01	35,6	0,03	44,3	0,12	60,9	0,60	79,6	0,99
3	19,2	<0,01	22,3	<0,01	26,6	0,02	33,1	0,06	45,5	0,37	59,4	0,92
4	15,4	<0,01	17,8	<0,01	21,2	0,01	26,4	0,04	36,3	0,26	47,4	0,81
5	12,8	<0,01	14,8	<0,01	17,6	<0,01	22,0	0,03	30,2	0,20	39,4	0,70
6	10,9	<0,01	12,7	<0,01	15,1	<0,01	18,8	0,02	25,8	0,16	33,8	0,61

На рис. 5 приводятся графики зависимостей оптимальных значений ВЛО = $P_{ПК}$ от РОД для значений ВИ РМЖ, равных 0,96 – (нижний график), 0,98 – средний график, 0,99 – верхний график.

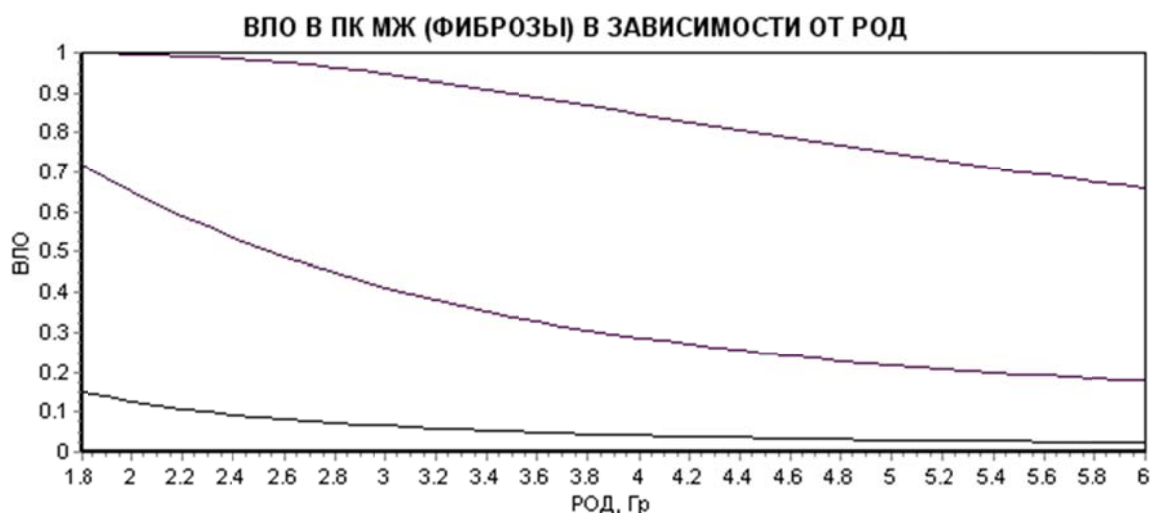


Рис 5. Зависимости ВЛО в ПК МЖ от РОД для оптимальных планов облучения, которые задаются значениями ВИ РМЖ, равными 0,96 – (нижний график), 0,98 – (средний график), 0,99 – (верхний график). Все они являются убывающими функциями от РОД

Все они являются убывающими функциями от РОД и наименьшие (оптимальные) значения принимают при максимально допустимых значениях РОД (в нашем случае $d_{\max} = 6$ Гр). Оптимальное значение $P_{ПК}$ (6 Гр) для ВИ РМЖ = 0,96; 0,98 и 0,99, будут равны: 0,02; 0,16 и 0,61.

Если $h = \gamma_0 - \gamma_{ПК} > 0$, то функция $P_{ПК}$ от РОД будет возрастающей функцией от d , и минимальные значения будет принимать при минимально допустимых значениях РОД. Этот случай соответствует традиционным стандартным методам

ЛТ, для которых предполагалось, что $\gamma_0 = 10$ Гр, а для нормальных органов и тканей $\gamma = 3$ Гр. В этом случае оптимальное облучение Системы «опухоль + ложе опухоли» должно было бы происходить с минимальной разовой дозой 1,8 Гр (или 2 Гр), что и было установлено лучевыми терапевтами эмпирически.

При значении h , близком к нулю, как это было показано в гл. 4, значение РОД и СОД следует выбирать, руководствуясь предельным заданным значением ВЛО в ПК МЖ, или ВИ РМЖ. В этом случае эквивалентные планы ЛТ по критерию ВЛО в ПК МЖ, или ВИ РМЖ, могут быть рассчитаны при помощи модифицированной LQ модели (см. гл. 4).

Анализ табл. 10 и графиков, приведенных на рис. 5, свидетельствует о том, что *чем больше требуемое значение ВИ РМЖ, тем больше сказывается эффект величины РОД на ВЛО в ПК МЖ в виде фиброзов.*

Пример 5.2. Приведем пример планирования ЛТ РМЖ при помощи результатов, приведенных в табл. 10. Пусть лучевой терапевт хочет добиться излечения РМЖ с вероятностью 96% (частота возникновения рецидива РМЖ – 4%) и собирается использовать стандартную для ЛТ разовую дозу 2 Гр. Для достижения ВИ РМЖ = 96% необходимая СОД = $D = 44,3$ Гр, а вероятность возникновения фиброза в ПК МЖ равна 12%. Если выбрать РОД = 5 Гр, то требуемая СОД = D будет равна 22 Гр, а вероятность возникновения фиброза будет равна всего 3%, т.е. уменьшится в 4 раза! При РОД = 6 Гр, она уменьшится в 6 раз!

В работе Qi et al. [13], посвященной анализу клинических результатов ЛТ ранних стадий РМЖ, авторы задаются вопросом: «Is α/β (γ) for breast cancer really low?» (Действительно ли параметр γ для РМЖ мал?). Используя СМ модели для описания ВИ РМЖ, мы ответили на этот и другие важные вопросы, связанные с ЛТ ранних стадий РМЖ.

Мы показали, что параметр γ для однопланового метода ЛТ ранних стадий РМЖ действительно принимает низкие значения (см. табл. 2), более низкие, чем для ПК МЖ (см. табл. 8).

Нами впервые было обосновано положение о том, что значения параметров γ для РМЖ и ПК МЖ, γ_0 и $\gamma_{ПК}$, играют ключевую роль в вычислении эффективного плана ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ». Мы показали, что для ранних стадий РМЖ при одноплановом методе ЛТ и $h = \gamma_0 - \gamma_{ПК} < 0$, эффективному плану ЛТ должен соответствовать максимально допустимое значение разовой дозы, т.е. ГФ план ЛТ. Он приводит к минимальным значениям ВЛО в виде фиброзов в ПК МЖ. При $h > 0$, эффективному плану ЛТ соответствовало бы минимальное значение РОД, т.е. Гиперф план ЛТ.

Разработанный метод формирования оптимального плана ЛТ по заданному значению ВИ РМЖ может (и должен) быть использован при планировании ЛТ других опухолевых заболеваний.

Следует отметить, что вопрос о возможности использования ГФ методов ЛТ, и ускоренных ГФ методов ЛТ для ранних стадий РМЖ на основе полученной клинической информации можно было бы решить гораздо раньше, если бы, наряду с накоплением клинической информации, осуществлялась ее разумная систематизация, а для ее обработки использовались бы методы математического моделирования планов ЛТ и их оптимизация. Это позволило бы сберечь денежные средства и, самое главное, позволило бы увеличить эффект ЛТ ранних стадий РМЖ. К сожалению, как в России, так и за рубежом вопросы математического моделирования ЛТ опухолевых заболеваний и оптимизации планов ЛТ, как научное направление, по-настоящему еще только начинает развиваться.

5.2. Описание множества эквивалентных планов ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» при $\gamma_o = \gamma_L = \gamma$, $h = 0$ (стандартный, ГФ и Гиперф планы ЛТ)

Этот случай является достаточно интересным, так как большинство клинических исследований в мире, связанных с ЛТ РМЖ) были направлены на то, чтобы выяснить, могут ли ГФ планы ЛТ быть столь же эффективными, как и эмпирически установленный лучевыми терапевтами конвенциональный (стандартный) план облучения МЖ (50/25/35с/2)? Об этом свидетельствуют клинические данные, приведенные в табл. 1, и описанные во введении к настоящей работе [14]. Нам удалось ответить на этот вопрос.

Пусть лучевой терапевт хочет добиться того, чтобы ВИ РМЖ = P_o . При этом, естественно, величина ВЛО в ПК МЖ – функция от ВИ РМЖ = P_o , $P_{ПК}(P_o)$. При $\gamma_o = \gamma_L = \gamma$ должно выполняться равенство (см. гл. 4):

$$\begin{aligned} F = D(\gamma + d) &= T_1 \gamma |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} = \\ &= A_1 \gamma |\ln(Q_{ПК})|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_{ПК})|^{2/A_2}, \end{aligned} \quad (47)$$

где параметры СМ модели для РМЖ (T_1, T_2), приведены в табл. 4, а параметры СМ модели для ПК МЖ (A_1, A_2), – в табл. 8. Значение Q_o считается заданным. Поэтому, мы можем рассчитать заданный уровень эквивалентности планов ЛТ по ВИ РМЖ, который следует удерживать при ЛТ:

$$F_o = T_1 \gamma |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2}. \quad (48)$$

Величину $Q_{ПК}(P_o)$, которая удерживается автоматически при фиксированном значении F_o , можно найти в результате решения уравнения

$$A_1^2 |\ln(Q_{ПК})|^{2/A_2} + A_1 \gamma |\ln(Q_{ПК})|^{1/A_2} - F_o = 0. \quad (49)$$

Находим решение:

$$P_{ПК}(F_o) = 1 - Q_{ПК}(F_o) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{-\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 4F_o}}{2A_1} \right]^{A_2} \right\}. \quad (50)$$

Из (47) следует, что уравнение

$$F_o = D(\gamma + d) \quad (51)$$

описывает множество эквивалентных по P_o и $P_{ПК}(P_o)$ планов ЛТ (D, d), которые удовлетворяют уравнению (51) и включают в себя, как стандартный план ЛТ с РОД = $d = 2$ Гр, так и ГФ ($d > 2$ Гр) и Гиперф ($d < 2$ Гр) планы ЛТ.

Уровень эквивалентности планов ЛТ, величина F_o , вычисленная нами для ВИ РМЖ = P_o , может также задаваться по ВЛО в ПК МЖ = $P_{ПК}$. Используя $Q_{ПК} = 1 - P_{ПК}$ и повторяя предыдущие рассуждения, вычисляем

$$F_{ПК} = A_1 \gamma |\ln(Q_{ПК})|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_{ПК})|^{2/A_2}. \quad (52)$$

Эта величина задает уровень ВЛО в ПК МЖ. Величину $P_o(F_{ПК})$ можно найти в результате решения уравнения:

$$T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} + T_1 \gamma |\ln(Q_{ПК})|^{1/T_2} - F_{ПК} = 0. \quad (53)$$

Отсюда

$$P_o(F_{ПК}) = 1 - Q_o(F_{ПК}) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{-\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 4F_{ПК}}}{2T_1} \right]^{T_2} \right\}. \quad (54)$$

Уравнение

$$F_{ПК} = D(\gamma + d) \quad (55)$$

описывает множество эквивалентных по $P_{ПК}$ (и по $P_o(P_{ПК})$) планов ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (55) и включают в себя, как стандартный план ЛТ, так и ГФ и Гиперф планы ЛТ со значениями $d \neq 2$ Гр.

Пример 5.3. (иллюстративный). Рассмотрим в качестве примера задачу расчета множества эквивалентных планов ЛТ, которые включают в себя стандартный план ЛТ и ГФ планы ЛТ, когда уровень эквивалентности планов ЛТ, величина $F_{ПК}$, задается при помощи значения ВЛО в ПК МЖ = 0,06. $Q_{ПК} = 1 - P_{ПК}$. Пусть

значения параметров SM2 модели для РМЖ и ПК МЖ: ($\gamma_0 = 0,942$; $T_1 = 4,07$; $T_2 = 1,18$) и ($\gamma_{ПК} = 2,94$; $A_1 = 16,04$; $A_2 = 1,17$). Значение $\gamma_0 \neq \gamma_{ПК}$. Для демонстрации численного примера мы предположим, что $\gamma_0 = \gamma_{ПК} = 2,94$ Гр (что неверно и сделано нами только для иллюстрации метода). Для вычисления величины $F_{ПК}$ воспользуемся уравнением (52).

$$F_{ПК} = A_1 \gamma |\ln(Q_{ПК})|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_{ПК})|^{2/A_2} = 16,04 \cdot 2,94 \times |\ln(0,94)|^{1/1,71} + 16,04^2 \cdot |\ln(0,94)|^{2/1,71} = 197,14.$$

MLQ модель для расчета эквивалентных планов ЛТ РМЖ, для которых $P_{ПК} = 0,06$, будет $197,14 = D(2,94 + d)$.

При РОД = 2, 3, 4, 5, 6 Гр, значения суммарных опухолевых доз будут СОД = 39,91; 33,19; 28,41; 24,83; 22,05. Мы не рассчитываем значение ВИ РМЖ, поскольку наш пример является только иллюстративным.

Таким образом, мы ответили на вопросы, который волнуют лучевых терапевтов, и на решение которых было потрачено много средств и усилий: будут ли результаты применения стандартного плана ЛТ и ГФ планов облучения эквивалентными, если значение γ_0 принимает значение, близкое к γ_L ? Каким условиям должен удовлетворять план ЛТ РМЖ? Результаты многочисленных клинических исследований (см. введение к настоящей работе) подтверждают наши теоретические выводы.

Пример 5.4. Рассмотрим в качестве примера задачу построения MLQ модели (51) для планирования ЛТ Системы, состоящей из «РМЖ + МЖ». Предполагается, что происходит тотальное облучение Системы «РМЖ + МЖ», т.е. используется основной план ЛТ, без дополнительного (boost) облучения Системы. Для описания ВИ РМЖ мы воспользовались SM2O моделью и осуществили ее настройку на клиническом материале, описанном в работе Qi et al. [13]. Исходная клиническая информация и параметры SM2O модели для описания ВИ РМЖ приведены в табл. 4.

Рассмотрим задачу построения множества эквивалентных планов ЛТ, которые включают в себя конвенциональный план ЛТ, ГФ и Гиперф планы ЛТ, когда уровень эквивалентности планов облучения (величина F_0), задается при помощи ВИ РМЖ = $P_0 = 0,95$ (95%). $Q_0 = 1 - 0,95 = 0,05$ (5%). Значения параметров SM2O модели для РМЖ приведены в табл. 4: ($\gamma_0 = 0,94$; $T_1 = 4,07$; $T_2 = 1,18$). Предположим, что $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma = 0,94$ (значение параметра γ_L для МЖ занижено). Но в рассматриваемом случае мы не будем учитывать реакцию МЖ на облучение и отыскиваем только эквивалентные планы ГФ облучения для РМЖ. Для вычисления величины F_0 воспользуемся уравнением (54).

$$F_o = T_1 \gamma |\ln(Q_o)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/T_2} = \\ = 4,07 \cdot 0,942 \cdot |\ln(0,05)|^{1/1,18} + 4,07^2 \cdot |\ln(0,05)|^{2/1,18} = 116,085.$$

MLQ модель для расчета эквивалентных планов ЛТ РМЖ, согласно доказанному утверждению (гл. 4)

$$D(0,94 + d) = 116,085. \quad (19)$$

Таким образом, стандартный план ЛТ с $d = 2$ Гр и ГФ планы ЛТ с РОД = 3, 4, 5, 6 Гр, которые приводят к ВИ РМЖ = 0,95, будут

$$(d, D) = (2; 39,46), (3; 29,45), (4; 23,49), (5; 19,54), (6; 16,72).$$

Мы видим, что использование ГФ плана облучения РМЖ с РОД = 6 Гр позволяет уменьшить СОД в $39,46/16,72 = 2,36$ раз.

Мы также можем использовать MLQ модель для расчета Гиперф планов ЛТ. Для разовых доз: 1; 0,8; 0,5 Гр – Гиперф планы ЛТ, эквивалентные полученному конвенциональному плану облучения РМЖ, (2; 39,46), будут:

$$(d, D) = (1; 59,78), (0,8; 66,64), (0,5; 80,50).$$

Мы не приводим эквивалентные значения ВЛО в МЖ, поскольку в нашем распоряжении не было соответствующей клинической информации для настройки СМ модели и для последующего расчета ВЛО в МЖ при одноплановой ЛТ РМЖ. Но, в работе четко описан алгоритм для осуществления такого расчета.

5.3. Описание оптимальных планов облучения Системы «опухоль + нормальная ткань организма (НТО)»

Рассматривая планирование ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ», мы предполагали, что суммарные дозы и разовые дозы в РМЖ и ПК МЖ равны. В главе 4 мы показали, что предлагаемый алгоритм расчета оптимального плана ЛТ может быть использован и в том случае, когда СОД в опухоли и в ложе опухоли не равны, т.е. выполняется условие: $D_{ПК} = kD_o$, ($d_{ПК} = kd_o$), где $k < 1$ – постоянный коэффициент, характеризующий перепад доз для фиксированного распределения дозы.

Предлагаемый в настоящей работе метод поиска РОД для Системы «РМЖ + ложе опухоли» может быть использован для любой Системы «опухоль + НТО». А это значит, что выбор эффективного компромиссного значения РОД можно осуществить до решения экстремальной задачи поиска оптимального плана ЛТ. Напомним, что этот выбор мы считаем правомочным только в том случае, когда ВИ опухолевого заболевания и ВЛО в НТО могут быть описаны при помощи СМ моделей. В противном случае предлагаемый метод поиска оптимальных значений РОД нуждается в дополнительном обосновании.

Глава 6.

ПРОБЛЕМА ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПЛАНОВ ЛТ ДЛЯ РАННИХ СТАДИЙ РМЖ

Из трех предложенных нами СМ моделей, СМ3О модель с учетом объема облученной ткани,

$$D(Q, d, V) = \frac{T_1 |\ln(Q)|^{1/T_2}}{\alpha(1) + \beta(1)d} V^g, \quad (56)$$

является наиболее простой и удобной для применения на практике, так как ВИ РМЖ с учетом объема опухоли можно рассчитать по формуле:

$$P(D, d, V) = 1 - Q(D, d, V) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{DV^{-g} [\alpha(1) + \beta(1)d]}{T_1} \right]^{T_2} \right\}, \quad (57)$$

где g – параметр СМ модели для учета объема РМЖ; $(\alpha(1), \beta(1))$ – приведенные к единичному объему параметры СМ3О модели. Из-за того, что истинный объем опухоли и плотность опухолевых клеток нам не известны, мы считали относительный объем РМЖ равным единице. Заметим, что рассчитать ВИ РМЖ при помощи СМ2О модели немного сложнее. Для этого необходимо решить квадратичное уравнение относительно Q .

В гл. 1 мы уже отмечали, что настройка СМ3О модели приводит к некоторой неопределенности в значениях параметров модели, которые вычисляются на основе накопленного и систематизированного клинического материала в результате решения специальной экстремальной задачи. Структура СМ3О такова, что величины (D, d, Q) не изменятся, если значения искомых параметров (α, β, T_1) увеличить или уменьшить в одинаковое число раз. Но для радиобиологического анализа РМЖ в некоторых случаях полезно знать истинные значения параметров α и β , которые характеризуют летальные и сублетальные повреждения опухолевых клеток. Напомним, что в СМ моделях мы считаем их зависящими от объема РМЖ. Избавиться от неопределенности можно в результате использования дополнительной информации, например, о числе опухолевых клеток в РМЖ (или об объеме опухоли). Какими же должны быть истинные значения параметров модели? Каким образом можно их уточнить, связав с реальной клинической информацией о пациенте? Заметим, что при решении этой проблемы открываются интересные возможности, связанные с индивидуализацией планов ЛТ, с их настройкой на конкретного пациента.

6.1. Индивидуализация планов ЛТ РМЖ на основе дополнительной информации о числе опухолевых клеток в МЖ

Предположим, что в результате обработки клинической информации мы установили параметры СМЗО модели. Пусть они совпадают с приведенными в табл. 2 гл. 1, ($\alpha = 0,871$; $\beta = 0,933$; $T_1 = 18,45$; $T_2 = 0,62$). Для конкретного пациента они являются неопределенными и нуждаются в уточнении. Нам известно, что параметр $\gamma = \alpha/\beta = 0,93$ Гр принимает точное значение.

Пример 6.1. Предположим, что опухоль представляет собой шар диаметром 1 см, а плотность опухолевых клеток равна 10^8 клеток/см³. При сделанных предположениях объем опухоли $V = (4/3)\pi(1/2)^3 = 0,524$ см³, а число клеток в опухоли $N = 0,524 \times 10^8$. Предположим, что для рассматриваемого типа РМЖ (типа опухолевых клеток), который в нашем примере содержит $N = 0,524 \times 10^8$ клеток, используется стандартный план ЛТ (50/25/35с/2), и его применение приводит к ВИ РМЖ = $P = 1 - Q = 1 - 0,032 = 0,968$ (табл. 2, гл. 1). Используя модель Пуассона (3) для описания ВИ РМЖ, в которую в качестве параметра входит число опухолевых клеток, получаем уравнение для уточнения параметров СМЗО модели

$$P = \exp\{-0,524 \times 10^8 \exp[-50(\alpha + 2\beta)]\} = 0,968. \quad (58)$$

Из (58) следует

$$\tau = \alpha + 2\beta = -\frac{1}{50} \ln \left\{ \frac{|\ln(0,968)|}{0,524 \times 10^8} \right\} = 0,433. \quad (59)$$

Получаем систему из двух уравнений с двумя неизвестными:

$$\gamma = \alpha/\beta = 0,933, \quad \tau = \alpha + 2\beta = 0,433. \quad (60)$$

Решив ее, находим уточненные значения параметров СМЗО модели: $\alpha = 0,138$; $\beta = 0,148$. Уточненное значение параметра T_1 рассчитывается по формуле $T_1 = 18,450 \times 0,138/0,871 = 2,923$.

Таким образом, используя СМЗО модель и модель Пуассона мы уточнили (индивидуализировали) значения параметров (α, β, T_1) с учетом числа опухолевых клеток в РМЖ – $N = 0,524 \times 10^8$, и плана ЛТ (50/25/35д/2), который приводит к ВИ РМЖ = 0,968. Напомним, что, используя СМЗО модель, можно также уточнить ее параметры при помощи модели Пуассона, если известно число опухолевых клеток (или объем РМЖ).

Таким образом, уточнить радиобиологические параметры РМЖ, α и β , найденные при помощи СМЗО, или СМЗО модели, можно, если для выбранного

плана ЛТ нам известна ВИ РМЖ для определенного плана ЛТ и количество клеток в опухоли (или объем опухоли и плотность опухолевых клеток). Разумеется, описанный метод индивидуализации параметров СМ модели возможен только при условии, что СМ3О, (или СМ2О модель), и модель Пуассона корректно описывают клиническую информацию, полученную при ЛТ РМЖ.

Описанный метод индивидуализации плана ЛТ может быть использован для решения различных задач планирования ЛТ. Например, для определения эффективного числа клоногенных опухолевых клеток, если радиобиологические параметры РМЖ уточнены и известно, к какому значению ВИ РМЖ приводит использованный план ЛТ.

Не следует также забывать, что структура модели Пуассона такова, что с ее помощью можно описать только локальную часть кривой зависимости ВИ РМЖ от суммарной опухолевой дозы (см. рис. 4 в разд. 5.1). На эту особенность модели Пуассона мы указывали в работе [26].

Глава 7.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ИЗЛЕЧЕНИЯ РМЖ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ ПЛАНОВ ЛТ, ОСНОВНОГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО (биплановая ЛТ РМЖ)

Необходимость применения основного и дополнительного планов ЛТ РМЖ, (биплановой ЛТ), возникает из-за невозможности подвести к опухоли необходимую терапевтическую дозу, облучая всю МЖ. Это может привести к возникновению в МЖ серьезных необратимых лучевых осложнений. Необходимость только основного, или основного и дополнительного планов ЛТ для излечения РМЖ, устанавливается после хирургического удаления опухоли, анализа типа и распределения опухолевых клеток в операционном поле МЖ, по результатам применения основного плана ЛТ и т.д. [8].

Для описания ВИ РМЖ в результате применения бипланового метода ЛТ мы создали математическую модель, основанную на применении двух СМ2О моделей (СМБП модель). Предлагаемая модель основана на следующем предположении: *«После хирургического удаления опухоли и применения основного плана ЛТ выжившие опухолевые клетки сосредоточены только в операционном поле МЖ, объем которого намного меньше объема всей МЖ»*. Это предположение приводится также в монографии Джойнера и Ван ден Когеля [24], посвященной основам клинической радиобиологии. В ней также указывается, что *«опухоли предстательной и молочной железы на ранних стадиях развития отличаются более низкими значениями $\gamma = \alpha/\beta$, по сравнению со здоровыми тканями»*. Как станет ясно в дальнейшем, полученные нами результаты подтверждают эту гипотезу и, более того, свидетельствуют о том, что, скорее всего, величина γ является возрастающей функцией от объема РМЖ. Для одноплановой ЛТ РМЖ мы получили значение параметра $\gamma = 0,94$ Гр, для бипланового метода облучения γ оказалась равной 3,11 Гр и 3,79 Гр (табл. 11 и 12), которые в 3–4 раза больше величины γ для однопланового метода ЛТ.

В созданной нами СМБП модели восстановление опухолевых клеток от сублетальных повреждений и их репопуляция в явном виде не учитывались. Похоже, что это можно не делать при низком значении параметра γ для РМЖ [24]. Восстановление и репопуляция опухолевых клеток могли только в неявном виде влиять на значения настраиваемых параметров модели. Таким образом, мы предполо-

жили, что в основном и дополнительном плане биплановой ЛТ происходит *облучение всех опухолевых клеток*. Для описания ВИ РМЖ при биплановой ЛТ мы будем использовать две СМ2О модели:

- для основного плана ЛТ:

$$D_{\text{ос}}(Q_{\text{ос}}, d_{\text{ос}}) = \frac{T_1 \gamma |\ln(Q_{\text{ос}})|^{1/T_2} + A_1^2 |\ln(Q_{\text{ос}})|^{2/T_2}}{\gamma + d_{\text{ос}}}, \quad (61)$$

- для дополнительного плана ЛТ:

$$D_{\text{дп}}(Q_{\text{дп}}, d_{\text{дп}}) = \frac{T_1 \gamma |\ln(Q_{\text{дп}})|^{1/T_2} + A_1^2 |\ln(Q_{\text{дп}})|^{2/T_2}}{\gamma + d_{\text{дп}}}, \quad (62)$$

где $Q_{\text{ос}}$ и $Q_{\text{дп}}$ – вероятности рецидива РМЖ после основного или после дополнительного плана ЛТ в отдельности; $(D_{\text{ос}}, d_{\text{ос}})$ и $(D_{\text{дп}}, d_{\text{дп}})$ – СОД и РОД основного и дополнительного планов ЛТ. ВИ РМЖ при биплановом облучении будем описывать при помощи следующей СМБП модели:

$$P(Q_{\text{ос}}, Q_{\text{дп}}) = 1 - Q_{\text{ос}} \cdot Q_{\text{дп}}. \quad (63)$$

Параметры модели (63) могут быть найдены в результате решения экстремальной задачи

$$\sum_{i=1}^m [Q_i^{\text{кл}} - Q_i^{\text{ос}}(\gamma, T_1, T_2) \cdot Q_i^{\text{дп}}(\gamma, T_1, T_2)]^2 \rightarrow \min_{\gamma > 0, T_1 \geq 0, T_2 \geq 0}, \quad (64)$$

где $Q_i^{\text{ос}}$ и $Q_i^{\text{дп}}$ – вероятности возникновения рецидивов РМЖ при использовании основного и дополнительного планов ЛТ в отдельности для i -го бипланового курса ЛТ (описываются моделями (61) и (62)); $Q_i^{\text{кл}}$ – вероятность возникновения рецидива РМЖ в клинике при использовании i -го бипланового метода ЛТ, $i = 1, \dots, m$; m – число рассматриваемых биплановых методов ЛТ. Исходные клинические данные были взяты из работы Owen et al. [13, 14] (результаты исследования RMH/GOC START pilot 1986–1998, Canada). Оптимальные значения параметров СМБП модели (63), полученные в результате решения задачи (64), приведены в табл. 11.

Анализ табл. 11 показывает, что модель (63) позволила удовлетворительно описать клинические данные о вероятностях возникновения рецидивов РМЖ. Для основных планов ЛТ они равны: 1) 0,156; 2) 0,123; 3) 0,191. Для всех дополнительных планов ЛТ – 0,775.

Таблица 11

Параметры СМБП модели, полученные в результате решения экстремальной задачи (64). Частота рецидивов РМЖ определялась через 10 лет после ЛТ.

(γ, T_1, T_2) – оптимальные значения параметров СМБП модели. Q_i^{oc} И $Q_i^{дп}$ – вероятности рецидивов РМЖ, полученные в результате использования основного и дополнительного плана ЛТ в отдельности

№	$Q_{кл}$	$Q_{теор}$	d	n	D_{oc}	$D_{дп}$	γ	T_1	T_2	Q_{oc}	$Q_{дп}$
1	0,121	0,121	2	25	50,0	15,5(74%)	3,11	11,80	3,00	0,156	0,775
2	0,096	0,095	3,3	13	42,9	15,5(75%)				0,123	0,775
3	0,148	0,148	3	13	40,0	15,5(74%)				0,191	0,775

В табл. 12 приводятся результаты определения параметров СМБП модели на основе клинических данных, полученных в исследовании START A [17].

Анализ табл. 11 и 12 показывает, что с увеличением интервала времени между окончанием курсов ЛТ и контрольных наблюдений за пациентами, вероятность рецидива РМЖ растет. Скорее всего, это связано с репопуляцией опухолевых клеток. Увеличивается также и значение радиобиологического параметра γ .

Таблица 12

Параметры СМБП модели (63) для описания ВИ РМЖ, установленные в результате решения экстремальной задачи (64). Клинические данные взяты из исследования START A [17]. Частота рецидивов РМЖ определялась через 5 лет после ЛТ. (γ, T_1, T_2) – оптимальные значения параметров модели (63)

№	$Q_{кл}$	$Q_{теор}$	d	n	D_{oc}	$D_{дп}$	γ	T_1	T_2	Q_1	Q_2
1	0,036	0,036	2	25	50,0	10(60,4%)	3,79	9,90	3,00	0,047	0,767
2	0,035	0,035	3,2	13	41,6	10(61,0%)				0,049	0,767
3	0,052	0,052	3	13	40,0	10(60,5%)				0,068	0,767

Для ранних стадий РМЖ, при которой используется только одноплановый метод ЛТ, значение $\gamma = 0,94$ Гр, для бипланового метода ЛТ, через 5 лет после лечения – $\gamma = 3,11$ Гр, через 10 лет – $\gamma = 3,79$ Гр. *Не следует ли рассмотреть гипотезу о зависимости параметра γ от стадии заболевания РМЖ (от объема РМЖ)?* Заметим, что с помощью СМ моделей существует возможность проверить эту гипотезу, а также учесть влияние значения параметра γ на план ЛТ. Остановка связана только с отсутствием необходимой клинической информации.

Приведенные результаты (табл. 11 и 12) свидетельствуют о том, что разработанные математические модели позволяют удовлетворительно описывать клини-

ческие данные для основного и дополнительного плана ЛТ РМЖ в отдельности, а также для биплановой ЛТ (основного + дополнительного плана ЛТ).

Рассмотрим некоторые примеры применения СМБП модели для расчета ВИ РМЖ при биплановых методах ЛТ РМЖ.

Пример 7.1. На рис. 6 приведен график зависимости ВИ РМЖ от СОД для стандартной биплановой ЛТ, (50/25/35с/2), взятой из табл. 1. Для основного плана ЛТ РОД = 2 Гр. Дополнительный план ЛТ был (15,5/8/10/2). Расчеты показывают, что ВИ РМЖ изменяется от 0,225 до 0,937. Если СОД дополнительного плана ЛТ будет 20 Гр (вместо 15,5 Гр), то ВИ РМЖ возрастет с 0,875 до 0,895. Таким образом, используя СМБП модели (63) можно осуществлять поиск рациональных методов бипланового облучения РМЖ.

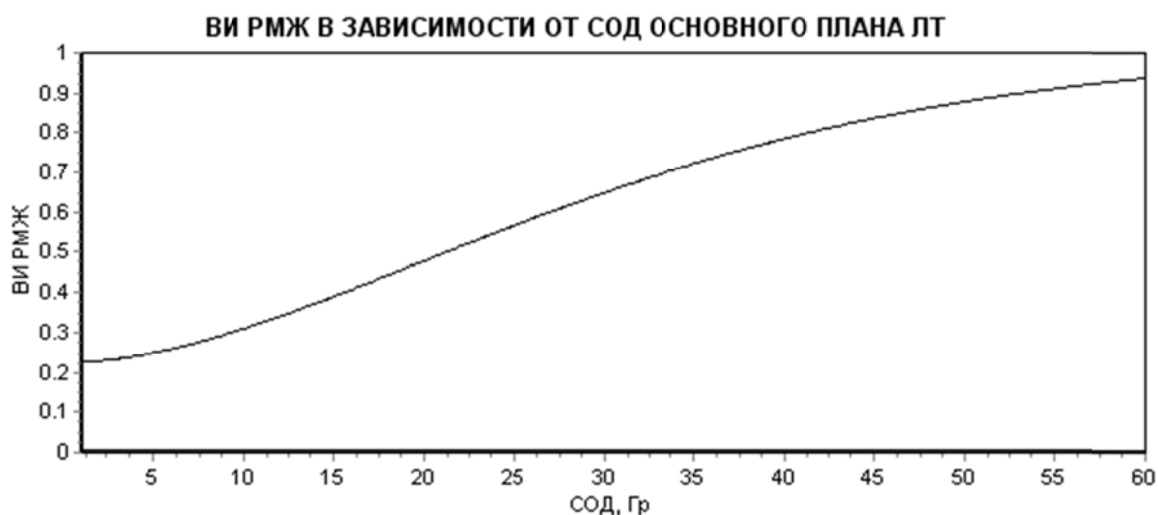


Рис. 6. График зависимости ВИ РМЖ от значения СОД для основного плана ЛТ при стандартном курсе бипланового облучения. План дополнительного облучения, (15,5/8/10/2), фиксирован

Пример 7.2. На рис.7 приведен график зависимости ВИ РМЖ от СОД для стандартного бипланового метода ЛТ (табл. 1), в которой СОД дополнительного плана ЛТ изменяется от 1 Гр до 25 Гр, РОД = 2 Гр. Основной конвенциональный план ЛТ, (50/25/35с/2), фиксирован. При СОД дополнительного облучения, равной 25 Гр, ВИ РМЖ = 0,913.

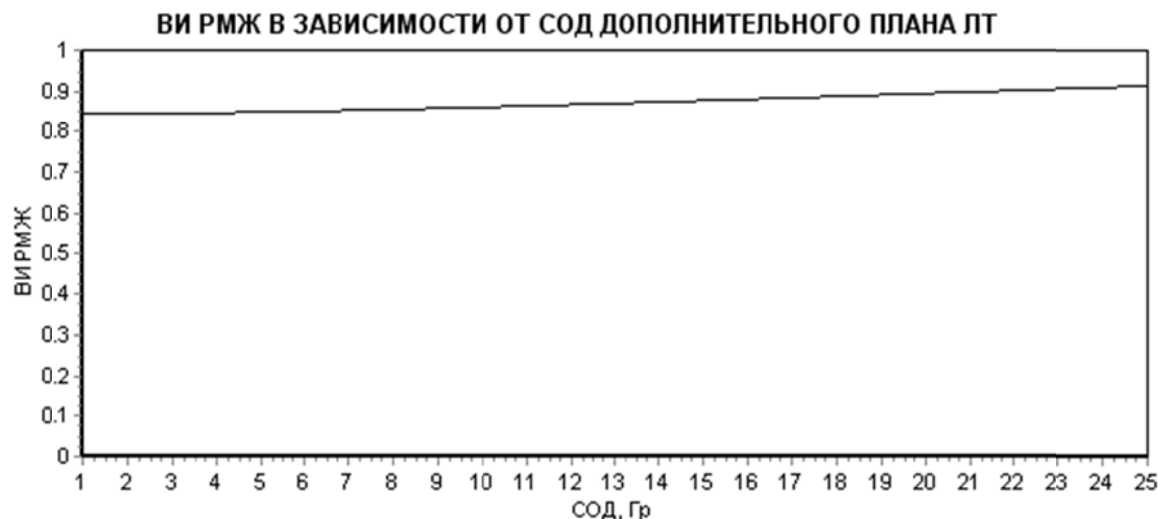


Рис. 7. График зависимости ВИ РМЖ от СОД дополнительного облучения, который изменяется от 1 до 25 Гр, РОД = 2 Гр. Основной стандартный план ЛТ (50/25/35с/2) – фиксирован. При СОД дополнительного облучения равном 25 Гр, ВИ РМЖ = 0,913

Пример 7.3. В табл. 13 приводятся значения ВИ РМЖ, когда в дополнительном плане стандартной биплановой ЛТ разовая доза дополнительного плана ЛТ (РОД_{дп}) принимает значения, от 2 до 7 Гр с шагом 0,5 Гр. Основной план ЛТ фиксирован.

Таблица 13

Зависимость ВИ РМЖ от РОД_{дп} в дополнительном плане облучения, которая принимает фиксированные значения от 2 до 7 Гр с шагом 0,5 Гр.

СОД_{дп} = 15,5 Гр и остается неизменной. Основной план ЛТ также остается неизменным. В третьей строке таблицы описывается рост ВИ РМЖ = РР, % в зависимости от РОД_{дп} по сравнению с ВИ РМЖ при РОД_{дп} = 2 Гр

РОД _{дп}	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
ВИ РМЖ	0,879	0,884	0,890	0,895	0,900	0,906	0,911	0,917	0,922	0,927	0,932
РР, %	0,0	0,57	1,25	1,82	2,39	3,07	3,64	4,32	4,89	5,46	6,03

Из табл. 13 видно, что при РОД_{дп} равной 7 Гр, ВИ РМЖ возрастает на 6,03%. А для РОД = 5 Гр – на 3,64%.

Пример 7.4. Используется ГФ метод облучения для основного плана биплановой ЛТ. Величина РОД изменяется от 2,5 до 4 Гр с шагом 0,5 Гр. Значения ВИ РМЖ приводятся в табл. 14.

Зависимость ВИ РМЖ от РОД_{ос} для основного плана ГФ облучения. РОД_{ос} меняется от 2 до 4 Гр с шагом 0,5 Гр. СОД_{ос} = 50 Гр. Дополнительный план ЛТ, (15,5/8/10с/2), остается неизменным. В третьей строке таблицы приводится рост ВИ РМЖ = РР%

РОД _{ос}	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
ВИ РМЖ	0,879	0,911	0,936	0,954	0,968
РР, %	0,0	3,64	6,48	8,53	10,13

Анализ табл. 14 свидетельствует о том, что использование ГФ методов облучения для основного плана ЛТ позволяет достаточно быстро поднять значение ВИ РМЖ. Увеличение РОД_{ос} с 2 до 4 Гр позволяет увеличить ВИ РМЖ на 10,13%.

Пример 7.5. На рис. 8 приводится зависимость ВИ РМЖ от СОД для стандартного бипланового метода ЛТ, когда основной план ЛТ превращается из стандартного плана ЛТ ($d = 2$ Гр), в ГФ метод облучения со значениями РОД 3,4 и 5 Гр.

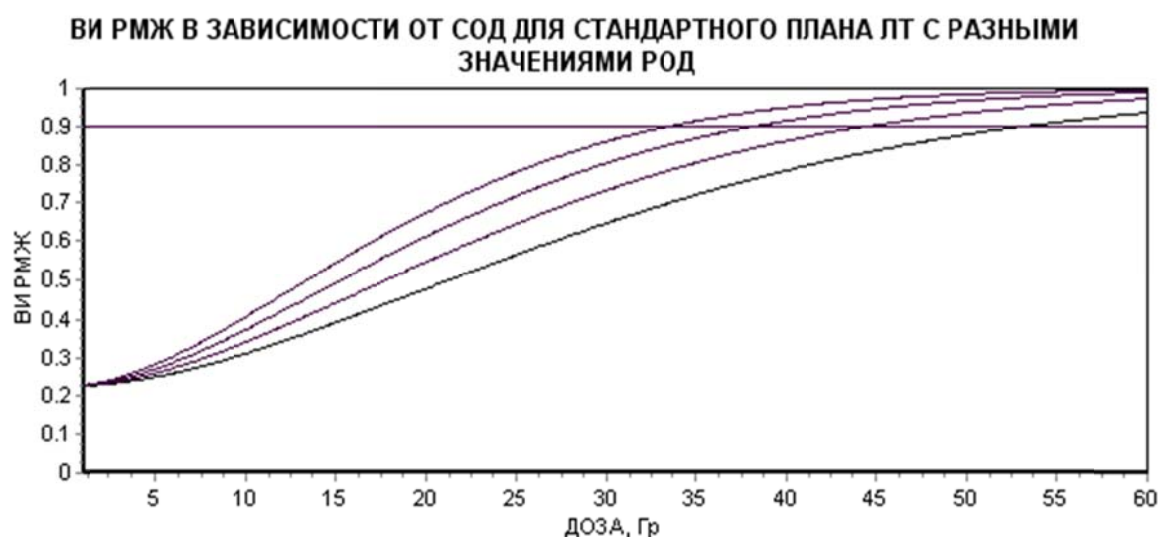


Рис. 8. Графики зависимости ВИ РМЖ от СОД_{ос} для стандартного бипланового метода ЛТ, когда основной план ЛТ ($d = 2$ Гр) превращается в ГФ метод ЛТ со значениями РОД_{ос} = 3, 4, 5 Гр. Уменьшение необходимого терапевтического значения СОД_{ос} для достижения ВИ РМЖ = 0,9 можно проследить по пересечению линии уровня ВИ РМЖ = 0,9 с графиками, приведенными на рисунке

Анализ графиков на рис. 8 показывает, что для достижения терапевтического эффекта (ВИ РМЖ > 0,9) величина СОД может быть существенно уменьшена за счет увеличения РОД. Чем больше значение РОД, тем выше график. Для

РОД = 5 Гр, предельный терапевтический уровень, ВИ РМЖ > 0,9, достигается при СОД основного плана ЛТ, который меньше 35 Гр.

При создании математической модели для планирования бипланового облучения мы предположили, что в основном и дополнительном планах ЛТ происходит облучение всех или подавляющего большинства опухолевых клеток, хотя облучаемые объемы МЖ были разные. Но для описания ВЛО в ПК МЖ необходимо учитывать объемы облучения МЖ как в основном, так и в дополнительном плане ЛТ. Поэтому вопрос о выборе оптимальных условий ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ» в биплановом методе ЛТ мы отложили до получения соответствующей клинической информации об объеме МЖ в дополнительном плане ЛТ, и вероятностей, возникающих при этом фиброзов в ПК МЖ.

В заключительной части отчета исследования RMH/GOC START pilot (1986–1998) о результатах ЛТ ранней стадии рака молочной железы делается осторожный вывод о том, что «ГФ планы ЛТ с небольшим увеличением размеров РОД, сопровождаемое небольшим уменьшением СОД, вероятно, приведут к результатам, которые будут эквивалентными стандартному плану ЛТ относительно двух критериев: ВИ РМЖ и позднего лучевого повреждения НТО». Мы показали, что этот вывод можно сделать тогда, когда значения радиобиологических параметров γ для РМЖ и для ложа опухоли принимают близкие значения.

Таблица 15

Параметры СМБП модели (63) для описания ВИ РМЖ, полученные в результате решения экстремальной задачи (64). Частота рецидивов РМЖ определялась через 10 лет после ЛТ. (γ, T_1, T_2) – оптимальные значения параметров модели. $Q_{ос}$ и $Q_{дп}$ – вероятности рецидивов РМЖ, полученные в результате использования основного и дополнительного плана ЛТ в отдельности

№	$Q_{кл}$	$Q_{теор}$	d	n	$D_{ос}$	$D_{дп}$	γ	T_1	T_2	$Q_{ос}$	$Q_{дп}$
1	0,121	0,121	2	25	50,0	15,5(74%)	3,11	11,80	3,00	0,156	0,775
2	0,096	0,095	3,3	13	42,9	15,5(75%)				0,123	0,775
3	0,148	0,148	3	13	40,0	15,5(74%)				0,191	0,775

Таким образом, мы ответили на вопрос, который волнует лучевых терапевтов, и на решение которого было потрачено много средств и усилий: будут ли результаты применения стандартного плана ЛТ и ГФ планов облучения эквивалентными, если γ_0 принимает близкие значения к значению γ_L ? Наш ответ: да, будут. Результаты многочисленных клинических исследований (см. введение к настоящей работе) подтверждают наши теоретические выводы.

7.1. Интраоперационная ЛТ РМЖ. Зависимость ВИ РМЖ от однократной дозы облучения, эквивалентной биплановым фракционированным методам облучения

В разд. 1.5 мы привели график зависимости ВИ РМЖ от однократной дозы, которая эквивалентна одноплановым методам облучения опухоли. Полученные результаты показали, что однократные дозы интраоперационного облучения ложа опухоли в 14–15 Гр приводят к вероятности излечения РМЖ, которая больше или равна 0,99. Известно, что при одноплановом методе облучения количество опухолевых клеток, которые могут оставаться в операционном поле ложа опухоли, меньше, чем при биплановом методе облучения.

Построенная математическая модель (63) для расчета ВИ РМЖ при биплановом методе облучения (табл. 15), позволила нам построить график зависимости ВИ РМЖ от однократной дозы облучения, эквивалентной биплановым фракционированным методам облучения.

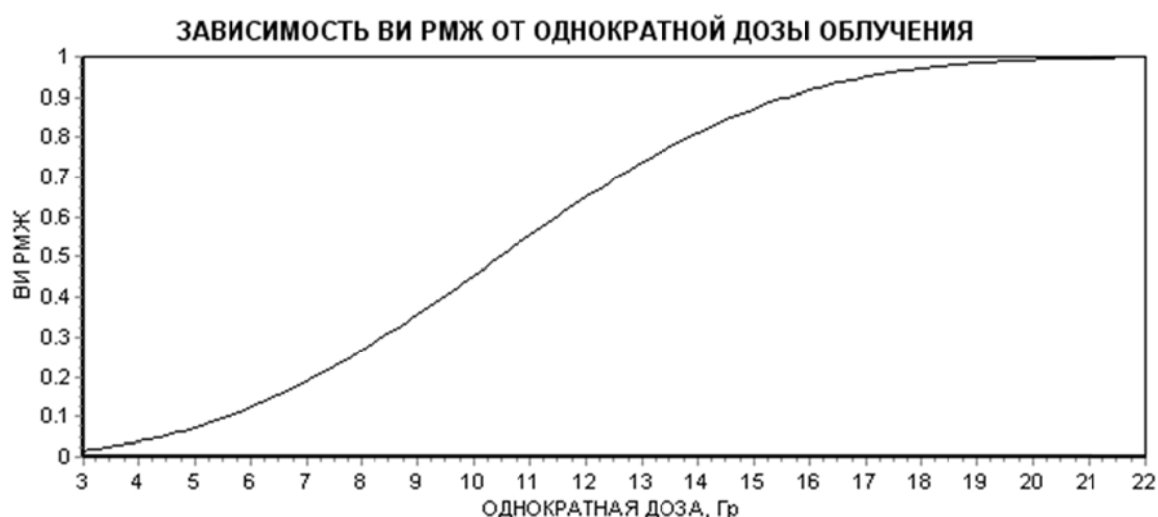


Рис. 9. График зависимости ВИ РМЖ от однократной дозы, построенный с помощью модели (63). Параметры модели приведены в табл. 15

Исходные биплановые схемы ЛТ для определения параметров модели были: (50/25/35/2) – конвенциональный (стандартный) план ЛТ, (42,9/13/35/3,3) и (40/13/35/3) – ГФ планы облучения. Около 75% пациентов получили дополнительное облучение в 15,5 Гр. Поскольку одноплановые методы облучения не были отделены от биплановых методов, мы предположили (вынужденно), что эквивалентные однократные дозы облучения относятся к такой же рандомизированной группе пациентов. Параметры модели (63) приведены в табл. 15. Анализ графика на рис. 9 показывает, что ВИ РМЖ > 0,95 начинается с дозы, которая превышает 18 Гр. Для $D = 17, 18, 19$ и 20 Гр – ВИ РМЖ = 0,95; 0,97; 0,98 и 0,99 соответственно.

Глава 8.

ПОСТРОЕНИЕ МНОЖЕСТВА АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ПЛАНОВ ЛТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СХЕМА ВЫБОРА ЭФФЕКТИВНОГО ПЛАНА ОБЛУЧЕНИЯ

8.1. Задача поиска эффективного плана ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли»

В гл. 4 и 5 мы описали метод построения оптимального плана ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», если ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли описывают при помощи СМ моделей, и при вычислении плана ЛТ учитываются значения радиобиологических параметров γ , для опухоли (γ_o), для ложа опухоли (γ_L). Реализация предложенного метода оптимизации плана ЛТ Системы состоит из следующих шагов:

Шаг 1. Если $\gamma_o = \gamma_L$, то переходим к Шагу 6.

Шаг 2. Имеем: $\gamma_o \neq \gamma_L$ и $h = \gamma_o - \gamma_L < 0$. Тогда необходимо взять РОД $= d = d_{\max}$. Если $h > 0$, то РОД $= d = d_{\min}$, где $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$.

Шаг 3. Задается значение ВЛИ $= P_o$. При помощи соответствующей СМ модели рассчитывается СОД $= D$, с учетом выбранного значения РОД $= d$.

Шаг 4. Для восстановленного плана ЛТ (D, d) , рассчитывается значение ВЛО в ложе опухоли. При $\gamma_o \neq \gamma_L$, ВЛО в ложе опухоли принимает минимальное значение.

Шаг 5. Переход к Шагу 7.

Шаг 6. Имеем $h = 0$, ($\gamma_o = \gamma_L$). В этом случае существует множество эквивалентных планов ЛТ по заданному значению ВИ РМЖ, или ВЛО в ложе опухоли (см. гл. 4 и 5). Множество эквивалентных планов ЛТ рассчитываются с помощью специальной MLQ модели. Параметр MLQ модели F, задающий уровень эквивалентности стандартного плана и ГФ или Гиперф планов ЛТ по ВИ РМЖ, или по ВЛО в ложе опухоли, рассчитывается при помощи формулы (40) или (42).

Шаг 7. Конец вычислений.

Задача поиска оптимальных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли» является краеугольной в ЛТ опухолевых заболеваний. Она возникает всегда, когда используется лучевая терапия. В подавляющем большинстве случаев эта задача является многокритериальной. Связано это с необходимостью свести к ми-

нимому воздействию излучения на здоровые органы и ткани организма, которые попадают в зону его интенсивного воздействия. Кроме того, в работе [19], например, указывается, что в клиническом исследовании START A [17], для оценки результатов ЛТ РМЖ и результатов возникновения лучевых осложнений в МЖ предлагалось учитывать более 12 критериев: пять критериев для РМЖ и семь критериев для МЖ. Для РМЖ – это вероятности:

- 1) локального рецидива РМЖ;
- 2) локально-регионального рецидива РМЖ;
- 3) дистанционного рецидива РМЖ;
- 4) любого события возникновения РМЖ;
- 5) всех других причин смерти пациента.

Для оценки лучевых осложнений в МЖ предлагается учитывать вероятности:

- 1) сморщивания МЖ;
- 2) уплотнения ложа опухоли МЖ;
- 3) телеангиэктазии (чрезмерного расширения мелких сосудов) в МЖ;
- 4) отека МЖ;
- 5) эффекта «жесткого плеча»;
- 6) отека руки;
- 7) других причин возникновения лучевых осложнений.

Таким образом, задачу планирования ЛТ Системы «РМЖ + МЖ» можно рассматривать как многокритериальную даже тогда, когда рассматриваются всего два критерия, ВИ РМЖ и ВЛО в МЖ.

8.2. Поиск эффективного плана ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ» при $\gamma_0 \neq \gamma_L$, основанный на анализе альтернативных планов ЛТ

Рассмотрим задачу планирования ЛТ РМЖ с учетом только двух критериев ЛТ: ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ. Полагаем, что $\gamma_0 \neq \gamma_L$. Рассмотрим одноплановый метод ЛТ. ВИ РМЖ описывается при помощи СМ2О модели, а ВЛО в ПК МЖ – при помощи СМ2ПК модели (см. гл. 2). Предполагалось, что относительные объемы РМЖ и МЖ равны единице (вынужденное упрощение задачи из-за отсутствия необходимой клинической информации). Значения СОД = D и РОД = d , в РМЖ и в ПК МЖ равны. СМ модели для описания ВИ РМЖ и ВЛО в виде фиброза в ПК МЖ, в зависимости от плана ЛТ (D, d), имеют следующий вид:

- для ВИ РМЖ

$$D(Q_0, d, 1) = \frac{T_1 \gamma_0 |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2}}{\gamma_0 + d}; \quad (65)$$

- для ВЛО в ПК МЖ

$$D(Q_{\text{ПК}}, d, 1) = \frac{A_1 \gamma_{\text{ПК}} |\ln(Q_{\text{ПК}})|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_{\text{ПК}})|^{2/A_2}}{\gamma_{\text{ПК}} + d}. \quad (66)$$

Для настройки СМ моделей (65) и (66) были использованы клинические данные, приведенные в работе [13]. Они приводятся также в табл. 2 и в табл. 8, вместе с оптимальными значениями параметров модели. В гл. 4–5 мы описали метод расчета оптимального плана ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ» [55, 56], когда

- 1) ВИ РМЖ = P_0 задано;
- 2) имеем $\gamma_0 < \gamma_{\text{ПК}}$. Значение РОД = d определяется в результате анализа радиобиологических параметров γ_0 и $\gamma_{\text{ПК}}$;
- 3) для известных значений P_0 и d при помощи СМ2О модели рассчитывается СОД = D ;
- 4) для плана ЛТ (D, d), рассчитывается оптимальное значение ВЛО в ПК МЖ.

Для заданного лучевым терапевтом дискретного множества значений ВИ РМЖ и РОД рассчитывается множество альтернативных планов ЛТ Системы. Если лучевой терапевт считает, что выбор эффективного варианта ЛТ определяется только значениями двух критериев, ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ, то ему необходимо на множестве альтернативных планов ЛТ выбрать эффективный вариант облучения, который приведет к максимальной вероятности излечения опухолевого заболевания без серьезных лучевых осложнений в ПК МЖ (интерактивный выбор плана ЛТ).

Если задать толерантный уровень облучения, значение ВЛО в ПК МЖ, то выбор оптимального плана ЛТ должен осуществляться на допустимом ограниченном множестве альтернативных планов ЛТ. Он должен приводить к максимальному значению ВИ РМЖ.

Если допустимое множество планов ЛТ оказывается пустым, то возникает непростая задача выбора компромиссного плана ЛТ, который может быть осуществлен в результате использования экспертных оценок.

Задача поиска эффективного плана ЛТ может намного усложниться, если вместо двух критериев, ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ, необходимо рассматривать до-

полнительные критерии ЛТ, ВЛО в здоровых органах и тканях организма, которые оказываются в поле радиационного воздействия.

Пример 8.1. Рассмотрим в качестве примера использование описанной схемы поиска эффективного плана ЛТ для Системы «РМЖ + ПК МЖ». Пусть множество альтернативных планов ЛТ должны приводить к следующим дискретным значениям ВИ РМЖ = P_0 : 90%, 92%, далее P_0 изменяется от 94 до 99,5% с шагом 0,5%. Значения разовых доз могут изменяться от 1 до 7 Гр с шагом 0,5 Гр. Имеем, $\gamma_0 < \gamma_{ПК}$ (см. табл. 2 и табл. 8).

Значения параметров планов ЛТ РМЖ, заданных лучевым терапевтом, приведены в табл. 15. В верхней строке таблицы приведены заданные лучевым терапевтом значения ВИ РМЖ = P_0 . В первом столбце таблицы приводятся допустимые значения РОД = d , заданные лучевым терапевтом. В каждой ячейке таблицы находятся параметры плана ЛТ, два числа, расположенные одно под другим. Первое число – СОД = D , которое вместе с РОД = d приводит к ВИ РМЖ, расположенной в первой строке столбца. Второе число, размещенное под первым, это рассчитанное при помощи СМПК модели значение ВЛО в виде фиброзов в ПК МЖ (%). Таким образом, в табл. 15 приводятся все альтернативные планы ЛТ, которые ведут к заданным значениям ВИ РМЖ и которые зависят от РОД = d . Лучевому терапевту необходимо выбрать план ЛТ с наиболее удачным сочетанием ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ. Заметим, что даже в этом упрощенном варианте задачи сделать разумный выбор эффективного плана ЛТ не так-то просто, так как лучевому терапевту необходимо соразмерить тяжесть онкозаболевания пациента с риском вызвать необратимые лучевые осложнения в ПК МЖ. А ответ на этот вопрос очень не прост.

Анализ табл. 15 показывает, что:

- для фиксированного значения РОД = d , с ростом заданного значения ВИ РМЖ = P_0 растет значение СОД = D и увеличивается значение ВЛО в виде фиброзов в ПК МЖ;
- для фиксированного значения ВИ РМЖ с ростом РОД = d (от 1 до 7 Гр с шагом 0,5 Гр), рассчитанное значение СОД уменьшается и происходит уменьшение ВЛО в ПК МЖ в виде фиброзов! Этот эффект связан со значениями радиобиологических параметров γ для РМЖ и ПК МЖ (см. гл. 4 и 5).

Если лучевой терапевт задает предельное (толерантное) значение ВЛО в ПК МЖ, то множество всех альтернативных планов ЛТ разделится на два подмножества, для которых значение ВЛО в ПК МЖ меньше или равно толерантному значению, и для которых ВЛО в ПК МЖ больше толерантного значения.

Таблица 15

Множество альтернативных планов ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ», параметры которых рассчитаны для заданного дискретного множества значений ВИ РМЖ, %. Рассматривается одноплановый (основной) метод ЛТ

<i>d</i> , Гр	ВИ РМЖ = P_0 , %												
	90,0	92,0	94,0	95,0	95,5	96,0	96,5	97,0	97,5	98,0	98,5	99,0	99,5
1,0	39,0	45,3	53,9	59,7	63,2	67,1	71,7	77,1	83,8	92,3	103,6	120,6	151,9
	1,2	3,2	9,5	17,5	24,1	33,3	46,1	62,6	81,1	95,3	99,8	100,0	100,0
1,5	31,0	36,0	42,9	47,5	50,2	53,4	57,0	61,4	66,7	73,4	82,4	95,9	120,8
	0,6	1,6	4,8	9,1	12,8	18,3	26,5	38,8	56,5	78,4	95,9	100,0	100,0
2,0	25,8	29,9	35,6	39,4	41,7	44,3	47,4	51,0	55,3	60,9	68,4	79,6	100,3
	0,4	0,9	2,9	5,5	7,9	11,4	16,9	25,7	40,0	60,4	85,6	99,4	100,0
2,5	22,0	25,6	30,4	33,7	35,7	37,9	40,5	43,6	47,3	52,1	58,5	68,0	85,8
	0,2	0,6	2,0	3,8	5,4	7,9	11,8	18,2	29,0	46,8	73,3	96,8	100,0
3,0	19,2	22,3	26,6	29,4	31,1	33,1	35,3	38,0	41,3	45,5	51,1	59,4	74,9
	0,2	0,5	1,5	2,8	4,0	5,9	8,9	13,8	22,3	37,3	62,4	92,2	100,0
3,5	17,1	19,8	23,6	26,1	27,6	29,4	31,4	33,8	36,7	40,4	45,3	52,8	66,5
	0,1	0,4	1,1	2,2	3,1	4,6	7,0	11,0	17,9	30,6	53,5	86,4	100,0
4,0	15,4	17,8	21,2	23,5	24,8	26,4	28,2	30,3	33,0	36,3	40,8	47,4	59,7
	0,1	0,3	0,9	1,8	2,6	3,8	5,7	9,0	14,9	25,8	46,5	80,5	99,9
4,5	13,9	16,2	19,3	21,3	22,6	24,0	25,6	27,6	29,9	33,0	37,0	43,1	54,3
	0,09	0,24	0,77	1,49	2,15	3,17	4,83	7,65	12,7	22,2	41,0	74,8	99,7
5,0	12,8	14,8	17,6	19,5	20,7	22,0	23,5	25,2	27,4	30,2	33,9	39,4	49,7
	0,1	0,2	0,7	1,3	1,9	2,7	4,2	6,6	11,1	19,51	36,64	69,72	99,41
5,5	11,8	13,7	16,3	18,0	19,1	20,3	21,6	23,3	25,3	27,8	31,3	36,4	45,8
	0,1	0,2	0,6	1,1	1,6	2,4	3,7	5,9	9,8	17,4	33,1	65,2	98,9
6,0	10,9	12,7	15,1	16,7	17,7	18,8	20,1	21,6	23,5	25,8	29,0	33,8	42,5
	0,1	0,2	0,5	1,0	1,5	2,7	3,3	5,3	8,8	15,8	30,3	61,2	98,3
6,5	10,2	11,8	14,1	15,6	16,5	17,5	18,7	20,2	21,9	24,1	27,1	31,5	39,7
	0,1	0,2	0,5	0,9	1,3	2,0	3,3	4,8	8,0	14,4	27,9	57,7	97,5
7,0	9,6	11,1	13,2	14,6	15,5	16,4	17,6	18,9	20,5	22,6	25,4	29,5	37,2
	0,1	0,1	0,4	0,8	1,2	1,8	3,0	4,4	7,4	13,3	26,0	54,6	96,7

Если нет других ограничений на планы ЛТ, то из полученного подмножества планов облучения лучевому терапевту следует выделить эффективный план. Этот план должен удовлетворять ограничению на ВЛО в ПК МЖ и приводить к максимальному значению ВИ РМЖ.

Если речь идет о подмножестве оптимальных планов облучения, которые для заданных значений ВИ РМЖ приводят к минимальным значениям ВЛО в ПК МЖ, тогда, в соответствии с результатами гл. 4, лучевому терапевту следует рассматривать только ГФ планы ЛТ с максимальными допустимыми разовыми дозами (нижняя строка табл. 15 с $d = 7$ Гр).

Глобальный оптимум, который удовлетворяет ограничению на ВЛО в ПК МЖ и приводит к максимальному значению ВИ РМЖ, также будет находиться в нижней строке табл. 15 (крайний справа).

Если рассматривается многокритериальная задача, тогда для определения эффективного плана ЛТ на множестве заданных критериев необходимо использовать специальные методы его поиска [57–60]. Необходимо учесть экспертные оценки планов ЛТ специалистами-медиками, радиобиологами, медицинскими физиками и т.д., основанные на анализе критеральных оценок планов ЛТ, а также учитывать состояние здоровья пациента и прогностические оценки влияния результатов ЛТ на его последующую жизнь.

Мы полагаем, что развернутая в таблицу информация об альтернативных планах ЛТ РМЖ (многоуровневая информационная таблица), является удобной формой для их анализа, сопоставления и экспертного обсуждения, для поиска эффективного компромиссного плана лучевого лечения. Особенно полезной информационная таблица становится при переходе к многокритериальным задачам поиска эффективных планов ЛТ.

И, наконец, использование многоуровневых информационных таблиц окажется просто необходимой, если каждому значению ВИ РМЖ, которое задает лучевой терапевт (даже если их и немного), будет соответствовать не один физико-технический план ЛТ (как в рассматриваемом случае), а несколько альтернативных планов облучения. Они характеризуются различными распределениями дозы в опухоли и здоровых органах и тканях организма, включая и ложе опухоли.

Предположим, что лучевому терапевту необходимо, чтобы ВЛО в виде фиброзов в ПК МЖ не превышала толерантного уровня (ВЛО = 5–6%). Этим условиям в табл. 15 соответствуют граничные планы ЛТ, выделенные нами жирным черным цветом и увеличенным размером шрифта. При этом все планы облучения, которые находятся слева (по строке) от выделенных планов ЛТ, удовлетворяют ограничению на ВЛО в ПК МЖ. Те планы ЛТ, которые находятся справа, не удовлетворяют.

Если лучевому терапевту необходимо выделить такие планы ЛТ, чтобы ВИ РМЖ была бы равна заданному значению P_0 , а ВЛО в ПК МЖ принимала минимальное значение (гл. 4, задача (26)–(29)), то наилучшими планами ЛТ РМЖ будут те, которые занимают нижнюю строчку табл. 15 (ГФ планы ЛТ). Для заданных значений ВИ РМЖ они приводят к минимальным значениям ВЛО в ПК МЖ.

Глобальный максимум по ВИ РМЖ, для которого выполняется ограничение на ВЛО в ПК МЖ, также будет находиться в нижней строке таблицы. Это будет ГФ план облучения с ВИ РМЖ = 97%, ВЛО в ПК МЖ = 4,4%, РОД = 7 Гр, СОД = 18,9 Гр (табл. 15).

Напомним, что приведенный пример служит только иллюстрацией и не может быть использован в практической ЛТ РМЖ, так как нам, из-за отсутствия

клинической информации, не удалось должным образом настроить СМ2ПК модель, которая описывает ВЛО в ПК МЖ.

8.3. Выбор эффективного плана ЛТ РМЖ при $\gamma_0 = \gamma_{ПК}$ на множестве эквивалентных (по значению ВИ РМЖ, или ВЛО в ПК МЖ) планов ЛТ

Случай, когда $\gamma_0 = \gamma_{ПК}$, был рассмотрен нами в гл. 4–5. В настоящем разделе мы опишем возможную схему поиска эффективного плана ЛТ на множестве заданных значений ВИ РМЖ $= P_i$, $i = 1, \dots, N$, и допустимых значений РОД $= d_j$, $j = 1, \dots, M$, когда ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ описываются при помощи СМ моделей. Рассматривается одноплановый метод ЛТ (без дополнительного (boost) облучения).

Пусть лучевому терапевту необходимо, чтобы ВИ РМЖ $= P_0$. Тогда ВЛО в ПК МЖ будет функция от P_0 , $P_{ПК}(P_0)$. Из гл. 4 следует, что при $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ выполняются равенства:

$$\begin{aligned} F &= D(\gamma + d) = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2} = \\ &= A_1 \gamma |\ln(Q_{ПК})|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_{ПК})|^{2/A_2}, \end{aligned} \quad (67)$$

где (γ, T_1, T_2) – параметры СМ модели для описания ВИ РМЖ; (γ, A_1, A_2) , – параметры СМ модели для описания ВЛО в ПК МЖ. Значение вероятности рецидива РМЖ, $Q_0 = 1 - P_0$, считается заданным. Поэтому, мы можем рассчитать уровень эквивалентности F_0 планов ЛТ по заданному значению ВИ РМЖ:

$$F_0 = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2}. \quad (68)$$

Величину $Q_{ПК}(P_0)$, которая будет удерживаться автоматически для заданного значения F_0 , можно найти в результате решения уравнения:

$$A_1^2 |\ln(Q_{ПК})|^{2/A_2} + A_1 \gamma |\ln(Q_{ПК})|^{1/A_2} - F_0 = 0. \quad (69)$$

$$P_{ПК}(F_0) = 1 - Q_{ПК}(F_0) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{-\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 4F_0}}{2A_1} \right]^{A_2} \right\}. \quad (70)$$

Из (67) следует, что MLQ модель

$$F_0 = D(\gamma + d) \quad (71)$$

описывает множество эквивалентных по ВИ РМЖ= P_0 (или по ВЛО в ПК МЖ = $P_{ПК}(P_0)$) планов ЛТ (D, d), которые включают в себя как стандартный план ЛТ с РОД = 2 Гр, так и ГФ планы ЛТ со значениями $d > 2$ Гр. Уровень эквивалентности планов ЛТ, F_0 , вычисленный нами для ВИ РМЖ = P_0 , может также задаваться по ВЛО в ПК МЖ = $P_{ПК}$.

В каждой ячейке табл. 16 разместим одно число, значение СОД = D_{ij} , рассчитанное при помощи MLQ модели (71):

$$D_{ij} = \frac{F_0(P_i)}{\gamma + d_j}, i = 1, \dots, N; j = 1, \dots, M, \quad (72)$$

где $F_0(P_i)$ – уровень эквивалентности i -го плана ЛТ, стандартного, ГФ и Гиперф планов ЛТ, которые приводят к одному и тому же значению ВИ РМЖ= P_i и ВЛО в ПК МЖ = $P_{ПК}(P_i)$ (табл. 16). Этот результат открывает путь для учета еще одного критерия ЛТ, экономического. Дело в том, что ГФ планы ЛТ являются экономически более выгодными, так как чем больше разовая доза облучения, тем меньше сеансов ЛТ необходимо для реализации курса лучевого лечения, и тем меньше используется радиологическая аппаратура (более подробно этот вопрос будет рассмотрен в разд. 8.5).

Таблица 16

Множество альтернативных и эквивалентных по значению P_i ,

$i = 1, \dots, N$, планов ЛТ при $\gamma_0 = \gamma_{ПК}$

$d, \text{Гр}$	ВИ РМЖ			
	$P_1 P_{ПК}(P_1)$	$P_2 P_{ПК}(P_2)$...	$P_n P_{ПК}(P_n)$
d_1	D_{11}	D_{12}	...	D_{1n}
d_2	D_{21}	D_{22}	...	D_{2n}
...
d_m	D_{m1}	D_{m2}	...	D_{mn}

Выбор эффективного стандартного или ГФ плана ЛТ, принадлежит лучевому терапевту. Эта задача может быть также рассмотрена как многокритериальная задача ЛТ РМЖ. Для поиска эффективного плана ЛТ удобно подготовить всю необходимую информацию для принятия решений в форме многоуровневой информационной таблицы.

Для внедрения описанных методов поиска эффективных планов ЛТ РМЖ в практическую онкологию, необходимо дальнейшее тесное взаимодействие математиков, лучевых терапевтов и медицинских физиков.

8.4. Многокритериальная задача поиска эффективного плана ЛТ Системы «РМЖ + МЖ»

Мы уже отмечали, что в реальном случае, помимо двух критериальных оценок, ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ, лучевому терапевту необходимым учитывать и другие критериальные оценки плана ЛТ. В работе [19] предлагается рассматривать пять критериев для РМЖ и семь для МЖ. Кроме того, в число критериев должны входить значения ВЛО в легких, в сердце и т.д. [1, 5, 8].

Для многокритериальной задачи поиска эффективного плана ЛТ Системы «РМЖ + МЖ» может быть использована уже описанная схема построения многоуровневой информационной таблицы, которая включает в себя все необходимые данные о многокритериальных альтернативных планах ЛТ. Приведем один из возможных способов ее описания.

Пусть лучевому терапевту для выбора эффективного варианта многокритериального плана ЛТ необходимо для каждого плана ЛТ рассматривать $S + 1$ критерий, в число которых входит один критерий, который характеризует воздействие излучения на опухоль, (ВИ РМЖ), и критерии, которые описывают ВЛО в здоровых органах и тканях организма. Будем считать, что ВИ РМЖ является основным критерием ЛТ РМЖ, и что для расчета других критериальных оценок (вероятностей возникновения радиационно-индуцированных эффектов облучения) в нашем распоряжении находятся все необходимые модели.

Предположим, что лучевой терапевт задает N значений ВИ РМЖ, которые являются терапевтически значимыми для излечения РМЖ. Пусть для каждого из N значений ВИ РМЖ задан план ЛТ в виде (R_i, d_j) , где $R_i = (R_{i0}, R_{i1}, \dots, R_{iS})$, $i = 1, \dots, N$ – относительное распределение суммарных доз в $S + 1$ органах и тканях, $R_{i0} = 1$, $i = 1, \dots, N$ – относительные значения суммарных доз в РМЖ. (Относительные значения суммарных доз в $S + 1$ критериальных органах или тканях равны частному от деления этих доз на дозу в опухоли). Заданные значения разовых доз в опухоли будут: РОД = d_j , $j = 1, \dots, M$. Итеративная процедура заполнения каждой ячейки (i, j) , $i = 1, \dots, N$; $j = 1, \dots, M$ (табл. 17), в которой находится необходимая информация для организации поиска эффективного многокритериального плана ЛТ РМЖ, состоит из следующих шагов.

Шаг 1. Для заданного значения (i, j) , выбирается значение ВИ РМЖ = P_i и РОД = d_j .

Шаг 2. При помощи соответствующей СМ модели рассчитывается необходимая суммарная доза $D_i(d_j)$ в опухоли, которая приводит к ВИ РМЖ = P_i . d_j – разовая доза в РМЖ.

Шаг 3. При помощи $D_i(d_j)$ восстанавливается распределение суммарных доз в S критических объектах плана ЛТ: $D_{ij} = (D_i(d_j) \times 1, R_{i1} \times D_i(d_j), \dots, R_{iS} \times D_i(d_j))$. Восстанавливаются также значения разовых доз в критических объектах облучаемого организма: $d_{ij} = (d_j, R_{i2} \times d_j, \dots, R_{iS} \times d_j)$.

Шаг 4. При помощи СМ моделей рассчитываются и запоминаются S критериальных оценок $U_{ij} = (U_{ij1}, \dots, U_{ijS})$, для каждого плана ЛТ (i, j) , $i = 1, \dots, N$; $j = 1, \dots, M$. Они чаще всего будут совпадать со значениями ВЛО в органах и тканях организма. Информационная таблица, заполненная альтернативными многокритериальными планами ЛТ, необходимая для выбора эффективного плана ЛТ, готова.

Шаг 5. Если заданы ограничения на суммарные дозы (толерантные дозы) в здоровых органах и тканях, тогда из информационной таблицы следует удалить те планы ЛТ, для которых дозы в критериальных здоровых органах и тканях превышают толерантные дозы.

Шаг 6. Если заданы ограничения на значения ВЛО в критериальных органах и тканях, то из информационной таблицы следует удалить планы ЛТ с нарушенными ограничениями.

В результате анализа табл. 17 с привлечением экспертов-медиков, радиобиологов, медицинских физиков и т.д. лучевому терапевту надлежит выбрать эффективный план ЛТ РМЖ.

Задача выбора эффективного плана ЛТ РМЖ становится намного сложнее, если для каждого плана (i, j) необходимо рассматривать не одно распределение дозы в опухоли и в здоровых органах и тканях организма, $R_i = (R_{i0}, R_{i1}, \dots, R_{iS})$, $i = 1, \dots, n$, а несколько. Задача выбора эффективного плана ЛТ также усложняется, если допустимое множество планов ЛТ оказывается пустым. В этом случае лучевому терапевту следует изменить заданные ограничения, разрешив переоблучение некоторых наименее «ценных» органов и тканей.

В настоящее время известны различные подходы к решению многокритериальных задач принятия решений [57–60]. Мы полагаем, что из-за сложности задач планирования ЛТ опухолевых заболеваний, наиболее перспективным методом поиска эффективного многокритериального плана ЛТ на множестве альтернативных планов облучения может оказаться человеко-машинный (интерактивный) ме-

тод поиска, основанный на рассчитанных критериальных оценках и на экспертных оценках специалистами альтернативных планов ЛТ, представленными в виде многоуровневых информационных таблиц.

Таблица 17

**Множество альтернативных многокритериальных планов ЛТ,
необходимых для поиска эффективного плана ЛТ РМЖ**

$d, \Gamma p$	ВИ РМЖ			
	P_1	P_2	...	P_N
d_1	D_{11}	D_{12}	...	D_{1N}
	d_{11}	d_{12}	...	d_{1N}
	U_{11}	U_{12}	...	U_{1N}
d_2	D_{21}	D_{22}	...	D_{2N}
	d_{21}	d_{22}	...	d_{2N}
	U_{21}	U_{22}	...	U_{2N}
...
d_M	D_{M1}	D_{M2}	...	D_{MN}
	d_{M1}	d_{M2}	...	d_{MN}
	U_{M1}	U_{M2}	...	U_{MN}

(D_{ij}, d_{ij}, U_{ij}) – векторные характеристики (i, j) плана ЛТ (суммарные дозы, разовые дозы, критериальные оценки).

Описанное дискретное множество N альтернативных планов ЛТ РМЖ относительно невелико. Оно определяется значениями ВИ РМЖ и разовыми дозами, которые задает лучевой терапевт, сообразуясь с опытом лечения РМЖ, индивидуальными характеристиками пациента, уже разработанными и хорошо зарекомендовавшими себя физико-техническими планами облучения РМЖ. Мы полагаем, что описанные нами схемы определения эффективных планов ЛТ с помощью многоуровневых информационных таблиц могут стать основой для построения Программного Комплекса, предназначенного для интерактивного (человеко-машинного) поиска эффективного плана ЛТ РМЖ, а также других опухолевых заболеваний.

8.5. Стоимость курса ЛТ как один из критериев плана ЛТ РМЖ

Не последнюю роль в выборе эффективного плана ЛТ может играть и стоимость курса лучевого лечения. Покажем (приблизительно) как зависит стоимость курса лечения РМЖ от структуры используемого плана ЛТ по отношению к стан-

дартному плану ЛТ РМЖ. Будем рассматривать только те допустимые планы ЛТ, которые выделены в табл. 15.

Для простоты будем считать, что стоимость курса ЛТ зависит только от числа сеансов облучения, поскольку основная часть средств уходит на эксплуатацию технического оборудования для ЛТ. Примем за 100% стоимость стандартного курса ЛТ, в который входит 25 сеансов облучения с разовой дозой 2 Гр. Определим для каждого плана облучения из табл. 15 с РОД = $d > 2$ Гр (ГФ план облучения) его относительную стоимость по отношению к стандартному плану ЛТ. Заметим, что мы упрощаем задачу, так как обычный ГФ план ЛТ (не ускоренный) может реализовываться в 5 недель, т.е. так же, как и стандартный план ЛТ. Тогда при малом числе сеансов облучения, происходит увеличение временного интервала между сеансами облучения. В стоимость лечения входит и время пребывания пациента в клинике, но мы будем считать, что стоимость лучевого лечения зависит только от числа использованных сеансов ЛТ.

Стоимость курса ЛТ для ГФ плана ЛТ будем рассматривать как отношение числа сеансов в ГФ плане облучения к числу сеансов в стандартном плане ЛТ (25 сеансов) в %. Результаты расчетов приводятся в табл. 18. В каждой ячейке таблицы приводятся три числа. Первое число – это значение СОД. Второе число – это число сеансов, которое необходимо для того, чтобы подвести к РМЖ указанное значение СОД с заданным значением РОД, которое приводится в первом столбце и в той же строке. Оно равно округленному (в большую сторону) отношению СОД к РОД (целое число). Третье число – это относительная стоимость курса ГФ плана ЛТ по отношению к курсу стандартного плана облучения, равная числу используемых сеансов облучения, деленное на 25 (%).

Расчеты показывают, что, например, для заданного значения ВИ РМЖ = 96% и $d = 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0$ Гр, стоимость курса соответствующего лучевого лечения составляет 48%; 36; 28; 24; 20; 16; 12%; 12; 12%. Таким образом, уже при РОД = $d = 3$ Гр для ГФ плана ЛТ, стоимость курса облучения уменьшается почти вдвое по сравнению со стандартным курсом ЛТ. Увеличение разовой дозы до 6,5 Гр уменьшает стоимость ГФ курса лечения до 12%, т.е. почти в 8 раз! Приведенные оценки являются приближенными, но они могут быть уточнены, если в нашем распоряжении будет необходимая информация. Безусловно, ГФ планы ЛТ являются экономически более выгодными, чем стандартный план ЛТ РМЖ. Поэтому рассматриваемые в настоящей работе методы формирования ГФ планов ЛТ РМЖ могут иметь большое значение, как для повышения эффективности ЛТ, так и для уменьшения стоимости курса ЛТ.

Относительная стоимость курса лучевой терапии при использовании ГФ планов облучения по отношению к стандартному плану ЛТ, %. Рассматриваются только допустимые планы ЛТ, приведенные в табл. 15

d, Гр	ВИ РМЖ = P _о , %							
	90,0	92,0	94,0	95,0	95,5	96,0	96,5	97,0
1,0	39,0 39 156%	45,3 46 184%						
1,5	31,0 21 84%	36,0 24 104%	42,9 29 116%					
2,0	25,8 13 52%	29,9 15 60%	35,6 18 72%	39,4 20 80%				
2,5	22,0 9 36%	25,6 11 44%	30,4 13 52%	33,7 15 60%	35,7 15 60%			
3,0	19,2 7 28%	22,3 8 32%	26,6 9 36%	29,4 10 40%	31,1 11 44%	33,1 12 48%		
3,5	17,1 5 20%	19,8 6 24%	23,6 7 28%	26,1 8 32%	27,6 8 32%	29,4 9 36%		
4,0	15,4 4 16%	17,8 5 20%	21,2 6 24%	23,5 6 24%	24,8 7 28%	26,4 7 28%	28,2 8 32%	
4,5	13,9 4 16%	16,2 4 16%	19,3 5 20%	21,3 5 20%	22,6 6 24%	24,0 6 24%	25,6 6 24%	
5,0	12,8 3 12%	14,8 3 12%	17,6 4 16%	19,5 4 16%	20,7 5 20%	22,0 5 20%	23,5 5 20%	
5,5	11,8 3 12%	13,7 3 12%	16,3 3 12%	18,0 4 16%	19,1 4 16%	20,3 4 16%	21,6 4 16%	23,3 5 20%
6,0	10,9 2 8%	12,7 3 12%	15,1 3 12%	16,7 3 12%	17,7 3 12%	18,8 3 12%	20,1 4 16%	21,6 4 16%
6,5	10,2 2 8%	11,8 2 8%	14,1 3 12%	15,6 3 12%	16,5 3 12%	17,5 3 12%	18,7 3 12%	20,2 4 16%
7,0	9,6 2 8%	11,1 2 8%	13,2 2 8%	14,6 3 12%	15,5 3 12%	16,4 3 12%	17,6 3 12%	18,9 3 12%

8.6. Задача поиска эффективного плана ЛТ опухолевого заболевания (общее описание проблемы)

Задачи поиска оптимальных планов ЛТ опухолевых заболеваний относятся к сложным многокритериальным и нелинейным задачам математического программирования. В настоящей работе мы рассмотрели упрощенные задачи поиска оптимальных планов облучения Системы «опухоль + ложе опухоли». Мы предположили, что необходимо учитывать только два критерия.

1. ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли, которые образуют Систему «опухоль + ложе опухоли».

2. План ЛТ Системы включает в себя только два компонента, суммарную и разовую дозу.

3. Значения суммарной и разовой дозы в опухоли и в ложе опухоли идентичны.

4. На основе сделанных предположений и с учетом радиобиологических показателей γ мы разработали методы определения оптимальных условий облучения Системы.

Мы также попытались усложнить задачу поиска эффективного плана ЛТ Системы, включив в рассмотрение множество критериев ЛТ, связанных с ВЛО в здоровых органах и тканях организма. Для этого пришлось предположить, что нам известен (задан) план ЛТ в виде относительного распределения суммарной и разовой дозы в здоровых (критериальных) органах и тканях организма. Распределение суммарной и разовой дозы в критериальных органах и тканях организма определяется в результате умножения относительного распределения суммарной и разовой дозы на реальную дозу в опухоли. Предлагаемая схема построения многокритериальной задачи поиска оптимального плана ЛТ Системы является в достаточной степени упрощенной. В ней предполагалось, что лучевая нагрузка на здоровые органы и ткани (включая и ложе опухоли) определяется двумя показателями, суммарной и разовой дозой, в то время как в большинстве случаев ВЛО в органах и тканях зависят от распределения дозы в них.

Рассмотрим общую постановку задачи поиска оптимальных условий ЛТ злокачественных опухолей. Она позволит нам лучше понять те упрощения и ухищрения, на которые приходится идти лучевому терапевту и медицинскому физику, чтобы сформировать рациональный план ЛТ.

1. Обычно, в распоряжении лучевого терапевта имеются различные физико-технические возможности для формирования терапевтического дозового поля. Будем считать, что задан тип ионизирующего излучения и терапевтический аппарат,

при помощи которого формируется пучок излучения. Задано n возможных (допустимых) направлений облучения опухоли. Длительность облучения по каждому из n направлений описывается вектором (планом ЛТ) $T = (t_1, \dots, t_n)$.

2. Для заданного плана ЛТ соответствующее дозовое распределение в облучаемом организме описываются в виде значений мощностей дозы в системе $m = m_0 + m_1 + \dots + m_S$ контрольных точек, распределенных в опухоли и в здоровых органах и тканях организма:

$$a_{si}, i = 1, \dots, n; s = 1, \dots, m_K, K = 0, \dots, S.$$

3. Для заданного вектора T , суммарная доза в контрольной точке s будет равна

$$D_s = \sum_{i=1}^n a_{si} t_i, s = 1, \dots, m, m = \sum_{K=0}^S m_s.$$

4. Распределение дозы в опухоли и в здоровых органах и тканях описывается вектором:

$$D(T) = (D_0, D_1, \dots, D_S), s = 0, \dots, S;$$

$D_0 = (D_1^0, \dots, D_{m_0}^0), \dots, D_S = (D_1^S, \dots, D_{m_S}^S)$ – распределения дозы в опухоли и в S здоровых органах и тканях организма.

5. Если мы в состоянии указать требуемые значения дозы в опухоли и ограничения на дозы в здоровых органах и тканях, то можно сформулировать задачу определения оптимального плана ЛТ, использование которого приведет к требуемым значениям дозы в контрольных точках в опухоли, и к дозам, которые не будут превышать допустимые (толерантные) значения в здоровых органах и тканях. К сожалению, в большинстве случаев допустимое множество планов ЛТ, которые удовлетворяют заданным ограничениям, оказывается пустым. Для того чтобы создать требуемое терапевтическое дозовое поле в опухоли, необходимо допустить превышение предельных доз в некоторых контрольных точках, размещенных в здоровых органах и тканях. Описание алгоритма решения такой задачи приводится в наших работах [25, 26].

6. Необходимо отметить, что методы формирования дозового поля с заданием ограничений на дозы в контрольных точках, распределенных в органе или ткани, обладают рядом достоинств. Они позволяют гибко (детально) распределять лучевую нагрузку на различные участки органа или ткани, которые могут обладать различной радиочувствительностью. С другой стороны, лучевому терапевту необходимо знать интегральную характеристику лучевого воздействия на орган или

ткань в виде вероятности возникновения лучевого осложнения (ВЛО), определенного клинически идентифицируемого типа.

7. В настоящее время существуют различные математические модели для расчета ВЛО в органах и тканях как функции от объема облученной ткани и суммарной дозы ее однородного облучения [25, 26, 31–36]. Мы расширили множество таких моделей, предложив СМ модели, которые в качестве параметров включают в себя не только объем облученной ткани и суммарную дозу, но и разовую дозу облучения. Эта модель сыграла решающую роль в проблеме исследования свойств задач формирования оптимальных планов ЛТ Систем «опухоль + ложе опухоли».

8. Все перечисленные в п. 7 математические модели предполагают, что дозовые распределения в органах и тканях однородны. Тогда дозовое поле может быть описано одним числом. Для того чтобы использовать эти модели на практике для расчета ВЛО, необходимо от неоднородного распределения дозы переходить к эквивалентному по ВЛО однородному распределению дозы. Необходимо разработать и использовать математические модели для свертки (редукции) неоднородного дозового распределения в органе или в ткани в Адекватные Дозы ее однородного облучения, которое приведёт к такому же значению ВЛО, что и неоднородное распределение дозы. Наиболее распространенная в настоящее время математическая модель для редукции неоднородного распределения дозы имеет следующий вид:

$$D_{\text{Ад}} = \left[\left(\frac{v}{V} \right) \sum_{s=1}^m (D_s)^A \right]^{1/A}, \quad (73)$$

где $D_{\text{Ад}}$ – адекватная доза однородного облучения ткани; V – объем облученной ткани с неоднородным распределением дозы $D = (D_1, \dots, D_m)$ в m контрольных точках; $v = V/m$ – элементарный объем, окружающий каждую контрольную точку.

Мы показали, что модель редукции неоднородного распределения дозы (73), при некоторых естественных предположениях, может быть выделена из модифицированного распределения Вейбула (МРВ) [37–40]. Ее анализ приводит к интересным выводам, которые могут оказать серьезное влияние на дальнейшее развитие ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» [37–40]. Нам удалось доказать, что при фиксированной интегральной дозе в ткани минимальное значение ВЛО в ткани соответствует ее однородному облучению дозой, равной интегральной дозе, деленной на объем облученной ткани. Злокачественная опухоль обладает свойствами ткани, правда не совсем такими, как здоровая ткань.

Если мы хотим, чтобы ВЛИ опухолевого заболевания была бы как можно больше, необходимо формировать в опухоли неоднородное дозовое поле. Очевидно, что эта неоднородность должна быть заключена в некоторые заданные рамки.

Эта важная проблема требует специального изучения. Но если это действительно так, то современное жесткое требование однородности терапевтического дозового поля в очаге опухолевого заболевания, (в пределах $\pm 5\%$), не совсем корректно и требует пересмотра. Подтверждением этому может служить внутритканевая ЛТ, где дозовое поле создают источники излучения, размещенные непосредственно в опухоли и приводят к неоднородному распределению дозы. В работе [61] мы использовали модель (73) для редукции неоднородных дозовых распределений, образованных в мишени при внутритканевой ЛТ линейными источниками Co-60, в адекватные дозы (АД) их однородного облучения. Полученные АД были использованы для расчета вероятностей локального излечения опухолевых заболеваний. Они оказались в удовлетворительном согласии с клиническими результатами, полученными д.м.н. О.А. Замятиним на кафедре ЦОЛИУ врачей.

9. Математические модели редукции неоднородных дозовых распределений и модели, предназначенные для расчета ВЛИ и ВЛО в опухолевой и здоровой ткани организма, позволяющие для заданного плана ЛТ (T), рассчитать $ВЛИ(T)$ опухолевого заболевания и $ВЛО_K(T)$, $K = 1, \dots, S$, в здоровых органах и тканях.

10. Опыт лучевой терапии опухолевых заболеваний чаще всего откладывается в виде толерантных доз для здоровых органов и тканей (так происходит и в настоящее время), либо (что сложнее) в виде предельных значений $ВЛО_s^*$, $s = 1, \dots, S$. В зависимости от способа описания предельных лучевых нагрузок на здоровые органы и ткани организма, возникают различные постановки задач поиска оптимальных условий облучения.

11. Наиболее простая задача определения оптимального плана ЛТ опухолевого заболевания, когда допустимое множество планов ЛТ, которое задается ограничениями (75), не пусто, выглядит следующим образом:

$$ВЛИ(T) \rightarrow \max_{T \geq 0}, \quad (74)$$

$$ВЛО_s(T) \leq ВЛО_s^*, s = 1, \dots, S. \quad (75)$$

Если допустимое множество планов облучения оказывается пустым, то необходимо допустить переоблучение некоторых органов или тканей, которые представляют наименьшую «ценность» для жизнедеятельности организма пациента. Различные подходы к решению задачи определения оптимального плана ЛТ, когда допустимое множество планов ЛТ оказывается пустым, были рассмотрены нами в работах [25, 26].

Необходимость избегать локальных максимумов и минимумов дозового поля в здоровых органах и тканях, (пока лучевым терапевтам неизвестно какими

могут быть разрешенные максимумы и минимумы дозового поля в опухолевых и здоровых тканях организма), заставляет предполагать, что, скорее всего, для поиска оптимальных планов ЛТ опухолевых заболеваний будет необходимо использовать как ограничения на дозы в контрольных точках (ограничения на детальное распределение дозы), так и ограничения на ВЛО в органах и тканях (интегральные ограничения на лучевые воздействия).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что в настоящее время РМЖ является одной из основных опухолевых заболеваний у женщин [1–9]. В работе рассматривается вторая часть комплексного метода лечения РМЖ. Он состоит из органосохраняющей операции МЖ, (радикальной секторальной резекции РМЖ), и ЛТ МЖ, цель которой заключается в инактивации опухолевых клеток, которые могут оставаться в МЖ после удаления опухоли.

В 1985 г., на основе анализа результатов ЛТ ранних стадий РМЖ в мире, радиологами был выделен основной рациональный план ее облучения, (50/25/35с/2). Этот план был назван стандартным (конвенциональным) и стал использоваться для тотального облучения МЖ. В некоторых случаях, в зависимости от анализа результатов ЛТ, использовался дополнительный план облучение ложа опухоли (операционного поля в МЖ), где могли находиться выжившие в результате основного (тотального) облучения МЖ опухолевые клетки [1–9, 13, 25]. Дозы дополнительного облучения варьировались в пределах 10–16 Гр.

В настоящее время повышение результативности ЛТ РМЖ лучевые терапевты связывают с использованием нестандартных методов фракционирования дозы, с использованием ГФ планов ЛТ (с разовой дозой, которая больше 2 Гр). Привлекают внимание лучевых терапевтов также и Гиперф методы ЛТ (с разовыми дозами, которые меньше 2 Гр). Для них представляет интерес варьирование временных интервалов между сеансами облучения, а также учет радиобиологических свойств злокачественной опухоли и здоровых органов и тканей организма.

Вместе с тем становится все более понятным, что проблема использования накопленной клинической информации для поиска эффективных планов ЛТ злокачественных опухолей невозможна без использования современных методов математического моделирования результатов ЛТ и их применения для поиска эффективных планов облучения.

За последнее десятилетие возрос интерес к использованию ГФ методов для ЛТ РМЖ, (к облучению РМЖ большими разовыми дозами), и к ускоренным методам облучения РМЖ, в которых план облучения реализуется в укороченный (нестандартный) промежуток времени. Идея применения ГФ методов ЛТ была основана на радиобиологических свойствах РМЖ. Анализ показал, что РМЖ характеризуются низким значением радиобиологического параметра $\gamma = \alpha/\beta \approx 4$ Гр [13, 19, 24]. Он может принимать и более низкое значение, в то время как для большинства известных опухолей принято значение $\gamma = \alpha/\beta = 10$ Гр. Идея увеличения разо-

вых доз была перспективной и экономически выгодной, так как она сокращала и удешевляла курс ЛТ и уменьшала эксплуатацию терапевтического оборудования. Однако до настоящего времени специалисты-медики не смогли четко обосновать эффективность использования ГФ методов ЛТ применительно к РМЖ. Скорее всего, движущим моментом интереса для медиков было низкое значение радиобиологического параметра γ , близкое к значениям этого параметра для здоровых органов и тканей организма, а также экономические соображения, связанные с удешевлением стоимости курса ЛТ путем уменьшения числа сеансов облучения и сокращения времени пребывания пациента в лечебном учреждении.

Для того чтобы практически использовать ГФ планы облучения для лечения РМЖ, лучевым терапевтам надо было убедиться, что *они приведут к результатам, которые будут не хуже стандартного плана ЛТ, (50/25/35с/2)!* Для ответа на этот вопрос различными медицинскими центрами и радиологическими клиниками были проведены соответствующие исследования. Основные результаты ЛТ ранних стадий РМЖ приводятся в табл. 1 [13]. Судя по результатам клинических исследований, их анализу и сделанным выводам, в настоящее время у лучевых терапевтов нет полной уверенности в том, что ГФ планы ЛТ РМЖ могут быть не хуже, чем стандартный план ЛТ РМЖ (см. введение). *А вопрос о проблеме выбора оптимальных планов ЛТ в зависимости от радиобиологических показателей γ для РМЖ и МЖ, лучевыми терапевтами вообще не рассматривался.*

В настоящей работе впервые были получены ответы на главные вопросы, которые волнуют лучевых терапевтов, а также ответы на вопросы, которые неизбежно начнут волновать их в будущем. Основные результаты, полученные в настоящей работе, могут быть использованы не только для ЛТ РМЖ, но и для ЛТ других опухолевых заболеваний. Мы показали, что:

1. Создание синтезированных математических моделей, которые позволяют рассчитывать ВЛО в здоровых органах и тканях и ВЛИ злокачественных опухолей с учетом объема облучения и схемы фракционирования дозы во времени, является актуальной проблемой современной лучевой терапии. Без таких моделей невозможно осуществлять эффективное планирование лучевой терапии злокачественных опухолей.

В 1986 г. [25, 26] мы впервые высказали предположение о возможности синтеза математических моделей, которые описывают толерантные дозы для здоровых органов и тканей организма при фракционировании дозы во времени (для фиксированного значения ВЛО = 0,05), с моделью, которая описывает вероятность возникновения лучевых осложнений (ВЛО) в органах и тканях организма для фиксированного метода фракционирования дозы во времени. В качестве модели для

описания ВЛО было использовано модифицированное распределение Вейбулла (MPB). В работах [25, 26, 31–36] описана процедура построения синтезированных математических моделей (СМ модели) и приведены примеры их использования. СМ модели позволяют описывать значения ВЛО или ВЛИ в здоровых и опухолевых тканях в зависимости от объема (площади) облучения и схемы фракционирования дозы во времени.

В 1993 г. [26] мы впервые описали процедуру синтеза MPB с моделью Ellis (49) и ее модификациями, CRE и TDF [49, 50]. В процессе синтеза математических моделей были выделены радиологические константы (инварианты), которые могли стать основой для построения непротиворечивой системы математических моделей, предназначенных для описания лучевых воздействий на опухолевые и здоровые органы и ткани организма. Они имели следующий вид:

$$\frac{NSD(Q,1)}{|\ln(Q)|^{1/A_2}} = C, \quad (76)$$

где NSD – номинальная стандартная доза, коэффициент пропорциональности, задающий уровень толерантности ткани. Для числа фракций, которое больше четырех, он является приведенной к единичному объему дозой однократного облучения ткани уровня Q ; $Q = 1 - P$ – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ткани; A_2 – параметр модели MPB; C – постоянное число, характерное для рассматриваемой ткани и не зависящее от Q . Подобные СМ модели описаны нами в [25, 26].

К сожалению, анализ клинических данных показал, что модель Ellis и ее производные, CRE и TDF, дают приемлемые результаты только тогда, когда число сеансов облучения больше четырех. От таких недостатков оказалась свободной LQ модель [53], которая в настоящее время широко используется при планировании ЛТ, определения эквивалентных толерантных доз для здоровых органов и тканей, и для определения эквивалентных опухолевых доз. При планировании ЛТ при помощи LQ модели эквивалентность планов ЛТ неявно определялась по ВЛО = 0,05 в здоровых органах и тканях. Для опухоли эквивалентность планов ЛТ также неявно определялась по ВЛИ опухолевых образований. Однако LQ модель существовала сама по себе. Она не была связана с моделями, которые описывали ВЛО в здоровых органах и тканях и ВЛИ опухолевых образований.

В работах [27–32] мы впервые описали схемы построения СМ моделей, основанных на синтезе MPB с LQ моделью, а также на синтезе LQ модели и модели НРВ. Эти модели позволили описывать ВЛО и ВЛИ с учетом объема облученной ткани и схемы фракционирования дозы во времени.

В настоящей работе нами было установлено, что разработанные СМ модели могут быть успешно использованы для описания ВИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ в зависимости от планов ЛТ. Чрезвычайно важно, что в число параметров СМ модели, помимо суммарной дозы и объема облученной ткани, входят радиобиологическая характеристика ткани γ и разовая доза.

2. Общеизвестно, что выбор оптимального плана ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли» является ключевой проблемой, которая в значительной степени определяет успех ЛТ опухолевых заболеваний. *В настоящей работе впервые доказано утверждение о том, что если ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли могут быть успешно описаны при помощи СМ моделей, то выбор оптимальной разовой дозы может быть осуществлен на основе анализа значений радиобиологических параметров γ для опухолевой ткани (γ_o) и ложа опухоли (γ_L), не решая традиционной, в таких случаях, экстремальной задачи.* Показано, что если $\gamma_o \neq \gamma_L$, разовая доза должна принимать экстремальное допустимое значение: максимальное, если $h = \gamma_o - \gamma_L < 0$ (что приводит к ГФ планам ЛТ), и минимальное в противном случае, что приводит к Гиперф методам ЛТ. *В обоих случаях выбор экстремальных значений разовых доз приводит к минимальным значениям ВЛО в ПК МЖ.*

Впервые удалось показать, что если $h = \gamma_o - \gamma_L = 0$ ($\gamma_o = \gamma_L$), то существует множество ГФ и Гиперф планов ЛТ, которые эквивалентны стандартному плану ЛТ по заданному значению ВЛИ опухолевого заболевания, или по значению ВЛО в ложе опухоли. Эти планы ЛТ могут быть описаны при помощи модифицированной LQ модели с заданным уровнем эквивалентности планов ЛТ в виде ВИ РМЖ (или ВЛО в МЖ). Они включают в себя как стандартный план ЛТ со значением разовой дозы 2 Гр, так и ГФ и Гиперф планы ЛТ со значением разовой дозы больше и меньше 2 Гр. Таким образом, впервые

- *удалось выделить условие, при котором стандартный план ЛТ становится эквивалентным множеству ГФ и Гиперф планов ЛТ;*
- *построить математическую модель (MLQ модель) для генерирования ГФ и Гиперф планов ЛТ, эквивалентных по заданному критерию, ВЛИ или ВЛО, стандартному плану ЛТ.*

Заметим, что если условие эквивалентности стандартного плана ЛТ и ГФ и Гиперф планов ЛТ было бы установлено лет на 10–20 раньше, лучевым терапевтам удалось бы более целенаправленно и экономно приступить к накоплению и обработке клинической информации для поиска оптимальных планов ЛТ РМЖ.

3. Доказанное утверждение (см. гл. 4 и 5) позволяет существенно упростить процедуру построения оптимального плана ЛТ Системы «опухоль+ложе опухоли».

4. При построении примеров решения задач планирования ЛТ мы столкнулись с трудностями, связанными с отсутствием определенным образом подготовленной клинической информации о результатах ЛТ РМЖ и о результатах облучения здоровых органов и тканей организма, необходимой для настройки математических моделей. Это было связано с особенностями проведения лучевой терапии для контрольных рандомизированных групп пациентов. Оказалось, что для некоторых пациентов достаточно использовать только основной план ЛТ (одноплановый метод ЛТ), для других пациентов необходимо было использовать как основной, так и дополнительный план ЛТ (биплановый метод ЛТ), между тем как ВИ РМЖ и ВЛО в ложе опухоли оценивались для всей группы пациентов в целом.

5. Благодаря приведенным в работе [13] клиническим данным по одноплановой ЛТ ранних стадий РМЖ, мы получили возможность успешно «настроить» $SM2O$ модель. Оказалось, что для ранних стадий РМЖ параметр $\gamma_o = 0,94$ Гр, а не 2,88 Гр, как это следует из работ [13, 19]. Поэтому для излечения ранней стадии РМЖ, когда достаточно использовать одноплановый метод ЛТ, *предпочтительными следует считать ГФ методы ЛТ с большими разовыми дозами.*

6. Используя гипотезу о том, что в биплановом методе ЛТ при изменении планов ЛТ происходит облучение одной и той же популяции опухолевых клеток (гл. 7), мы создали математическую модель, которая позволила успешно описать ВИ РМЖ в результате применения бипланового метода облучения. Оказалось, что в этом случае для РМЖ параметр $\gamma_o = 3,11$ Гр, т.е. он оказался близким к значению параметра γ , полученному в работе [13], а также к значениям этого параметра для здоровых органов и тканей организма, включая и МЖ. В гл. 4 и 5 мы показали, что в этом случае существует множество эквивалентных по ВИ РМЖ (или по ВЛО в ложе опухоли) планов ЛТ, которые включают в себя как стандартный план ЛТ (с РОД = 2 Гр), так и ГФ и Гиперф планы ЛТ с РОД > 2 Гр и с РОД < 2 Гр.

Таким образом, нам удалось показать, что *при $\gamma_o < \gamma_L$ для ЛТ РМЖ выгодно использовать большие значения разовых доз, больше 2 Гр, которые экономически более выгодны, чем стандартные разовые дозы в 2 Гр! При $\gamma_o < \gamma_L$ разовые дозы должны быть максимально допустимыми, а при $\gamma_o = \gamma_L$ множество допустимых разовых доз определяются уровнем эквивалентности планов ЛТ, который задается значением ВИ РМЖ (или значением ВЛО в МЖ) и описывается при помощи соответствующим образом настроенной MLQ модели. Она позволяет выбирать планы ЛТ с допустимыми значениями суммарной и разовой дозы.*

7. Анализ полученных результатов приводит к возникновению интересного и важного в клинической радиологии вопроса: *зависит ли параметр γ от стадии опухолевого заболевания: от объема опухоли, или от числа опухолевых клеток в очаге опухолевого заболевания, или от числа опухолевых клеток во всей МЖ?* Ответ на этот вопрос можно будет получить в результате дальнейшего накопления и обработки клинической информации. Предпосылки для рассмотрения такой гипотезы существуют. Наши расчеты показали, что для однопланового метода ЛТ, который имеет дело с относительно небольшим числом опухолевых клеток (судя по малым значениям необходимых для ЛТ СОД), $\gamma_0 = 0,94$. При биплановом методе ЛТ, для реализации которого необходим еще и дополнительный план ЛТ, γ_0 принимает значения 3,11 Гр (через 5 лет после ЛТ) и 3,79 Гр (через 10 лет после ЛТ), (см. гл. 7)!

8. В работе [19] отмечается, что для оценки плана ЛТ Системы «РМЖ+ПК МЖ» полезно учитывать 12 критериальных оценок ЛТ. И это не говоря о таких важных критериях, как ВЛО в легких и в сердце. Оценка плана ЛТ МЖ является многокритериальной [19]. В настоящее время проблема многокритериальности в планировании ЛТ опухолевых заболеваний в должной мере не рассматривается (это сложная проблема, которая требует своего разрешения).

В работе предложена схема реализации системного подхода к поиску эффективного многокритериального плана ЛТ РМЖ. Из-за отсутствия необходимой клинической информации рассматривался только одноплановый метод ЛТ Системы, причем ВИ РМЖ описывалась при помощи СМ2О модели, которую удалось настроить на основе клинических результатов, приведенных в работе [13]. Поскольку мы не обладали необходимой клинической информацией о ВЛО в ПК МЖ при одноплановых методах ЛТ Системы, но считали необходимым продемонстрировать схему построения множества альтернативных планов ЛТ и последующий выбор эффективного (компромиссного) варианта ЛТ, мы пошли на «преступление»: воспользовались клинической информацией о ВЛО в ПК МЖ для бипланового метода ЛТ и использовали ее как результат однопланового облучения ПК МЖ. При этом мы указали на то, что это сделано только для иллюстрации возможного системного подхода к решению многокритериальной задачи планирования ЛТ Системы «РМЖ + ПК МЖ». (Эта «операция» привела к завышенным значениям ВЛО в ПК МЖ).

9. В работе показано, что для реализации системного подхода к планированию ЛТ опухолевых заболеваний удобно использовать многоуровневые информационные таблицы. В первой строке таблицы приводятся значения ВИ РМЖ, которые задаются лучевым терапевтом (предпочтительно). В первом столбце таблицы

приводится возрастающая последовательность разрешенных (допустимых) значений разовых доз. В каждой ячейке таблицы, (кроме первой строки и первого столбца), находится скрытая (всплывающая) информационная таблица, в которой содержатся вычисленные значения суммарных и разовых доз в органах и тканях, и критериальные оценки плана ЛТ. В рассмотренном нами случае каждая ячейка таблицы содержала всего 2 элемента, СОД и значение ВЛО в ПК МЖ.

Приводится пример выделения допустимого множества альтернативных планов ЛТ (табл. 15), если задано ограничение на ВЛО в ПК МЖ. Лучевой терапевт может удалить из него те планы ЛТ, которые он считает заведомо неперспективными. Далее, используя накопленный опыт и интуицию, а также экспертные оценки специалистов, лучевой терапевт может (и должен) осуществить выбор эффективного (компромиссного) плана ЛТ.

10. Значительный интерес для пациентов и медицинских учреждений представляет экономическая оценка плана ЛТ. Она зависит от числа сеансов облучения и длительности курса лучевой терапии. Уменьшение этих показателей приводит к уменьшению стоимости курса лучевого лечения. Основным показателем, следует считать число сеансов облучения, поскольку он характеризует интенсивность эксплуатации терапевтического оборудования. Число сеансов облучения, в свою очередь, зависит от используемой разовой дозы и СОД. В стандартном плане ЛТ РМЖ разовая доза фиксирована и равна 2 Гр, число сеансов облучения также фиксировано и равно $СОД/2=25$. Расчеты показывают (табл. 17), что, например, для ВИ РМЖ = 96% и $d = 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7$ Гр, стоимость лучевого лечения составляет 48%; 36%; 28%; 24%; 20%; 16%; 12%; 12%; 12% от стоимости стандартного курса ЛТ. Таким образом, уже при $d = 3$ Гр в ГФ плане облучения, стоимость ЛТ уменьшается вдвое по сравнению со стандартным планом ЛТ. Приведенные оценки являются приближенным и могут быть уточнены, если в нашем распоряжении будет надлежащим образом подготовленная клиническая информация.

12. Мы полагаем, что для поиска эффективных планов ЛТ РМЖ в клинике было бы полезно создать Программный Комплекс для интерактивного (человеко-машинного) поиска эффективного плана ЛТ, который мог бы облегчить on-line перебор альтернативных планов облучения, сбор и анализ экспертных оценок, и выделение эффективного плана ЛТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор оптимального плана лучевой терапии Системы «опухоль + ложе опухоли» является ключевой проблемой, определяющей успех лучевой терапии злокачественных опухолей. В настоящей работе эта проблема исследована в достаточно полной мере. Доказано утверждение, которое свидетельствует о том, что выбор оптимальной разовой дозы для облучения Системы может быть осуществлен в результате анализа радиобиологических показателей $\gamma = \alpha/\beta$ для опухоли и ложа опухоли. В том случае, когда они не равны, оптимальные разовые дозы должны принимать только два взаимоисключающих экстремальных значения: максимальное допустимое значение, если γ для опухоли меньше значения γ для ложа опухоли, и минимальное допустимое значение, в противном случае. Доказано, что при таком выборе разовой дозы вероятность возникновения лучевого осложнения в ложе опухоли принимает минимальное значение!

Доказано также, что в том случае, когда показатели γ оказываются равными, существует множество ГФ и Гиперф планов лучевой терапии с разовыми дозами, которые больше или меньше 2 Гр, и которые эквивалентны стандартному плану ЛТ с разовой дозой 2 Гр по заданному значению ВИ РМЖ, или по ВЛО в МЖ.

Заметим, что на решение этой проблемы, которая до настоящего времени волнует радиологов всего мира и не считается решенной, было затрачено много усилий и средств (см. введение). Очевидно, что эта проблема была бы решена намного раньше, если бы накопление клинической информации сопровождалось созданием математических моделей для ее описания, которые затем можно было бы использовать для поиска эффективных (оптимальных) планов лучевой терапии.

Анализ проблемы оптимизации лучевой терапии Системы «опухоль+ложе опухоли» и полученные при этом результаты были основаны на использовании разработанных нами математических моделей (СМ моделей), предназначенных для описания вероятностей возникновения лучевых осложнений в здоровых органах и тканях организма и вероятностей локального излечения опухолевых заболеваний, в зависимости от условий их облучения. Они были использованы для поиска оптимальных (эффективных) планов лучевой терапии ранних стадий рака молочной железы, которая является важной составной частью комплексного лечения этого онкозаболевания.

В настоящее время мы не считаем работу полностью завершенной из-за отсутствия необходимой клинической информации (это обстоятельство подробно изложено в настоящей работе). Тем не менее, мы считаем, что выполнена важная

часть работы по совершенствованию методов моделирования результатов лучевой терапии РМЖ и методов ее оптимального планирования. Обозначены перспективные направления дальнейшего развития этого научного направления.

Необходимо расширить возможности описания результатов ЛТ РМЖ при помощи СМ моделей, включив в них восстановление опухолевых клеток от сублетальных повреждений, а также репопуляцию опухолевых клеток. Следует разработать и апробировать математические модели для описания вероятностей возникновения лучевых осложнений: на коже, в легких, в сердце, и т.д. в зависимости от условий их облучения. Они могут оказать существенное влияние на результаты поиска оптимальных планов ЛТ рака молочной железы и других опухолевых заболеваний.

В работе [8] отмечается, что во многих зарубежных странах растет интерес к изучению возможностей частичного (парциального) облучения МЖ (Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI)). Активно изучаются возможности *интраоперационной* ЛТ, когда после удаления опухоли происходит однократное облучение операционного поля дозами в 15–17 Гр. Для проведения APBI используются электронные пучки с энергией 3,5,7 и 9 МэВ, поток фотонов с энергией 50 КэВ, конформную ЛТ, IMRT. Уточняются критерии отбора пациентов для интраоперационной ЛТ. Мы полагаем, что разработанные нами модели могут быть успешно использованы для планирования APBI. Эти модели могут стать основой для создания Программного Комплекса, предназначенного для интерактивного (человеко-машинного) поиска эффективных планов многокритериальной ЛТ РМЖ. Некоторые схемы такого поиска описаны в настоящей работе.

Мы полагаем также, что полученные нами результаты и описанные методы формирования эффективных терапевтических дозовых полей, помогут специалистам-медикам в решении различных задач поиска эффективных стратегий (планов) лучевой терапии онкозаболеваний.

Анализ современного состояния ЛТ опухолевых заболеваний в России и проблемы ее развития рассмотрены в работах [62, 63].

Считаю своим долгом выразить искреннюю признательность руководству ЦЭМИ РАН во главе с академиком В.Л. Макаровым, а также профессору А.А. Фридману, которые способствовали становлению и развитию нового научного направления, математического моделирования и оптимизации планов ЛТ злокачественных опухолей. Я благодарен к.ф.м. Н.А. Соколову, который ознакомился с рукописью и сделал ряд ценных замечаний. Я также благодарен сотрудникам РОНЦ РАМН д.м.н. И.А. Гладилиной, к.м.н. Т.В. Юрьевой, медицинскому физику О.В. Козлову, за помощь в работе.

Хочется надеяться, что разработанные математические модели и методы поиска оптимальных планов лучевой терапии для ранних стадий рака молочной железы позволят повысить эффективность лечения этого онкозаболевания, помогут лучевым терапевтам и другим специалистам в их благородной работе по сохранению здоровья и жизни женщин. Хочется также надеяться, что полученные результаты найдут свое применение для лечения других онкозаболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Давыдов М.И., Летягин В.П.* Практическое руководство по клинической маммологии. М.: 2004.
2. *Гладилина И.А., Монзуль Г.Д., Нечушкин М.И., Курносов А.А.* Роль лучевой терапии в программе комплексного лечения больных раком молочной железы // Маммология. 2005. № 1. С. 31–35.
3. Рак и доброкачественные опухоли молочной железы: Учеб. пособ. / Под ред. проф. С.С. Чистякова. М.: Авторская Академия, 2009.
4. *Давыдов М.И., Аксель У.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. // Вестник онкол. науч. центра РАМН. 2012. Прил. 1. С. 13–77.
5. Онкомамология / Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
6. *Гладилина И.А.* Лучевая терапия при раке молочной железы // Актуальные аспекты клинической маммологии / Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.М. Портного. М.: Авторская Академия, 2014.
7. *Gladilina I.A., Kozlov O.V., Efimkina U.V., Nechushkin M.I.* 5-years results of accelerated hypofractionated RT following breast-conserving surgery for breast cancer // Radiotherapy and Oncology. 2013. Vol. 106. Supplement 2. P. S402–S403. EP-1061. 2nd ESTRO. Forum, 19–23 April. 2013. Geneva. Switzerland.
8. *Трофимова О.П., Ткачев С.И.* Лучевая терапия в лечении больных ранним и местнораспространенным раком молочной железы // Онкомамология / Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
9. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. / Под ред. акад. М.И. Давыдова и д.биол.н. Е.М. Фксель. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2015.
10. *Yrnsold J., Bentzen S.M., Coles C., et al.* Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2011. Vol. 79. № 1. P. 1–9.
11. *Joiner M., Thames H.* When is hipofractionation mandatory: the radiobiologist's and clinical point of view? // Journal of the European Society for Radiotherapy and Oncology. Vol. 103. Suppl. 1. 9–13 May. 2012. Barcelona. Spain. ESTRO 31 ELSEVIER.
12. *Bentzen B.* Bioeffect models of is hipofractionation inaccelerated PBRT. // Journal of the European Society for Radiotherapy and Oncology. Vol. 103. Suppl. 1. 9–13 May. 2012. Barcelona. Spain. ESTRO 31 ELSEVIER.
13. *Qi X.S., White J., Li X.A.* Is α/β for breast cancer really low? // Radiotherapy and Oncology. 2011. № 100. P. 282–288.
14. *Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M, et al.* Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial // Lancet Oncol. 2006. № 7. P. 467–471.
15. *Yarnold J., Haviland J.* Hypofractionated Adjuvant Whole Breast Radiotherapy: Progress and Prospects. // Acta Oncologica. 2010. № 49. P. 1288–1292.

16. *Whelan T., MacKenzie R., Julian J. et al.* Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. № 94. P. 1143–1150.
17. The START Trialists' Groups. The UK standarization of breast radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial // *Lancet Oncol.* 2008. № 9. P. 331–341.
18. The TART Trialists' Groups. The UK standarization of breast radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial // *Lancet Oncol.* 2008. № 9. P. 1098–1107.
19. *Haviland J.S., Owen J.R., Devar J.A. et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials // *Lancet Oncol.* 2013. № 14. P. 1086–1094.
20. *Yarnold J., Bentzen S.M., Coles C. et al.* Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011. Vol. 79. № 1. P. 1–9.
21. *Yarnold J., Haviland J.* Hypofractionated Adjuvant Whole Breast Radiotherapy: Progress and Prospects // *Acta Oncologica.* 2010. № 49. P. 1288–1292.
22. *Théberge V., Whelan T., Shaitelman S.F. et al.* Fractionation: Rationale and Justification for Whole and Partial Breast Hypofractionated Radiotherapy. *FACR† // Seminars in Radiation Oncology.* Vol. 21. Issue 1. January 2011. P. 55–65.
23. *Holloway C.L., Panet-Raymond V., Olivotto I.* Hypofractionation should be the new «standard» for radiation therapy after breast conserving surgery // *The Breast.* 2010. № 19. P. 163–167.
24. Основы клинической радиобиологии / Под ред. М.С. Джойнера и О. Дж. ван дер Когель. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013.
25. *Кленнер Л.Я.* Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1986.
26. *Кленнер Л.Я.* Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1993.
27. *Кленнер Л.Я.* Вероятность возникновения лучевого осложнения в органе или ткани как функция от дозы, объема облучения и схемы фракционирования дозы во времени // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 1997. № 1 (42). С. 47–50.
28. *Кленнер Л.Я.* Синтез модифицированной LQ модели и функции нормального распределения вероятностей для прогнозирования лучевых осложнений в органах и тканях // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011. № 1 (56). С. 43–50.
29. *Кленнер Л.Я.* Метод расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в органах и тканях как функций от объемов облучения и схем фракционирования дозы // *Медицинская техника.* 1997. № 2. С. 24–27.
30. *Кленнер Л.Я.* Синтезированные математические модели для описания вероятностей возникновения лучевых осложнений в органах и тканях // *Медицинская физика.* 2014. № 2 (62). С. 13–19.

31. Клеппер Л.Я. Идентификации параметров синтезированной MLQ модели для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. № 3 (63). С. 59–68.
32. Клеппер Л.Я. ЛКВ модель для расчета вероятности возникновения лучевых осложнений в органах и тканях и ее анализ // Медицинская физика. 2015. № 1 (65). С. 32–38.
33. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма // Медицинская физика. 2002. № 1 (13). С. 23–39.
34. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Вероятность резорбции очага опухолевого поражения как функция его объема и дозы облучения // Медицинская физика. 2002. № 1 (14). С. 28–36.
35. Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Ч. 3. М.: МИФИ (Государственный университет), 2008.
36. Периферический рак легкого: количественная оценка эффективности радикального химиолучевого лечения / Сборник под ред. Р.В. Ставицкого и Г.А. Панышина. М.: 2008.
37. Клеппер Л.Я. Дифференциальные гистограммы доза – объем, их «свертка» в адекватные дозы эквивалентного однородного облучения тканей и лучевая терапия злокачественных опухолей // Медицинская техника. 2008. № 4. С. 24–30.
38. Клеппер Л.Я. Оценка адекватных доз неоднородного облучения нормальных и опухолевых тканей в лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская физика. 2009. № 2 (40). С. 18–24.
39. Клеппер Л.Я. Неоднородные дозовые распределения и математические модели их редукции в адекватные дозы однородного облучения органов и тканей / 3-й Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010», 21–25 июня 2010 г. Сборник материалов. М.: 2010. С. 267–270.
40. Клеппер Л.Я. Математические модели редукции неоднородных распределений дозы в тканях в адекватные дозы их однородного облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010. № 6 (55). С. 58–65.
41. Kehwar T.S., Sharma S.C. Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability // Oncology online journal (www.rooj.com). 2003. P. 20.
42. Kehwar T.S., Sharma S.C. Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability // J. Cancer Res. Ther. September 2005. № 1. Issue 3. P. 1–27.
43. Клеппер Л.Я. Синтезированная модель Kehwar-Sharma для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей (анализ) // Медицинская физика. 2014. № 3 (63). С. 13–19.
44. Клеппер Л.Я. Определение параметров опухоли (число клеток и их радиочувствительность) на основе феноменологического описания вероятности ее локального излечения от дозы облучения // Радиационная онкология и ядерная медицина. 2012. № 2. С. 16–23.
45. Клеппер Л.Я., Юрьева Т.В. Метод «трех графиков» для приближенного определения радиобиологических параметров опухоли и его анализ // Медицинская физика. 2013. № 2 (58). С. 20–30.

46. *Кленнер Л.Я.* Приближенное определение радиобиологических параметров плоскоклеточного рака гортани (число клеток и параметры LQ функции α и β) // Медицинская радиол. и радиац. безопасность. 2013. № 4 (58). С. 72–79.
47. *Strandqvist M.* Studien uber die kumulative wirkung der rontgenstrahlen bei fraktionierung // Acta radiol. 1944. SUPPL. P. 55–57.
48. *Ellis F.* Doze, time and fractionation: a clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. № 1. P. 1–7.
49. *Kirk J., Gray W., Watson E.* Cumulative radiation effect. Part 1. Fractionated treatment regions // Clin. Radiol. 1971. № 22. P. 145–155.
50. *Orton C., Ellis F.* A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy // Brit. J. Radiol. 1973. Vol. 46. № 457. P. 529–537.
51. *Kellerer A.M., Rossi H.H.* RBE and the primary mechanism of radiation action // Radiat. Res. 1971. № 1 (47). P. 14.
52. *Chadwick K.H., Leenhouts H.P.* A molecular theory of cell survival // Phis. Med. Biol. 1973. № 1 (18). P. 78.
53. *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.
54. *Кленнер Л.Я.* Об определении оптимальной дозы облучения Системы «опухолевая ткань – нормальные ткани организма» // Медицинская техника. 1997. № 4. С. 18–21.
55. *Кленнер Л.Я.* Об определении оптимальных условий облучения системы «опухолевая ткань + нормальная ткань (ложе опухоли)» // Медицинская физика. 2015. № 2 (66). С. 23–30.
56. *Кленнер Л.Я.* Обоснование метода гипофракционирования при лучевой терапии ранних стадий рака молочной железы на основе математического моделирования // Медицинская физика. 2015. № 3 (67). С. 8–14.
57. *Ларичев О.И., Поляков О.А.* Человеко-машинные процедуры решения многокритериальных задач математического программирования // Экономика и математические методы. 1980. Т. 16. Вып. 1. С. 129–145.
58. *Моисеев Н.Н.* Математические задачи системного анализа. М.: Наука, 1981.
59. *Подиновский В.В., Ногин В.Д.* Парето-оптимальные решения многокритериальных задач. М.: Наука, 1982.
60. *Дубов Ю.А., Травкин С.И., Якимец В.Н.* Многокритериальные модели формирования и выбора вариантов систем. М.: Наука, 1986.
61. *Кленнер Л.Я., Антипина Н.А.* Определение вероятности излечения опухолевого заболевания при внутритканевой лучевой терапии злокачественных новообразований // Медицинская физика. 2006. № 4 (32). С. 30–41.
62. *Давыдов М.И., Голанов А.В., Канаев С.В., Костылев В.А., Матякин Г.Г., Мардынский Ю.С., Панышин Г.А., Ткачев С.В., Хмелевский Е.В., Юрьева Т.В.* Анализ состояния и концепция модернизации радиационной онкологии и медицинской физики в России (краткое изложение) // Медицинская физика. 2013. № 2 (58). С. 8–19.
63. *Костылев В.А.* Медицинская физика. Краткая история (прошлое, настоящее и будущее М.: 2010. URL: <https://youtu.be/VvEknQmb96I>.

ИЗДАНИЯ ЦЭМИ РАН

2015 г.

Препринты

1. **Волконский В.А.** Человек обживает мир: эволюция конструктивных и деструктивных идеологий / Препринт # WP/2015/312. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 76 с. (Рус.)
2. **Фаерман Е.Ю., Тарасова Н.А., Васильева И.А., Фонтана К.А.** Моделирование финансирования социальной сферы РФ и анализ социальной политики. Часть 1 / Препринт # WP/2015/313. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 66 с. (Рус.)
3. **Брагинский О.Б., Куницына Н.Н., Горлов А.В.** Рациональное использование углеводородного сырья в нефтегазовом комплексе России / Препринт # WP/2015/314. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 80 с. (Рус.)
4. **Граборов С.В.** Модели оптимизации бюджетно-налоговой структуры: метод решения и эквивалентность критериев / Препринт # WP/2015/315 – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 38 с. (Рус.)

Книги

1. **Стратегическое планирование и развитие предприятий.** В 5 т. / Материалы Шестнадцатого всероссийского симпозиума. Москва, 14–15 апреля 2015 г. Под ред. чл.-корр. РАН Г.Б. Клейнера. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 864 с.
2. **Стратегическое планирование и развитие предприятий** / Пленарные доклады и материалы Круглого стола Пятнадцатого всероссийского симпозиума. Москва, 15–16 апреля 2014 г. Под ред. чл.-корр. РАН Г.Б. Клейнера. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 138 с.
3. **Модели и методы инновационной экономики** / Сборник научных трудов под ред. **К.А. Багриновского** и Е.Ю. Хрусталёва. Выпуск 7. – М.: ЦЭМИ РАН, МАОН, 2015. – 189 с. (Рус.)
4. **Корпоративные программы помощи сотрудникам в приобретении жилья: проблема выбора институциональной структуры** / Под ред. В.М. Полтеровича. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 81 с. (Рус.)
5. **Модели и методы инновационной экономики** / Сборник научных трудов под ред. **К.А. Багриновского** и Е.Ю. Хрусталёва. Выпуск 8. – М.: ЦЭМИ РАН, МАОН, 2015. – 197 с. (Рус.)
6. **Теория и практика институциональных преобразований в России** / Сборник научных трудов под ред. Б.А. Ерзнкяна. Вып. 31. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 180 с. (Рус., англ.)
7. **Математическое и компьютерное моделирование социально-экономических процессов** / Сборник научных трудов под ред. Ю.Н. Гаврилец. Вып. 6. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 80 с. (Рус.)
8. **Молодая экономика: экономическая наука глазами молодых ученых** / Материалы научно-практической конференции. Москва, 9 декабря 2015 г. Под ред. Р.Н. Павлова. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 171 с.
9. **Теория и практика институциональных преобразований в России** / Сборник научных трудов под ред. Б.А. Ерзнкяна. Вып. 32. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 166 с. (Рус., англ.)
10. **Проблемы и первоочередные задачи формирования новой системы развития и управления на муниципальном уровне** / Сборник докладов Всероссийского научно-практического семинара. 10 июня 2015 г., г. Валдай. Под ред. М.В. Глазырина, Л.А. Киркоровой и Р.Н. Павлова. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 123 с.
11. **Теория и практика институциональных преобразований в России** / Сборник научных трудов под ред. Б.А. Ерзнкяна. Вып. 33. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 182 с. (Рус., англ.)
12. **Теория и практика институциональных преобразований в России** / Сборник научных трудов под ред. Б.А. Ерзнкяна. Вып. 34. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 144 с. (Рус., англ.)
13. **Клеппер Л.Я.** Методы математического моделирования и оптимизации лучевой терапии рака молочной железы. – М.: ЦЭМИ РАН, 2015. – 95 с. (Рус.)

Central Economics and Mathematics Institute Russian Academy of Sciences
Publications

2015

Working papers

1. **Volkonsky V.A.** The Human Renders Habitable the World: the Evolution of Constructive and Destructive Ideologies / Working paper # WP/2015/312. – Moscow, CEMI RAS, 2015. – 76 p. (Rus.)
2. **Faerman E.Yu., Tarasova N.A., Vasilieva I.A., Fontana K.A.** Simulation of the financing of the social sphere Russian Federation and social policy analysis. Part 1 / Working paper # WP/2015/313. – M.: CEMI RAS, 2015. – 66 p. (Rus.)
3. **Braginsky O.B., Kunitsyna N.N., Gorlov A.V.** Rational use of hydrocarbon raw materials in the oil and gas complex of Russia / Working paper # WP/2015/314. – M.: CEMI RAS, 2015. – 80 p. (Rus.)
4. **Graborov S.V.** Optimization Models of Budget and Tax Structure: Decision Method and Equivalence of Criteria / Working paper # WP/2015/315. – Moscow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2015. – 38 p. (Rus.)

Books

1. **Strategic Planning and Evolution of Enterprises. 5 / Materials.** Sixteenth Russian Symposium. Moscow, April 14–15, 2015. Ed. by G.B. Kleiner. – Moscow, CEMI RAS, 2015. 864 p.
2. **Strategic Planning and Evolution of Enterprises /** Plenary reports and materials of the Round table. Fifteenth Russian Symposium. Moscow, April 15–16, 2014. Ed. by G.B. Kleiner. – Moscow, CEMI RAS, 2015. – 138 p.
3. **Models and Methods of Innovation Economy /** Collection of scientific papers by ed. **K.A. Bagrinovsky** and Ey.Yu. Khrustalyov. Issue 7. – Moscow, CEMI RAS, IASS, 2015. – 189 p.
4. **Home Purchase Assistance Programs in Corporations: A Problem of Institutional Design /** Ed. by V.M. Polterovich. – Moscow, CEMI RAS, 2015. – 81 p. (Rus.)
5. **Models and Methods of Innovation Economy /** Collection of scientific papers by ed. **K.A. Bagrinovsky** and Ey.Yu. Khrustalyov. Issue 8. – Moscow, CEMI RAS, IASS, 2015. – 197 p.
6. **Theory and Practice of Institutional Reforms in Russia /** Collection of scientific works ed. by B.H. Yerznkyan. Issue 31. – Moscow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2015. – 180 p. (Rus., Eng.)
7. **Mathematical and Computer Modeling of Socio-Economic Processes /** The Collection of Articles ed. by Y.N. Gavrilets. Issue 6. – Moscow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2015. – 80 p. (Rus.)
8. **Young Economics: Economic Science in Terms of Young Scientists /** Proceedings of the scientific and practical conference. Moscow, December 9, 2015, Ed. by R.N. Pavlov. – Moscow, CEMI RAS, 2015. – 171 p.
9. **Theory and Practice of Institutional Reforms in Russia /** Collection of scientific works ed. by B.H. Yerznkyan. Issue 32. – Moscow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2015. – 166 p. (Rus., Eng.)
10. **Problems and Priority Tasks of Forming a New System of Development and Management at the Municipal Level /** Reports of the All-Russian Scientific-Practical Seminar. June 10, 2015, Valdai. Ed. M.V. Glazyrin, L.A. Kirkorova and R.N. Pavlov. – M.: CEMI RAS, 2015 – 123 p.
11. **Theory and Practice of Institutional Reforms in Russia /** Collection of scientific works ed. by B.H. Yerznkyan. Issue 33. – Moscow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2015. – 182 p. (Rus., Eng.)
12. **Theory and Practice of Institutional Reforms in Russia /** Collection of scientific works ed. by B.H. Yerznkyan. Issue 34. – Moscow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2015. – 144 p. (Rus., Eng.)
13. **Klepper L.Ya.** Methods of Mathematical Modeling and Optimization of Radiotherapy the Breast Cancer. – Moscow, CEMI Russian Academy of Sciences, 2015. – 95 p. (Rus.)

ISBN 978-5-8211-0716-9



9 785821 107169

Заказ № 2

Объем 5,9 п.л.

Тираж 120 экз.

ЦЭМИ РАН