

ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Л.Я. Клеппер

Центральный экономико-математический институт РАН (ЦЭМИ РАН), Москва

Разработан алгоритм определения оптимальных планов облучения ранних стадий рака молочной железы (РМЖ), который сводит к минимуму вероятность возникновения фиброзов (ВВФ) в молочной железе. Показано, что при заданной вероятности излечения РМЖ, ВВФ зависит от радиобиологических показателей γ , для РМЖ (γ_0) и железы (γ_m). При $\gamma_0 < \gamma_m$ минимальное значение ВВФ достигается при максимально допустимом значении разовой дозы, т.е. при гипофракционировании.

Ключевые слова: лучевая терапия, математическое моделирование, оптимизация, гипофракционирование, рак молочной железы

Введение

Разработка математических моделей для эффективного планирования лучевой терапии (ЛТ) злокачественных опухолей и идентификация их параметров на основе систематизированной клинической информации являются достаточно сложной проблемой. Настоящая работа посвящена изучению возможности применения синтезированных математических моделей (синтез LQ модели и модели, которая описывает вероятность возникновения лучевого осложнения (ВЛО) в ткани), для описания вероятности излечения (ВИ) ранних стадий рака молочной железы (РМЖ) и ВЛО в виде фиброзов в подкожной клетчатке молочной железы (МЖ), для планирования ЛТ.

Общими усилиями различных объединений лучевых терапевтов (RMH/GOC START pilot 1986–1996, Ontario (COG) Canadian trial 1993–1996, START-A (UK) 1999–2002, START-B (UK) 1999–2001 и др.) на рандомизированных группах пациентов были получены клинические результаты для традиционных и гипофракционированных планов ЛТ РМЖ.

В работе [1] было отмечено, что 5-летние результаты по ЛТ ранних стадий РМЖ в Великобритании позволяют предполагать, что малые суммарные дозы D и большие разовые дозы d являются столь же безопасными и эффективными для ЛТ РМЖ, как и исторически сложившийся стандартный режим фракционирования дозы (ФД) – 50 Гр за 25 фракций). Но при этом открытым оставался вопрос о том, как использовать полученную клиническую информацию для определения эффективных планов ЛТ РМЖ. В настоящей работе показано, что ответ на этот важный вопрос можно получить в результате использования методов математического моделирования и оптимизации планов ЛТ.

Накопленная клиническая информация с некоторыми предположениями была использована для настройки разработанных нами синтезированных математических моделей (СМ моделей), которые описывают ВИ ранних стадий РМЖ и ВЛО в виде фиброзов в подкожной клетчатке (ПК). Анализ полученных результатов показал, что СМ модели являются адекватными по отношению к клинической информации и описывают их с замечательной точностью. На основе созданных моделей был разработан алгоритм

определения оптимальных планов ЛТ ранних стадий РМЖ. Он позволяет для заданной ВИ определить оптимальные значения D и d , применение которых приводит к минимуму ВЛО в виде фиброзов. В работе обосновывается утверждение о том, что “минимальная вероятность возникновения фиброзов в результате ЛТ ранних стадий РМЖ достигается при максимально допустимых значениях d , т.е. при гипофракционировании”. Мы показали, что это утверждение справедливо тогда, когда значение радиобиологического параметра $\gamma = \alpha/\beta$ для РМЖ (γ_0) меньше соответствующего параметра для подкожной клетчатки (γ_m). Если $\gamma_0 > \gamma_m$, то оптимальному плану облучения будут соответствовать малые d . Заметим, что в настоящее время принято считать, что для опухоли $\gamma = 10 \text{ Гр}^{-1}$, для нормальных тканей организма $\gamma = 3 \text{ Гр}^{-1}$. В соответствии с доказанным утверждением это приводит к эффективным малым d . Если $\gamma_0 = \gamma_m$, то величина d не влияет на эффективность плана ЛТ. Полученные результаты соответствуют облучению системы “РМЖ+ПК МЖ”. Учет других критериальных оценок плана облучения, (ВЛО на коже, ВЛО в легких, ВЛО в сердце и т.д.), приводит к усложненной многокритериальной задаче построения эффективного плана облучения.

Материал и методы

СМ модели для планирования облучения нормальных органов и тканей

Подробное описание разработанных нами СМ моделей, которые представляют собой синтез модифицированной LQ модели и модифицированного распределения Вейбулла (МРВ), для расчета ВЛО в ткани в зависимости от условий ее облучения, приводятся в работах [2, 3]. Одно из существенных преимуществ СМ модели перед другими моделями, которые используются для планирования ЛТ, заключается в том, что она:

1. Связывает вероятность возникновения лучевого осложнения (ВЛО= P) в органе или ткани с разовой и суммарной дозой (d, D), и с величиной облученного объема V .
2. Каждый параметр СМ модели (ВЛО в ткани, D , d и V) может быть выражен в виде аналитической функции других параметров модели.
3. Облегчает проблему определения параметров СМ модели и точность их описания, т.к. для их определения может быть использована вся клиническая информация о лучевых ослож-

нениях в рассматриваемой ткани. Например, для определения параметров LQ модели необходимо использовать только очень малую часть накопленной клинической информации, которая соответствует ВЛО=0,05 (5 %).

В настоящей работе мы воспользовались следующей модификацией СМ модели:

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

где D – суммарная доза, которая приводит к (ВОЛО= Q), или к ВЛО= $P=1-Q$. Величина $\gamma(1)$ – является радиобиологической характеристикой ткани. В СМ модели предполагается, что параметры (D , d , γ) зависят от объема облученной ткани. Величины ($\gamma(1)$, $d(1)$, $D(1)$) являются параметрами модели, приведенными к единичному объему облученной ткани по следующему степенному закону:

$$\gamma(1) = \gamma(V) V^b, \quad d(1) = d(V) V^b, \quad D(1) = nd(1) = nd(V) V^b, \quad (2)$$

где b – параметр модели. Для настройки СМ модели необходимо определить ее параметры (b , $\gamma(1)$, A_1 , A_2). К достоинствам СМ модели (1) следует отнести то обстоятельство, что любой из входящих в нее параметров может быть выражен как аналитическая функция ее остальных параметров. Заметим, что из СМ модели (1) мы можем получить модифицированную (настраиваемую) LQ модель (MLQ модель), если задать значения Q и $\gamma(1)$, и считать их фиксированными. Для этого достаточно рассчитать величину:

$$E(Q, \gamma(1)) = A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}. \quad (3)$$

MLQ модель, настроенная на заданный уровень толерантности ткани Q , будет иметь следующий вид:

$$D(Q, d, V) = \frac{E(Q, \gamma(1))}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (4)$$

Ее возможности для планирования ЛТ опухолевых заболеваний будет значительно выше, чем с помощью традиционной LQ модели.

Результаты

Синтезированная математическая модель для описания вероятности излечения ранних стадий РМЖ (СМО – модель)

В процессе работы над СМ моделями, предназначенными для описания ВЛО в нормальных тканях в зависимости от условий их облучения, нас не оставляла мысль о том, нельзя

ли СМ модели, (с некоторыми разумными модификациями), использовать для описания ВИ опухолевых заболеваний в результате ЛТ. Предпосылками для таких предположений служили следующие соображения:

1. LQ модель успешно используется для описания эквивалентных (по ВИ) режимов ФД для опухолевых тканей.
2. ВИ опухолевого заболевания в зависимости от дозы для фиксированного объема опухолевой ткани и режима ФД с достаточной для нужд радиологии точностью может быть описана с помощью МРВ [2] или функцией нормального распределения вероятностей.

В настоящей работе сделана попытка проверить это предположение на клиническом материале, который соответствует ранним стадиям РМЖ, и в который входят стандартные и гипофракционированные планы облучения. Один из возможных методов лечения ранних стадий РМЖ заключается в хирургическом удалении опухоли для уменьшения вероятности рецидива и в тотальном облучении МЖ для того, чтобы инактивировать оставшиеся опухолевые клетки. Таким образом, предполагалось, что в качестве мишени выступает вся МЖ с неизвестным нам распределением в ней оставшихся опухолевых клеток. Относительный объем облученной МЖ-мишени был принят равным единице. Поэтому СМО модель принимает следующий вид:

$$D_o(Q_o, d_o, 1) = \frac{A_1 \gamma_o |\ln(Q_o)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_o)|^{2/A_2}}{\gamma_o + d_o} \quad (5)$$

Для определения параметров СМО модели мы воспользовались клиническими данными, приведенными в работе [4]. В табл. 1 приводятся параметры СМО модели (5), определенные в результате решения экстремальной задачи. Анализ табл. 1 показывает, что наблюдается замечательное согласие между теоретическими (модельными) и реальными значениями D , а также между клиническими и теоретическими значениями ВИ РМЖ. Максимальное отклонение в значениях D не превышает 1,3 %, а отклонения в значениях P не превышают 0,09 %! Следует также отметить, что в наших расчетах получается низкое значение параметра $\gamma=0,94$, более низкое, чем приведенное в работе [4], в которой отмечается, что, по данным разных авторов, этот параметр лежит между 1,44 и 4,39.

Синтезированная математическая модель для описания вероятности возникновения лучевых осложнений в виде фиброзов в ПК МЖ (СМФ модель)

Предполагалось, что относительный объем облученной молочной железы равен единице. Поэтому СМФ модель для описания ВЛО в виде фиброзов в ПК принимает следующий вид:

$$D_m(Q_m, d_m, 1) = \frac{T_1 \gamma_m |\ln(Q_m)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_m)|^{2/T_2}}{\gamma_m + d_m} \quad (6)$$

где (γ_m, T_1, T_2) – параметры модели, которые определены в результате решения экстремальной задачи. Клинические данные были взяты из RMH/GOS, START pilot 1993-1998 (5 лет наблюдений). Результаты решения такой задачи приведены в табл. 2. Параметры СМФ модели определялись на основе трех клинических наблюдений. Поэтому отклонения $D_{\text{кл}}$ от $D_{\text{теор}}$ оказались практически равными 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 виде критерия задачи. Максимальное отклонение составило всего 0,021 %! Это обстоятельство в известной степени позволяет судить об адекватности СМФ модели рассматриваемым клиническим данным.

Необходимо отметить, что из-за отсутствия необходимой клинической информации настройка СМ модели (6) для описания ВЛО в ПК МЖ носит приближенный (иллюстративный) характер, т.к. рассматриваемые в табл. 2 планы ЛТ не входят в табл. 1. В работе [4] указывается, что планы ЛТ (39/35 сут/3) и (42,9/35 сут/3,3) соответствуют ЛТ с дополнительным облучением дозой 15,5 Гр. Мы полагаем, что, тем не менее, настроенная на эту информацию модель (6) позволяет убедительно показать возможности эффективного планирования облучения системы “РМЖ+ПК МЖ”.

Выбор оптимальных условий ЛТ для системы “РМЖ+ПК МЖ”

Рассмотрим задачу выбора оптимальных условий облучения системы “РМЖ+ПК МЖ”: пусть задано значение $VI=P_o$, которое лучевой терапевт считает достаточной для излечения ранней стадии РМЖ. Необходимо определить оптимальные значения D и d , использование которых приведет к минимальному значению

Таблица 1

Параметры СМО модели для ранних стадий РМЖ, определенные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, приведенных в работе [4]

№	$P_{кл}$	$P_{теор}$	$f\%$	d	n	$D_{кл}$	$D_{теор}$	$f\%$	γ	A_1	A_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			

$f\%$ и $f\%$ – отклонение клинических значений $P_{кл}$ и $D_{кл}$ от соответствующих теоретических (модельных) значений (γ, A_1, A_2) – параметры модели (5)

Таблица 2

Параметры СМФ модели, предназначенной для описания ВЛО в ПК молочной железы (в виде фиброзов), определенные в результате решения экстремальной задачи на основе трех планов облучения, взятых из работы [6] RMH/GOS, START PILOT (5 лет наблюдений)

№	$P_{кл}$	$P_{теор}$	$f\%$	d	n	$D_{кл}$	$D_{теор}$	$f\%$	γ	T_1	T_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			

$f\%$ и $g\%$ – отклонение клинических значений от теоретических (модельных) в (%)

ВЛО= P_m . Математически задача может быть записана следующим образом:

$$P_m(D, d) \rightarrow \min_{D>0, d_{min} \leq d \leq d_{max}} \quad (7)$$

при следующих ограничениях:

$$P_0(D, d) = P_0, \quad (8)$$

$$d_{min} \leq d \leq d_{max}, \quad (9)$$

где P_0 – заданное значение ВИ РМЖ; $d \in [d_{min}, d_{max}]$ – заданный интервал определения d . Для простоты будем считать, что для ранних стадий РМЖ условия облучения опухоли и МЖ одинаковы. Относительные объемы опухолевой ткани и МЖ считаем равными единице. Для анализа и решения задачи (7)–(9) воспользуемся моделями (5) и (6), т.е. будем предполагать, что они адекватно описывают реакции рассматриваемых тканей на облучение. Пусть нам задана вероятность излечения РМЖ, равная P_0 . Найдем зависимость между ВЛО в виде фиброзов (P_m), D и d .

Мы хотим показать, что при ЛТ ранних стадий РМЖ с заданной вероятностью ВИ РМЖ (P_0), вероятность возникновения фиброза P_m будет тем меньше, чем больше будет величина d . Мы также хотим показать, что это свойство системы “РМЖ+ПК МЖ” зависит от значе-

ний радиобиологических параметров облучаемых тканей γ_0 и γ_m . Оно имеет место, если $\gamma_0 < \gamma_m$. Заметим, что мы нашли (табл. 1), что для РМЖ $\gamma_0 = 0,94 \text{ Гр}^{-1}$, а для ПК МЖ – $\gamma_m = 2,94 \text{ Гр}^{-1}$, и $\gamma_0 < \gamma_m$.

Алгоритм решения задачи (7)–(9)

Поскольку вероятность рецидива РМЖ, ($Q_0 = 1 - P_0$) мы считаем заданным, уравнение (5), связывающее величины D и d в опухоли и, следовательно, в ПК МЖ, будет:

$$D = \frac{B}{\gamma_0 + d}, \quad (10)$$

$$\text{где } B = \gamma_0 A_1 |\exp(Q_0)|^{1/A_2} + A_1^2 |\exp(Q_0)|^{2/A_2}. \quad (11)$$

Поскольку значения D и d в опухоли и в ПК мы считаем равными, получаем следующее уравнение, связывающее Q_m с d в виде:

$$\frac{\gamma_m T_1 |\exp(Q_m)|^{1/T_2} + T_1^2 |\exp(Q_m)|^{2/T_2}}{\gamma_m + d} = \frac{B}{\gamma_0 + d}, \quad (12)$$

или

$$\begin{aligned} & \gamma_m T_1 |\exp(Q_m)|^{1/T_2} + T_1^2 |\exp(Q_m)|^{2/T_2} - \\ & - B \frac{\gamma_m + d}{\gamma_0 + d} = 0. \end{aligned} \quad (13)$$

Покажем, что для решения задачи достаточно найти производную $(Q_m)'_d$ по d . Если она будет больше нуля для всего допустимого интервала значений d , то $Q_m(d)$ будет монотонно возрастающей функцией разовой дозы в этом интервале, и, следовательно, $P_m(d)$ будет убывающей функцией d . В этом случае функция $P_m(d)$ будет принимать минимальное значение при максимальном допустимом значении d , т.е. $d=d_{\max}$. В противном случае величина $P_m(d)$ будет возрастающей функцией d . Производная $(Q_m)'_d$, определенная на основе (13), имеет следующий вид:

$$(Q_m)'_d = -T_2 Q_m |\ln(Q_m)|^{1-1/T_2} B \frac{\gamma_o - \gamma_m}{(\gamma_o + d)^2} / (2T_1^2 |\ln(Q_m)|^{1/T_2} + \gamma_m T_1). \quad (14)$$

Анализ (14) показывает, что знак производной Q'_m зависит только от знака разности $h = \gamma_o - \gamma_m$. Если $h < 0$, то $Q'_m > 0$ и, следовательно, Q_m является возрастающей функцией d , а $P_m = 1 - Q_m$ будет убывающей функцией d . Следовательно, при облучении системы "РМЖ+ПК" оптимальными будут большие d . Они будут приводить к заданной ВИ опухоли и к минимальным значениям лучевых осложнений в ПК. При $h > 0$ минимальные значения P_m будут соответствовать малым d . Для рассматриваемой нами системы параметр $h = 0,942 - 2,936 < 0$. Следовательно, при ЛТ системы "РМЖ+ПК МЖ" эффективными будут максимально большие допустимые разовые дозы, т.е. наиболее эффективным будет метод гипофракционирования!

Результаты оптимизации планов облучения системы приводятся в табл. 3. ВИ РМЖ принимала следующий ряд значений: $P_o = 0,90; 0,92; 0,94; 0,96; 0,98; 0,99$. Разовая доза могла принимать любое значение в интервале от 1,8 до 6 Гр. Для всех рассмотрен-

Таблица 3
Шесть заданных значений ВИ РМЖ= P_o
и рассчитанные для них оптимальные значения суммарных и разовых доз (D, d),
и ВЛО= P_m в виде фиброзов

№	P_o	$D, \text{Гр}$	$d, \text{Гр}$	$P_m(d=6\text{Гр})$
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

ных значений P_o , в полном соответствии с описанным алгоритмом, оптимальные величины d , которые приводят к минимуму P_m , соответствовали максимально допустимым значениям, $d=6$ Гр. При этом, с ростом заданного значения ВИ РМЖ= P_o , происходило увеличение суммарной дозы облучения и, следовательно, к увеличению значений ВЛО в ПК МЖ, от $P_m = 0,61 \times 10^{-3}$ (для $P_o = 0,90$), до $P_m = 0,612$ (для $P_o = 0,99$) (табл. 3).

В табл. 4 приводятся оптимальные значения ВЛО в ПК МЖ (P_m), рассчитанные с помощью разработанного нами алгоритма для заданных значений ВИ РМЖ= P_o и значений d , интервал изменения которых взят от 1 до 6 Гр, с шагом 1 Гр. Приведенные данные позволяют оценить эффект уменьшения вероятности возникновения фиброзов в зависимости от заданной ВИ РМЖ и от выбранной d . На рис. 1 приведены графики зависимостей оптимальных значений P_m от d . Все они являются убывающими функциями и наименьшие (оптимальные) значения принимают при максимально допустимых значениях d (в нашем случае $d_{\max} = 6$ Гр). При $h > 0$ функция $P_m(d)$ является убывающей и минимальное значение принимает при мини-

Таблица 4
Зависимость ВЛО= P_m в ПК МЖ (фиброзы) от заданных значений ВИ РМЖ= P_o и разовых доз d

P_o	0,90		0,92		0,94		0,96		0,98		0,99	
	$d, \text{Гр}$	P_m										
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

мально допустимых значениях d . Этот случай соответствует традиционной ЛТ, в которой предполагалось, что для опухоли $\gamma_0=10$ Гр, а для ложа опухоли $\gamma=3$ Гр. В этом случае эффективное облучение системы “опухоль+ложе опухоли” должно происходить с минимальной $d=1,8$ Гр (или 2 Гр). При $h=0$ значение d не влияет на эффективность плана ЛТ и может быть любым, лежащим в заданных пределах. Анализ табл. 4 и рис. 1 свидетельствует о том, что чем больше требуемое значение ВИ РМЖ, тем больше сказывается влияние d на ВЛО в ПК МЖ.

Пример планирования РМЖ с помощью предлагаемого алгоритма

Пусть лучевой терапевт хочет добиться излечения РМЖ с вероятностью 96 % (частота возникновения рецидива РМЖ будет 4 %) и собирается использовать традиционную $d=2$ Гр. Тогда

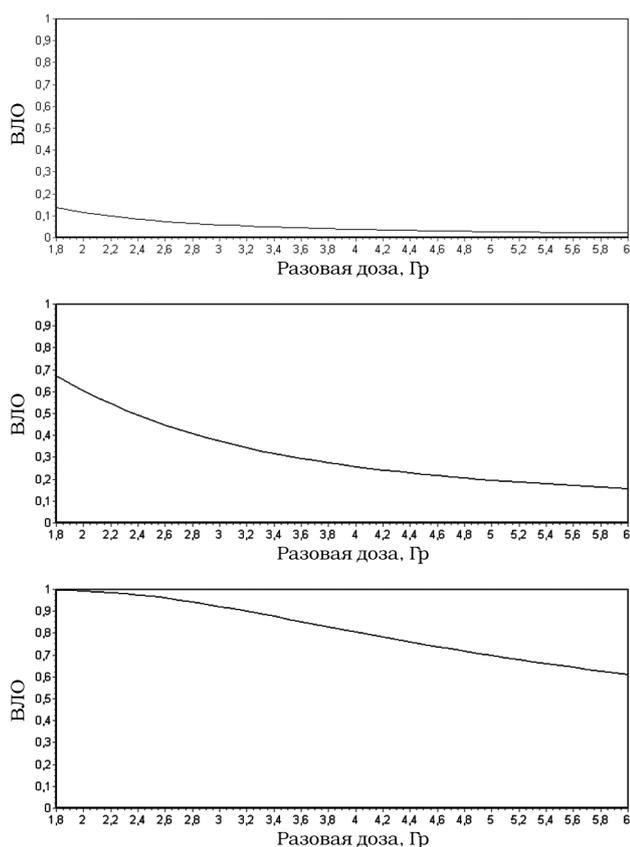


Рис. 1. ВИ РМЖ=0,96. Оптимальные значения разовой и суммарной дозы: а – $d=6,0$ Гр, $D=18,8$ Гр, оптимальное значение $P_{\text{м}}(6 \text{ Гр})=0,02$; б – $d=6,0$ Гр, $D=25,8$ Гр, оптимальное значение $P_{\text{м}}(6 \text{ Гр})=0,16$; в – $d=6,0$ Гр, $D=33,8$ Гр, оптимальное значение $P_{\text{м}}(6 \text{ Гр})=0,61$

(табл. 4) для достижения ВИ РМЖ=96 % необходима будет $D=44,3$ Гр, а вероятность возникновения фиброза в ПК МЖ будет равна 12 %. Если выбрать $d=5$ Гр, то требуемая D будет равна 22 Гр, а вероятность возникновения фиброза будет равна всего 3 %, т.е. уменьшится в 4 раза! При $d=6$ Гр она уменьшится в 6 раз! Таким образом, используя табл. 4 или ее специально подготовленный для клиники расширенный вариант, можно планировать ЛТ ранних стадий РМЖ методами гипофракционирования.

Обсуждение и выводы

В работе [4], 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 принимает низкие значения?). Используя СМ модели для описания ВИ РМЖ и методы оптимизации, мы ответили на этот и другие важные вопросы, связанные с ЛТ ранних стадий РМЖ:

1. Мы показали, что параметр γ для РМЖ действительно принимает низкие значения (табл. 1).
2. Обосновано положение о том, что значения параметров γ для РМЖ и ПК МЖ (γ_0 и $\gamma_{\text{м}}$) играют существенную роль в определении эффективного плана ЛТ системы “РМЖ+ПК МЖ”. Мы показали, что при $h = \gamma_0 - \gamma_{\text{м}} < 0$ эффективному плану ЛТ соответствует максимальная допустимая разовая доза (т.е. гипофракционирование). Он приводит к минимальным значениям ВЛО в виде фиброзов в ПК. При $h > 0$, эффективному плану ЛТ соответствовала бы минимальная допустимая величина d . При $h=0$ значение d не влияет на эффективность плана ЛТ.
3. Установлено, что оптимальное значение d может быть определено на основе СМ моделей, подготовленных для РМЖ и ПК МЖ, и соответствующих им значений параметров γ . Разработанный подход можно использовать (и должен быть использован) при определении оптимальных условий облучения опухолевых заболеваний.
4. Разработан и описан алгоритм определения оптимального (эффективного) плана ЛТ системы “РМЖ+ПК МЖ”.

Следует отметить, что вопрос о возможности использования методов гиперфракционирования в ЛТ РМЖ на основе полученной клиниче-

ской информации можно было бы решить гораздо раньше, воспользовавшись методами математического моделирования (т.е. созданием СМ моделей) и методами оптимизации планов облучения. К сожалению, это научное направление еще только начинает развиваться как у нас в России, так и за рубежом.

В настоящей работе мы предполагали, что при облучении системы “РМЖ+ПК МЖ” величины D и d равны. Алгоритм определения оптимального плана ЛТ легко обобщается на случай, когда суммарная доза в опухоли и в подкожной клетчатке не будут равными, т.е. будет выполняться условие: $D_o = kD_m$, ($d_o = kd_m$, где k – постоянный коэффициент, характеризующий перепад доз в опухоли и в ПК).

Описанный алгоритм определения оптимальных планов облучения РМЖ нуждается в дальнейшем развитии. Он не учитывает влияние объема РМЖ и молочной железы на вероятность излечения опухолевого заболевания. К сожалению, в настоящее время мы такой информацией не располагаем. Для поиска оптимального плана ЛТ РМЖ необходимо в дальнейшем учитывать тип и стадию заболевания РМЖ, разработать математические модели для описания ВЛО кожи, ВЛО в легких, ВЛО в сердце. Необходимо обладать клиническими данными о ВЛО в ПК МЖ для ряда планов ЛТ, достаточных для корректной настройки модели (6) и т.д. Они могут оказать существенное влияние на результаты определения оптимальных планов ЛТ РМЖ.

Задача определения оптимального плана ЛТ РМЖ является задачей многоэкстремальной, как и большинство задач, связанных с ЛТ опухолевых заболеваний и с необходимостью щадить нормальные органы и ткани организма. Общий подход к решению таких задач заключается в том, что вначале из множества рассматриваемых альтернативных планов ЛТ следует выделить подмножество Парето оптимальных планов ЛТ, затем на этом множестве, пользуясь экспертными оценками врачей-ра-

диологов, медицинских физиков, радиобиологов и других специалистов-медиков, выделить эффективный план ЛТ [5].

Автор выражает свою искреннюю признательность И.А. Гладилиной и О.В. Козлову за помощь в работе. Автор будет также благодарен читателям за критические замечания и пожелания.

Список литературы

1. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-years follow-up results of two randomized controlled trials. // www.thelancet.com/oncology vol 2013, 14 October.
2. Клеппер Л.Я. Синтез модифицированной LQ модели и функции нормального распределения вероятностей для прогнозирования лучевых осложнений в органах и тканях. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, **56**, № 1, С. 43–50.
3. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма. // Мед. физика, 2002, № 1(13), С. 23–39.
4. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? // *Radiotherapy and Oncology*, 2011, **100**, P. 282–288.
5. Мусеев Н.Н. Математические задачи системного анализа. – М.: Наука, 1981, 431 с.
6. Ефимкина Ю.В., Гладилина И.А., Нечушкин М.И., Козлов О.В. Гипофракционированные режимы лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы I-IIa стадий. // *Органы женской репродуктивной системы*, 2011, № 3, С. 45–54.

SUBSTANTIATION OF HIPOFRACTIONATION METHOD FOR RADIOTHERAPY OF EARLY BREAST CANCER ON THE BASIS OF MATHEMATICAL MODELLING

L.Ia. Klepper

Central Economic Mathematical Institute of RAS, Moscow, Russia

Optimal plans algorithm for early stages of a breast cancer (BC) RT which reduces to a minimum probability the occurrence fibrosis (POF) in breast is developed. It is shown, that at the set probability of treatment BC, POF in breast depends on the parameter γ , for BC (γ_o) and for breast (γ_b). At $\gamma_o < \gamma_b$ minimal value POF is reached at as much as possible allowable single dose value, i.e. at hypofractionation.

Key words: radiotherapy, mathematical modeling, optimization, hypofractionation, breast cancer

E-mail: klepper@cemi.rssi.ru