

ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ПЛАНОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМЫ “ОПУХОЛЬ + ЛОЖЕ ОПУХОЛИ” ПРИ РАЗЛИЧНОМ ФРАКЦИОНИРОВАНИИ ДОЗЫ

Л.Я. Клеппер

Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Рассмотрены радиобиологические свойства системы “опухоль + ложе опухоли” и проблема моделирования множества различных по фракционированию планов лучевой терапии, эквивалентных стандартному плану по вероятности локального излечения опухолевого заболевания или по вероятности возникновения лучевого осложнения в ложе опухоли.

Ключевые слова: *лучевая терапия, рак молочной железы, фракционирование, эквивалентные планы, математическое моделирование*

Введение

Проблема определения оптимальных условий облучения системы “опухоль + ложе опухоли” (далее “система”) является краеугольной в лучевой терапии (ЛТ) опухолевых заболеваний. Связано это с тем, что в подавляющем большинстве случаев опухоль и ложе опухоли облучают практически одинаковыми терапевтическими дозами и проблема определения оптимального плана ЛТ “системы” чрезвычайно важна. В настоящее время эта проблема изучена достаточно слабо, что связано, в первую очередь, с отсутствием соответствующих математических моделей, которые достаточно точно и полно описывают реакцию опухоли и ложа опухоли на облучение.

Новый импульс к изучению и решению задачи выбора эффективных планов ЛТ “системы” дала проблема использования гипофракционированных (ГФ) планов ЛТ для облучения рака молочной железы (РМЖ) ранней стадии + ложа опухоли (молочная железа (МЖ)). Привлекательность ГФ планов облучения для послеоперационного облучения МЖ заключается в следующем:

1. Принято считать, что в большинстве случаев параметры γ для опухоли и для здорового

органа или ткани организма лежат в области 10 Гр и 3 Гр. Анализ клинических результатов ЛТ РМЖ показал, что значения γ для РМЖ и МЖ близки друг к другу и лежат в области 3–4 Гр. В работах [1, 2] мы показали, что для ранних стадий РМЖ их отношение может быть близким к единице.

2. Применение ГФ с повышенными значениями разовых доз (d), позволяют сделать процесс лучевого лечения более комфортным: сокращают длительность курса лечения и расходы на лечение как для пациентов, так и для лечебных учреждений. Укрупнение d приводит к уменьшению числа сеансов облучения и, следовательно, к уменьшению износа аппаратуры.

В 1985 г. мировой опыт ЛТ РМЖ нашел свое отражение в установлении основного стандартного плана ЛТ: суммарная доза $D=50$ Гр, число сеансов облучения 25, длительность курса ЛТ 35 сут и более, $d=2$ Гр. Как принято, этот план можно записать как $(50/25/35с/2)$. Интерес к ГФ планам поставил перед лучевыми терапевтами следующий актуальный вопрос: могут ли ГФ планы приводить к результатам, которые будут не хуже, чем конвенциональный план ЛТ? [3].

В работе [4] отмечено, что 5-летние результаты по ЛТ ранних стадий РМЖ в Великобритании позволяют предполагать, что малые D и большие d являются столь же безопасными и эффективными для РМЖ, как и исторически сложившийся стандартный метод. Но при этом открытым оставался вопрос о том, как использовать полученную информацию для определения оптимальных планов ЛТ РМЖ.

В [1, 2] и в настоящей работе получен ответ на этот важный вопрос благодаря применению методов математического моделирования для описания результатов ЛТ РМЖ и последующего использования моделей для оптимизации планов ЛТ. Этот ответ в значительной степени был определен применением синтезированных математических моделей (СМ модели), предназначенных для описания вероятностей локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания, и вероятностей возникновения лучевого осложнения (ВЛО) в ложе опухоли и в здоровых тканях организма. Первые синтезированные модели были созданы нами в результате объединения модели Ellis и его модификаций CRE и TDF [5–7] с модифицированной функцией распределения Вейбулла (МРВ) [8]. Но они не нашли широкого применения, поскольку модель Ellis давала приемлемые результаты, только начиная с 4–5 сеансов облучения. Эти недостатки отсутствуют в LQ-модели [9]. Созданная на ее основе СМ с МРВ [10–11] оказалась достаточно эффективной и была использована для изучения свойств “системы”.

На основе созданных СМ разработан алгоритм определения оптимальных планов ЛТ ранних стадий РМЖ, который позволил для заданного значения ВЛИ РМЖ определять оптимальные значения d и D , применение которых приводит к минимальному значению ВЛО в ложе опухоли. В работе [2] доказано утверждение о том, что оптимальный план ЛТ “системы” зависит от радиобиологических параметров γ для опухоли γ_0 и для ложа опухоли γ_L . В том случае, когда $\gamma_0 \neq \gamma_L$, оптимальный план ЛТ соответствует только гипо-, ($\gamma_0 < \gamma_L$), или гипер-, ($\gamma_0 > \gamma_L$), фракционированию. Это утверждение, из-за его важности, в сокращенном виде приводится и доказывається ниже. Рассматривается наиболее интересный случай проблемы определения оптимальных планов ЛТ, когда $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$.

Материал и методы

Ранее [1, 2] мы рассмотрели задачу выбора оптимальных условий ЛТ системы “Рак молочной железы (РМЖ) + подкожная клетчатка молочной железы (ПК МЖ)”. Мы показали, что созданные СМ модели для описания ВЛИ РМЖ и ВЛО в ПК МЖ позволяют удовлетворительно описывать клинические данные. Предполагалось, что относительные объемы облученной опухоли и ложа опухоли равны единице (тотальное облучения РМЖ и МЖ). Поскольку полученные результаты пригодны для любой “системы”, мы опишем их применительно к общему случаю ЛТ “системы”. СМ модели, предназначенные для описания ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли, имеют следующий вид:

Для описания ВЛИ РМЖ:

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

где Q_0 – вероятность рецидива опухолевого заболевания; γ_0 – радиобиологический показатель для опухоли; D и d – суммарная и разовая доза в опухоли и ложе опухоли; γ_0 , T_1 , T_2 – параметры СМ модели для опухоли.

Для описания ВЛО в ложе опухоли:

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

где $Q_L = 1 - P_L$ – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли; γ_L – радиобиологический показатель, γ_L , A_1 , A_2 – параметры СМ модели для ложа опухоли.

Рассмотрим следующую типичную задачу выбора оптимальных условий облучения системы. Пусть задано значение ВЛИ опухоли, равное P_0 . Необходимо определить оптимальный план ЛТ (оптимальные значения D и d), использование которых приведет к минимальному значению ВЛО = P_L в ложе опухоли. Математически задачу можно записать следующим образом:

$$P_L(D, d) \rightarrow \min_{D>0, d>0}, \quad (3)$$

при следующих ограничениях:

$$P_0(D, d) = P_0, \quad (4)$$

$$d_{\min} \leq d \leq d_{\max}, \quad (5)$$

где $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$ – заданный интервал определения d . Имеем также: $P_0 = 1 - Q_0$, $P_L = 1 - Q_L$ – ВЛИ опу-

холи и ВЛО в ложе опухоли. Алгоритм решения задачи (3)–(5) при $\gamma_0 \neq \gamma_L$ основан на доказательстве следующего утверждения.

Утверждение 1. Пусть $\gamma_0 \neq \gamma_L$, а ВЛИ опухоли и ВЛО в ложе опухоли описываются моделями (1) и (2). Определяемые значения D и d в опухоли и в ложе идентичны. Значение ВЛИ= P_0 . Необходимо найти оптимальный план ЛТ “системы”, который приведет к ВЛИ= P_0 и сведет к минимуму ВЛО= P_L в ложе опухоли. При сделанных предположениях оптимальные значения D , d , P_L зависят от значений γ_0 для опухоли и γ_L для ее ложа. Докажем, что в этом случае d должна принимать следующие оптимальные значения: если $\gamma_0 < \gamma_L$, то d_{\max} , если $\gamma_0 > \gamma_L$, то d_{\min} .

Доказательство. Имеем: $\gamma_0 \neq \gamma_L$. Поскольку вероятность рецидива $Q_0 = 1 - P_0$ задана, уравнение (1), связывающее D и d в опухоли и, следовательно, в ложе опухоли будет:

$$D = B / (\gamma_0 + d), \tag{6}$$

$$\text{где } B = \gamma_0 T_1 |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2} - \text{постоянная величина.} \tag{7}$$

Поскольку D и d в опухоли и в ложе равны, получаем следующее уравнение, связывающее Q_L с d , в виде:

$$\frac{\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}}{\gamma_L + d} = \frac{B}{\gamma_0 + d}, \tag{8}$$

или

$$\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} - B \frac{\gamma_L + d}{\gamma_0 + d} = 0, \tag{9}$$

где Q_L – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли. Покажем, что для решения задачи (3)–(5) достаточно найти производную Q_L по d . Вычисленная на основе (9), она имеет следующий вид:

$$(Q_L)'_d = - \frac{B \frac{\gamma_0 - \gamma_L}{(\gamma_0 + d)^2}}{\frac{A_1}{A_2 Q_L} \left[\gamma_L |\ln(Q_L)|^{1/A_2 - 1} + 2A_1 |\ln(Q_L)|^{2/A_2 - 1} \right]}. \tag{10}$$

Анализ (10) показывает, что знак производной зависит только от знака разности:

$$h = \gamma_0 - \gamma_L. \tag{11}$$

Если $h < 0$, то во всем интервале изменения d , $d_{\min} \leq d \leq d_{\max}$, производная $(Q_L)'_d$, и, следовательно, Q_L является возрастающей

функцией d , а $P_L = 1 - Q_L$ – убывающей функцией d . Следовательно, при облучении “системы” оптимальным будет максимальное значение d_{\max} , которое приведет к минимальному значению ВЛО в ложе опухоли при заданном значении ВЛИ= P_0 . При $h > 0$ минимальное значение $P_L = 1 - Q_L$ будет достигнуто при d_{\min} . Таким образом, если $\gamma_0 \neq \gamma_L$, экстремальное значение d зависит от знака h . Использование $d(h)$ приводит к минимальному значению P_L в ПК МЖ.

Используя полученные результаты, можно по-новому подойти к решению задачи (3)–(5), поскольку величину d можно определить по значениям γ для опухоли и ложа опухоли. Алгоритм решения на основе доказанного утверждения 1, когда $\gamma_0 \neq \gamma_L$, имеет следующий вид:

Шаг 1. На основе клинической информации определяются параметры СМ модели (1) для опухоли и параметры модели (2) для ложа опухоли. Убеждаемся, что $\gamma_0 \neq \gamma_L$. Случай, когда $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ будет рассмотрен в разделе “Результаты”.

Шаг 2. Если $\gamma_0 < \gamma_L$, то выбираем $d = d_{\max}$, в противном случае $d = d_{\min}$.

Шаг 2. Используя (1), находим D .

Шаг 3. Используя (2), рассчитываем ВЛО в ПК МЖ.

Шаг 4. Конец решения задачи.

Результаты утверждения 1 были использованы в работе [2] для планирования ЛТ ранних стадий РМЖ с учетом ВЛО в ПК МЖ.

Результаты

Рассмотрим случай, который актуален для лучевых терапевтов. При каких условиях стандартный план ЛТ будет эквивалентным гипо- или гипер-фракционированной ЛТ? Как построить множество таких планов? Ответы на эти вопросы связаны с доказательством следующего утверждения.

Утверждение 2. Пусть $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$, а ВЛИ опухоли и ВЛО в ложе успешно описываются СМ моделями (1) и (2). Значения D и d в опухоли и в ложе опухоли – идентичны. Значение P_0 задано лучевым терапевтом.

Докажем, что в этом случае существует множество эквивалентных планов, которые включают в себя стандартный план, а также гипо- и гипер-фракционированные планы, использование которых приведет к ВЛИ= P_0 опухолевого заболевания и к ВЛО в ложе опухоли, ко-

Таблица 1

Параметры СМ модели для описания вероятности излечения ранних стадий РМЖ, найденные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, приведенных в [3]

№	$P_{\text{кл}}$	$P_{\text{теор}}$	$f, \%$	d	n	$D_{\text{кл}}$	$D_{\text{теор}}$	$g, \%$	γ	T_1	T_2
1	0,968	0,969	0,07	2	25	50,0	49,46	-1,07	0,942	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 $g\%$ – отклонение клинических значений $P_{\text{кл}}$ и $D_{\text{кл}}$ соответствующих теоретических (модельных) значений. (γ , T_1 , T_2) – параметры модели (1)

торое будет зависеть от P_0 , т.е. $P_L(P_0)$. Покажем, что это множество можно описать с помощью модифицированной LQ-модели.

Доказательство. Поскольку $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$, то для (1) и (2) должно выполняться равенство:

$$F = D(\gamma + d) = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2} = A_1 \gamma |\ln(Q_L)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2}, \quad (12)$$

где параметры моделей (T_1 , T_2) и (A_1 , A_2) известны. Поскольку $Q_0 = 1 - P_0$, то можно рассчитать величину

$$F_0 = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2}. \quad (13)$$

Параметр F_0 задает уровень ВЛИ опухоли. Величину ВЛО в ложе опухоли, $P_L(P_0)$, можно найти в результате решения квадратичного уравнения (14):

$$A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2/A_2} + A_1 \gamma |\ln(Q_L)|^{1/A_2} - F_0 = 0, \quad (14)$$

$$P_L(F_0) = 1 - Q_L(F_0) = 1 - \exp \left\{ - \left[\frac{-\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 4F_0}}{2A_1} \right]^{A_2} \right\}. \quad (15)$$

Из (12) следует, что уравнение

$$F_0 = D(\gamma + d) \quad (16)$$

описывает множество эквивалентных по P_0 (или по $P_L(P_0)$) планов, которые удовлетворяют уравнению (16) и включают в себя как стандартный план с $d=2$ Гр

$$D = F_0 / (\gamma + 2), \quad (17)$$

так и гипо- и гипер-фракционированные планы ЛТ с d , которая больше или меньше 2 Гр. Не-

трудно видеть, что все планы, удовлетворяющие уравнению (16), приводят к постоянным значениям критериальных оценок ЛТ “системы”, P_0 – для опухоли, и $P_L(P_0)$ – для ложа опухоли. Уравнения (16) и (17) представляют собой модифицированную LQ модель (MLQ модель).

Таким образом, мы ответили на важный вопрос: при каких условиях результаты конвенционального плана и планов ГФ будут эквивалентными. Каким образом можно определить множество эквивалентных планов, в которое входят гипо-, гипер- и стандартный планы ЛТ?

Численный пример. Рассмотрим в качестве примера задачу построения MLQ модели (16) для планирования ЛТ “системы”, состоящей из РМЖ+МЖ). Предполагается, что происходит тотальное облучение без дополнительного облучения системы. Для описания ВЛИ РМЖ мы воспользовались моделью (1) и осуществили ее настройку на клиническом материале, описанном в [3]. Исходная клиническая информация и параметры СМ модели (1) для РМЖ приведены в табл. 1.

Анализ табл. 1 показывает, что наблюдается замечательное согласие между теоретическими и реальными клиническими значениями D , а также между клиническими и теоретическими значениями ВЛИ РМЖ. Максимальное отклонение в значениях D не превышает 1,3 %, а отклонения в значениях ВЛИ не превышают 0,09 %! Следует также отметить, что в наших расчетах получается низкое значение параметра $\gamma=0,942$, более низкое, чем приведенное в [3, 4], где отмечается, что, по данным разных авторов, этот параметр лежит между 1,44 и 4,39. На рис. 1 приводятся зависимости ВЛИ РМЖ от D для $d=1,8; 2,6$ и $3,6$ Гр, рассчитанные с помощью СМ модели (1).

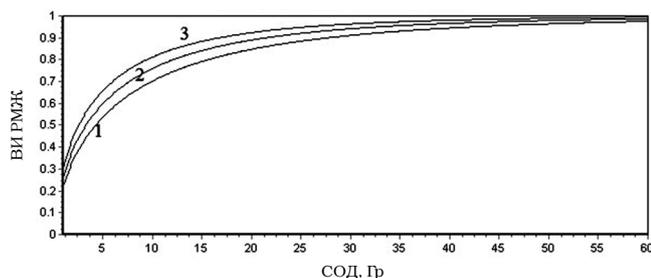


Рис. 1. Зависимость вероятности излечения РМЖ от дозы D при d=1,8 Гр (1), d=2,6 Гр (2) и d=3,6 Гр (3)

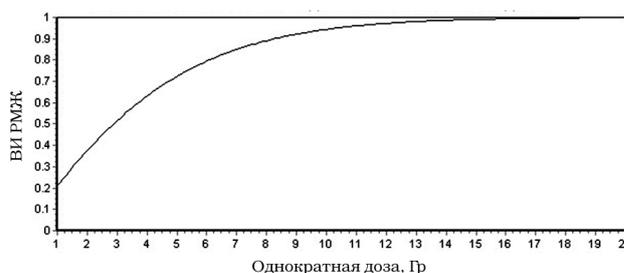


Рис. 2. Зависимость вероятности излечения РМЖ от однократной дозы d, рассчитанная с помощью СМ модели (1)

Рассмотрим теперь задачу построения множества эквивалентных планов, которые включают в себя стандартный и ГФ планы ЛТ, когда уровень эквивалентности планов (величина F_0), задается с помощью ВЛИ РМЖ $P_0=0,95$. $Q_0=1-0,95=0,05$. Значения параметров СМ модели для РМЖ приведены в табл. 1: ($\gamma_0=0,942$; $T_1=4,07$; $T_2=1,18$). Предположим, что $\gamma_0=\gamma_L=0,942$ (значение параметра γ_L для МЖ занижено, но в настоящем примере оно не используется). В рассматриваемом примере мы не учитываем реакцию МЖ на облучение и будем искать только эквивалентные планы ЛТ для РМЖ. Для вычисления величины F_0 воспользуемся уравнением (13).

$$F_0 = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_2} = 4,07 \times 0,942 \times |\ln(0,05)|^{1/1,18} + 4,07^2 \times |\ln(0,05)|^{2/1,18} = 116,085. \quad (18)$$

MLQ модель для расчета эквивалентных планов ЛТ РМЖ, согласно утверждению 2, будет: $D(0,942+d)=116,085$. (19)

Таким образом, стандартный план с $d=2$ Гр и ГФ планы ЛТ с $d=3, 4, 5, 6$ Гр, которые приводят к ВЛИ РМЖ=0,95, будут иметь следующий вид: $(d,D)=(2;39,46), (3;29,45), (4;23,49), (5;19,54), (6;16,72)$.

Мы видим, что использование ГФ с $d=6$ Гр позволяет уменьшить D в $39,46/16,72=2,36$ раз. Мы также можем использовать MLQ модель (19)

для расчета режимов с $d=1; 0,8; 0,5$ Гр – планы, эквивалентные конвенциональному плану (2;39,46), будут: (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 информации для настройки СМ модели (2) и для последующего расчета ВЛО в МЖ. Но в работе описан алгоритм для осуществления такого расчета.

Отметим следующий важный момент. Для того, чтобы выбрать компромиссные значения P_0 и P_L , достаточно построить график зависимости $P_L(P_0)$ и выбрать удовлетворяющие врача значения ВЛИ и ВЛО в тканях, образующих “систему”.

С 1998 г. во многих странах стала активно изучаться проблема интраоперационной ЛТ РМЖ после органосохраняющего оперативного вмешательства. В работе [22] сообщается, что к ложу удаленной опухоли однократно подводится доза 17–21 Гр, и что эта доза эквивалентна 56–60 Гр при стандартном фракционировании. На рис. 2 приводится зависимость ВЛИ РМЖ от однократной дозы облучения, когда для излечения опухоли используется только один план облучения. График построен с помощью СМ модели (1). Параметры модели взяты из табл. 1. В табл. 2 приведены значения ВЛИ РМЖ для ряда значений однократной дозы. Анализ рис. 2 и табл. 2 свидетельствует о том, что в рассматриваемом случае однократная доза в 14–15 Гр приводит к ВЛИ РМЖ, которая больше или равна 0,99.

Таблица 2

Вероятность излечения РМЖ (P, %) для разных значений однократной дозы d

$d_{од.}$, 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

С помощью разработанных моделей можно проводить аналогичные расчеты для определения дозы интраоперационного облучения для других опухолевых заболеваний.

Обсуждение

Заметим, что если в утверждении 2 вместо P_0 задано P_L , то используя описанную вычислительную схему, нужно найти F_L и $P_0(P_L)$. Аналог MLQ модели, предназначенный для описания эквивалентных по значениям критериальных оценок, P_L и $P_0(P_L)$, конвенционального и ГФ планов ЛТ, будет:

$$F_L = D(\gamma + d). \quad (18)$$

MLQ модель (18) описывает множество планов, которые при $d=2$ Гр соответствуют стандартному плану, при $d>2$ Гр – гипо-, при $d<2$ Гр – гипер-фракционированным планам ЛТ. Все планы, которые удовлетворяют уравнению (18) приводят к следующим постоянным критериальным оценкам: ВЛО= P_L в ПК МЖ, ВИ РМЖ= $P_0(P_L)$ – в опухоли.

Важно отметить, что настройка MLQ может происходить на заданное значение ВЛИ (16) или на ВЛО в ПК МЖ (18). Это чрезвычайно удобно, т.к. позволяет настраивать MLQ на ту информацию, которая выглядит наиболее надежной, или наиболее важна для планирования ЛТ. Например, если заведомо известно, что $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ и P_L не должна превышать толерантной величины $(P_L)_{\text{тол}}$, то настройку MLQ лучше осуществить на основе значения ВЛО= $(P_L)_{\text{тол}}$.

При $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$, используя утверждение 2, можно построить MLQ модель для генерирования множества эквивалентных планов ЛТ: стандартного, гипо- и гипер-фракционированных. Алгоритм построения MLQ модели имеет следующий вид:

Шаг 1. На основе систематизированной клинической информации определяются параметры СМ модели (1) для опухоли, и СМ модели (2) для ложа опухоли. Убеждаемся, что $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ (или, что γ_0 принимает близкое значение к γ_L).

Шаг 2. Задаем уровень эквивалентности планов, ВЛИ РМЖ= P_0 (или ВЛО в ПК МЖ= P_L).

Шаг 3. Выбираем компромиссные значения P_0 и P_L . Для этого необходимо построить график зависимости $P_L(P_0)$ и выбрать значения ВЛИ и ВЛО.

Шаг 4. Рассчитываем уровень эквивалентности F_0 (или F_L) и получаем MLQ модель $F_0 = D(\gamma + d)$ (или $F_L = D(\gamma + d)$).

Шаг 5. Конец решения задачи. Теперь MLQ модель может быть использована для выбора эффективного плана ЛТ, стандартного, гипо- или гипер-фракционированного.

Заключение

Разработанные математические модели и доказанные на их основе утверждения, позволяющие определять оптимальные планы облучения системы “опухоль + ложе опухоли”, необходимы для ЛТ подавляющего большинства опухолевых заболеваний.

Для эффективного использования предлагаемых методов в практической ЛТ злокачественных опухолей необходимо дальнейшее тесное сотрудничество лучевых терапевтов, математиков, медицинских физиков, радиобиологов и т.д., всех тех, кто может быть полезен в разработке эффективных стратегий ЛТ.

Автор надеется, что полученные результаты будут полезны для лучевых терапевтов в их благородной борьбе с таким тяжелым недугом, как опухолевые заболевания.

Список литературы

1. Клеппер Л.Я. Об определении оптимальных условий облучения системы “опухолевая ткань+нормальная ткань (ложе опухоли)” // Мед. физика. 2015. № 2(66). С. 23–30.
2. Клеппер Л.Я. Обоснование метода гипофракционирования при лучевой терапии ранних стадий рака молочной железы на основе математического моделирования // Мед. физика. 2015. № 3(67). С. 8–14.
3. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? // Radiother. Oncol. 2011. Vol. 100. P. 282–288.
4. 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.
5. Ellis F. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. № 1. P. 1–7.
6. Kirk J., Gray W., Watson E. Cumulative radiation effect. Part 1. Fractionated treatment

- regiones // Clin. Radiol. 1971. № 22. P. 145–155.
7. 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.
8. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Части 1–4 // Мед. техника. 2005. № 3. С. 27–32; 2006. № 3. С. 23–27; № 4. С. 22–26. № 5. С. 36–40.
9. Varendsen G.W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue response // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. Vol. 8. P. 1981–1997.
10. 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. Т. 56. № 1. С. 43–50.
11. Клеппер Л.Я. Идентификации параметров синтезированной MLQ модели для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 63. № 3. С. 59–68.
12. Трофимова О.П., Ткачев С.И. Лучевая терапия в лечении больных ранним и местнораспространенным раком молочной железы // В. кн. “Онкомамология”, под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова. – М.: “МЕДпресс-информ”. 2015. 326 с.

PLAN EQUIVALENCE OF “TUMOR + BED OF TUMOR” SYSTEMS AT DIFFERENT DOSE FRACTIONATION

L.Ia. Klepper

Central Economic Mathematical Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Radiobiological properties of system “tumor + bed of tumor” and a modelling problem of different fractionation RT plans, that are equivalent to standard (conventional) plan on TCP or on CP of tumor bed are considered.

Keywords: *radiotherapy, breast cancer, fractionation, equivalent plans, mathematical modeling*

E-mail: leva.klepper@yandex.ru