

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИЗЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАННЕЙ СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММАРНОЙ И РАЗОВОЙ ДОЗЫ

Л.Я. Клеппер<sup>1</sup>, И.А. Гладиллина<sup>2</sup>, В.Л. Ушкова<sup>1</sup>, О.В. Козлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

<sup>2</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина МЗ РФ, Москва

Работа посвящена разработке метода оперативного расчета вероятности локального излечения рака молочной железы ранней стадии в зависимости от суммарной и разовой дозы облучения.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак молочной железы, LQ модель, вероятность возникновения лучевых осложнений, вероятность локального излечения РМЖ

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Ежегодно в мире регистрируется 1,15 млн. новых случаев РМЖ и 470 тыс. умерших от РМЖ [1]. Прогресс в лечении РМЖ связан с внедрением в клиническую практику новых режимов лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии.

В конце 1990-х гг. обозначилось новое перспективное направление в адъювантной ЛТ РМЖ – ускоренное гипофракционирование ЛТ (УГФ), т.е. облучение в больших дозах (более 1,8–2 Гр) за фракцию за более короткий период времени. По мнению большинства радиологов, в адъювантной ЛТ РМЖ произошел революционный прорыв благодаря режимам ГФ и УГФ. К настоящему времени опубликовано более 6,5 тыс. работ, посвященных применению ГФ и УГФ в лечении РМЖ [2].

Режимы УГФ и ГФ обладают рядом преимуществ по сравнению со стандартным планом ЛТ: уменьшение сроков пребывания больных в стационаре; сокращение времени нетрудоспособности больных; увеличение оборота койко-мест; увеличение пропускной способности

аппаратов, что позволяет более эффективно использовать оборудование и сократить время лечения, что особенно важно для больных, получающих лечение амбулаторно.

По мере прогресса в понимании радиобиологических процессов выяснилось, что стандартные режимы ЛТ основывались на устаревших предположениях. Ранее считали, что в рамках линейно-квадратичной модели отношение  $\gamma = \alpha/\beta$  для опухолей человека близко к таковому для рано реагирующих тканей, т.е. имеет высокое значение  $\alpha/\beta$ . Как оказалось, имеются исключения, включающие меланому, некоторые саркомы, рак предстательной железы и РМЖ. Стало известно, что опухоли молочной железы характеризуются низким значением отношения  $\gamma = \alpha/\beta \leq 3$  Гр. Особенность режимов ГФ заключается в увеличении значения дозы за фракцию  $d$  вместе с уменьшением числа фракций. Безопасность и эффективность режимов ГФ была продемонстрирована в четырех крупных рандомизированных исследованиях более 7 тыс. больных РМЖ [2]. Сегодня появилась возможность широко применять новые режимы ЛТ благодаря современным технологиям, позволяющим снизить неблагопри-

ятные воздействия излучения на здоровые ткани [3–4]. Важно выбрать эффективный режим ЛТ, который приведет к более высокой вероятности локального излечения (ВЛИ) РМЖ, чем при стандартном курсе ЛТ без превышения риска лучевых повреждений нормальных органов и тканей. В связи с этим актуальным становится поиск эффективных режимов облучения при помощи метода математического моделирования и оптимизации модели для каждого пациента.

Представленная работа посвящена разработке метода расчета ВЛИ ранней стадии РМЖ после органосохраняющей операции и ЛТ.

## Материал и методы

Первые усилия по математическому моделированию результатов ЛТ опухолевых заболеваний были направлены на описание толерантных доз, которые не приводят к тяжелым необратимым лучевым осложнениям. В настоящее время принято считать, что толерантные дозы – это такое сочетание суммарной и разовой дозы облучения здоровых органов и тканей, использование которых приводит к вероятностям лучевых осложнений (ВЛО), которые не превышает 5 % случаев.

### LQ модель

В настоящее время для планирования ЛТ опухолевых заболеваний широкое распространение получила линейно-квадратичная (LQ) модель. Позже мы предложили использовать однократную толерантную дозу  $D_R$  [5]. Для фиксированного объема облученной ткани  $D_R$  является величиной постоянной и представляет такую же характеристику лучевого воздействия на ткань, как  $d$  и  $D$ . Ввод в рассмотрение  $D_R$  позволяет в качестве радиобиологического параметра облучаемой ткани рассматривать величину  $\gamma = \alpha/\beta$ , которую найти проще, чем обрзающие ее параметры  $\alpha$  и  $\beta$  в отдельности.

Заметим, что если клинические данные свидетельствуют о том, что  $D_R$  нельзя рассматривать как однократную дозу облучения, то ее можно рассматривать как параметр, который просто задает уровень лучевого воздействия. При фиксированных  $D_R$  и  $d$  величина  $D$  является убывающей функцией  $\gamma$  (производная  $D$  по  $\gamma$  меньше нуля). При фиксированных  $\gamma$  и  $D_R$  величина  $D$  является убывающей функцией  $d$ .

Параметры LQ модели ( $\gamma$ ,  $D_R$ ) можно вычислить для фиксированного объема, если известны хотя бы два эквивалентных плана облучения с разными значениями  $d$ . Если их больше, значения параметров можно найти в результате решения соответствующей экстремальной задачи. Опыт ЛТ показал, что LQ модель можно с успехом использовать для определения эквивалентных планов ЛТ. При этом параметр  $D_R$  задает уровень ВЛИ опухоли, хотя в LQ моделях ни ВЛИ, ни ВЛО в здоровых тканях непосредственно не используются. Это положение можно исправить с помощью синтезированных моделей (СМ), составной частью которых является LQ модель, и модифицированная модель Вейбулла (ММВ) [6, 7].

### СМ модели для описания ВЛО в зависимости от условий облучения

Подробное описание СМ-моделей приведено в [6, 7]. СМ модель для здоровых органов и тканей имеет вид:

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

где  $g(1)$ ,  $d(1)$  – приведенный к единичному объему параметр  $\gamma$  и разовая доза  $d$ ,  $A_1$ ,  $A_2$  – параметры модели,  $V$  – относительный объем облученной ткани,  $b$  – параметр, необходимый для учета объема облученной ткани.

В СМ модели учтен объем  $V$ , поскольку толерантные дозы зависят от  $V$  и остаются неизменными или убывают с его ростом [7]. Для двух разных объемов  $V_1$  и  $V_2$  одной и той же облученной ткани должно выполняться условие:

$$\frac{D(Q, d, V_1)}{D(Q, d, V_2)} = \left( \frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}, \quad (2)$$

где  $Q$  – вероятность отсутствия лучевого осложнения. Это хорошо известный степенной закон для учета зависимости толерантной дозы от  $V$ , который можно распространить на любое значение ВЛО =  $P = 1 - Q$ . При создании СМ моделей предполагалось, что справедливы следующие соотношения:

$$D(1) = D(V) V^b, \quad \gamma(1) = \gamma(V) V^b, \\ \alpha(1) = \alpha(V) V^{-b}, \quad \beta(1) = \beta(V) V^{-2b}, \quad (3)$$

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

### СМ модель для описания ВЛИ РМЖ

Структура СМ модели для описания ВЛИ РМЖ отличается от СМ модели для описания ВЛО в здоровых тканях только знаком параметра  $g$  и имеет следующий вид:

$$D(Q, d, V) = \frac{T_1 \gamma_0(1) |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\gamma_0(1) + d(1)} V^g, \quad (4)$$

где  $\gamma_0(1)$ ,  $d(1)$  – приведенный к единичному объему параметр  $\gamma_0$ ;  $T_1$ ,  $T_2$  – параметры модели;  $V$  – относительный объем облученной опухоли;  $g$  – параметр, учитывающий влияние  $V$  на ВЛИ. Поскольку с ростом  $V$  ВЛИ убывает, параметр  $g$ , в отличие от параметра  $b$  для здоровых тканей, следует использовать с положительным знаком. В том случае, когда объем опухоли неизвестен, мы полагаем  $V=1$  и СМ модель принимает вид:

$$D(Q, d) = \frac{T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}}{\gamma + d}. \quad (5)$$

### Выделение модифицированной LQ модели для РМЖ

Известно, что из СМ модели можно получить MLQ модель, которую можно настроить на заданное значение ВЛИ. Если в СМ модели учитывается  $V$ , то MLQ модель можно настроить еще и на заданный объем облучения. В настоящей работе объем РМЖ не учитывался, и мы положили  $V=1$ . Покажем, каким образом из СМ модели для РМЖ можно выделить MLQ модель. Положим

$$E(Q) = T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2} \quad (6)$$

и получим MLQ модель:

$$D(Q, d) = E(Q) / (\gamma + d) \text{ или } E(Q) = D(\gamma + d). \quad (7)$$

Структура новой модели отличается от традиционной LQ модели. В нее естественным образом входит параметр  $\gamma$ , а не  $\alpha$  и  $\beta$ . Для настройки новой MLQ модели необходимо найти всего два параметра модели ( $E, \gamma$ ), а не три ( $E, \alpha, \beta$ ), как в традиционной LQ модели. Главное отличие MLQ от традиционной LQ модели заключается в том, что она является *настраиваемой* моделью. Параметр  $E(Q)$ , задающий уровень толерантности, можно вычислить, если известны параметры СМ модели.

### Модифицированная модель Withers

Для расчета эквивалентных планов ЛТ была предложена модель, созданная на основе LQ модели [8]. Пусть  $(D, d)$  – произвольный план

облучения здоровой или опухолевой ткани, а  $(EQD_2, d=2)$  – план облучения той же ткани с  $D=EQD_2$  и  $d=2$  Гр. Используя LQ модель, имеем:

$$E(D, d) = D(d + \gamma) \text{ и } E(D_2, 2) = EQD_2(2 + \gamma). \quad (8)$$

Если формулы (8) справедливы и уровни лучевого воздействия на ткань мы считаем эквивалентными (ВЛО или ВЛИ равны), то  $E(D, d) = E(EQD_2, 2)$ , откуда находим  $EQD_2$  и получаем модель Withers для описания эквивалентного плана ЛТ с  $EQD_2$  и  $d=2$  Гр

$$EQD_2 = D(d + \gamma) / (2 + \gamma). \quad (9)$$

Ясно, что уровни лучевого воздействия на ткань лучше всего оценивать не в эквивалентных дозах  $EQD_2$ , а в виде ВЛИ, которые, в отличие от эквивалентной дозы, имеют вполне определенный прогностический смысл. Биологически эквивалентные дозы позволяют оценивать лучевые воздействия на ткань только в рамках понятий “больше-меньше”, и ничего не говорят о вероятности возникновения эффекта: ВЛИ или ВЛО. Таким образом, если нам известны показатели  $\gamma$  и  $D_R$  для ткани, то LQ модель можно использовать для описания эквивалентных планов ЛТ. Тогда произвольный план облучения  $(D, d)$  можно свести к эквивалентному по ВЛО или ВЛИ стандартному плану  $(EQD_2, 2)$ , или к любому другому эквивалентному плану с заданной  $d$  и  $D$ . Относительную эффективность двух планов ЛТ можно оценить по значениям эквивалентных доз в ткани, но при этом неопределенной остается вероятность лучевого воздействия на ткань в виде ВЛО (или ВЛИ), которые привязаны к определенному эффекту облучения.

Для реализации вероятностных методов оценки лучевого воздействия необходимо для данной ткани построить зависимость ВЛО или ВЛИ от  $EQD_2$  для  $d=2$  Гр, чтобы перейти от произвольного плана  $(D, d)$  к эквивалентному стандартному плану  $(EQD_2, 2)$  и для него определить ВЛО или ВЛИ. Это позволит оперативно и качественно оценивать планы ЛТ.

### Обоснование метода Withers для расчета эквивалентных планов ЛТ при помощи СМ модели

Ранее мы проследили связь между СМ и MLQ моделями [9, 10]. Для простоты будем считать, что  $V=1$ . Представим СМ модель для описания ВЛИ РМЖ следующим образом,

$$D(\gamma + d) = T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}. \quad (10)$$

Нетрудно видеть, что эту модель можно рассматривать как  $MLQ$ , в которой правая часть описывает уровень лучевого воздействия в виде вероятности рецидива  $Q$  и для фиксированного значения  $\gamma$  зависит исключительно от величины  $Q$  или  $P$ . Если нам известны параметры  $(\gamma, T_1, T_2)$  СМ модели, мы легко можем рассчитать правую часть уравнения (10) и построить зависимость  $Q(EQD_2)$  от  $EQD_2$ ,  $Q \in [0, 1]$  при  $D \in (0, \infty)$ . Пусть теперь для этой же ткани рассматривается произвольный план облучения  $(D, d)$ . Мы можем определить соответствующее значение  $Q$  из (10), но наша цель заключается в разработке метода, который позволит оперативно определять  $Q$  с минимальным числом операций. Представим себе теперь, что  $d=2$  Гр, а  $EQD_2$  выбирается таким образом, чтобы выполнялось равенство:

$$EQD_2(Q)(\gamma+2) = T_1 \gamma |\ln(Q)|^{1/T_2} + T_1^2 |\ln(Q)|^{2/T_2}. \quad (11)$$

Тогда план облучения  $(EQD_2, 2)$  будет эквивалентным по  $Q$  плану облучения  $(D, d)$ , откуда можно получить, что

$$EQD_2(Q) = \frac{D(\gamma+d)}{\gamma+2}. \quad (12)$$

Если подготовить заранее данные о зависимости  $Q$  от  $EQD_2$  для  $d=2$  Гр в виде графика или таблицы, то для определения  $P$  и  $Q$  будет необходимо только рассчитать значения  $EQD_2(Q)$  и найти значение  $P$  на графике, который описывает зависимость  $P(EQD_2)$  от  $EQD_2$  (рис. 1) или с помощью табличных данных о зависимости  $P(EQD_2)$  от  $EQD_2$  (табл. 1).

## Результаты

### Использование СМ модели для описания ВЛИ РМЖ

СМ модель и ее модификации [9, 10] была использована для описания ВЛИ РМЖ в зависимости от плана ЛТ. Исходная клиническая информация была взята из работы [11] и соответствовала облучению РМЖ ранних стадий только с одним планом облучения. Таким образом, облучению подвергалась вся молочная железа. Целью ЛТ было инактивировать опухолевые клетки, которые остались в операционном поле, и клетки, которые могли выйти за пределы операционного поля. Результаты настройки СМ модели, (поиск оптимальных значений параметров),

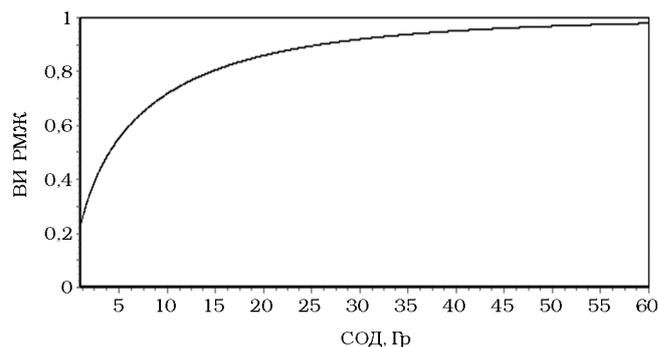


Рис 1. Зависимость вероятности излечения РМЖ от  $EQD_2$

которые приводят к наилучшему согласию между клиническим и теоретическими значениями суммарных доз приведены в табл. 2.

Анализ табл. 1 свидетельствует о том, что наблюдается удовлетворительное согласие между теоретическими (модельными) и реальными значениями  $D$ , а также между клиническими и теоретическими значениями вероятности излечения (ВИ) РМЖ. Максимальное отклонение в  $D$  не превышает 1,3 %, а отклонения ВИ РМЖ не превышают 0,09 %. Следует также отметить, что в расчетах значение Гр более низкое, чем приведенное в работе [11], в которой отмечается, что по данным разных авторов этот параметр лежит между 1,44 и 4,39 Гр.

Из приведенных в табл. 2 расчетов следует еще один важный вывод. Число сеансов облучения меняется от 5 до 25. Среди планов ЛТ имеются ГФ и УГФ планы. При поиске параметров СМ модели длительность курсов ЛТ не учитывалась, и это не сказалось на близости клинических и теоретических значений  $D$ . Этот факт может указывать на то, что для рассмотренных планов (стандартного, ГФ и УГФ) восстановлением опухолевых клеток и их пролиферацией в первом приближении можно пренебречь.

Таким образом, СМ модель можно успешно использовать для планирования ЛТ РМЖ ранних стадий. Варьируя условия облучения  $(D$  и  $d)$  и получая с помощью СМ модели оценку плана облучения в виде ВЛИ РМЖ  $P=1-Q$ , можно выбрать рациональный план ЛТ. Задав ВЛИ, можно найти зависимость  $D$  от  $d$  (или  $d$  от  $D$ ), применение которых приводит к заданному значению ВЛИ РМЖ.

Разумеется, для эффективного планирования необходимо уметь вычислять и другие критерии оценки ЛТ РМЖ, такие как ВЛО в ложе опухоли, в сердце, в легких, в коже, в подкож-

Таблица 1

Зависимость ВИ РМЖ ранних стадий от  $EQD_2$ 

<i>D</i> , Гр	<i>P</i> , %										
10,0	71,8	20,0	86,0	30,0	92,0	40,0	95,1	47,5	96,5	69,5	98,6
10,5	72,9	20,5	86,4	30,5	92,2	40,5	95,2	48,0	96,6	70,0	98,6
11,0	74,0	21,0	86,8	31,0	92,4	41,0	95,3	48,5	96,7		
11,5	75,0	21,5	87,2	31,5	92,6	41,5	95,4	49,5	96,8		
12,0	75,9	22,0	87,6	32,0	92,8	42,0	95,5	50,0	96,9		
12,5	76,8	22,5	87,9	32,5	93,0	42,5	95,6	51,0	97,0		
13,0	77,6	23,0	88,3	33,0	93,2	43,0	95,7	51,5	97,1		
13,5	78,4	23,5	88,6	33,5	93,3	43,5	95,8	52,5	97,2		
14,0	79,2	24,0	88,9	34,0	93,5	44,0	95,9	53,5	97,3		
14,5	79,9	24,5	89,2	34,5	93,7	44,5	96,0	54,0	97,4		
15,0	80,6	25,0	89,5	35,0	93,8	45,0	96,1	55,0	97,5		
15,5	81,2	25,5	89,8	35,5	94,0	45,5	96,2	56,0	97,6		
16,0	81,9	26,0	90,1	36,0	94,1	46,0	96,3	57,0	97,7		
16,5	82,5	26,5	90,4	36,5	94,2	46,5	96,4	58,5	97,8		
17,0	83,0	27,0	90,6	37,0	94,4	48,0	96,6	60,5	98,0		
17,5	83,6	27,5	90,9	37,5	94,5	48,5	96,7	62,0	98,1		
18,0	84,0	28,0	91,1	38,0	94,6	49,5	96,8	63,0	98,2		
18,5	84,6	28,5	91,4	38,5	94,8	50,0	96,9	64,5	98,3		
19,0	85,1	29,0	91,6	39,0	94,9	51,0	97,0	66,5	98,4		
19,5	85,5	29,5	91,8	39,5	95,0	51,5	97,1	68,0	98,5		

Значения ВИ РМЖ приводятся с точностью до 0,1 %. Для равных значений ВИ РМЖ приводится лишь первое значение *D* и ВИ РМЖ, выделенное курсивом

Таблица 2

**Параметры СМ модели для описания ВИ ранних стадий РМЖ ( $P_{кл}$ ) в зависимости от ( $D_{кл}$ ), найденные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, приведенных в [11]**

№	$P_{кл}$	$P_{теор}$	$f$ , %	$d$	$n$	$D_{кл}$	$D_{теор}$	$g$ , %	$\gamma$	$T_1$	$T_2$
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  $P_{кл}$  и  $D_{кл}$  от соответствующих теоретических значений  $P_{теор}$  и  $D_{теор}$ , ( $\gamma, T_1, T_2$ ) – оптимальные значения параметров СМ модели

ной клетчатке, и т.д. Лучевым терапевтам необходимо из множества альтернативных планов ЛТ выбрать допустимые планы, и на этом множестве при помощи экспертов выделить эффективный (компромиссный) план облучения.

**Алгоритм метода оперативного расчета ВИ РМЖ в зависимости от  $D$  и  $d$**

Мы описали модель Withers, которая позволяет для произвольного плана ЛТ определять

эквивалентный план ЛТ с заданной  $d$ , которая дает возможность упростить и ускорить процедуру определения ВЛИ РМЖ, сведя его к эквивалентному стандартному плану с заданной  $d=2$  Гр, для которой можно заранее построить зависимость ВЛИ от  $D$ . Чтобы облегчить расчеты ВИ РМЖ, в табл. 1 приведены их дискретные значения как функции  $D$  для доз от 10 до 70 Гр с шагом 0,5 Гр при  $d=2$  Гр, а на рис. 1 приведен график зависимости ВИ РМЖ от  $D$  при том же  $d=2$  Гр.

Алгоритм расчета ВЛИ РМЖ для произвольного плана ( $D, d$ ), основанный на использовании модели Withers и данных, приведенных в табл. 1, включает в себя ряд операций. В начале надо выполнить подготовительные операции:

1. Задать значение  $\gamma$  для РМЖ (табл. 2).
2. Рассчитать при помощи СМ модели зависимости ВИ РМЖ от  $D$  для  $d=2$  Гр и представить результаты расчета в виде табл. 1. Эта зависимость может быть построена для любой  $d$ , для которой имеется надежная и достаточно полная информация, и которая может быть использована для построения зависимости ВЛИ РМЖ от  $D$ .

Далее алгоритм расчета реализуется путем двух последовательных шагов:

Шаг 1. Используя модель Withers для заданного плана ЛТ ( $D, d$ ), определяем эквивалентный план облучения ( $EQD_2, 2$ ).

Шаг 2. В табл. 1 или на рис. 1, находим искомое значение  $P=1-Q$ .

### Примеры применения оперативного расчета ВИ РМЖ

Различные планы ЛТ РМЖ ранних стадий (стандартный, ГФ и УГФ) принято описывать с помощью следующей нотации,  $/D/n/T_c/d/$ , где  $D$  – суммарная доза облучения РМЖ в Гр;  $n$  – число сеансов облучения;  $T_c$  – длительность курса ЛТ в сутках;  $d$  – разовая доза в Гр [11]. Их эффективность была установлена путем статистической обработки результатов ЛТ РМЖ большого числа пациентов. К 1985 г. был установлен стандартный план ЛТ РМЖ для ранних стадий ( $/50/25/35c/2/$ ).

*Пример 1.* В результате моделирования ЛТ РМЖ (табл. 2) стандартному плану ЛТ соответствует ВИ РМЖ=96,9 %. Предположим, что нас интересует вопрос о том, как изменится ВЛИ РМЖ при увеличении или уменьшении  $D$  при неизменной  $d$  и насколько увеличится или уменьшится ВЛИ РМЖ, если суммарную дозу увеличить или уменьшить на 5 Гр при  $d=2$  Гр. Используя табл. 1 или рис. 1 мы получаем  $VLI(50+5; 2)=97,5$  %, т.е. ВЛИ увеличится на  $97,5\% - 96,8\% = 0,6\%$ . Если уменьшить суммарную дозу на 5 Гр, то  $VLI(50-5; 2)=96,1$  %, а ВЛИ РМЖ уменьшится на  $96,8\% - 96,1\% = 0,7\%$ . Таким образом если  $D$  лежит в интервале (45, 55) Гр, ВЛИ РМЖ будет лежать в интервале (96,1 %, 97,5 %).

Аналогично можно анализировать любой произвольный план ЛТ РМЖ ( $D, d$ ). Мы видим, что изменение  $D$  на 5 Гр не приводит к серьезному ухудшению результата облучения опухоли, но оно может серьезно сказаться на результатах облучения здоровых органов, например, сердца и легких, доза облучения которых зависит от дозы, которая подводится к РМЖ.

*Пример 2.* Рассмотрим теперь ГФ облучение РМЖ  $/42,5/16/22c/2,66/$ . Параметры СМ модели и точность описания  $D$ , а также значения ВИ РМЖ, приводятся в табл. 2. Для заданного ГФ плана ВЛИ РМЖ составляет 97,2 %.

Предположим, что врач хочет определить, насколько изменится ВЛИ РМЖ, если вместо 16 сеансов облучения использовать 15 или 17 сеансов с  $d=2,66$  Гр. При этом  $D$  будет принимать значения 39,8 Гр и 45,2 Гр. Используя формулу (12), находим эквивалентные по ВИ РМЖ значения  $D$  при  $d=2$  Гр. Они будут

$$EQD_{21}(Q) = \frac{39,8(0,94 + 2,66)}{0,94 + 2} = 48,7 \text{ Гр и}$$

$$EQD_{22}(Q) = \frac{45,2(0,94 + 2,66)}{0,94 + 2} = 55,4 \text{ Гр.}$$

При помощи табл. 1 находим:  $VLI(EQD_{21})=96,4$  % и  $VLI(EQD_{22})=97,5$  %.

В рассматриваемом случае уменьшение или увеличение  $D$  на одну и ту же  $d=2,66$  Гр приводит к уменьшению ВИ на 0,8 % и к ее увеличению на 0,3 %. Аналогичным образом можно осуществить анализ любого произвольного однопланового метода ЛТ. Таким образом, разработанный метод позволяет оперативно рассчитывать ВЛИ для произвольного плана ЛТ РМЖ.

### Обсуждение и выводы

Параметры СМ модели для ВЛИ РМЖ, рассчитанные на основе данных [11], позволяют с удовлетворительной точностью описывать ВЛИ РМЖ в зависимости от плана ЛТ (табл. 2). Важно отметить, что СМ модели, как и любые другие математические модели, позволяют описывать клинические данные с определенной точностью. В общем случае она зависит от того, насколько близко исследуемый план ЛТ соответствует клиническим данным, на основе которых осуществлялась настройка параметров модели. Используемая нами исходная клиническая информация (табл. 2) включала стандартный план, ГФ и УГФ планы ЛТ РМЖ.

Величина  $D$  менялась от 25 до 50 Гр,  $d$  – от 2 до 4,93 Гр. Можно предполагать, что в этих границах СМ модель будет адекватно описывать ВЛИ РМЖ. Использование СМ модели вне указанных границ требует дополнительного обоснования. Кроме того, несмотря на то, что длительности курсов ЛТ менялись и они в СМ моделях не учитывались, это не сказалось на точности модельного воспроизведения клинических данных.

Если использовать модель Withers для сравнения различных планов ЛТ РМЖ, не сводя их к сравнению ВЛИ РМЖ, то сопоставление разных планов сведется к тривиальному сравнению эквивалентных значений дозы типа “больше–меньше”. При этом неопределенными будут оставаться значения ВЛИ, которые характеризуют успех ЛТ РМЖ.

Разработанный метод ускоренного расчета ВИ РМЖ для произвольного плана ЛТ можно использовать для поиска эффективного плана ЛТ РМЖ. Но, если ограничиться только облучением РМЖ, то такой план будет носить локальный и неполный характер. Эффективный план ЛТ должен включать также дозы в критических здоровых органах и тканях (ложе опухоли, сердце, легкие и т.д.), которые не должны превышать толерантные уровни облучения или соответствующие значения ВЛО, и быть как можно меньше.

## Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика рака молочной железы. // В кн. “Актуальные аспекты клинической онкологии”. М. 2015. С. 12–17.
2. Naviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. et al. // The UK Standardization 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. Vol. 14. P. 1086–1094.
3. Гладиллина И.А. Лучевая терапия при раке молочной железы // В кн. “Актуальные аспекты клинической онкологии”. М. 2015. С. 154–162.
4. Lee G., Rosewall T., Fyles A. et al. Anatomic features of interest in women at risk of cardiac exposure from whole breast radiotherapy // *Radiother. Oncol.* 2015. Vol. 115. P. 355–360.
5. Клеппер Л.Я., Юрьева Т.В. Модифицированная линейно-квадратичная модель для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей и ее применение для анализа // *Мед. физика.* 2013. № 4(60). С. 5–11.
6. 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.
7. Клеппер Л.Я. Синтезированные математические модели для описания вероятностей возникновения лучевых осложнений в органах и тканях // *Мед. физика.* 2014. № 2(62). С. 13–19.
8. Withers H.R., Thames H.D., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction // *Radiother. Oncol.* 1983, Vol. 1. P. 187–191.
9. Клеппер Л.Я. Об определении оптимальных условий облучения системы “опухолевая ткань+нормальная ткань (ложе опухоли)” // *Мед. физика.* 2015. № 2(66). С. 23–30.
10. 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.
11. Qi X.S., White J., Li X.A. Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100. P. 282–288.

## THE LOCAL CURING PROBABILITY DETERMINATION OF EARLY STAGE BREAST CANCER DEPENDING ON TOTAL AND SINGLE DOSE

L.Ia. Klepper<sup>1</sup>, I.A. Gladilina<sup>2</sup>, V.L. Ushkova<sup>1</sup>, O.V. Kozlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Economic Mathematical Institute of RAS, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.N.Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia

The work is dedicated to the operative calculation method development of local curing probability of early stage breast cancer depending on total and single dose irradiation.

Key words: radiotherapy, mathematical modeling, breast cancer RT, LQ model, NTCP, TCP

E-mail: [leva.klepper@yandex.ru](mailto:leva.klepper@yandex.ru)