

Применение синтезированной математической модели для описания вероятности излечения ранних стадий рака молочной железы

Л.Я. Клеппер¹, И.А. Гладиллина², В.Л. Ушкова¹, О.В. Козлов², И.В. Высоцкая³

¹ФГБУН «Центральный экономико-математический институт» РАН; Россия, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 47;

²ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Лев Яковлевич Клеппер klepper@m9com.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является часто встречаемым онкологическим заболеванием женской репродуктивной системы. В настоящее время существует много стратегий лечения данной патологии в зависимости от клинических данных. Лучевая терапия является важным компонентом в комплексной программе лечения больных РМЖ. Несмотря на то что зачастую используют режим фракционирования разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 50 Гр за 5 нед, не иссякают попытки поиска новых режимов фракционирования.

По опубликованным результатам исследований гипофракционированных режимов мы можем сделать вывод о том, что величина дозы за фракцию, количество фракций и время лечения различаются. Дозы за фракцию колеблются от 2,66 до 3,2 Гр, а в последнее время были опробованы режимы с РОД 6 Гр. Эмпирические данные этих исследований важны, но также необходимо помнить о возможности применения математических методов для просчета вероятности излечения опухоли и возникновения лучевых осложнений. Это необходимо для индивидуального подхода к каждому пациенту, подбора для некоторых клинических случаев оптимального режима фракционирования. Кроме того, продолжается поиск и совершенствование режимов фракционирования, и результаты клинических исследований могут многое сказать об удачности выбранной нами модели.

В работе рассматривается возможность применения синтезированной математической модели, предназначенной для описания вероятности возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях, к описанию вероятности локального излечения ранней стадии РМЖ.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиобиология, математическое моделирование, дистанционная лучевая терапия, рак молочной железы, поздние лучевые повреждения, острые реакции, линейно-квадратичная модель, вероятность возникновения лучевых осложнений, вероятность излечения опухоли

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-59-67

Use of a synthesized mathematical model to describe the probability of curing early-stage breast cancer

L. Ya. Klepper¹, I. A. Gladilina², V. L. Ushkova¹, O. V. Kozlov², I. V. Vysotskaya³

¹Central Economics and Mathematics Institute, Russian Academy of Sciences; 47 Nakhimovskiy Prospect, Moscow, 117418, Russia;

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Bldg. 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Breast cancer (BC) is a common malignant disease of the female reproductive system. Currently we have many treatment strategies given location depending on the clinical data. Radiation therapy is an important component in a comprehensive program of treatment for BC. Despite the fact that often use a single dose fractionation regime 1.8–2 Gy daily fractions to a total of 50 Gy in 5 weeks, do not run out to try to find new modes of fractionation.

According to published research results hypofractionated regimes, we can conclude that the approaches to the value of the dose per fraction, the number of fractions and the time of treatment differ. Dose per fraction ranged from 2.66 to 3.2 Gy, and more recently have been tested modes with a single dose of 6 Gy. Empirical data from these studies are important, but must also be aware of the possibility of applying mathematical methods for computing the probability of cure of the tumor and the occurrence of radiation complications.

It is necessary for an individual approach to each patient, picking up for some clinical cases the optimal mode of fractionation. In addition, the search continues and improvement fractionation regimes, and the results of clinical trials can tell a lot about how good the chosen model. In work the opportunity of application of the synthesized mathematical model (SM model), intended for description of NTCP, to the description of probability of local treatment of early stages of the BC.

Key words: radiotherapy, radiobiology, mathematical simulation, teletherapy, breast cancer, late radiation injuries, acute reactions, linear-quadratic model, risk for radiation complications, tumor cure probability

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Ежегодно выявляется свыше 1 млн 200 тыс. новых случаев РМЖ, что составляет 10 % от общего числа онкологических заболеваний в мире. В России ежегодно регистрируется свыше 50 тыс. новых случаев РМЖ [1].

Лучевая терапия (ЛТ) является важным компонентом в комплексной программе лечения больных РМЖ. Режим фракционирования разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр за 5 нед был принят стандартом в 1980-х годах на основании публикации в 1985 г. большого рандомизированного исследования (NSABP В-06) [2–7].

На основе представлений об особенностях реакций нормальных и опухолевых тканей на различные виды радиационных воздействий в последние годы стали разрабатываться способы повышения эффективности противоопухолевого действия ионизирующих излучений. Применение нетрадиционных методов подведения дозы излучения представляется одним из перспективных способов радиомодификации. Выбор оптимальных схем доза/время/фракционирование для различных опухолей должен быть индивидуализирован в зависимости от кинетической характеристики клеток и клинических данных [5, 8].

В прошлом 10-летию возобновился интерес к ускоренной гипофракционированной ЛТ, концепция которой включает в себя облучение в высоких СОД за более короткий общий период времени. Гипофракционированные режимы ЛТ основаны на радиобиологических концепциях о том, что РМЖ более чувствителен к высоким дозам за фракцию, так как данный тип опухоли имеет низкое значение радиобиологического параметра ($\gamma = \alpha/\beta = 4$) [9].

Эти подходы к лечению имеют важные практические преимущества [10–13]. Их удобство может увеличить привлекательность органосохраняющих операций на молочной железе. Сокращение времени лечения удобно для работающих пациенток и проживающих далеко от радиологических центров. Ускоренные режимы ЛТ сокращают стоимость лечения для больных и органов здравоохранения, уменьшают нагрузку на радиологическую аппаратуру и позволяют более эффективно ее использовать, увеличивая число пациенток, нуждающихся в радиотерапии [5].

Проведено множество рандомизированных исследований, изучающих гипофракционированные и ускоренные режимы ЛТ у больных РМЖ. Наиболее значимыми являются рандомизированные исследования, проведенные в онкологических центрах Великобритании (START pilot, А, В) и Канады (СОСГ) [14–23]. Метаанализ этих исследований показал, что ускоренные гипофракционированные режимы ЛТ имеют ряд

преимуществ по сравнению со стандартной ЛТ по критериям оценки результатов лечения.

Режимы с меньшими РОД (≤ 3 Гр) приводят к увеличению частоты локальных рецидивов и уменьшению уровня ранних и поздних лучевых реакций в нормальных органах и тканях и частоты удовлетворительных и неудовлетворительных косметических результатов. В то же время режимы ЛТ с повышенной дозой за фракцию (3,2–3,3 Гр) приводят к снижению частоты локальных рецидивов и увеличению частоты поздних лучевых повреждений нормальных органов и тканей.

Таким образом, важно выбрать адекватный режим ЛТ, чтобы сохранить преимущества данного подхода, не увеличивая частоту локальных рецидивов и поздней токсичности нормальных тканей.

В связи с вышесказанным разработка математических моделей для эффективного планирования ЛТ злокачественных опухолей и проблема идентификации их параметров на основе систематизированной клинической информации являются актуальными вопросами современной ЛТ. Настоящая работа посвящена изучению возможности применения синтезированной математической модели (СМ-модели), которая представляет собой объединение линейно-квадратичной модели (LQ-модели) и модели, описывающей вероятность возникновения лучевого осложнения (ВЛО) в нормальных органах и тканях [24–39], для описания вероятности локального излечения опухолевого заболевания. В качестве примера построена СМ-модель для планирования ЛТ ранних стадий РМЖ.

Материалы и методы

LQ-модель. В настоящее время одной из наиболее востребованных математических моделей, используемых для описания эквивалентных схем фракционирования дозы (ФД) для нормальных и опухолевых тканей, является LQ-модель, основанная на применении LQ-функции [28–30]. Для n сеансов облучения с одинаковой РОД LQ-модель может быть представлена следующим образом:

$$E = \alpha D + \beta D^2/n = \alpha D + \beta Dd = D(\alpha + \beta d), \quad (1)$$

где $D = nd$ – СОД; n – число сеансов облучения; d – РОД; E – величина, характеризующая уровень толерантности ткани; α, β – параметры модели.

Допустимое множество планов облучения должно приводить к таким дозам облучения нормальных органов и тканей, которые не превышают толерантные уровни (они соответствуют 3–5 % ВЛО). Заметим, что уровень толерантности органа или ткани определяется допустимым значением ВЛО и может быть задан лучевым терапевтом. Если допустимое значение ВЛО в тка-

ни есть p , тогда можно говорить о толерантности ткани уровня p , в то время как традиционная толерантность ткани соответствует уровню ВЛО ($p = 5\%$, или $0,05$).

В радиологии хорошо известны трудности, связанные с идентификацией параметров модели (1). В основном они связаны с тем, что для настройки модели из исходной клинической информации следует выделить только такую информацию, которая приводит к 3–5% ВЛО. Кроме того, исходная систематизированная клиническая информация в большинстве случаев соответствует стандартной схеме ФД (5 облучений в неделю с РОД 2 Гр). Скудность и односторонность клинической информации (в большинстве случаев отсутствуют планы облучения с разными РОД) не позволяет уверенно определять параметры LQ-моделей и проводить статистическую обработку клинического материала. Вместе с тем применение LQ-модели для эффективного планирования ЛТ является насущной необходимостью и актуальной проблемой современной радиологии.

LQ-модель и однократная толерантная доза. Предположим, что LQ-модель может описывать однократную толерантную дозу, эквивалентную по ВЛО фракционированному методу облучения. Тогда в LQ-модель в качестве параметра можно ввести однократную толерантную дозу D_R [2]. Она позволит нам исключить из рассмотрения параметр E , который задает уровень толерантности. Для фиксированного объема облученной ткани D_R является величиной постоянной и может представлять такую же характеристику лучевого воздействия на ткань, как РОД и СОД. Если предположение о существовании однократной толерантной дозы справедливо, тогда должно выполняться следующее соотношение:

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

Из (2) получаем:

$$D = \frac{\alpha D_R + \beta D_R^2}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha + \beta D_R}{\alpha + \beta d} =$$

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

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

Величина $f(d)$ показывает, во сколько раз толерантная доза должна быть больше однократной толерантной дозы в зависимости от РОД при равномерной схеме ФД во времени. Параметр $\gamma = \alpha/\beta$ характеризует радиобиологические свойства ткани. Значения γ и D_R можно определить для фиксированного объема ткани, если известны по крайней мере два эквивалентных (по толерантности) режима облучения. Если их боль-

ше, значения параметров могут быть определены в результате решения соответствующей экстремальной задачи. Аналогичные рассуждения могут быть проведены и в отношении опухолевой ткани.

Модифицированное распределение Вейбулла (MPВ) для расчета ВЛО в нормальных и опухолевых тканях. Ранее в наших работах мы показали, что значение ВЛО = p в нормальных органах и тканях как функции от объема облучения и СОД может быть успешно описано MPВ [1–3, 31]:

$$p = (D, V) = 1 - Q(D, V) = 1 - \exp[-(DV^b/A_1)^{A_2}],$$

где $Q(D, V) = 1 - p(D, V)$ – вероятность отсутствия лучевого осложнения (ВОЛО) в органе или ткани; D – СОД; V – объем облученного органа или ткани; b, A_1, A_2 – параметры модели, $b \geq 0$. Эта же модель может быть использована для описания вероятности излечения (ВИ) опухолевого заболевания. В этом случае необходимо, чтобы $b \leq 0$, так как с увеличением объема опухоли ВИ опухолевого заболевания либо уменьшается, либо остается неизменной (эмпирический факт).

Результаты

Прежде чем исследовать возможность применения СМ-модели для описания ВИ опухолевого заболевания, дадим ее краткое описание.

СМ-модель для нормальных органов и тканей. Описание разработанной нами СМ-модели приводится в наших уже опубликованных работах [2–5, 24–27]. Одно из существенных преимуществ СМ-модели заключается в том, что она в значительной степени позволяет облегчить работу, связанную с идентификацией параметров радиобиологических моделей. Для определения параметров СМ-модели может быть использована вся накопленная клиническая информация, соответствующая любым значениям ВЛО. Заметим, что для определения параметров LQ-модели необходимо использовать только ту часть клинической информации, которая соответствует ВЛО 5% ($0,05$). При построении СМ-моделей нами были сделаны 4 предположения [2–5, 24–27].

Предположение 1. Для любого уровня толерантности органа или ткани p зависимость толерантной СОД (а также РОД) от объема облученной ткани может быть описана степенной функцией:

$$D(P, V) = D(p, 1) \times V^{-b}, \quad d(V) = d(1) \times V^{-b},$$

где $D(P, V)$ – толерантная СОД уровня p (или уровня $Q = 1 - p$), которая при облучении ткани с объемом V приводит к ВЛО = p ; $D(p, 1)$ – толерантная СОД уровня p , приведенная к единичному объему облученной ткани; b – параметр модели [1, 2]. Данная формула является обобщением известной формулы, связываю-

шей толерантные дозы уровня $p = 0,05$ (5 %) для разных объемов облученной ткани:

$$D_1(V_1)/D_2(V_2) = (V_1/V_2)^{-b},$$

где $D_1(V_1)$ и $D_2(V_2)$ – толерантные дозы уровня $p = 0,05$ (5 %) для объемов V_1 и V_2 облученной ткани.

Предположение 2. В СМ-модели от ВОЛО = Q (или от ВЛО = $p = 1 - Q$) зависит только однократная толерантная доза $D_R(Q, V)$. Параметры α , β и $\gamma = \alpha/\beta$ от Q (или p) не зависят.

Мы полагаем, что, поскольку толерантная доза и РОД в LQ-модели зависят от объема облученной ткани, параметры α , β и, следовательно, $\gamma = \alpha/\beta$ также должны зависеть от него. Мы показали, что это следует из основных эмпирически установленных радиобиологических свойств облученных органов и тканей [32]:

1) при равномерном облучении нормальной ткани организма толерантная СОД уменьшается (или не увеличивается) с ростом РОД и увеличивается (или не уменьшается) с уменьшением РОД;

2) с увеличением объема облучения нормального органа или ткани толерантная доза уменьшается (или не увеличивается). С уменьшением объема облученной ткани толерантная доза увеличивается (или не уменьшается).

Из приведенных эмпирических радиобиологических свойств нормальных органов и тканей следует, что для выполнения свойства 2 необходимо, чтобы параметры LQ-модели зависели от объема облученного органа или ткани. Мы полагаем, что оно может быть выполнено при следующем предположении.

Предположение 3. Параметры LQ-модели – D_R , α , β и $\gamma = \alpha/\beta$ следующим образом зависят от объема облученного органа или ткани:

$$D_R(Q, V) = D_R(Q, 1) \times V^{-b}, \quad \alpha(V) = \alpha(1)V^b, \quad \beta(V) = \beta(1)V^{2b}, \\ \gamma(V) = \gamma(1)V^{-b}.$$

Нами предложены 3 модификации СМ-модели: СМ1, СМ2 и СМ3.

СМ1-модель. С учетом 3 сделанных предположений СМ1-модель принимает следующий вид [2–5, 24–27]:

$$D(Q, d, V) = \frac{\gamma(1)D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d1} V^{-b}, \quad (3)$$

где $\gamma(1)$, b – параметры модели (3), зависящие от типа ткани.

Для того чтобы получить следующую модификацию СМ-модели (СМ2-модель), которая явно учитывает значение ВЛО (или ВОЛО), сделаем еще одно предположение.

Предположение 4. Зависимость ВОЛО = $Q = 1 - p$ от однократной толерантной дозы (D_R) и объема (V)

облученной ткани может быть описана с помощью МРВ [1, 2, 31]:

$$QD_{R,V} = \exp \left[- \left(\frac{D_R(Q, V)V_b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \exp \left[- \left(\frac{D_R(Q, 1)}{A_1} \right)^{A_2} \right],$$

где A_1 и A_2 – параметры модели, из которой следует, что:

$$D_R(Q, 1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}, \quad D_R(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}. \quad (4)$$

СМ2-модель. Подставляем (4) в (3) и получаем СМ2-модель, в которой толерантная доза $D(Q, d, V)$ явно зависит от Q и условий облучения органа или ткани:

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b} = \\ \frac{E(Q, \gamma(1))}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (5)$$

Для настройки СМ2-модели необходимо на основе систематизированной клинической информации определить ее параметры (b , $\gamma(1)$, A_1 , A_2). К достоинствам СМ-моделей (3) и (5) следует отнести тот факт, что любой из входящих в нее параметров: СОД, РОД, ВЛО (ВОЛО) и объем облученной ткани может быть выражен как аналитическая функция от ее остальных параметров.

Заметим, что мы можем получить модификацию СМ2-модели (5), учитывая тот факт, что при ее построении мы положили

$$E(Q, \gamma(1)) = A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}. \quad (6)$$

Для заданных значений Q и $\gamma(1)$ мы получаем нестандартную и модифицированную LQ-модель.

СМ3-модель. Можно предположить, что параметр E в модели (6) не зависит от $\gamma(1)$, но зависит от Q и может быть описан МРВ, а именно:

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

Тогда СМ3-модель принимает следующий вид:

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}}{\alpha(1) + \beta(1)d(1)} V^{-b}. \quad (7)$$

В настоящей работе мы рассмотрим упрощенную СМ3-модель (7). Она более удобна с вычислительной точки зрения, однако приводит к некоторой неопределенности в значениях параметров. Действительно, величина D в СМ3-модели не изменится, если иско-

мые величины (A_1 , $\alpha(1)$, $\beta(1)$) изменить в одинаковое число раз. Для планирования ЛТ (определения одного из параметров плана ЛТ (Q , D , d , V)), это обстоятельство не имеет значения, однако параметры СМЗ-модели ($\alpha(1)$, $\beta(1)$, A_1) будут нуждаться в последующем уточнении. Для того чтобы избавиться от этой неопределенности, необходимо использовать дополнительные ограничения на один или большее число параметров модели.

СМЗО-модель для описания ВИ опухолевого заболевания. В процессе работы над СМ-моделями для нормальных органов и тканей нас не оставляла мысль о том, можно ли СМ-модели с некоторыми разумными модификациями использовать для описания ВИ опухолевых заболеваний. Предпосылками для такого предположения 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 РОД с достаточной для нужд радиологии точностью описываются с помощью МРВ или функции нормального распределения вероятностей [1, 2].

В настоящей работе нами сделана попытка проверить это предположение на клиническом материале, соответствующем ранним стадиям РМЖ, который включает гипофракционированные планы облучения (с разными СОД и РОД, отличными от традиционных (с постоянной РОД 1,8 или 2 Гр)). После оперативного удаления опухоли для уменьшения вероятности рецидива опухолевого заболевания проводят тотальное облучение молочной железы. Клинические данные, приведенные в работе X.S. Qi et al. [39], послужили основой для проведения соответствующих численных

расчетов. Информация, извлеченная из этой работы для ранних стадий РМЖ, приводится в табл. 1. В используемых планах облучения число сеансов облучения варьировало от 5 до 25, СОД — от 24,65 до 50 Гр. В первом плане облучения использовалась стандартная схема ФД, в остальных 6 планах облучения — метод гипофракционирования с повышенными значениями РОД.

Параметры СМЗО-модели были определены в результате решения специальной экстремальной задачи, в которой минимизируемым функционалом была сумма квадратов отклонений клинических значений дозы от соответствующих теоретических (модельных) значений. Оптимальные значения параметров СМЗО-модели (7), (α , β , A_1 , A_2) приводятся в табл. 1. Мы полагали, что относительные объемы мишеней при РМЖ равны единице (в работе Л.Я. Клеппера и В.А. Климова [33] они не приводятся).

Анализ табл. 1 показывает, что наблюдается хорошее согласие между $D_{кл}$ и $D_{теор}$, а также между $Q_{кл}$ и $Q_{теор}$, хотя экстремальной задачей было только наилучшее согласие между $D_{кл}$ и $D_{теор}$. Максимальное отклонение $D_{теор}$ от $D_{кл}$ не превышает 1,31 %, а максимальное отклонение $Q_{теор}$ от $Q_{кл}$ — 2,7 %. Это означает, что предлагаемая СМЗО-модель может быть успешно использована для планирования стандартных и гипофракционированных методов ЛТ ранних стадий РМЖ.

Мы уже отмечали, что оптимальные значения параметров СМЗО-модели нуждаются в уточнении. В противном случае результаты решения экстремальной задачи (параметров СМЗО-модели) могут оказаться смещенными.

Уточнение параметров СМЗО-модели. Случайная (незначительная) ошибка в исходных данных (во 2-й стро-

Таблица 1. Параметры СМЗО-модели для описания ранних стадий РМЖ, определенные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, взятых из работы X.S. Qi et al. [39]

Планы облучения	$Q_{кл}$	$Q_{теор}$	$g, \%$	d	n	$D_{кл}$	$D_{теор}$	$f, \%$	α	β	A_1	A_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				

Примечание. Q — вероятность рецидива РМЖ, d — РОД, n — число сеансов облучения, $D_{кл}$ — СОД тотального облучения молочной железы, которая приводит к $VLI = p = 1 - Q$; $D_{кл}$, $D_{теор}$ и $Q_{кл}$, $Q_{теор}$ — клинические и теоретические значения СОД и вероятностей рецидива опухолевых заболеваний; g (%) и f (%) — отклонение теоретического значения параметров Q и D от клинического, выраженное в процентах: $f = 100 \times (D_{теор} - D_{кл})/D_{кл}$ (%), $g = 100 \times (Q_{теор} - Q_{кл})/Q_{кл}$ (%).

Таблица 2. Параметры СМ3О-модели для ранних стадий РМЖ, определенные в результате решения экстремальной задачи на основе 7 планов облучения, взятых из работы X.S. Qi et al. [39]

Планы облучения	$Q_{\text{кл}}$	$Q_{\text{теор}}$	$g, \%$	d	n	$D_{\text{кл}}$	$D_{\text{теор}}$	$f, \%$	α	β	A_1	A_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				

Примечание. Вместо $D_{\text{кл}} = 42,58$ Гр (2-я строка, 7-й столбец) была использована величина 42,5 Гр.

ке табл. 1 вместо дозы 42,58 Гр была взята доза 42,5 Гр) привела к смещенным значениям параметров СМ3О-модели: α , β и A_1 (табл. 2).

Сравнение параметров α , β и A_1 , приведенных в табл. 1, с теми же параметрами в табл. 2 показывает, что они ведут себя неустойчиво. Однако при этом величина $\gamma = \alpha/\beta$ остается практически неизменной. В табл. 1 $\gamma = 0,871/0,933 = 0,934$, в табл. 2 $\gamma = 0,217/0,232 = 0,935$. Параметры модели изменились: α в $0,217/0,871 = 0,249$ раза, β в $0,232/0,933 = 0,249$ раза, параметр A_1 в $4,74/18,45 = 0,257$ раза. Некоторое расхождение в значении поправочного коэффициента для A_1 вызвано изменившимся начальным условием (вместо $D = 42,58$ было использовано $D = 42,5$).

Таким образом, если рассматривать смещенные значения параметров: $\alpha = h\alpha$, $\beta = h\beta$ и $A_1 = hA_1$ на одну и ту же величину $h > 0$, то в уравнении (7) значение D не изменится. Какими же должны быть истинные значения параметров модели? Каким образом можно их доопределить, связав с реальной клинической информацией?

Опишем задачу уточнения параметров модели. Пусть в результате решения экстремальной задачи определены параметры СМ3-модели: $\alpha = 0,871$; $\beta = 0,933$; $A_1 = 18,45$ (табл. 1), тогда $\alpha/\beta = 0,933$ Гр. Свяжем дополнительную информацию с характеристиками опухоли. Пусть диаметр опухоли составляет 1 см, а плотность опухолевых клеток – 10^8 на 1 см^3 , тогда объем опухоли будет $V = (4/3)\pi(1/2)^3 = 0,524 \text{ см}^3$, а число клеток в опухоли: $n = 0,524 \times 10^8$. Воспользуемся планом облучения, который приведен в 1-й строке табл. 1: вероятность рецидива РМЖ составляет $Q = 0,032$, если опухоль облучается СОД 50 Гр, с РОД 2 Гр. Тогда ВИ опухоли, которая содержит $0,524 \times 10^8$ клеток, будет:

$$\text{ВИ} = p = 1 - Q = 1 - 0,032 = 0,968.$$

Уточненные значения параметров модели можно определить (доопределить), воспользовавшись распределением Пуассона:

$$p = \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\} = \exp\{0,524 \times 10^8 \exp[-50(\alpha + 2\beta)]\}. \quad (8)$$

Из (8) находим:

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

Учитывая, что $\alpha/\beta = 0,933$, находим истинные значения параметров: $\alpha = 0,138$; $\beta = 0,148$. Уточненное значение параметра $A_1 = 18,45 \times 0,138/0,871 = 2,923$.

Рассмотренная задача показывает, как найденные оптимальные значения параметров СМ3О-модели можно уточнить, связав их с реальными размерами опухоли и реальной плотностью опухолевых клеток.

На рис. 1 приводятся графики, описывающие зависимости ВЛИ РМЖ от СОД для трех фиксированных значений РОД: 1,8; 2,6 и 3,6 Гр. Они позволяют оценить характер зависимости ВИ РМЖ от СОД в зависимости от РОД.

На рис. 2 приводится график зависимости ВИ от однократной дозы, а в табл. 3 – дискретные значения ВИ РМЖ в зависимости от однократной дозы. Из табл. 3 следует, что для $D_R = 14$ Гр ВЛИ = 98,2 %, для $D_R = 16$ Гр ВЛИ = 98,9 %, а для дозы, которая больше 18 Гр, ВЛИ больше 99,4 %.

Еще один важный результат следует из приведенных численных расчетов в табл. 2. Длительность ЛТ для 7 рассмотренных планов облучения изменяется от 1 до 5 нед. Между тем при определении параметров СМ3О-модели длительность ЛТ не учитывалась, и это не сказалось на качестве полученных результатов

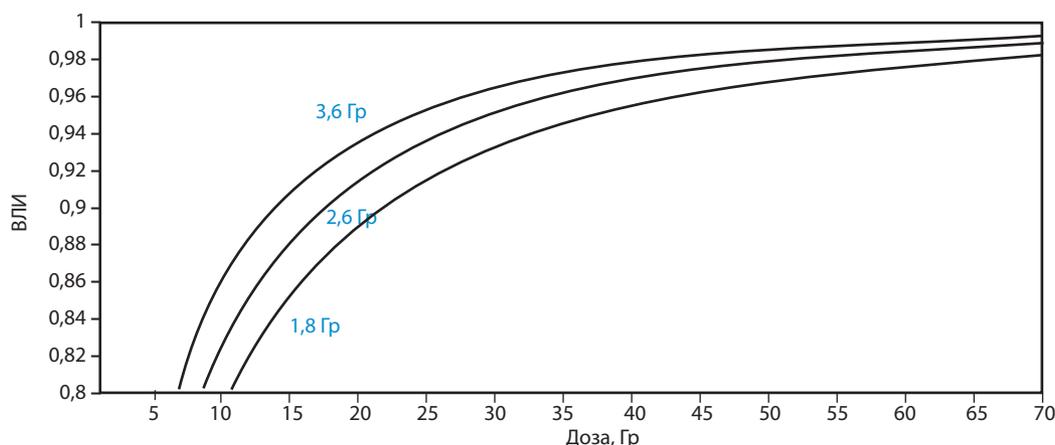


Рис. 1. Зависимости ВЛИ от СОД для РОД 1,8; 2,6 и 3,6 Гр

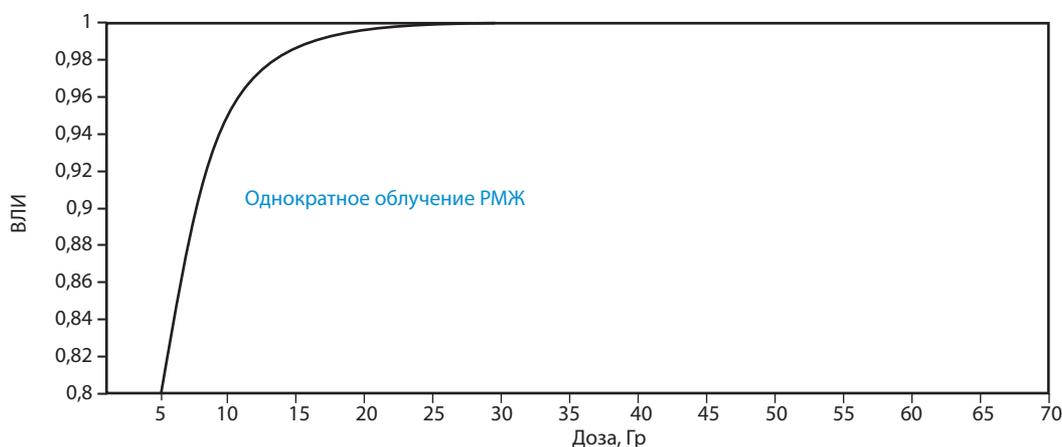


Рис. 2. Зависимость ВЛИ от однократной дозы. Параметры СМ3О-модели взяты из табл. 3

(на близости клинических и теоретических значений доз). Этот факт может указывать на то, что для рассмотренных условий облучения (см. табл. 2) восстановлением опухолевых клеток и их пролиферативной активностью для рассматриваемых схем гипофракционирования дозы можно пренебречь.

Таблица 3. ВЛИ РМЖ в зависимости от однократной дозы облучения, %

Однократная доза, Гр	8	10	12	14	15	16	17	18
ВЛИ опухоли, %	91,2	94,9	97,0	98,2	98,7	98,9	99,2	99,4

Обсуждение

Мы полагаем, что предлагаемая СМ3О-модель может быть использована для планирования ЛТ ранних стадий РМЖ. Варьируя условия облучения РМЖ (РОД и СОД) и получая при этом с помощью СМ3О-модели оценку плана облучения в виде величины $Q = 1 - p$, которая описывает вероятность рецидива РМЖ, лучевой терапевт может выбрать подходящий (эффектив-

ный) план ЛТ. Планирование ЛТ может также заключаться в том, что лучевой терапевт задает значение $ВЛИ = p = 1 - Q$ и определяет СОД в зависимости от заданной РОД (или определяет РОД в зависимости от заданной СОД), применение которых приводит к заданному значению ВЛИ РМЖ.

Разумеется, для эффективного планирования ЛТ РМЖ необходимо уметь вычислять и другие критические оценки: ВЛО в сердце, легких, на коже и в подкожной клетчатке, а также в ложе опухоли. Необходимо из множества альтернативных планов ЛТ выбрать Парето-оптимальные планы облучения и на этом множестве определить эффективный (компромиссный) [34].

Одно из главных достоинств СМ-модели заключается в том, что с ее помощью можно легко получить модифицированную LQ-модель (MLQ-модель), настроенную на заданный уровень ВЛИ и объем опухоли, если он учитывается. Действительно, СМ3О-модель имеет следующий вид (заметим, что параметр b в формуле (7) мы положили равным нулю, так как считаем $V = 1$):

$$D(Q, d) = \frac{A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}}{\alpha + \beta \times d} \quad (8)$$

1. Для заданного значения $Q = 1 - p$ числитель будет равен постоянному числу $-E(Q)$ и СМЗ-модель принимает следующий вид:

$$D(Q, d, 1) = \frac{E(Q)}{\alpha + \beta d}, \text{ где } E(Q) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}, \quad (9)$$

т. е. превращается в модифицированную LQ-модель с заданным уровнем ВЛИ (или с заданным уровнем вероятности рецидива РМЖ, $Q = 1 - p$) и варьируемой РОД.

2. В настоящей работе вариация объема опухоли не рассматривалась, но СМЗО-модель может быть использована и в том случае, когда объемы опухолевой ткани могут варьировать.

3. Для заданного значения Q и объема облученной опухолевой ткани СМ-модель (7) превращается в MLQ-модель:

$$E = D(\alpha + \beta d),$$

где уровень ВИ для фиксированного объема опухолевой ткани задается величиной (9).

Рассмотрим 2 задачи, связанные с применением СМЗО-модели и ее MLQ-аналога для планирования РМЖ. Объем облученной опухоли считаем равным 1.

Задача 1. Пусть уровень ВИ (p) задан и равен 0,98 ($Q = 0,02$). РОД 2,2 Гр. Вычислить необходимую СОД.

Решение. Воспользуемся формулой (8) и учтем, что $V = 1$, тогда

$$E(Q) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} = 2,923 \times |\ln(0,02)|^{1/0,62} = 26,38.$$

Искомая доза будет равна:

$$D(Q, d, 1) = \frac{E(Q)}{\alpha + \beta d} = \frac{26,38}{0,138 + 0,148 \times 2,2} = 56,90 \text{ Гр.}$$

Задача 2. При том же значении $p = 0,98$ ($Q = 0,02$) определить РОД, если лучевой терапевт хочет подвести к опухоли вместо 56,9 Гр всего 50 Гр. Параметр $E(Q)$ остается неизменным и составляет 26,38. Значение искомой РОД (d) можно определить из уравнения

$$50 = 26,38 / (0,138 + 0,148d),$$

откуда находим: $d = 2,63$ Гр.

Описанный метод выделения MLQ-моделей из СМ-моделей может быть осуществлен для всех описанных в работе СМ-моделей.

Авторы будут признательны читателям за критические замечания и пожелания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19 (2 прил. 1):154. [Statistical data on malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2006. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of N.N. Blokhin RCRC, RAMS 2008;19(2 suppl 1):154. (In Russ.)].
2. Гладиллина 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):31–5. [Gladilina I.A., Monzul G.D., Nechushkin M.I., Kurnosov A.A. Role of radiotherapy in program of combination therapy of the breast cancer patients. Mammologiya = Mammology 2005;(1):31–5. (In Russ.)].
3. Гладиллина И.А., Монзуль Г.Д., Ефимкина Ю.В. Современная стратегия лучевой терапии рака молочной железы.

Медицинская радиология и радиационная безопасность 2006;(4):71–80. [Gladilina I.A., Monzul G.D., Efimkina Yu.V. Modern strategy of breast cancer radiotherapy. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Security 2006;(4):71–80. (In Russ.)].
4. Гладиллина И.А. Лучевая терапия. В кн.: Практическая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.: Практическая медицина, 2007. С. 106–15. [Gladilina I.A. Radiation therapy. In: Practical breast care. Ed. by M.I. Davydov, V.P. Letyagin. Moscow: Practicheskaya meditsina, 2007. Pp. 106–15. (In Russ.)].
5. Гладиллина И.А. Лучевая терапия при раке молочной железы. В кн.: Актуальные аспекты клинической маммологии. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.М. Портного. М.: Авторская Академия, 2014. С. 162–89. [Gladilina I.A. Radiation therapy at breast cancer. In: Actual aspects of clinical mammology. Ed. by E.V. Kamnova-Polevaya, S.M. Portnoy.

Moscow: Avtorskaya Akademiya, 2014. Pp. 162–89. (In Russ.)].
6. Brunt A.M., Sydenham M., Bliss J. et al. A 5-fraction regimen of adjuvant radiotherapy for women with early breast cancer: First analysis of the randomized UK FAST trial (ISRCTN62488883, CRUKE/04/015). Eur J Cancer 2009;45(7 Suppl 2).
7. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006.
8. Gladilina I., Kozlov O., Efimkina U., Nechushkin M. 5-years results of accelerated hypofractionated RT following breast-conserving surgery for breast cancer. Radiother Oncol 2013;106(Suppl 2):S402–3.
9. Chadha M., Woode R., Sillanpaa J. Proceedings of the 51st annual ASTRO meeting N162. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75(3 Suppl):77.
10. Bentzen B. Bioeffect models of is hypofractionation in accelerated PBRT. J Eur Soc Radiother Oncol 2012;103 Suppl. 1.

11. Beyzadeoglu M. et al. Basic radiation oncology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. P. 329–61.
12. Cosset J.M. The come-back of hypofractionation? *Cancer Radiother* 2005;9(6–7):366–73.
13. Fowler J.F. 21 years of biologically effective dose. *British J Radiol* 2010;83(991):554–68.
14. Agrawal R.K., Alhasso A., Barrett-Lee P.J. et al. First results of the randomized UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011;100(1):93–100.
15. Freedman G.M., White J.R., Artur D.W. et al. Accelerated fractionation with a concurrent boost for early stage breast cancer. *Radiat Oncol* 2013;106:15–20.
16. Harnett A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. *Breast* 2010;19(3):159–62.
17. Hopwood P., Haviland J.S., Sumo G. et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomized Standardization of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol* 2010;11(3):51–3.
18. Théberge V., Whelan T., Shaitelman S.F., Vicini F.A. Altered fractionation: rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011;21(1):55–65.
19. START Trialists' Group; Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. The UK of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionated for treatment of early breast cancer: randomized trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331–41.
20. Whelan T., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513–20.
21. Whelan T.J., Julian J., Wright J. Does loco-regional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1220–9.
22. Yarnold J., Bentzen S.M., Coles C. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for the women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):1–9.
23. Yarnold J. Hypofractionation. *J Eur Soc Radiother Oncol* 2012;103Suppl:SP0438.
24. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1986. 223 с. [Klepper L.Ya. Formation of dose fields by remote radiation sources. Moscow: Energoatomizdat, 1986. 223 p. (In Russ.)].
25. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1993. 273 с. [Klepper L.Ya. Formation of dose fields by radioactive sources. Moscow: Energoatomizdat, 1993. 273 p. (In Russ.)].
26. Клеппер Л.Я. Вероятность возникновения лучевого осложнения в органе или ткани как функция от дозы, объема облучения и схемы фракционирования дозы во времени. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 1997;42(1):47–50. [Klepper L.Ya. Probability of radiation complication in organ or tissue as function of dose, radiation volume and dose fractionation in time pattern. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Security 1997;42(1):47–50. (In Russ.)].
27. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические инварианты. Часть первая. *Медицинская техника* 2005;(3):27–32. [Klepper L.Ya. Synthesis of radiologic models and radiologic invariants. Part One. *Meditinskaya tekhnika* = Medical Devices 2005;(3):27–32. (In Russ.)].
28. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть вторая. *Медицинская техника* 2006;(3):23–7. [Klepper L.Ya. Synthesis of radiologic models and radiologic constants. Part Two. *Meditinskaya tekhnika* = Medical Devices 2006;(3):23–7. (In Russ.)].
29. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть третья. Синтез популяционно-феноменологических моделей и математической модели Клеппера. *Медицинская техника* 2006;(3):22–6. [Klepper L.Ya. Synthesis of radiologic models and radiologic constants. Part Three. Synthesis of population and phenomenological models and Klepper mathematical model. *Meditinskaya tekhnika* = Medical Devices 2006;(3):22–6. (In Russ.)].
30. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть четвертая. Синтез популяционно-феноменологических моделей и математической модели Лупан. *Медицинская техника* 2006;(5):36–40. [Klepper L.Ya. Synthesis of radiologic models and radiologic constants. Part Four. Synthesis of population and phenomenological models and Lyman mathematical model. *Meditinskaya tekhnika* = Medical Devices 2006;(5):36–40. (In Russ.)].
31. Клеппер Л.Я. Математические модели для описания вероятности локального излучения плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема опухоли и суммарной дозы. *Медицинская физика* 2009;4(44):37–46. [Klepper L.Ya. Mathematical models for description of probability of local recovery of laryngeal epidermoid cancer, depending on the tumor size and total dose. *Meditinskaya fizika* = Medical Physics 2009;4(44):37–46. (In Russ.)].
32. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Синтез модифицированной LQ модели и функции нормального распределения вероятностей для прогнозирования лучевых осложнений в органах и тканях. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2011;56(1):43–50. [Klepper L.Ya. Synthesis of modified LQ model and normal probability distribution function for radiation complications forecasting both in organs and tissues. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Security 2011;56(1):43–50. (In Russ.)].
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;13(1):23–39. [Klepper L.Ya., Klimanov V.A. Determination of mathematical models parameters for calculation of radiation complications probability in normal organs and tissues of the body. *Meditinskaya fizika* = Medical Physics 2002;13(1):23–39. (In Russ.)].
34. Клеппер Л.Я. Синтезированная модель Kehwar–Шарма для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей (анализ). *Медицинская физика* 2014;3(63):13–9. [Klepper L.Ya. Kehwar–Sharma synthesized model for planning of radiation therapy of malignancies (analysis). *Meditinskaya fizika* = Medical Physics 2014;3(63):13–9. (In Russ.)].
35. Моисеев Н.Н. Математические задачи системного анализа. М.: Наука, 1981. С. 431. [Moiseev N.N. Mathematical problems of system analysis. Moscow: Nauka, 1981. P. 431. (In Russ.)].
36. Barendsen G.W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(11):1981–97.
37. Chadwick K.H., Leenhouts H.P. A molecular theory of cell survival. *Phis Med Biol* 1973;1(18):78–87.
38. Kellerer A.M., Rossi H.H. RBE and the primary mechanism of radiation action. *Radiat Res* 1971;47(1):15–34.
39. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol* 2011;100(2):282–8.