



**Herald of CEMI. 2013-2020**  
ISSN 2658--3887  
4 URL - <http://cemi.jes.su>  
2018 All right reserved  
Issue 4 Volume . 2018

ISSN 2658-3887  
Свидетельство о регистрации СМИ  
Эл № 77-73557 от 05 октября 2018 г.

## Selection of optimal irradiation plans for "tumor+normal (healthy) body tissue" systems in the planning of radiation therapy of malignant tumors

**L. Klepper**

*CEMI RAS*

*Moscow, Nakhimovky prospect 47*

### Abstract

The article deals with the choice of the optimal plan of irradiation of systems "tumor+normal (healthy) tissue of the body" in the planning of radiation therapy of malignant tumors using synthesized mathematical models

**Keywords list (en):** Mathematical models, radiation therapy, optimal irradiation conditions

**Date of publication:** 11.03.2019

### Citation link:

Klepper L. Selection of optimal irradiation plans for "tumor+normal (healthy) body tissue" systems in the planning of radiation therapy of malignant tumors // Herald of CEMI. 2018. Issue 4 [Electronic resource]. Access for registered users. URL: <https://cemi.jes.su/s265838870000193-5-1/> (circulation date: 17.02.2020). DOI: 10.33276/S0000193-5-1

1 **Введение.** Поиск оптимальных условий облучения Системы «опухоль+нормальная ткань организма», («опухоль+ложе опухоли») является одной из основных проблем планирования лучевой терапии (ЛТ) опухолевых заболеваний, не решенной до настоящего времени. Раньше она рассматривалась как задача определения оптимального значения суммарной дозы в опухоли и в ложе опухоли (здоровой (нормальной) ткани организма) при фиксированной разовой дозе облучения и фиксированных объемах ложа опухоли и опухолевой ткани. Создание синтезированных математических моделей (СМ

моделей), которые описывают вероятности локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания и вероятности возникновения лучевых осложнений (ВЛО) в нормальных органах и тканях организма (НТО) в зависимости от условий их облучения позволили с новых позиций подойти к решению этой важной задачи.

2 **Синтезированные математические модели (СМ модели) для описания ВЛИ и ВЛО в зависимости от суммарной дозы  $D$ , разовой дозы  $d$  и объема облученной ткани  $V$ .** В работах [1-7] описаны разработанные нами СМ модели, предназначенные для оценки лучевых воздействий на опухолевые и здоровые органы и ткани организма, которые позволили успешно разрешить задачи поиска оптимальных планов ЛТ Системы «опухоль+НТО». СМ модель для опухолевой ткани имеет следующий вид:

3 1. Для расчета ВЛИ опухолевого заболевания СМ модель:

$$4 \quad D(Q_o, d) = \frac{T_1 \gamma_o |\ln(Q_o)|^{1.75} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2.75}}{\gamma_o + d}, \quad (1)$$

5 Где  $D(Q_o, d)$  – значение суммарной дозы;  $(Q_o, d)$  – значения вероятности рецидива опухолевого заболевания и разовая доза;  $(\gamma_o = \alpha / \beta, T_1, T_2)$  – параметры модели, которые определяются на основе систематизированной клинической информации.

6 2. Для расчета ВЛО в НТО СМ модель:

$$7 \quad D_{НТО}(Q_{НТО}, d_{НТО}) = \kappa D(Q_o, d) = \frac{A_1 \gamma_{НТО} |\ln(Q_{НТО})|^{1.75} + T_1^2 |\ln(Q_{НТО})|^{2.75}}{\gamma_{НТО} + \kappa d}, \quad (2)$$

8 где  $(\gamma_{НТО}, A_1, A_2)$  – параметры СМ модели;  $\kappa = D_{НТО}(Q_{НТО}, d_{НТО}) / D(Q_o, d)$  - отношение дозы в НТО к дозе в опухоли  $D(Q_o, d)$ .

9 3. Для расчета ВЛО в ложе опухоли СМ модель

$$10 \quad D(Q_L, d) = \frac{A_1 \gamma_L |\ln(Q_L)|^{1.4} + A_2^2 |\ln(Q_L)|^{2.4}}{\gamma_L + d}, \quad (3)$$

11 где  $(\gamma_L, A_1, A_2)$  – параметры СМ модели.

12 **Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных условий облучения Системы «опухоль+НТО».** Цель ЛТ заключается в том, чтобы добиться излечения опухолевого заболевания при минимальном лучевом повреждении НТО, которые подвергаются лучевому воздействию. Ясно, что основной тканью, которая подвергается наиболее интенсивному лучевому воздействию - это ложе опухоли. Рассмотрим вначале следующую задачу:

13 **Выбор оптимальных условий облучения Системы «опухоль+ложе опухоли.** Пусть для описания ВЛИ опухолевого заболевания и ВЛО в ложе опухоли используются СМ модели (1) и (3):

14 для описания ВЛИ опухоли:

$$15 \quad D(Q_o, d) = \frac{T_1 \gamma_o |\ln(Q_o)|^{1.75} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2.75}}{\gamma_o + d}, \quad (4)$$

16 для ВЛО в ложе опухоли:

$$17 \quad D(Q_L, d) = \frac{A_1 \gamma_L |\ln(Q_L)|^{1.4} + A_2^2 |\ln(Q_L)|^{2.4}}{\gamma_L + d}, \quad (5)$$

18 Будем считать относительные значения объемов опухоли и ложе опухоли равными 1.

Значения суммарной и разовой дозы,  $D$  и  $d$ , в опухоли и в ложе опухоли, образующих Систему, также считаем равными.

19 **Математическая интерпретация задачи поиска оптимальных условий облучения Системы «опухоль + ложе опухоли».** Пусть лучевой терапевт задает значение  $ВЛИ=P_0$  опухоли, которую считает необходимой для успешного излечения опухолевого заболевания. Задача заключается в том, чтобы найти оптимальный план ЛТ Системы (оптимальные значения суммарной и разовой дозы  $(D,d)$ ), использование которых приведет к требуемому значению  $ВЛИ=P_0$  опухолевого заболевания и к минимальному значению  $ВЛО=P_1$  в ложе опухоли. Математически задача может быть записана следующим образом:

20 
$$P_1(D,d) \rightarrow \min_{D,d} \quad (6)$$

21 при ограничениях

22 
$$P_0(D,d) = P_0, \quad (7)$$

23 
$$d \in [d_{\min}, d_{\max}], \quad (8)$$

24 
$$D > 0, \quad (9)$$

25 где  $P_0 = 1 - Q_0$  – заданное значение ВЛИ опухолевого заболевания;  $Q_0 = 1 - P_0$  – вероятность рецидива опухолевого заболевания;  $ВЛО = 1 - ВЛО$  – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ткани;  $d \in [d_{\min}, d_{\max}]$  – заданный интервал допустимых значений разовых доз. Для анализа и решения задачи (6)-(9) воспользуемся СМ моделями (1) и (3). Будем предполагать, что они адекватно описывают реакции рассматриваемых объектов Системы на облучение.

26 Докажем утверждение, характеризующие свойства рассматриваемой задачи и облегчающее ее решение. Для заданного значения  $ВЛИ=P_0$  необходимо найти оптимальный план  $(D,d)$  ЛТ Системы «опухоль+ложе опухоли», который приведет к  $ВЛИ=P_0$  опухолевого заболевания и сведет к минимуму  $ВЛО=P_1$  в ложе опухоли.

27 **Утверждение.** Оптимальные значения  $(D,d,P_1)$  зависят от радиобиологических показателей  $\gamma$  для опухоли и ложе опухоли,  $(\gamma_0, \gamma_1)$ . Покажем, что:

28 1. если  $\gamma_0 < \gamma_1$ , то разовая доза должна быть равна  $d_{\max}$ ;

29 2. если  $\gamma_0 > \gamma_1$ , то разовая доза должна быть равной  $d_{\min}$ ;

30 3. если  $\gamma_0 = \gamma_1 = \gamma$ , то существует множество планов облучения, значений суммарной и разовой дозы  $(D,d)$ , функциональная связь между которыми определяется значениями  $\gamma$  и  $P_0$ , если задано  $P_0$ , (или  $\gamma$  и  $P_1$ , если задано  $P_1$ ).

31 **Доказательство.** Разделим доказательство утверждения на две части. **I.**  $\gamma_0 \neq \gamma_1$ . Поскольку вероятность рецидива опухолевого заболевания,  $Q_0 = 1 - P_0$ , мы считаем заданной, уравнение (4), связывающее суммарную и разовую дозу в опухоли и, следовательно, в ложе опухоли будет:

32 
$$D = \frac{B}{\gamma_0 + d}, \quad (10)$$

33 где

34 
$$B = \gamma_0 T_1 |\ln(Q_0)|^{1/T_1} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2/T_1} \quad (11)$$

35 постоянная величина.

36 Поскольку суммарная и разовая доза в опухоли и в ложе опухоли равны, получаем следующее уравнение, связывающее  $Q_L$  с разовой дозой  $d$ , в виде:

$$37 \frac{\gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1-A_1} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2-A_1}}{\gamma_L + d} = \frac{B}{\gamma_0 + d}, \quad (12)$$

$$38 \text{ или } \gamma_L A_1 |\ln(Q_L)|^{1-A_1} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2-A_1} - B \frac{\gamma_L + d}{\gamma_0 + d} = 0, \quad (13)$$

39 где  $Q_L$  – вероятность отсутствия лучевого осложнения в ложе опухоли. Покажем, что для решения задачи (6)-(9) достаточно найти производную  $Q_L$  по  $d$ .  $(Q_L)_d$ , вычисленная на основе (13), имеет следующий вид:

$$40 (Q_L)_d = - \frac{B \frac{\gamma_0 - \gamma_L}{(\gamma_0 + d)^2}}{\frac{A_1}{A_1 Q_L} \left[ \gamma_L |\ln(Q_L)|^{1-A_1} + 2 A_1 |\ln(Q_L)|^{2-A_1} \right]}. \quad (14)$$

41 Анализ (14) показывает, что знак производной  $(Q_L)_d$  зависит только от знака разности

$$42 h = \gamma_0 - \gamma_L. \quad (15)$$

43 Если  $h < 0$ , тогда во всем интервале изменения значения разовой дозы  $d$ ,  $d_{\min} \leq d \leq d_{\max}$ ,  $Q_L > 0$  и, следовательно,  $Q_L$  является возрастающей функцией от  $d$ , а  $P_L = 1 - Q_L$  – убывающей функцией от  $d$ .

44 **Следовательно, при облучении Системы «опухоль+ложе опухоли» оптимальной будет максимальная допустимая разовая доза, т.е.  $d = d_{\max}$ .** Она приведет к минимальному значению ВЛО в ложе опухоли при заданном значении ВЛИ= $P_0$  опухолевого заболевания. **При  $h > 0$ , минимальное значение  $P_L = 1 - Q_L$  будет достигнуто при разовой дозе  $d = d_{\min}$ .**

45 **Таким образом, если  $\gamma_0 \neq \gamma_L$ , то экстремальное значение разовой дозы зависит от знака  $h$  и приводит к минимальному значению  $P_L$  в ложе опухоли.**

46 **2.  $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ ,  $h = 0$ .** Пусть необходимо, чтобы вероятность локального излечения опухолевого заболевания была бы равна ВЛИ= $P_0$ . При этом, величина ВЛО= $P_L$  в ложе опухоли будет функцией от  $P_0$ ,  $P_L(P_0)$ . Если  $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$ , для (14) и (15) должно выполняться равенство:

$$47 F = D(\gamma + d) = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1-T_1} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2-T_1} = A_1 \gamma |\ln(Q_L)|^{1-A_1} + A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2-A_1}, \quad (16)$$

48 где параметры СМ моделей  $(T_1, T_2)$  и  $(A_1, A_2)$  считаются известными. Поскольку  $Q_0 = 1 - P_0$ , мы можем рассчитать величину

$$49 F_0 = T_1 \gamma |\ln(Q_0)|^{1-T_1} + T_1^2 |\ln(Q_0)|^{2-T_1}. \quad (17)$$

50 Она задает уровень ВЛИ опухолевого заболевания. Величину ВЛО в ложе опухоли  $P_L(P_0)$  можно найти в результате решения уравнения от  $\gamma$

$$51 A_1^2 |\ln(Q_L)|^{2-A_1} + A_1 \gamma |\ln(Q_L)|^{1-A_1} - F_0 = 0. \quad (18)$$

$$52 P_L(F_0) = 1 - Q_L(F_0) = 1 - \exp \left\{ - \left[ \frac{-\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 4F_0}}{2A_1} \right]^{A_1} \right\}. \quad (19)$$

53 Из (16) следует, что уравнение

54  $F_0 = D(\gamma + d)$  (20)

55 описывает множество эквивалентных по  $P_0$  (или по  $P_L(P_0)$ ) планов ЛТ.  $(D, d)$ , которые удовлетворяют уравнению (20) и включают в себя, как стандартный план ЛТ с разовой дозой 2 Гр,

56  $D = F_0 / (\gamma + 2)$ , (21)

57 так и гипофракционированный (ГФ) и гиперфракционированные (Гиперф) планы ЛТ со значениями разовой дозы  $d$  больше или меньше 2 Гр (стандартная разовая доза). Все планы ЛТ, которые удовлетворяют уравнению (20) приводят к постоянным значениям критериальных оценок  $P_0$  и  $P_L(P_0)$  для опухоли и ложа опухоли. Нетрудно видеть, что (20) представляет собой модифицированную LQ модель (MLQ модель, см. [9,10]).

58 Если задано  $P_L$ , то, используя уже описанную выше 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  $P_0(P_L)$ , стандартных, ГФ и Гиперф планов ЛТ, будет:

59  $F_L = D(\gamma + d)$ . (22)

60 MLQ модель (22) описывает множество планов ЛТ,  $(D, d)$ , которые при  $d=2$  Гр соответствуют традиционному (стандартному) плану ЛТ, при  $d>2$ . Гр – ГФ планам ЛТ, при  $d$

61 Интересно, что настройка MLQ модели может осуществляться на заданное значение ВЛИ опухоли (20) или на ВЛО в ложе опухоли (22). Это чрезвычайно удобно, т.к. позволяет настраивать MLQ модель на ту информацию, которая выглядит наиболее надежной или является необходимой для планирования ЛТ. Например, если заведомо известно, что  $\gamma_0 = \gamma_L = \gamma$  и значение  $P_L$  не должна превышать толерантной величины  $P_L^{tol}$ , тогда настройку MLQ модели лучше осуществить на основе ВЛО в ложе опухоли. Для того, чтобы найти компромиссные значения  $P_0$  и  $P_L$  достаточно построить график зависимости  $P_L(P_0)$  от  $P_0$  и выбрать удовлетворяющие лучевого терапевта значения ВЛИ= $P_0$  и ВЛО= $P_L$ . Заметим, что модель (20) и (22), как это следует из их построения, могут описывать эквивалентные планы облучения: стандартный, ГФ и Гиперф планы ЛТ, которые определяются значениями разовой дозы  $d$ !

62 Возможность выбирать в практической радиологии Гиперф или ГФ планы ЛТ, эквивалентные стандартному плану ЛТ, требует дальнейшего изучения этого вопроса.  
**Утверждение доказано.**

63 *Таким образом, полученные результаты впервые позволили по-новому подойти к построению оптимального плана ЛТ Системы «опухоль + ложе опухоли», а также ответить на очень важный вопрос, который давно волнует лучевых терапевтов: будут ли результаты применения стандартного (конвенционального) плана ЛТ и Гипер или Гипо фракционированных планов облучения эквивалентными, если  $\gamma_0$  принимает близкие значения к  $\gamma_L$ ? Как рассчитывать эквивалентные планы ЛТ для заданного значения ВЛИ опухоли, или ВЛО в ложе опухоли?*

64 Полагаю, что нам удалось ответить на эти вопросы. Результаты многочисленных клинических исследований комплексного лечения рака молочной железы (хирургия + ЛТ) и поиск оптимальных планов лучевой терапии Системы «рак молочной железы + подкожная клетчатка» подтверждают наш вывод (см. [9,10]).

65 **Выбор оптимальных условий облучения Системы «опухоль + НТО».** Рассмотрим результат применения доказанного утверждения для произвольной Системы

«опухоль+НТО». Пусть НТО не является ложем опухоли, а представляет собой орган или здоровую ткань организма, которая попадает в зону интенсивного лучевого воздействия, чреватого возникновением лучевых осложнений.

66 Пусть план ЛТ характеризуется тем, что для Системы «опухоль+НТО» наблюдается следующая зависимость: для  $СОД=D=nd$ , где  $n$  – число сеансов облучения, и разовая доза  $d$ , доза в НТО будет равна  $D_{НТО}=kD$ ,  $d_{НТО}=kd$ ,  $k>0$ . Для оптимизации плана ЛТ Системы «опухоль+НТО» мы должны рассмотреть следующую систему уравнений:

67 для ВЛИ опухоли:

$$68 \quad D(Q_o, d) = \frac{T_1 \gamma_o |\ln(Q_o)|^{1.4} + T_1^2 |\ln(Q_o)|^{2.4}}{\gamma_o + d} ; \quad (23)$$

69 для НТО:

$$70 \quad D_{НТО}(Q_{НТО}, d_{НТО}) = kD(Q_o, d) = \frac{A \gamma_{НТО} |\ln(Q_{НТО})|^{1.4} + T_1^2 |\ln(Q_{НТО})|^{2.4}}{\gamma_{НТО} + kd} . \quad (24)$$

71 Производная  $(Q_{НТО})_d$  будет описываться следующим выражением:

$$72 \quad (Q_{НТО})_d = - \frac{kB \frac{k\gamma_o - \gamma_{НТО}}{(\gamma_o + d)^2}}{\frac{A}{A_2 Q_{НТО}} |\ln(Q_{НТО})|^{1.4-1} + 2.4 |\ln(Q_{НТО})|^{2.4-1}} , \quad (25)$$

73 Анализ (25) показывает, что знак производной  $(Q_{НТО})_d$  зависит только от знака разности

$$74 \quad h = k\gamma_o - \gamma_{НТО} \quad (26)$$

75 во всем допустимом интервале изменения значения разовой дозы  $d$ . Повторяя приведенные в утверждении рассуждения, получаем правило для выбора оптимального значения разовой дозы  $d$  при облучении Системы «опухоль+НТО». Поскольку при ЛТ дозы в здоровых органах и тканях, исключая ложе опухоли, меньше величины дозы в опухоли, будем иметь  $k \leq 1$ . Если  $k \ll 1$ , тогда  $h = k\gamma_o - \gamma_{НТО} < 0$ , и для ЛТ можно использовать большие значения разовой дозы. При  $h > 0$ , следует использовать малые значения разовых доз. При  $h = 0$ , выбор суммарной и разовой дозы должен осуществляться лучевым терапевтом исходя из предельного (заданного) значения ВЛО<sup>=P<sub>НТО</sub></sup> и радиобиологического показателя  $\gamma$  (см. пункт 2 доказательства утверждения), или из значения ВЛИ<sup>=P<sub>o</sub></sup> и  $\gamma$ .

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

77 **Замечание.**

78 Необходимо учесть следующее обстоятельство. При ЛТ опухолевых заболеваний в соответствие с сложившейся практикой лучевые терапевты стремятся формировать в объеме опухоли однородное дозовое поле. В ложе опухоли при этом также в основном образуются однородные дозовые поля. Но в других здоровых органах и тканях, которые попадают в зону интенсивного лучевого воздействия, дозовые поля могут быть неоднородными. В этом случае необходимо осуществить свертку (редукцию) неоднородного дозового распределения в органе или ткани в эквивалентное по ВЛО однородное распределение дозы, которое мы предложили назвать Адекватно Дозой (АД). Таким образом, необходимо для каждого органа или ткани, вместо суммарной дозы  $D_{НТО}$ , использовать  $АД_{НТО}$  [8-10].

## References:

1. Klepper L.Ya. Metody matematicheskogo modelirovaniya i optimizatsii luchevoj terapii raka molochnoj zhelezy. M.: TsEhMI RAN, 2015
2. Klepper L.Ya. Formirovanie dozovykh distatsionnymi istochnikami izlucheniya. M.: Ehnergoatomizdat, 1986
3. Klepper L.Ya. Formirovanie dozovykh polej radioaktivnymi istochnikami izlucheniya. M.: Ehnergoatomizdat, 1993
4. Klepper L.Ya. Veroyatnost' vzniknoveniya lucheвого oslozhneniya v organe ili tkani kak funktsiya ot dozy, ob'ema oblucheniya i skhemy fraktsionirovaniya dozy, ob'ema oblucheniya i skhemy fraktsionirovaniya dozy vo vremeni. //Med. radiol. i radiats. Bezopasnost', 1997, №1(42), S.47-50
5. Klepper L.Ya. Sintezirovannye matematicheskie modeli dlya opisaniya veroyatnostej vzniknoveniya luchevykh oslozhnenj v organakh i tkanyakh. //Meditsinskaya fizika, 2014, №2(62), S. 13-19
6. Klepper L.Ya. Sintez modifitsirovannoj LQ modeli i funktsiya normal'nogo raspredeleniya veroyatnostej dlya prognozirovaniya luchevykh oslozhnenj v organakh i tkanyakh. //Med. radiol. i radiats. Bezopasnost', 2011, №1(56), S.43-50
7. Klepper L.Ya. Identifikatsiya parametrov sintezirovannoj MLQ modeli dlya planirovaniya luchevoj terapii zlokachestvennykh opukholej. //Med. radiol. i radiats. Bezopasnost', 2014, №3(63), S.59-68
8. Osnovy klinicheskoy radiobiologii. Pod red. M.S. Dzhojnera i O. Dzh. Van der Kogel'. M.: Binom. Laboratoriya znaniy, 2013
9. Klepper L.Ya. Metody matematicheskogo modelirovaniya i optimizatsii luchevoj terapii raka molochnoj zhelezy. M.: TsEhMI RAN, 2015
10. Klepper L.Ya. Metody matematicheskogo modelirovaniya i optimal'nogo planirovaniya luchevoj terapii zlokachestvennykh opukholej. M.: TsEhMI RAN, 2017

# **Выбор оптимального планов облучения систем «опухоль+нормальная (здоровая) ткань организма» при планировании лучевой терапии злокачественных опухолей**

**Клеппер Л. Я.**

*Центральный экономико-математический институт РАН  
Москва, Нахимовский проспект, 47*

## **Аннотация**

В статье говорится о выборе оптимального плана облучения систем «опухоль+нормальная (здоровая) ткань организма» при планировании лучевой терапии злокачественных опухолей с использованием синтезированных математических моделей

**Ключевые слова:** Математические модели, лучевая терапия, оптимальные условия облучения

**Дата публикации:** 11.03.2019

## **Ссылка для цитирования:**

Клеппер Л. Я. Выбор оптимального планов облучения систем «опухоль+нормальная (здоровая) ткань организма» при планировании лучевой терапии злокачественных опухолей // Вестник ЦЭМИ РАН. 2018. Выпуск 4 [Электронный ресурс]. Доступ для зарегистрированных пользователей. URL: <https://cemi.jes.su/s265838870000193-5-1/> (дата обращения: 17.02.2020). DOI: 10.33276/S0000193-5-1