

В.А. Лисин**ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНАЯ МОДЕЛЬ В ПЛАНИРОВАНИИ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ
НА ЦИКЛОТРОНЕ У-120**Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН,
Томск, Россия. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

В.А. Лисин – д.т.н., профессор

Реферат

Цель: Рассмотреть возможность применения линейно-квадратичной модели (ЛКМ) для планирования режимов облучения в дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами на циклотроне У-120 по критерию ранних лучевых реакций.

Материал и методы: Для решения поставленной задачи применена ЛКМ, описывающая реакцию тканей на фракционированное облучение. Для оценки степени корректности полученных результатов проведено их сравнение с аналогичными результатами, найденными на основе модели время–доза–фракция (ВДФ), успешно применяемой для планирования нейтронной терапии.

Результаты: Найденны параметры ЛКМ α_n и β_n для кожи в случае облучения ее нейтронами. С применением найденных параметров получена зависимость однократной дозы нейтронов от числа сеансов терапии для базовой длительности курса. Зависимость хорошо совпадает с аналогичной зависимостью, найденной по модели ВДФ, что указывает на корректность способа ее расчета. При использовании ЛКМ для планирования нейтронной терапии рассмотрен вопрос, связанный с учетом временных интервалов между сеансами. С этой целью для реальных курсов проведено сравнение суммарного эффекта, определяемого по ЛКМ, и фактора ВДФ. Различие между сравниваемыми величинами не превышает 6 %, что позволяет исключить необходимость учета временного интервала при планировании режима нейтронной терапии по ЛКМ.

Рассмотрены два способа контроля степени поражения нормальной ткани на основе применения ЛКМ, для которых получены соответствующие математические выражения. Первый способ основан на оценке части использованной толерантности облучаемой ткани, а второй осуществляется путем перевода применяемого режима фракционирования дозы в нейтронной терапии в изоэффективный стандартный режим фотонной терапии.

Выводы: Показано, что ЛКМ может быть применена для планирования режимов облучения в нейтронной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями на циклотроне У-120 по критерию ранних лучевых реакций. Достигнутый результат расширяет возможности радиобиологического планирования нейтронной терапии и может служить основой для разработки способа применения ЛКМ при прогнозировании поздних лучевых осложнений.

Ключевые слова: нейтронная терапия, планирование, линейно-квадратичная модель, ранние лучевые реакции

Поступила: 31.05.2018. Принята к публикации: 05.09.2018

Введение

Важной задачей в лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований остается разработка таких режимов фракционирования дозы, при которых высокая эффективность поражения злокачественных опухолей сочетается с допустимой частотой и выраженностью лучевых реакций нормальной ткани. В последние годы риск лучевых осложнений при ЛТ снижен благодаря двум обстоятельствам. Во-первых, прогресс диагностических методов позволил выявлять опухоли на ранних стадиях, что привело к значительному уменьшению объемов тканей, подвергаемых облучению. Во-вторых, совершенствование методик ЛТ обеспечивает более щадящие режимы облучения благодаря формированию дозовых распределений, адекватных форме облучаемой опухоли, например, за счет применения многопестковых коллиматоров. Очевидно, что облучение меньших объемов ткани при прочих равных условиях снижает риск возникновения как ранних, так и поздних лучевых реакций (РЛР, ПЛР).

Однако прогресс в диагностике злокачественных новообразований и совершенствование методик облучения все-таки не исключают радиобиологического планирования (РП), при котором осуществляют выбор однократных и суммарных очаговых доз, обеспечивающих приемлемый уровень лучевых реакций. Особое значение РП имеет в нейтронной терапии (НТ), клинический опыт проведения которой значительно меньше

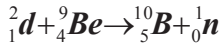
соответствующего опыта, накопленного в фотонной терапии (ФТ) [1]. В фотонной и в нейтронной терапии до недавнего времени для РП применяли концепцию Ellis и ее модификации [2, 3]. Вместе с тем, в ФТ все шире применяют линейно-квадратичную модель (ЛКМ) [3–6]. Для РП нейтронной терапии ЛКМ ранее не применяли.

Цель работы – рассмотреть возможность применения ЛКМ для планирования режимов облучения в дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами.

Линейно-квадратичная модель

НТ является эффективным методом лечения пациентов с опухолями, резистентными к редко ионизирующему излучению [7–10]. Одна из ее особенностей состоит в том, что относительная биологическая эффективность (ОБЭ) нейтронов зависит от их энергии и лежит в пределах от 2 до 6 [1]. Поэтому необходимы различные подходы к РП для различных источников нейтронов. НТ проводят на ядерном реакторе [11], нейтронном генераторе [12] и на циклотроне [7–10]. В данной работе рассмотрена возможность применения ЛКМ для РП нейтронной терапии на циклотроне У-120.

Терапевтический пучок нейтронов на ускорителе получен в реакции дейтронов на бериллии:



и характеризуется сплошным энергетическим спектром со средней энергией ~ 6,3 МэВ.

Особенность ЛКМ состоит в том, что в фотонной терапии на ее основе возможно прогнозировать не только ранние, но и поздние лучевые реакции [3, 5, 6]. В данном случае, применительно к НТ, на первом этапе исследований рассмотрена возможность применения ЛКМ для контроля РЛР по следующим причинам. Во-первых, много лет для планирования НТ применяют модель ВДФ [2], которая обеспечивает удовлетворительный прогноз РЛР [7–10]. Поэтому сравнение результатов, полученных с помощью двух моделей, позволит судить о степени риска применения ЛКМ для планирования нейтронной терапии. Во-вторых, при лечении больных врач-радиотерапевт непосредственно наблюдает РЛР и, в значительной степени, ориентируется на них при коррекции суммарной очаговой дозы (СОД). При РП ФТ зачастую необходимо учитывать гетерогенность облучаемых тканей [13]. Однако распределение дозы нейтронов в облучаемых тканях таково, что с наибольшей частотой РЛР проявляются на коже [7–10], поэтому на первом этапе исследований изучена возможность применения ЛКМ для контроля РЛР кожи.

Согласно ЛКМ, выживаемость клеток при однократном облучении в общем случае может быть описана выражением:

$$S = S_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)], \tag{1}$$

где S_0 и S – абсолютное число клеток до и после облучения дозой d соответственно; α и β – параметры модели, причем параметр α определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в Гр^{-1} , а параметр β определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность Гр^{-2} .

Применение ЛКМ для радиобиологического планирования основано на следующих основных принципах [3, 5, 6]:

- 1) биологический эффект при облучении тканей обусловлен только числом выживших клеток;
- 2) восстановление пораженных радиационным воздействием внутриклеточных структур осуществляется полностью за время между сеансами облучения;
- 3) пролиферацию выживших клеток в течение курса ЛТ не учитывают.

При указанных условиях, эффект от фракционированного облучения определяют как долю выживших клеток:

$$E = s = \frac{S}{S_0} = \exp[-N(\alpha d + \beta d^2)], \tag{2}$$

где N – число сеансов терапии.

Чтобы решить задачу планирования НТ на основе ЛКМ, необходимо знать параметры α_n и β_n , характеризующие реакцию кожи на облучение нейтронами. Один из способов определения параметров α_n и β_n предложен нами в работе [14]. Здесь для их оценки при-

менен иной подход. Задача всех известных способов РП ЛТ состоит в выборе режимов фракционирования дозы, обеспечивающих допустимую степень поражения облучаемой ткани. Известно, что за образцовый, приводящий к допустимой частоте и выраженности РЛР кожи, в ФТ принят стандартный режим, при котором облучение проводят при разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр пять раз в неделю до суммарной дозы 60 Гр [3, 4]. В работе [14] для этого режима определены радиобиологические параметры ЛКМ для кожи и редко ионизирующего излучения: $\alpha_\gamma = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_\gamma = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$. С учетом характеристик стандартного режима фракционирования и данных о радиобиологических параметрах ЛКМ для кожи по (2) можно установить, что предельно допустимой степени и частоте ранних лучевых реакций соответствует эффект, выраженный долей выживших клеток $E = 1,5 \times 10^{-8}$. Очевидно, что, согласно приведенному выше п. 1, все режимы фракционирования дозы при использовании различных видов излучения обеспечат допустимую степень РЛР при условии $E \leq 1,5 \times 10^{-8}$. Следовательно, указанное условие является справедливым и для нейтронной терапии. Поэтому выражение (2) для курсов НТ, приводящих к полному использованию толерантности облучаемой ткани, можно записать в виде:

$$E_n = \exp[-N_n(\alpha_n d_n + \beta_n d_n^2)] = 1,5 \times 10^{-8}, \tag{3}$$

где d_n и N_n – РОД и число сеансов нейтронной терапии.

Логарифмируя уравнение (3), перейдем к новому уровню эффектов:

$$\begin{aligned} E_1 = |\ln E_n| &= N_n(\alpha_n d_n + \beta_n d_n^2) = \\ &= N_n d_n \beta_n (\alpha_n / \beta_n + d_n) = 18. \end{aligned} \tag{4}$$

При средней энергии нейтронов 6,3 МэВ базовым курсом, полностью исчерпывающим толерантность нормальной ткани, считают режим с $T_n = 28$ сут; $N_n = 12$; $d_n = 1,3 \text{ Гр}$ [15]. Из радиобиологических исследований известно [16], что для конкретного типа ткани параметр β для плотно ионизирующего излучения, по сравнению с таковым для редко ионизирующего излучения, остается практически неизменным, изменяется лишь параметр α . Полагая, что $\beta_n = \beta_\gamma = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$, при указанных параметрах курса НТ, по (4) можно определить, что для исследуемого нейтронного пучка и кожи $\alpha_n = 1,12 \text{ Гр}^{-1}$. Найденным параметрам соответствует отношение

$$\frac{\alpha_n}{\beta_n} = 48 \text{ Гр},$$

которое практически совпадает с аналогичным значением, найденным по данным работы [14]: различие этих величин составляет менее 0,04 %.

На основании данных о параметрах α_n , β_n и уравнения (4), для всех курсов НТ, приводящих к полному использованию толерантности нормальной ткани, можно получить выражение:

$$N_n d_n (44,8 + d_n) = 720. \tag{5}$$

Выразив из (5) d_n , найдем взаимосвязь между d_n и N_n для изоэффективных режимов:

$$d_{n,ЛКМ} = 22,4 \left[\left(1 + \frac{1,44}{N_n} \right)^{0,5} - 1 \right]. \quad (6)$$

Сравнение с моделью ВДФ

Поскольку рассматривается возможность применения ЛКМ для прогнозирования РЛР, представляет интерес сравнение зависимости (6) с аналогичной зависимостью, полученной на основе модели ВДФ. Формула для фактора ВДФ в НТ для равномерного режима фракционирования впервые получена нами в [2]:

$$ВДФ_n = 6,9 \times N_n \times d_n^{1,18} \times X_n^{-0,13}, \quad (7)$$

X_n – временной интервал между сеансами терапии, сут;
 $X_n = \frac{T_n}{N_n - 1}$, где T_n – длительность курса терапии, сут.

С учетом того, что предельно допустимое значение ВДФ = 100, на основании (7), для базовой длительности курса НТ [15] можно получить формулу:

$$d_{n,ВДФ} = \frac{14}{N_n^{0,85} (N_n - 1)^{0,11}}. \quad (8)$$

Уравнение (8) устанавливает связь между параметрами d_n и N_n для изоэффективных режимов НТ, рассчитанных на основе модели ВДФ и приводящих к предельно допустимой степени РЛР. Результаты расчета по (6) и (8) приведены на рис. 1. Как видно, наблюдается хорошее согласие между значениями доз, рассчитанных по модели ВДФ и ЛКМ, что указывает на корректность предложенного подхода к оценке параметров α_n и β_n и справедливость формулы (6), полученной на основе ЛКМ.

Для дополнительного подтверждения корректности избранного подхода на его основе получены зависимости, аналогичные представленным на рис. 1, для ФТ. Из выражения (4) при указанных выше значениях α_γ и β_γ , взаимосвязь между d_γ и N_γ для изоэффективных режимов фракционирования ФТ можно выразить в виде:

$$d_{\gamma,ЛКМ} = 5 \left[\left(1 + 28,8 / N_\gamma \right)^{0,5} - 1 \right]. \quad (9)$$

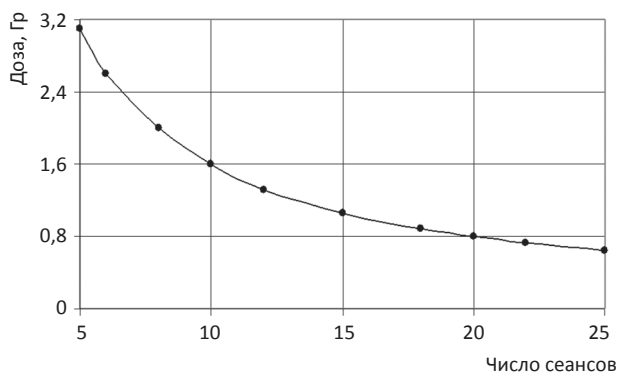


Рис. 1. Зависимости однократной дозы от числа сеансов для курса нейтронной терапии базовой длительности, рассчитанные по ЛКМ (линия) и ВДФ (точки)

Фактор ВДФ в ФТ при измерении поглощенной дозы в радах вычисляли по формуле [17]:

$$ВДФ_\gamma = 10^{-3} \times N_\gamma \times d_\gamma^{1,538} \times X_\gamma^{-0,17}.$$

Поскольку в настоящее время единицей поглощенной дозы является грей (Гр), выражение для фактора ВДФ в ФТ приведено к виду:

$$ВДФ_\gamma = 1,2 \times N_\gamma \times d_\gamma^{1,538} \times X_\gamma^{-0,17}, \quad (10)$$

где d_γ – однократная доза, Гр.

Выражение для допустимых однократных доз, найденных по (10), для курса стандартной длительности будет иметь вид:

$$d_{\gamma,ВДФ} = \frac{26,6}{N_\gamma^{0,65} (N_\gamma - 1)^{0,11}}. \quad (11)$$

Результаты расчета по (9) и (11) приведены на рис. 2: линия – расчет по (9), точки – расчет по (11). Видно, что графики хорошо совпадают между собой, что свидетельствует о преимуществах ЛКМ по отношению к концепции Ellis по критерию РЛР. Из сравнения графиков рис. 1 и рис. 2 следует, что в фотонной и нейтронной терапии существуют типичные закономерности в соотношениях между разовыми очаговыми дозами и числом сеансов терапии. Результат получен с помощью не зависящих друг от друга моделей, что позволяет высказать дополнительное суждение о достоверности найденных параметров ЛКМ в нейтронной терапии.

Контроль степени поражения нормальной ткани

Важнейшей задачей в процессе радиобиологического планировании НТ является контроль степени поражения облучаемой ткани. Для ФТ на основе использования ЛКМ известны два способа ее решения. В методическом руководстве [3] вычисляют некоторую величину, соответствующую части использованной толерантности облучаемой ткани, которую называют суммарным эффектом (СЭ). В работах [5, 6] в случае ФТ соответствующий контроль рекомендуют осуществлять путем перевода реально применяемого режима

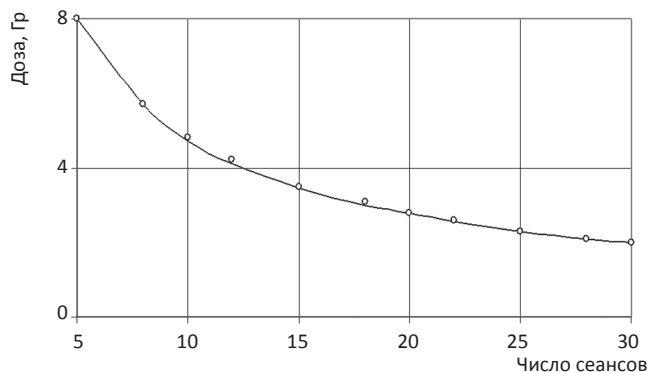


Рис. 2. Зависимость однократной дозы от числа сеансов для курса фотонной терапии базовой длительности, рассчитанные по ЛКМ (линия) и ВДФ (точки)

фракционирования в изоэффективный стандартный режим. Рассмотрим оба известных способа применительно к нейтронной терапии.

Расчет условного суммарного эффекта

Запишем выражение (4) в виде:

$$E_1 = N_n d_n \beta_n (\alpha_n / \beta_n + d_n). \tag{12}$$

Переходя к следующему уровню эффектов, разделим все части уравнения (12) на β_n и, обозначив $SЭ_n = \frac{E_1}{\beta_n}$, получим:

$$SЭ_n = N_n d_n (\frac{\alpha_n}{\beta_n} + d_n). \tag{13}$$

Выражение (13) для некоторого условного суммарного эффекта в НТ аналогично соответствующему выражению в работе [3], полученному для фотонной терапии. Предельно допустимое значение $SЭ_n$, согласно принципам ЛКМ, должно быть таким же, как и в случае ФТ [4], т.е. ~ 720 . Указанную величину просто получить, подставив в (13) значения параметров базового курса НТ и α_n/β_n [12]. Для удобства сопоставления результатов расчета по ЛКМ с результатами, получаемыми по широко применявшейся ранее модели ВДФ при текущем контроле степени поражения ткани, была проведена нормировка выражения (13), что позволяет для предельных случаев записать его в виде:

$$0,14 N_{n,пред} d_n (44,8 + d_n) = 100. \tag{14}$$

В результате условный суммарный эффект, достигаемый в НТ за N_n фракций при однократной дозе d_n , по ЛКМ будет определяться формулой:

$$SЭ_n = 0,14 N_n d_n (44,8 + d_n). \tag{15}$$

Предельное значение $SЭ_n$ в (15), до которого можно проводить процедуру облучения, равно 100 ед. В известном смысле, величина $SЭ_n$ является аналогом фактора ВДФ, определяемого по выражению (7). По формулам (7) и (15) для сравнения рассчитаны зависимости $SЭ_n$ и $ВДФ_n$ от числа сеансов базового курса НТ [15], иллюстрирующие характер нарастания степени поражения облучаемой ткани в процессе облучения. Результаты представлены на рис. 3. Наблюдаемое совпадение зависимостей указывает на возможность

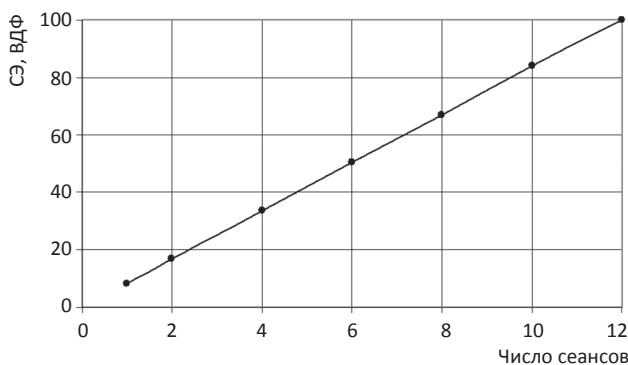


Рис. 3. Зависимости $SЭ_n$ (линия) и $ВДФ_n$ (точки) от числа сеансов для базового курса нейтронной терапии

применения ЛКМ для планирования курсов НТ по критерию прогнозирования РЛР.

Особенности эксплуатации циклотрона позволяют проводить НТ два раза в неделю, т.е. средний временной интервал между сеансами составляет $X \approx 3,5$ сут, в то время как для стандартного режима фракционирования [15] эта величина равна $\sim 2,5$ сут. Как видно из выражения (15), при расчете частично использованной толерантности облучаемой ткани по ЛКМ, в отличие от расчета по модели ВДФ, не учитывают временной интервал между сеансами терапии. Поэтому представляет интерес сравнение значений ВДФ и $SЭ_n$ для курсов НТ с реальным временным интервалом между сеансами терапии.

В работах [5, 6] обсуждается вопрос о необходимости учета длительности курсов и временного интервала между сеансами при планировании фотонной терапии на основе ЛКМ, поскольку фактор времени является важным для процессов репарации и репопуляции клеток облучаемой ткани. Согласно одному из приведенных выше принципов построения ЛКМ (п. 2), делается допущение, что внутриклеточная репарация завершается полностью за время между сеансами облучения, а в [5] выражено мнение, что в большинстве нормальных тканей процесс может закончиться за шесть часов. Поэтому в [5] соответствующие поправки введены только при расчете дозовых характеристик для мультифракционирования, когда временные интервалы между сеансами меньше шести часов. Поскольку в рассматриваемом случае НТ временной интервал между сеансами $X \approx 3,5$ сут, во введении поправок, связанных с внутриклеточной репарацией, нет необходимости.

Во время ЛТ происходит репопуляция тканей, особенно тех, которые быстро реагируют на облучение. Авторы работы [6], полагая возможным учесть репопуляцию для рано реагирующих здоровых тканей, считают, что соответствующие поправки сложным образом зависят от разовой дозы, типа ткани и рекомендуют рассматривать репопуляцию тканей как отдельную проблему в лучевой терапии. Однако полагают, что наилучшим выбором для тканей, поздно реагирующих на облучение, является ЛКМ без учета фактора времени. Таким образом, конкретных рекомендаций по вопросу учета процесса репопуляции в ЛТ для рано реагирующих тканей на сегодняшний день не выработано. В нашем случае для решения вопроса о необходимости введения поправок на репопуляцию клеток проведены сравнительные расчеты для реальных курсов НТ по ЛКМ и ВДФ с учетом того, что ВДФ удовлетворительно отражает возможность контроля РЛР для кожи. При постоянном временном интервале между сеансами в НТ применяют различные РОД. Так, например, при раке щитовидной железы и слюнных желез РОД находятся в пределах $1,2 \div 2,4$ Гр, а при раке молочной железы РОД = $1,8 \div 2,8$ Гр [7–10].

Для наиболее полного представления о соотношении $SЭ_n$ и ВДФ в интервале рассматриваемых значе-

ний РОД получена зависимость, характеризующая отношение этих величин при одинаковом числе сеансов терапии:

$$OTN = \frac{CЭ_n}{ВДФ_n} = \frac{44,8 + d}{41,8d^{0,18}}. \quad (16)$$

Зависимость (16) отражена графиком на рис. 4, из которого следует, что при РОД $\approx 1,8$ Гр значения $CЭ_n$ и $ВДФ_n$ совпадают между собой. Это означает, что при $d < 1,8$ Гр более щадящие режимы облучения обеспечивает планирование по ЛКМ, а при $d > 1,8$ Гр – планирование на основе модели ВДФ. Однако, в целом между значениями $CЭ_n$ и $ВДФ_n$ во всем интервале РОД, применяемых в НТ на циклотроне У-120, наблюдается вполне удовлетворительное для радиобиологических величин согласие. Полученный результат соответствует выводам работ [4, 6], в которых показано, что для ФТ и концепция Ellis, и ЛКМ при расчетах по критерию РЛР дают близкие между собой параметры курсов терапии.

Пересчет реальных режимов фракционирования в стандартные режимы

Один их способов контроля степени поражения облучаемой ткани состоит в переводе параметров реально применяемого режима фракционирования дозы в параметры клинически апробированного режима, гарантирующего приемлемую частоту и выраженность лучевых реакций. В качестве такого режима на практике принят стандартный режим ФТ, параметры которого приведены выше. Именно такой подход к прогнозированию риска возникновения РЛР при нейтронной терапии принят нами практически с самого начала ее проведения, в т.ч. и в случае предоперационной НТ в [18]. Перевод режима фракционирования дозы при НТ в изоэффективный режим ФТ осуществлялся на основе модели ВДФ [2]. При планировании ФТ на основе ЛКМ также рекомендуют для предотвращения недопустимых лучевых реакций переводить реальные режимы фракционирования в изоэффективный стандартный режим [6]. Обсуждаемый подход в ФТ реализован в методическом руководстве [5].

Рассмотрим способ оценки режимов фракционирования НТ по критерию РЛР в случае, когда переход к стандартному курсу ФТ осуществляется на основе ЛКМ. Доля клеток, выживших при облучении ткани нейтронами, на основании формул (2) и (3), равна:

$$s_n = \exp[-N_n(\alpha_n d_n + \beta_n d_n^2)]. \quad (17)$$

Аналогичное выражение в случае облучения фотонами будет иметь вид:

$$s_\gamma = \exp[-N_\gamma(\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2)]. \quad (18)$$

Если курсы НТ и ФТ терапии изоэффективны, т.е. обеспечивают одинаковый уровень выживаемости клеток облучаемой ткани, то:

$$\exp[-N_n(\alpha_n d_n + \beta_n d_n^2)] = \exp[-N_\gamma(\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2)]. \quad (19)$$

Логарифмируя обе части уравнения (19), получим:

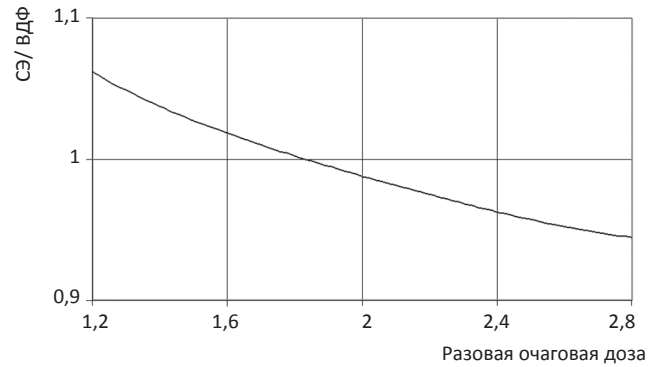


Рис. 4. Зависимость отношения величин $CЭ_n$ и $ВДФ_n$ от разовой очаговой дозы

$$N_n(\alpha_n d_n + \beta_n d_n^2) = N_\gamma(\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2). \quad (20)$$

На основании (20), с учетом того, что, согласно [16], $\beta_\gamma \approx \beta_n$, найдем:

$$D_\gamma = \frac{\alpha_n / \beta_n + d_n}{\alpha_\gamma / \beta_\gamma + d_\gamma} D_n, \quad (21)$$

где D_n и D_γ – суммарные дозы нейтронов и фотонов соответственно.

Если учесть, что для стандартного курса ФТ $d_\gamma = \text{РОД} = 2$ Гр и для РЛР $\frac{\alpha_\gamma}{\beta_\gamma} = 10$ Гр [3, 6], а $\frac{\alpha_n}{\beta_n} = 48$ Гр, то выражение (21) можно свести к формуле:

$$D_\gamma = 0,083(44,8 + d_n)D_n. \quad (22)$$

Соотношение (22) позволяет сравнить фактически применяемый режим НТ при разовой дозе d_n и суммарной дозе D_n со стандартным режимом ФТ, проводимом при $\text{РОД}_\gamma = 2$ Гр. Критерием, обеспечивающим приемлемый уровень лучевых реакций в НТ, будет служить условие $D_\gamma \leq 60$ Гр. Подставив в (22) параметры базового курса НТ из [12] ($d_n = 1,3$ Гр; $D_n = 15,6$ Гр), приводящего к предельно допустимой степени поражения облучаемой ткани по критерию РЛР, можно убедиться, что ему соответствует стандартный курс ФТ с $D_\gamma = 60$ Гр.

Заключение

Таким образом, рассмотрена возможность применения ЛКМ для планирования режимов облучения в дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами на циклотроне У-120 по критерию контроля ранних лучевых реакций кожи. При решении данной задачи предложен способ оценки параметров ЛКМ для кожи.

Проведенное сравнение зависимостей однократной дозы нейтронов от числа сеансов терапии, полученных по моделям ВДФ и ЛКМ, показало хорошее их согласие, что указывает на корректность предложенного подхода к оценке радиобиологических параметров α_n и β_n .

Предложены два способа применения ЛКМ для планирования режимов нейтронной терапии: путем

оценки условного суммарного эффекта ($CЭ_n$) и путем перевода применяемого реального режима НТ в стандартный режим фотонной терапии на любом ее этапе.

В итоге показано, что ЛКМ, наряду с моделью ВДФ, может быть применена для планирования режимов облучения в нейтронной терапии на циклотроне У-120 по критерию прогнозирования ранних лучевых реакций, что в дальнейшем может послужить основанием для перехода к возможности прогнозировать и поздние лучевые реакции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wagner F.M., Specht H., Loerger-Kabasakal B., Breitreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами // Сибирский онкол. журнал. 2015. № 6. С. 5–11.
2. Лисин В.А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Мед. радиология. 1988. Т. 33. № 9. С. 9–12.
3. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. и соавт. Линейно-квадратичная модель в расчетах изозффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. – Пособие для врачей. Москва. 2005. 67 с.
4. Клеппер Л.Я. Сравнительный анализ LQ модели и модели Ellis при облучении кожи // Мед. физика. 2010. № 4. С. 29–36.
5. Акимов А.А., Афанасьев Б.П., Козлов А.П. и соавт. Оценка биологической эффективности различных режимов фракционирования дозы при дистанционной лучевой терапии. – СПб.: Изд-во СПбМАПО. 2008. 26 с.
6. Joiner M.C., Bentzen S.M. Fractionation: the linear-quadratic approach // In: Basic Clinical Radiobiology. Ed. by Joiner M.C., A. van der Kogel. 2009. P. 102–120.
7. Великая В.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А., Лисин В.А. Быстрые нейтроны 6,3 МэВ в комплексном лечении больных местными рецидивами рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 583–585.
8. Musabaeva L.I., Startseva Z.A., Gribova O.V. et al. Novel technologies and theoretical models in radiation therapy of cancer patients using 6.3 MeV fast neutrons produced by U-120 cyclotron // AIP Conf. Proc. 2016. Vol. 1760. 020050 (2016).
9. Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choyznov E.L. et al. Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer // AIP Conf. Proc. 2016. Vol. 1760. 020021 (2016).
10. Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Lysin V.A., Startseva Z.A. 6.3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally advanced and locally recurrent breast cancer // AIP Conf. Proc. 2016. Vol. 1760. 020069. (2016).
11. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. – Обнинск: Изд-во МРНЦ РАМН. 2001. 132 с.
12. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. – М.: Издательство РАМН. 2008. 124 с.
13. Kondratjeva A.G., Kolchuzhkin A.M., Lysin V.A., Tropin I.S. Properties of absorbed dose distribution in heterogeneous media // J. Physics: Conf. Series. 2006. Vol. 41. № 1. P. 527–530.
14. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии // Мед. физика. 2010. № 4. С. 5–12.
15. Catterall M., Bewley D. K. Fast Neutrons in the Treatment of Cancer. – London, Academic Press, New York, Grune and Stratto. 1979. 394 p.
16. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol. 43. № 3. 1999. P. 639–645.
17. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей. – Л.: Медицина. 1979. 220 с.
18. Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М., Лисин В.А. и соавт. Нейтронная терапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1998. Т. 43. № 2. С. 49–54.

Для цитирования: Лисин В.А. Линейно-квадратичная модель в планировании нейтронной терапии на циклотроне У-120 // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 5. С. 41–47.

DOI: 10.12737/article_5bc896bae399e0.21861306

Linear-Quadratic Model for Planning Neutron Therapy with the Use of U-120 Cyclotron

V.A. Lysin

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.
E-mail: lysin@oncology.tomsk.ru

V. A. Lysin – Dr. Sc. Tech., Prof.

Abstract

Purpose: To estimate the feasibility of using linear-quadratic model (LQM) for planning neutron therapy regimens by the criterion of early radiation-induced reactions.

Material and methods: The LQM, which described the reaction of tissues to fractionated irradiation, was used. The results obtained were compared with similar results found on the basis of the TDF model successfully used for neutron therapy planning.

Results: The LQM parameters α_n and β_n for radiation induced skin damage were found. The dependence of a single dose of neutrons on the number of therapy sessions was obtained. This dependence was in good agreement with the analogous dependence found by the TDF model, which indicated the correctness of the method for calculating it. When using LQM for planning neutron therapy, the issue related with the time intervals between sessions was considered. For this purpose, the comparative calculations of the ratio of the total effect, determined by the LQM, and the TDF factor were carried out. The difference between the compared values did not exceed 6 %, thus allowing the time interval for planning neutron therapy using LQM to be excluded.

Two methods to control the damage to normal tissue using LQM were considered. The first method was based on the evaluation of part of the used tolerance of the irradiated tissue, and the second one was carried out by transferring the applied dose fractionation regimen of neutron therapy to the isoeffective standard regimen of photon therapy.

Conclusion: It was shown that LQM can be used for planning neutron therapy regimens in cancer patients by the criterion of early radiation-induced reactions. The results obtained extend the potential of radiobiological planning of neutron therapy and can serve as a basis for the development of the method of using LQM in prediction of late radiation-induced complications.

Key words: neutron therapy, planning, linear-quadratic model, early radiation-induced reactions

REFERENCES

1. Wagner FM, Specht H, Loeper-Kabasakal B, Breikreutz H. Fast neutron therapy: a status report. *Siberian Journal of Oncology*. 2015;(6):5-11. Russian.
2. Lisin VA. TDF model for fast neutron radiation therapy of malignant tumors. *Medical Radiology*. 1988;33(9):9-12. Russian.
3. Pavlov AS, Fadeeva MA, Karyakina NF, Kostromina KN, Simakina EP, et al. Linear-quadratic model in the calculation of isoeffective doses and in the evaluation of anti-cancer effect and radiation-induced injuries. *Manual for physicians*. Moscow; 2005. 67 p. Russian.
4. Klepper LYa. Comparative analysis of the LQ model and the Ellis model in skin irradiation. *Medical Physics*. 2010;(4):29-36. Russian.
5. Akimov AA, Afanasyev BP, Kozlov AP, Nikolaeva EN, Ilyin NV, Mamin TE. Evaluation of the biological effectiveness of different dose fractionation regimes in external beam radiation therapy. – Sankt Peterbourg: SPbMAPO press; 2008. 26 p. Russian.
6. Joiner MC, Bentzen SM. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: *Basic Clinical Radiobiology*. Ed. by Joiner MC, A van der Kogel; 2009. P. 102-20.
7. Velikaya VV, Musabaeva LI, Startseva ZhA, Lisin VA. 6.3 fast neutrons in the treatment of locally recurrent breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2015;61(4):583-5. Russian.
8. Musabaeva LI, Startseva ZhA, Gribova OV, Velikaya VV, Lisin VA. Novel technologies and theoretical models in radiation therapy of cancer patients using 6.3 MeV fast neutrons produced by U-120 cyclotron. *AIP Conference Proceedings*. 2016. Vol. 1760: Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications 2016: Proceedings of the International conference; 2016 Mar 22-25; Tomsk, Russia; 2016. p. 020050, 5. Available from: <http://earchive.tpu.ru/handle/11683/35786>. DOI: 10.1063/1.4960269.
9. Gribova OV, Musabaeva LI, Choyzonov EL, Lisin VA, Novikov VA. Neutron Therapy for Salivary and Thyroid Gland Cancer. *AIP Conference Proceedings*. 2016. Vol. 1760; 2016. p. 020021, 5. Available from: <http://earchive.tpu.ru/handle/11683/35774>.
10. Velikaya VV, Musabaeva LI, Lisin VA, Startseva ZA, Startseva ZhA. 6.3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally advanced and locally recurrent breast cancer. *AIP Conference Proceedings*. 2016. Vol. 1760; 2016. p. 020069, 4. Available from: <http://earchive.tpu.ru/handle/11683/35796>.
11. Gulidov IA, Mardynsky YuS, Tsyb AF, Sysoev AS. Neutrons of nuclear reactors in the treatment of malignant neoplasms. *Obninsk*; 2001. 132 p. Russian.
12. Vazhenin AV, Rykovanov GN. *Ural Center for Neutron Therapy: history, methodology, work results*. Moscow: Publishing house of RAMS; 2008. 124 p. Russian.
13. Kondratjeva AG, Kolchuzhkin AM, Lisin VA, Tropin IS. Properties of absorbed dose distribution in heterogeneous media. *Journal of Physics: Conference Series*. 2006;41(1):527-50.
14. Lisin VA. Estimation of the parameters of the linear-quadratic model in neutron therapy // *Medical Physics*. 2010;(4):5-12. Russian.
15. Catterall M, Bewley DK. *Fast neutrons in the Treatment of Cancer*. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto; 1979. 394 p.
16. Dale RG, Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 1999;43(3):639-45.
17. Kholin VV. Radiobiological bases of radiation therapy of malignant tumors. – Leningrad. «Medicine»; 1979. 200 p. Russian.
18. Musabaeva LI, Slonimskaya EM, Lisin VA, Shagiakhmetova RA, Yalova MF. Neutron therapy in the treatment of locally advanced breast cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 1998;43(2):9-54. Russian.

For citation: Lisin VA. Linear-Quadratic Model for Planning Neutron Therapy with the Use of U-120 Cyclotron. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(5):41-7. Russian. DOI: 10.12737/article_5bc896bae399e0.21861306