

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-5-11
УДК: 616-006.04:615.849.1

СПОСОБ ОЦЕНКИ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИНТЕРВАЛА В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С УЧЕТОМ РЕЖИМА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ

В.А. Лисин

Томский НИИ онкологии, г. Томск
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Анализ существующих в настоящее время в научной литературе определений понятия «радиотерапевтический интервал» (РТИ) показал, что они содержат существенные неопределенности и не учитывают применяемый режим фракционирования дозы. **Цель исследования** – проанализировать существующие подходы к определению понятия «радиотерапевтический интервал» и на этой основе предложить новое определение, исключающее неопределенности и учитывающее применяемый режим фракционирования дозы. **Материал и методы.** Новый подход к оценке радиотерапевтического интервала рассмотрен на примере облучения поверхностных опухолей рентгеновским излучением и пучком быстрых моноэнергетических электронов. Изучены особенности дозовых распределений, характерных для рентгеновского излучения и для пучка быстрых моноэнергетических электронов, формируемых при облучении поверхностных злокачественных новообразований. На этой основе расчетным методом определены зависимости радиотерапевтического интервала от размера опухоли для рентгеновского излучения и пучка быстрых моноэнергетических электронов. Алгоритм расчета соответствовал новому определению понятия «радиотерапевтический интервал». **Результаты.** Предложен новый подход к определению понятия «радиотерапевтический интервал», который снимает с понятия РТИ неопределенности и противоречия, присущие прежнему определению, и учитывает режим фракционирования дозы.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиотерапевтический интервал, рентгеновское излучение, быстрые электроны, распределение дозы.

При сравнении различных способов лучевой терапии часто используют понятие «радиотерапевтический интервал» (РТИ) [2–4, 12, 14, 16, 17]. Для того чтобы такое сравнение было корректным, необходимо иметь вполне однозначное определение применяемого понятия. Однако сравнение определений РТИ, приведенных в упомянутых литературных источниках, показало, что они содержат существенные неопределенности и не учитывают применяемый режим фракционирования дозы.

Целью исследования является анализ существующих определений РТИ и разработка на этой основе способа оценки его значений, исключающего неопределенности и учитывающего режимы фракционирования дозы.

Материал и методы

Для пояснения сути существующей проблемы рассмотрим кратко современные подходы к оценке значений РТИ [2–4, 12, 14, 16, 17]. В монографии Л.Д. Линденбрата и Ф.М. Лясса [4] понятию

«РТИ» дано следующее определение: *«Разницу в радиочувствительности злокачественной опухоли и окружающих ее тканей определяют как терапевтический интервал радиочувствительности».*

Лучевая терапия – это физический метод лечения, который можно охарактеризовать конкретными физическими и математическими величинами: однократной и суммарной дозой, числом сеансов терапии, временным интервалом между сеансами. Эти величины можно выразить конкретными численными значениями, что соответствует лучевой терапии как физическому методу лечения. Возникает вопрос: как определить численное значение РТИ и можно ли вообще это сделать, руководствуясь приведенным выше определением обсуждаемого понятия? Для ответа на поставленный вопрос, согласно определению из [4], для нахождения РТИ необходимо найти разницу между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани. На рекомендованном пути возникают методические трудности, связанные с пониманием того, что же

✉ Лисин Валерий Андреевич, lisin@oncology.tomsk.ru

такое «радиочувствительность». Анализ ряда работ [8, 9, 16] показывает, что радиочувствительность может быть выражена безразмерной величиной, значением дозы, совокупностью безразмерных и размерных параметров. Неоднозначность в трактовке понятия «радиочувствительность» автоматически делает неоднозначным первое из приведенных определений радиотерапевтического интервала и не позволяет даже теоретически провести его количественную оценку.

По мнению В.В. Холина [14], РТИ – это «разница в биологическом действии облучения на опухоль по сравнению с нормальными тканями (или органами), принятыми за критические в данной конкретной клинической ситуации». То есть если в [4] для определения РТИ рекомендуют найти разницу в радиочувствительности опухолевой и нормальной ткани, то в [14] оценить значение РТИ предлагают уже на основе сравнения эффектов, производимых излучением в нормальной ткани и в опухоли. Понятно, что «радиочувствительность» и «эффект, производимый облучением», – это совершенно разные величины.

Подход С.П. Ярмоненко и А.А. Вайнсона [16] к определению РТИ аналогичен подходу, предлагаемому в [14], и проиллюстрирован графиками, которые воспроизведены на рис. 1. Графики 1 и 2 характеризуют зависимость степени поражения опухоли и нормальной ткани от суммарной очаговой дозы соответственно. Различие в степени поражения опухолевой и нормальной ткани, обозначенное стрелкой, определено как «терапевтический интервал». Приведенное графическое определение РТИ также не обеспечивает возможности однозначного количественного определения РТИ, поскольку в работе не обозначены критерии, по которым выбирают место расположения стрелки относительно графиков 1 и 2. Кроме того, определение из [16], по сути, противоречит определению из [4].

Определение РТИ, данное В.А. Костылевым, Б.Я. Наркевич [3] и И.Е. Фотиной [12], проиллюстрировано графиками, которые воспроизведены

на рис. 2. Из сравнения словесного определения РТИ и соответствующего графического пояснения на рис. 2 следует очевидное противоречие: на словах терапевтический интервал в [3, 12] определяют как «разницу в радиочувствительности» опухоли и нормальной ткани, а на рисунке терапевтический интервал обозначен как разность доз. При анализе рис. 2 также возникает вопрос: почему РТИ определен при уровне эффектов ~30 %, когда не достигнут даже удовлетворительный терапевтический эффект, когда опухоль остается еще вполне жизнеспособной, а толерантность нормальной ткани далеко не исчерпана? Наиболее очевидным противоречием в определении РТИ становится при сравнении определений из [16] по рис. 1 с определением из [3, 12], рис. 2. На рис. 1 РТИ определен как разность эффектов при одинаковой дозе, а на рис. 2 – как разность доз при одинаковом эффекте. Очевидно, что наличие таких взаимоисключающих определений ставит исследователей перед необходимостью поиска более точного и согласованного определения понятия «радиотерапевтический интервал».

В работе В.А. Климова [2] РТИ определен как «разность между дозой в опухоли и дозой в прилегающих к опухоли нормальных тканях или критических органах». То есть в [2], как и в [3, 12], автор ориентируется на дозовые характеристики применяемого метода лучевой терапии, что, по сравнению с [4, 14], является оправданным подходом, поскольку оценить значения доз не составляет принципиальных трудностей. Однако определение из [2] является неполным, поскольку не раскрывает предназначения понятия «РТИ», введенного для сравнения эффективности различных способов лучевой терапии. Сказанное можно понять из следующего примера. Допустим, проводится облучение двух поверхностных опухолей, различного объема или различной радиочувствительности, когда критической тканью является кожа. В этом случае при одинаковой суммарной очаговой дозе эффективность лече-

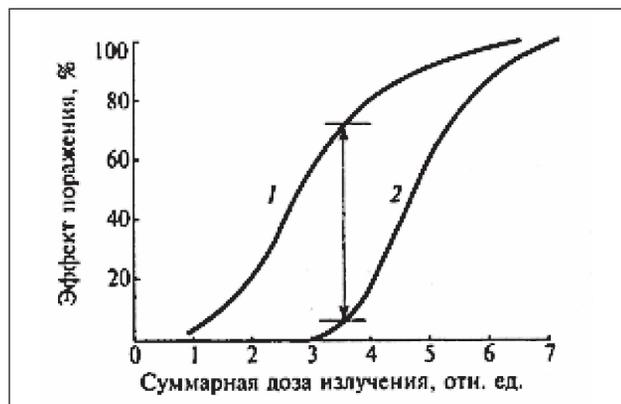


Рис. 1. Иллюстрация к определению понятия «Радиотерапевтический интервал» из [11]

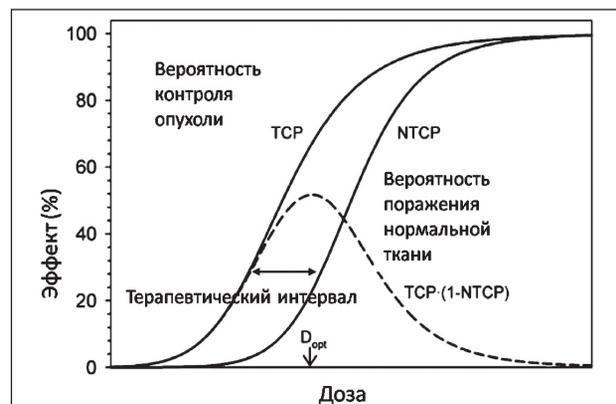


Рис. 2. Иллюстрация к определению понятия «Радиотерапевтический интервал» из [3, 12]

ния для опухолей с меньшим объемом и большей радиочувствительностью будет выше, чем для опухолей с большим объемом и меньшей радиочувствительностью. В то же время доза на коже и доза в опухоли во всех случаях будет практически одинакова, и, следовательно, согласно определению из [2], для всех случаев РТИ=const=0. Другими словами, применение определения РТИ из [2] не дает возможность различить способы лучевой терапии по эффективности.

Иногда в литературе понятие «терапевтический интервал» употребляют без объяснения сути самого понятия. Например, F.A. Calvo et al. [17] считают, что в случае применения интраоперационной лучевой терапии РТИ можно увеличить за счет уменьшения объема облучаемой мишени за счет хирургической мобилизации, экранирования, а также при использовании адекватной энергии ускоренных электронов. Очевидно, что ни один из названных приемов расширения РТИ не связан с изменением соотношения между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани, т.е. не основан на определении понятия РТИ из [4], что еще раз подтверждает необходимость внести большую определенность в обсуждаемое понятие.

На основе проведенного анализа существующих подходов к определению значений РТИ в данной работе предложено следующее определение: **РТИ равен разности между предельно допустимой дозой для органа, являющегося критическим при конкретном способе облучения, и дозой, создаваемой в нем при достижении в опухоли дозы, необходимой для ее полного уничтожения.**

Для иллюстрации сформулированного определения рассмотрены примеры, в которых сравнивается облучение поверхностной опухоли рентгеновским излучением с верхней граничной энергией 100 кэВ с облучением пучком быстрых моноэнергетических электронов.

Согласно [10], терапия рентгеновским излучением с энергией 100 кэВ может быть применена для опухолевых процессов, распространяющихся на глубину до 2 см, а максимальный размер коллиматора на этом аппарате составляет 50 мм в диаметре. Учитывая, что поле облучения должно захватывать 1–2 см здоровой ткани от края опухоли, в исследованиях принято, что форма опухоли на поверхности тела близка к кругу и ее размер равен 30 мм. Принято также, что минимальная глубина распространения процесса составляет 2 мм, максимальная – 20 мм. При указанных пределах в размере опухоли значения числа клеток в ней, с учетом того, что в опухоли диаметром 1 см содержится $\sim 10^9$ клеток [13], можно оценить: $S_{\min} = 2,7 \times 10^9$ клеток, $S_{\max} = 2,7 \times 10^{10}$ клеток. Будем полагать, что при этом радиочувствительность опухоли практически не зависит от ее объема и характеризуется следующими радиобиологическими параметрами: $n=1,8$; $D_0=1,2$ Гр.

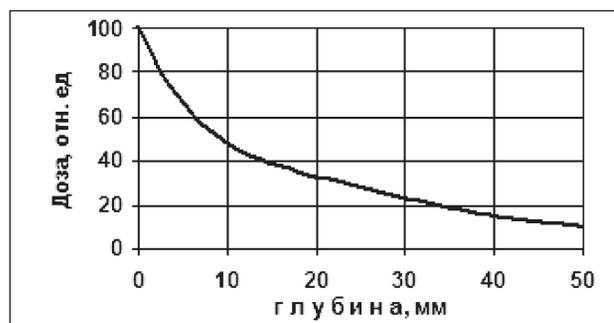


Рис. 3. Распределение дозы рентгеновского излучения с верхней границей энергии 100 кэВ в тканеэквивалентной среде из [10]

Расчет числа выживших клеток опухоли проведен на основе модели, которая предложена в [5, 7] и удовлетворительно отражает основные общие закономерности, имеющие место при проведении лучевой терапии [6]:

$$S = S_0 \{1 - [1 - \exp(-\frac{d}{D_0})]^n\}^N \exp[\varphi(N-1)\Delta T], \quad (1)$$

где S_0 – начальное число клеток в опухоли; N – число сеансов терапии; ΔT – временной интервал между сеансами, сут; φ – параметр роста опухоли, характеризующий размножение опухолевых клеток между сеансами терапии, который в данном случае, согласно работе Н.М. Эммануэль и др. [15], принят равным $\sim 0,01$ сут $^{-1}$.

В качестве критерия излечения локального злокачественного процесса принято условие достижения $S < 1$. Расчет проведен с учетом закономерности распределения дозы, создаваемого рентгеновским излучением с верхней границей энергии 100 кэВ в тканеэквивалентной среде. Указанная закономерность взята в [10] и приведена на рис. 3. За исходный режим фракционирования дозы принят стандартный режим с разовой очаговой дозой, равной 2 Гр, при котором уничтожаются все клетки опухоли при ее распространении в пределах от 0 до 2 мм. По уравнению (1) можно определить, что для достижения этой цели при стандартном режиме фракционирования необходима суммарная очаговая доза, равная 38 Гр. В расчетах учтено, что, в соответствии с известными нормами лучевой терапии, максимальная суммарная доза на коже при стандартном режиме фракционирования дозы не должна превышать 60 Гр.

При распространении опухоли на большую глубину режимы фракционирования дозы при рентгеновском и электроном облучении организованы таким образом, чтобы во всех случаях в самом глубоком слое опухоли, размером 2 мм по ходу пучка излучения, выполнялось условие: РОД 2 Гр, СОД 38 Гр. Соблюдение указанного условия гарантирует уничтожение всех клеток опухоли во всем ее объеме.

Результаты и обсуждение

Для того чтобы определить РТИ для избранного метода лечения, необходимо знать суммарную дозу на коже, создаваемую при облучении опухоли, проникающую на различные глубины. Соответствующая зависимость, найденная при указанных выше условиях, показана на рис. 4, кривая 1. Поскольку предельно допустимая доза для кожи, равная 60 Гр, соответствует стандартному режиму фракционирования, при котором РОД = 2, Гр = const, необходимо учесть режим фракционирования дозы в области кожи и зависимость абсолютной дозы на коже привести к стандартному режиму фракционирования. Используя модель время – доза – фракционирование (ВДФ), можно показать, что для имеющихся в решаемой задаче условий между названными дозами существует связь:

$$D_{к,пр} = 0,68 \times D_{к,абс} \times d_{к,фр}^{0,538}, \quad (2)$$

где $D_{к,пр}$ – суммарная доза на коже, приведенная к стандартному режиму фракционирования, Гр; $D_{к,абс}$ – значение абсолютной суммарной дозы на коже, Гр; $d_{к,фр}$ – значение однократной дозы на коже при распространении опухолевого процесса на различную глубину, Гр.

Зависимость приведенной дозы на коже от глубины распространения процесса показана на рис. 4, кривая 2. Отсюда следует, что доза $D=38$ Гр в самом глубоком слое опухоли без превышения предельно допустимой дозы на коже может быть достигнута вплоть до распространения опухоли на глубину ~12,5 мм. На графике 2 рис. 4 это выражается в том, что зависимость $D_{к,пр}(x)$ пересекает горизонтальную линию сетки, соответствующую 60 Гр, при значении $X \approx 12,5$ мм.

Поскольку критическим органом в рассматриваемом случае является кожа, полученная информация позволяет, в соответствии с предлагаемым определением, найти зависимость РТИ от глубины по соотношению:

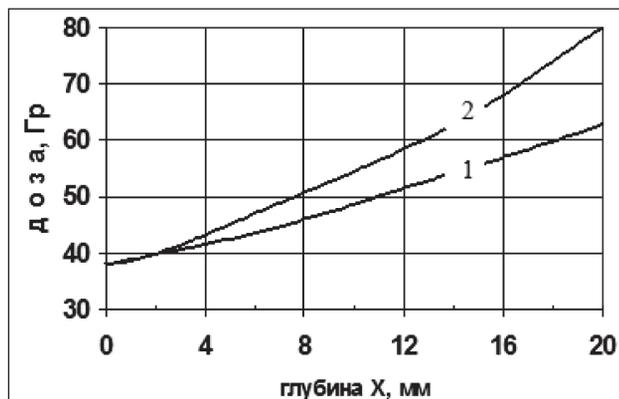


Рис. 4. Зависимость среднего значения дозы для рентгеновского излучения в поверхностном слое кожи толщиной 2 мм при дозе в опухоли, равной 38 Гр на глубине X; 1 – абсолютные значения; 2 – доза, приведенная к стандартному режиму

$$РТИ = D_{прд} - D_{к,пр}(x), \quad (3)$$

где $D_{прд}$ – предельно допустимая доза на коже; $D_{к,пр}(x)$ – доза, создаваемая на коже при полном уничтожении опухоли, распространяющейся до глубины x.

Результаты расчета представлены на рис. 5. Значения РТИ могут приобретать положительные и отрицательные значения. Если опухолевый процесс распространяется до глубины $x < 12,5$ мм, $РТИ > 0$, это означает, что при облучении опухоли, распространяющейся до глубины 12,5 мм, рентгеновским излучением с верхней границей энергии фотонов 100 кэВ могут быть уничтожены все клетки опухоли без превышения толерантной дозы для кожи в 60 Гр. При распространении опухоли на глубины $x > 12,5$ мм уничтожение всех ее клеток без превышения предельно допустимого значения дозы на коже невозможно.

Распределение выживших клеток опухоли по глубине ткани при достижении на поверхности тела предельно допустимой дозы 60 Гр, рассчитанное по уравнению (1), приведено на рис. 6. Видно, что в слоях опухоли, расположенных на глубинах $x < 12,5$ мм, гибнут все клетки, в то время как в более глубоких слоях число выживших клеток с увеличением глубины нарастает. Из полученной информации о значениях РТИ следует, что применение рентгеновского аппарата для лечения пациентов с опухолевым процессом, характеризуемым указанными выше характеристиками, может привести к успеху только в случае, если процесс распространяется на глубины $x \leq 12$ мм, при которых обеспечивается $РТИ \geq 0$. Следовательно, необходимо выбрать источник излучения, обеспечивающий адекватное распределение дозы, и такой РТИ, при котором возможно уничтожение опухолевых клеток во всем объеме опухоли при ее протяженности до 20 мм.

Известно, что для лечения поверхностных новообразований наиболее эффективным является

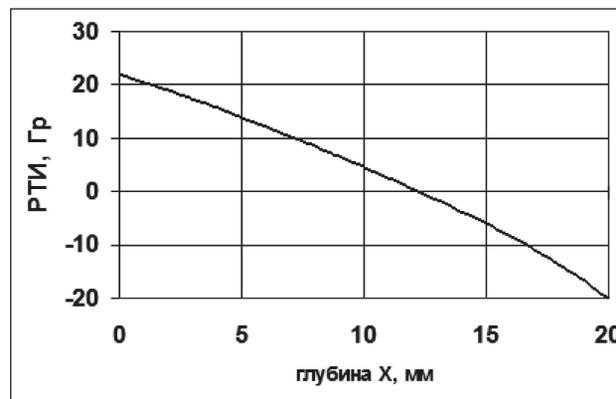


Рис. 5. Зависимость РТИ для рентгеновского излучения от глубины распространения опухолевого процесса

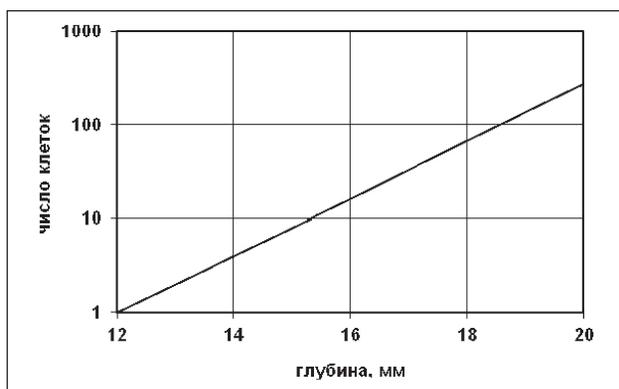


Рис. 6. Число клеток, выживших в слое опухоли толщиной 2 мм, находящемся на глубине x , при дозе на коже 60 Гр

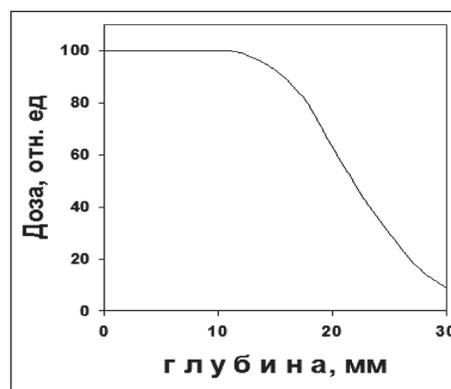


Рис. 7. Распределение поглощенной дозы электронов по глубине облучаемой ткани

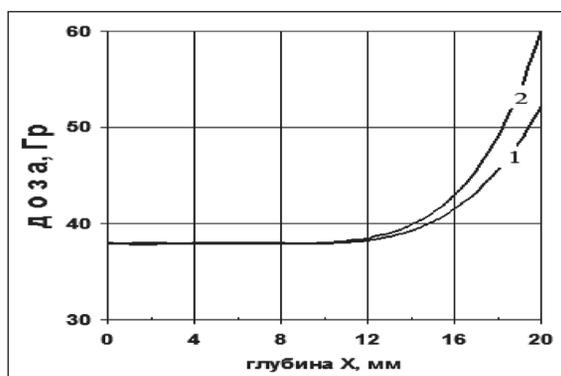


Рис. 8. Зависимость среднего значения дозы для электронов в поверхностном слое кожи толщиной 2 мм при дозе в опухоли, равной 38 Гр, на глубине X ; 1 – абсолютные значения; 2 – доза, приведенная к стандартному режиму

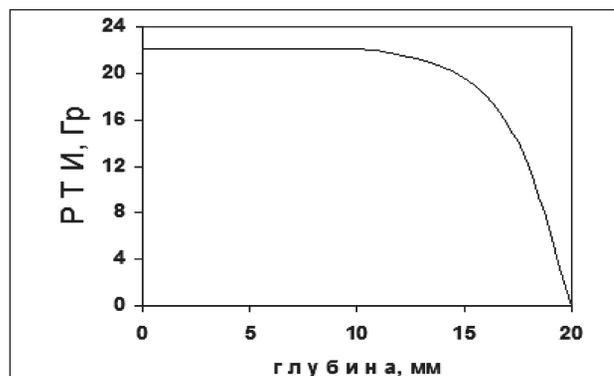


Рис. 9. Значения РТИ для различной глубины распространения опухолевого процесса при облучении опухоли пучком быстрых моноэнергетических электронов с $E_0=6$ МэВ

пучок быстрых моноэнергетических электронов. Конечный пробег этих частиц и высокий градиент дозы на второй половине пути электронов в среде помогают щадить здоровые ткани, находящиеся за опухолью [1]. Одним из типов источников, позволяющих получить пучок быстрых моноэнергетических электронов, является бетатрон.

В нашем случае, когда цель терапии состоит в ликвидации опухолевого процесса, распространяющегося до глубины 20 мм, минимальная энергия частиц должна быть выбрана такой, при которой суммарной поглощенной дозе в 38 Гр на глубине 20 мм будет соответствовать доза в 60 Гр на поверхности тела. В этом случае будут находиться в согласии два условия: распределение дозы по глубине обеспечит уничтожение всех клеток опухоли, и в то же время доза на коже не превысит предельно допустимого значения.

Для определения энергии электронов применено эмпирическое соотношение, рекомендованное в [11]:

$$E_0 = 0,22 + 0,198 \times R_3 + 2,5 \times 10^{-5} \times R_3^2. \quad (6)$$

Здесь E_0 – начальная энергия электронов, МэВ; R_3 – экстраполированный пробег электронов с энергией E_0 , мм.

Расчет по (6) при указанных выше условиях показывает, что начальная энергия электронов в пучке для достижения поставленной цели должна быть равна ~6 МэВ. Для лечения поверхностных опухолей электронным пучком применяют специальный способ формирования распределения дозы, который обеспечивает равномерное распределение дозы на входе в облучаемую ткань (рис. 7).

С учетом распределения дозы по глубине ткани для электронов рассчитаны зависимости суммарной дозы на коже (рис. 8), найдена зависимость РТИ для различной глубины распространения опухолевого процесса при облучении опухоли пучком быстрых моноэнергетических электронов с $E_0=6$ МэВ. Результаты расчета приведены на графике рис. 9, из которого видно, что, в отличие от рентгеновского излучения, для электронов РТИ > 0 при любой распространенности опухолевого процесса. Применение пучка быстрых моноэнергетических электронов позволяет существенно расширить РТИ и обеспечить полное уничтожение опухолевых клеток в заданных пределах. Подчеркнем, что расширение РТИ в приведенном примере при переходе от применения рентгеновского излучения к использованию электронного пучка происходит не за счет изменения радиочувствительности опухоли

относительно радиочувствительности нормальной ткани, как это предполагается в [3, 4], а за счет выбора источника излучения, обеспечивающего адекватное распределение поглощенной дозы. Между тем модификации радиочувствительности опухолевой и нормальной тканей также могут быть применены для расширения РТИ. Безусловно, существуют и другие способы расширения РТИ, среди которых следует отметить разработку новых методов облучения (IMRT, IGRT), оптимизацию

пространственного распределения и оптимизацию фракционирования дозы.

Таким образом, из предлагаемого определения и проведенных расчетов следует, что РТИ, по сути, – это резерв, «запас» толерантности в терминах дозы, который остается в критическом органе или ткани после подведения к опухоли дозы, приводящей к ее уничтожению. Такой подход снимает с понятия РТИ указанные выше неопределенности и противоречия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева А.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А., Ли А.А., Тузиков С.А., Авдеев С.В., Евтушенко В.А., Удут В.В. Влияние интраоперационной лучевой терапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал сыворотки крови больных раком желудка в послеоперационном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4. С. 12–18.
2. Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Ч. 2: Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия. М., 2008. 328 с.
3. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. Медицинская физика. М., 2008. 460 с.
4. Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М. Медицинская радиология. М., 1979. 390 с.
5. Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1983. Т. 28, № 12. С. 30–34.
6. Лисин В.А. Способ оптимизации фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей в рамках концепции Эллиса // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1984. Т. 29, № 12. С. 83–87.
7. Лисин В.А. Теоретическая оценка эффективности фракционированного облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1986. Т. 31, № 10. С. 13–18.

8. Лисин В.А. Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии // Медицинская физика. 2006. № 4. С. 18–23.

9. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. М., 2005. 67 с.

10. Лучевая терапия на короткодистанционном аппарате РУМ-21М. Методические рекомендации / Под ред. Е.Л. Подляшук, В.Ф. Устинова, А.В. Фролова. М., 1986. 16 с.

11. ГОСТ 4.490–89. Ускорители электронов для лучевой терапии. Государственный стандарт Союза ССР. М., 1989. 14 с.

12. Фотина И.Е. Дистанционная радиотерапия: учебное пособие. Томск, 2010. 104 с.

13. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. Л., 1979. 223 с.

14. Холин В.В. Радиобиологические термины применительно к практике лучевой терапии злокачественных опухолей. Л., 1980. 26 с.

15. Эммануэль Н.М., Кавецкий П.Е., Тарусов Б.Н., Сидорик Е.П. Биофизика рака. Киев, 1976. 296 с.

16. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М., 2004. 549 с.

17. Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R. Интраоперационная лучевая терапия: обоснование метода, технические аспекты, результаты клинического применения // Онкохирургия. 2010. Т. 2, № 3. С. 73–84.

Поступила 26.01.16
Принята в печать 29.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965.

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

METHOD OF ASSESSMENT OF RADIOTHERAPEUTIC INTERVAL IN RADIATION THERAPY FOR CANCER CONSIDERING DOSE FRACTIONATION REGIMEN

V.A. Lisin

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk
5, Kooperativny per., 634050-Tomsk, Russia, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Abstract

The analysis of currently available definitions of the term «radiotherapeutic interval» (RTI) has showed that they contain significant uncertainties and do not take into account the dose fractionation regimen. **The aim of the study** was to analyze the current approaches to the definition of the term «radiotherapeutic interval» and to propose a new definition excluding uncertainties and taking into account the dose fractionation regimen. **Materials and methods.** A new approach to the assessment of radiotherapeutic interval was applied to superficial tumors treated with X-rays and fast electron beams. The features of dose distributions characteristic of X-ray and monoenergetic fast electron beams generated in radiotherapy of superficial malignant tumors

were studied. The relationship between radiotherapeutic interval and tumor size for X-ray and monoenergetic fast electron beam radiotherapy was calculated. The algorithm of calculation was consistent with the new definition of the concept of «radiotherapeutic interval». **Results.** A new approach to the definition of «radiotherapeutic interval», which avoids the previous definition's inherent uncertainties and contradictions and takes into account the dose fractionation regimen, has been proposed.

Key words: radiation therapy, radiotherapy interval, X-ray irradiation, fast electrons, dose distribution.

REFERENCES

1. Afanasyeva A.N., Afanasyev S.G., Li A.A., Tuzikov S.A., Avdeev S.V., Yevtushenko V.A., Uduv V.V. Effect of intraoperative radiation therapy on lipid peroxidation and antioxidant activity in postoperative period for gastric cancer patients // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. № 6. P. 12–18. [in Russian]
2. Klimanov V.A. Dosimetry radiation therapy planning, part 2. M., 2008. 328 p. [in Russian]
3. Kostylev V.A., Narkevich B.Ya. *Medical physics*. M., 2008. 460 p. [in Russian]
4. Lindenbraten L.D., Lyass F.M. *Medical radiology*. M., 1979. 390 p. [in Russian]
5. Lisin V.A., Musabaeva L.I. Quantitative assessment of radiation-induced reactions with regard to their radiobiological parameters // *Medical radiology*. 1983. Vol. 28 (12). P. 30–34. [in Russian]
6. Lisin V.A. A method for optimizing dose fractionation in radiation therapy of malignant tumors in terms of the Ellis concept // *Medical Radiology*. 1984. Vol. 29 (12). P. 83–87. [in Russian]
7. Lisin V.A. Theoretical assessment of efficacy of fractionated neutron radiotherapy for cancer // *Medical radiology*. 1986. Vol. 31 (10). P. 13–18. [in Russian]
8. Lisin V.A. Assessment of the maximum tolerated single dose for intraoperative radiation therapy // *Medical physics*. 2006. № 4. P. 18–23. [in Russian]
9. Pavlov A.S., Fadeeva M.A., Karyakina N.F. Linear – quadratic model in calculations of isoeffective doses in the evaluation of antitumor effect and radiation-induced complications in radiation therapy of malignant tumors // *Guidelines for physicians*. M., 2005. 67 p. [in Russian]
10. *Radiation therapy using short-distance device*. Guidelines / Ed. by E.L. Podlyashchyuk, V.F. Ustinova, A.V. Frolova. M., 1986. 16 p. [in Russian]
11. *GOST 4.490-89*. The electron accelerators for radiotherapy. State Standard of the USSR. M., 1989. 14 p. [in Russian]
12. Fotina I.E. *External beam radiotherapy*. Tomsk, 2010. 104 p. [in Russian]
13. Kholin V.V. *Radiobiological bases of radiation therapy for cancer*. Leningrad, 1979. 223 p. [in Russian]
14. Kholin V.V. *Radiobiological terms as applied to the practice of radiotherapy of malignant tumors*. Leningrad, 1980. 26 p. [in Russian]
15. Emmanuel N.M., Kavetsky R.E., Tarusov B.N., Sidorik E.P. *Biophysics of cancer*. Kiev, 1976. 296 p. [in Russian]
16. Yarmonenko S.P., Vainson A.A. *Radiobiology of humans and animals*. M., 2004. 549 p. [in Russian]
17. Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R. *Intraoperative radiation therapy: technical aspects, clinical results* // *Oncosurgery*. 2010. Vol. 2 (3). P. 73–82. [in Russian]

Received 26.01.16

Accepted 29.03.16

ABOUT THE AUTHOR

Lisin Valeriy A., DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1431-3965.

Author declare lack of the possible conflicts of interests