

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-27-33

УДК: 616-006.04-08:615.849.1

Для цитирования: Лисин В.А. Оценка эффективности фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований по критерию ранних лучевых реакций. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 27–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-27-33.

For citation: Lisin V.A. Assessment of the efficacy of dose radiation therapy regimens for treating cancer according to criteria for early toxicity of radiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 27–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-27-33.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПО КРИТЕРИЮ РАННИХ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ

В.А. Лисин

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Важным способом повышения эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований является оптимизация фракционирования дозы. Для того чтобы из большого числа возможных режимов облучения выбрать оптимальный, необходимо знать характер регрессии опухолей при различных режимах фракционирования дозы. **Цель исследования** – изучить закономерности регрессии опухолей при различных, но обеспечивающих одинаковую степень поражения нормальной ткани режимах фракционирования дозы в случае, когда реакции нормальной и опухолевой ткани могут быть описаны линейно-квадратичной моделью. **Материал и методы.** Разработан алгоритм расчета выживаемости опухолевых клеток при режимах фракционирования дозы, приводящих к одинаковой степени поражения нормальной ткани. С помощью разработанного алгоритма найдены закономерности регрессии опухолей при различных количественных соотношениях между радиочувствительностью опухолевой и нормальной ткани. **Результаты.** Установлено, что в случае равенства отношений радиобиологических параметров, характеризующих опухолевую и нормальную ткань ($\alpha_{оп}/\beta_{оп} = \alpha_{н.т.}/\beta_{н.т.}$), эффективность лучевой терапии не зависит от режима фракционирования дозы при любом соотношении между

радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани. При $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} > \frac{\alpha_{н.т.}}{\beta_{н.т.}}$ эффективность ЛТ зависит от режима фракционирования дозы и повышается при уменьшении дозы за фракцию. Напротив, при $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} < \frac{\alpha_{н.т.}}{\beta_{н.т.}}$ эффективность ЛТ возрастает при повышении однократной дозы. Полученные теоретические результаты согласуются с известными клиническими данными.

Ключевые слова: лучевая терапия, линейно-квадратичная модель, фракционирование дозы.

Один из способов повышения эффективности лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований состоит в оптимизации режимов фракционирования дозы, поиск которых является важной задачей [1–6]. Для ее решения применяют клинические [1, 2] и радиобиологические исследования [3], а также математическое моделирование [4–7]. На основе линейно-квадратичной модели (ЛКМ) получены математические выражения, позволяющие выбирать режимы фракционирования дозы, обеспечивающие одинаковую предельно допустимую степень поражения нормальной ткани [4–6]. Однако поскольку облучаемые опухоли и нормальная

ткань характеризуются различными радиобиологическими параметрами, режимы фракционирования дозы, обеспечивающие предельно допустимую степень поражения нормальной ткани, ведут к различной степени регрессии одной и той же опухоли. Для того чтобы из большого числа возможных режимов фракционирования дозы, приводящих к одинаковой и допустимой степени поражения нормальной ткани, выбрать такой, который приводит к максимальной степени поражения опухоли, необходимо знать характер регрессии опухолей в зависимости от режимов фракционирования дозы. Возможность применения ЛКМ для исследования

регрессии опухолей при одинаковой предельно допустимой степени поражения нормальной ткани ранее не рассматривалась.

Цель исследования – изучить закономерности регрессии опухолей при различных, но обеспечивающих одинаковую степень поражения нормальной ткани режимах фракционирования дозы в случае, когда реакция нормальной ткани и выживаемость облучаемых клеток опухоли могут быть описаны линейно-квадратичной моделью.

Материал и методы

При любом режиме фракционирования дозы в ЛТ должен быть обеспечен приемлемый уровень частоты и выраженности лучевых реакций. Значительный период времени инструментом, обеспечивающим указанное условие, являлась концепция Ellis, которую можно описать следующей эмпирической формулой:

$$D = 10^{-2} NSD \times T^{0,11} N^{0,24}, \quad (1)$$

где D – суммарная доза курса терапии, Гр; NSD – номинальная стандартная доза; T – длительность курса (сут); N – число сеансов.

Согласно (1), допускается множество режимов облучения, каждый из которых приводит к одинаковой степени поражения нормальной ткани. Концепция Ellis и ее модификации не утратили своего практического значения и в настоящее время [9], однако на смену ей приходит ЛКМ, согласно которой выживаемость клеток при однократном облучении может быть описана выражением

$$S = S_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)], \quad (2)$$

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

При планировании ЛТ по ЛКМ принимают [4, 5], что внутриклеточная репарация в нормальных тканях осуществляется полностью за время интервала между фракциями, а пролиферация выживших клеток в течение курса лучевой терапии не учитывается.

Для достижения сформулированной в статье цели необходимо иметь два уравнения, описывающих реакцию нормальной и опухолевой тканей на фракционированное облучение. С учетом (2) и приведенных выше допущений соответствующую систему уравнений можно записать в виде:

$$\begin{aligned} S_{nm} &= S_{0,nm} \exp[-N(\alpha_{nm}d + \beta_{nm}d^2)] \\ S_{on} &= S_{0,on} \exp[-N(\alpha_{on}d + \beta_{on}d^2) + \varphi T] \end{aligned} \quad (3)$$

где α_{nm} , β_{nm} и α_{on} , β_{on} – параметры ЛКМ, характеризующие радиочувствительность соответственно нормальной и опухолевой ткани; φ – параметр, учитывающий скорость восстановления клеточного пула опухоли между сеансами терапии.

Система справедлива для случаев, когда разовые дозы в опухоли и нормальной ткани равны. Такое возможно при облучении поверхностных новообразований с одного поля или при многопольном облучении глубоко расположенных опухолей. В этих случаях нормальная ткань, являющаяся критической, и опухоль, как правило, облучаются одной и той же дозой.

Одно из преимуществ ЛКМ состоит в возможности контролировать с ее помощью частоту ранних (РЛР) и поздних лучевых реакций (ПЛР) [4–6]. В данной работе исследованы режимы фракционирования дозы, обеспечивающие допустимую частоту РЛР. Заметим, что именно для этого варианта накоплено значительное число достоверных клинических данных, поскольку несколько десятилетий планирование ЛТ проводилось на основе концепции Ellis, ориентированной именно на прогнозирование РЛР.

Для расчета выживаемости опухолевых клеток при режимах фракционирования, приводящих к одинаковой и допустимой степени поражения нормальной ткани, необходимо установить соответствующую функциональную связь между однократной дозой d и числом сеансов терапии N . Известно [4, 5], что допустимую частоту РЛР обеспечивает стандартный (классический) режим фракционирования дозы, характеризуемый параметрами: $d=2$ Гр, $N=30$, $T=40$ сут. В работе [10] нами определены параметры ЛКМ для нормальной ткани в ЛТ редкоизирующим излучением: $\alpha_{nm}=0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{nm}=0,025 \text{ Гр}^{-2}$. С помощью приведенных данных по первому уравнению системы (3) можно установить, что доля выживающих клеток

нормальной ткани $s = \frac{S_{nm}}{S_{0,nm}}$ при стандартном

курсе ЛТ составляет $\sim 1,5 \times 10^{-8}$. При планировании ЛТ по ЛКМ исходят из предположения, что если в тканях, облученных при различных режимах фракционирования дозы, наблюдаются аналогичные лучевые реакции, то доля выживших клеток в них должна быть одинаковой [5]. Поэтому для того, чтобы все исследуемые режимы фракционирования обеспечивали допустимую частоту и выраженность РЛР, для каждого из них необходимо выполнить условие:

$$s = \exp[-N(\alpha_{nm}d + \beta_{nm}d^2)] = \text{const} = 1,5 \times 10^{-8}. \quad (4)$$

Логарифмируя (4), получим:

$$|\ln s| = N(\alpha d + \beta d^2) = 18. \quad (5)$$

Выразив из (5) d , найдем взаимосвязь между d и N для изоэффективных режимов фракционирования для нормальной ткани:

$$d = 5[(1 + 28,8/N)^{0,5} - 1]. \quad (6)$$

Уравнение (6) устанавливает связь между параметрами d и N для режимов фракционирования, приводящих к предельно допустимой степени РЛР.

Представляет интерес сравнение однократных доз, допускаемых концепцией Ellis и ЛКМ, для стандартной длительности курса, равной 40 сут, при различном числе сеансов терапии. Выражение для допустимых однократных доз по концепции Ellis с учетом (1) будет иметь вид

$$d = 10^{-2} NSD \times T^{0,11} N^{-0,76}. \quad (7)$$

Результаты расчета зависимостей по (6) и (7) представлены на рис. 1: точки – расчет по (6), линия – расчет по (7). Видно, что графики хорошо совпадают между собой, что свидетельствует, с одной стороны, о преемственности ЛКМ по отношению к концепции Ellis, а с другой – о корректности полученного выражения (6).

Подставив выражение (6) для разовой дозы d во второе уравнение системы (3), можно рассчитать зависимость выживаемости опухолевых клеток при различных, но эквивалентных по своему воздействию на нормальную ткань режимах фракционирования дозы. В расчетах принято, что указанные выше значения параметров ЛКМ для нормальной ткани сохраняются для всех рассмотренных ниже режимов фракционирования дозы. Начальное число клеток облучаемой опухоли в расчетах $S_0 = 10^{10}$. Значения параметра ϕ , учитывающего восстановление клеточного пула опухоли между сеансами терапии, находятся, по литературным данным [11], в широких пределах, а именно: $0,05 \text{ сут}^{-1} \leq \phi \leq 0,001 \text{ сут}^{-1}$. Поскольку наибольшую опасность для больного представляют быстрорастущие опухоли, то нами при моделировании ЛТ

в общих случаях принято значение $\phi = 0,05 \text{ сут}^{-1}$, соответствующее таким опухолям. При сравнении результатов моделирования с известными клиническими данными для оценки влияния параметра ϕ на характер режима фракционирования дозы рассмотрена выживаемость клеток опухоли при двух его значениях. Для карциномы легкого, согласно [11, 12], значения параметров ϕ приняты равными $0,04 \text{ сут}^{-1}$ и $0,01 \text{ сут}^{-1}$, а для меланомы, по данным работы [13] и рекомендациям [11], взяты значения $\phi = 0,1 \text{ сут}^{-1}$ и $\phi = 0,01 \text{ сут}^{-1}$. При выборе параметров ϕ для меланомы учтено также, что, согласно [11, 12], для первичных опухолей и их метастазов эти величины близки по своим значениям.

Результаты и обсуждение

В исследованиях рассмотрены варианты с различными количественными соотношениями между параметрами α и β для опухоли и нормальной ткани, далее п.п. I, II, III.

I. $\alpha_{\text{оп}}/\beta_{\text{оп}} = \alpha_{\text{нт}}/\beta_{\text{нт}} = 10 \text{ Гр}$.

В свою очередь, условие «I» также может быть соблюдено при различных соотношениях между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани. Рассмотрены три возможности: 1) нормальная ткань радиочувствительнее опухоли; 2) их радиочувствительность одинакова; 3) опухоль радиочувствительнее нормальной ткани.

Параметры опухоли выбраны следующими: 1) $\alpha_{\text{оп}} = 0,2 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{\text{оп}} = 0,02 \text{ Гр}^{-2}$; 2) $\alpha_{\text{оп}} = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{\text{оп}} = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$; 3) $\alpha_{\text{оп}} = 0,35 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{\text{оп}} = 0,035 \text{ Гр}^{-2}$. При заданных параметрах проведен расчет выживаемости клеток опухолей при фракционированном облучении, результаты которого представлены на рис. 2. По графикам видно, что, с одной стороны, наблюдается очевидная закономерность, состоящая в том, что эффективность ЛТ для опухоли с большей радиочувствительностью (зависимость 3) выше, чем для более радиостойчивых опухолей (зависимости 1, 2). С другой – обнаружена не отмечавшаяся ранее закономерность, состоящая в том, что при условии $\alpha_{\text{оп}}/\beta_{\text{оп}} = \alpha_{\text{нт}}/\beta_{\text{нт}}$ эффективность лучевой терапии не зависит от режима фракцио-

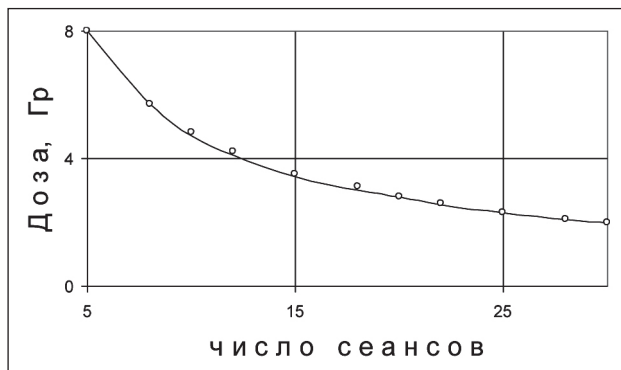


Рис. 1. Зависимости однократной дозы от числа сеансов терапии при $T=40$ сут по ЛКМ и Эллис

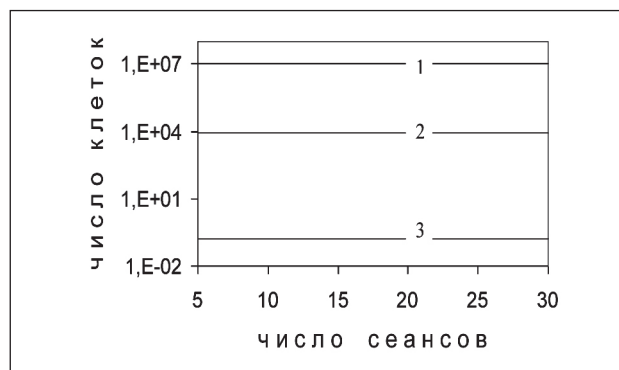


Рис. 2. Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{\text{оп}}/\beta_{\text{оп}} = 10 \text{ Гр}$

нирования дозы при любом соотношении между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани.

II. $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} = 15 \text{ Гр}$, то есть $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} > \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$.

Конкретные значения радиобиологических параметров опухоли для варианта «II» приняты следующими: 1) $\alpha_{оп} = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} \approx 0,017 \text{ Гр}^{-2}$; 2) $\alpha_{оп} = 0,375 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$.

В случае «II-1» увеличение отношения $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ по сравнению с $\alpha_{нт}/\beta_{нт}$ достигается за счет уменьшения $\beta_{оп}$ при сохранении значения $\alpha_{оп} = \alpha_{нт}$, в случае «II-2» – за счет увеличения $\alpha_{оп}$ при сохранении значения $\beta_{оп} = \beta_{нт}$. Результаты расчета выживаемости клеток опухолей с параметрами «II-1» и «II-2» при фракционированном облучении представлены на рис. 3.

Видно, что при $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} > \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$ эффективность ЛТ

зависит от режима фракционирования дозы и повышается при увеличении числа сеансов терапии, т.е. при уменьшении дозы за фракцию.

III. $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} = 6 \text{ Гр}$, то есть $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} < \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$.

Конкретные значения параметров α и β для опухоли следующие: 1) $\alpha_{оп} = 0,15 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$; 2) $\alpha_{оп} = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,042 \text{ Гр}^{-2}$.

В случае «III-1» уменьшение отношения $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ по сравнению с $\alpha_{нт}/\beta_{нт}$ достигается за счет уменьшения $\alpha_{оп}$ при сохранении значения $\beta_{оп} = \beta_{нт}$, а в случае «III-2» – за счет увеличения $\beta_{оп}$ при сохранении значения $\alpha_{оп} = \alpha_{нт}$. Кривые выживаемости при фракционированном облучении для клеток с параметрами «III-1» и «III-2» показаны на рис. 4.

По графикам видно, что в случае, когда $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} < \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$,

обнаруживается закономерность, противоположная наблюдаемой в случае «II», а именно: эффективность ЛТ возрастает при уменьшении числа сеансов, т.е. при повышении однократной дозы.

Отсутствие зависимости эффективности ЛТ от режима фракционирования дозы при $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = \alpha_{нт}/\beta_{нт}$ (рис. 2) и относительно слабая ее зависимость,

показанная на рис. 3 и 4 для $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} > \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$ и $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} < \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$,

в некоторой степени объясняют трудности поиска оптимальных режимов фракционирования дозы для большинства типов злокачественных новообразований.

Представляют интерес закономерности фракционирования дозы для конкретных типов опухоли. В данном случае в качестве примера нами взяты карцинома легкого и меланома. Для проведения расчетов необходимо знать параметры ЛКМ, соответствующие названным опухолям. Поскольку в литературе ограничиваются сведениями только об отношении α/β , нами для определения в отдельности параметров $\alpha_{оп}$ и $\beta_{оп}$ применен подход, изложенный ранее в работе [10]. В основе подхода лежит сравнение выживаемости клеток при однократном облучении, описываемом по ЛКМ и многомишенной модели. При использовании указанного подхода определены параметры α и β для карциномы легкого ($\alpha_{оп} = 0,482 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,0327 \text{ Гр}^{-2}$, $\alpha_{оп}/\beta_{оп} \approx 15 \text{ Гр}$) и меланомы ($\alpha_{оп} = 0,048 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,051 \text{ Гр}^{-2}$; $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 0,95 \text{ Гр}$). Найденное соотношение $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ для карциномы легкого находится в пределах, приведенных для нее в [4]. Карцинома легкого является высокорadiочувствительной опухолью, поэтому в расчетах для нее принято $S_0 = 10^{12}$. Отношение $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ для меланомы также удовлетворительно согласуется с данными работы [4], согласно которой эта величина равна 0,6 Гр. Известно, что карцинома легкого относится к радиочувствительным, меланома – к радиоустойчивым опухолям, о чем и свидетельствуют характеризующие их радиобиологические параметры.

На основе найденных параметров для карциномы легкого (рис. 5) и меланомы (рис. 6) рассчитана выживаемость клеток этих новообразований при фракционированном облучении как функция числа сеансов терапии при постоянной длительности курса терапии, равной 40 сут, и двух значениях параметра ϕ . На рис. 5 видно, что для карциномы легкого эффективность лучевой терапии растет с увеличением числа фракций, т.е. с уменьшением

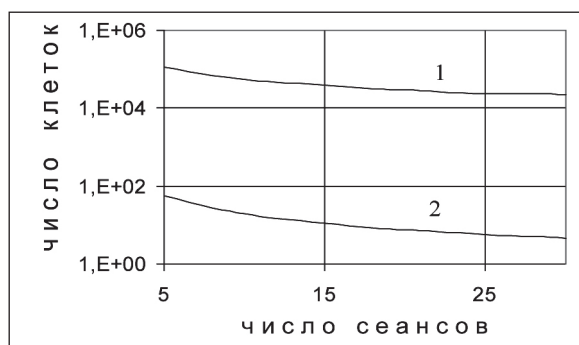


Рис. 3. Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 15 \text{ Гр}$

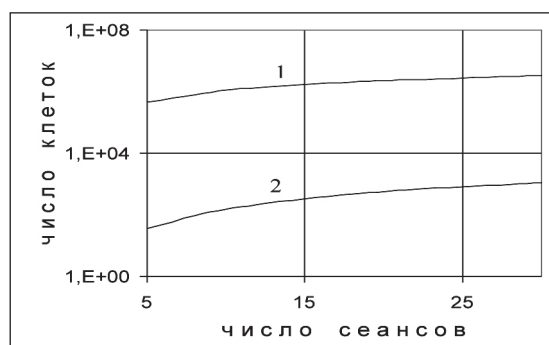


Рис. 4. Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 6 \text{ Гр}$

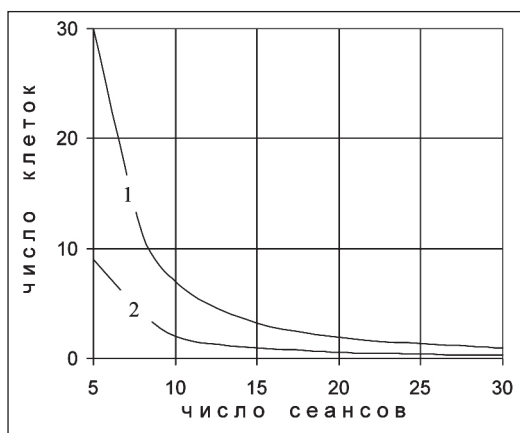


Рис. 5. Выживаемость клеток карциномы легкого при фракционированном облучении для $\phi=0,04 \text{ сут}^{-1}$ (1) и $\phi=0,01 \text{ сут}^{-1}$ (2)

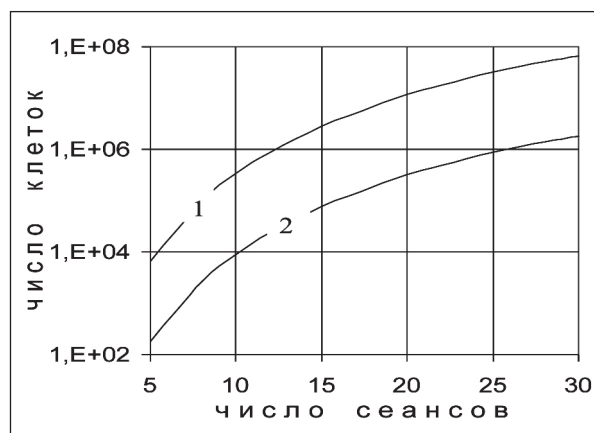


Рис. 6. Выживаемость клеток меланомы при фракционированном облучении для $\phi=0,1 \text{ сут}^{-1}$ (1) и $\phi=0,01 \text{ сут}^{-1}$ (2)

дозы за фракцию. Полученный результат согласуется с зависимостями, представленными на рис. 3, поскольку для обоих рисунков выполняется

условие $\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}} > \frac{\alpha_{n.m.}}{\beta_{n.m.}}$. Наблюдается согласие и с известными клиническими данными работы [14], в которой приведены результаты лучевой

терапии у 262 больных неоперабельным эпителиальным раком легкого при различных вариантах фракционирования дозы: облучение проводилось 31 фракцией по 2 Гр, 18 фракциями по 3 Гр, 12 фракциями по 4,05 Гр за 37 дней и 6 фракциями по 6,8 Гр за 35 дней. В работе сказано, что при всех вариантах фракционирования суммарные очаговые дозы, согласно концепции Ellis, были эквивалентны по своему воздействию на нормальную ткань. Это подтверждается тем, что оценка для всех четырех приведенных режимов фракционирования фактора «время – доза – фракционирование» (ВДФ) по формуле

$$ВДФ = 1,2 \times N \times d^{1,538} \times (\Delta T)^{-0,169}$$

дает приблизительно одно и то же значение: $100 \div 104$ ед. Следовательно, в клинических исследованиях [14] выполняется то же условие, что принято и в наших расчетах: все примененные режимы фракционирования эквивалентны по своему воздействию на нормальную ткань по критерию ранних лучевых реакций. При анализе результатов лечения авторами работы [14] показано, что эффективность лучевой терапии повышается с увеличением числа фракций, а лучший эффект по критерию локального излучения получен при использовании однократной дозы 2 Гр при 31 сеансе терапии, что согласуется с полученным нами теоретическим результатом.

Для меланомы (рис. 6), как и в случае «III»,

выполняется условие $\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}} < \frac{\alpha_{n.m.}}{\beta_{n.m.}}$, поэтому повыше-

ние эффективности лучевой терапии для этого типа опухоли наблюдается при уменьшении числа сеансов терапии, т.е. с увеличением однократной дозы. Однако, поскольку для меланомы отношение

$\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}}$ существенно меньше, чем для опухолей, рассмотренных в случае «III», зависимость выживаемости клеток меланомы при фракционированном облучении выражена более существенно, чем на рис. 4.

Полученный теоретический результат для меланомы хорошо согласуется с известными результатами, полученными непосредственно в клинических исследованиях [15]. Авторами проанализированы данные по лучевой терапии 36 пациентов с рецидивами и метастазами меланомы при различных режимах фракционирования дозы. В упомянутом исследовании все полные курсы терапии приводят к одинаковой предельно допустимой степени поражения нормальной ткани по критерию ранних лучевых реакций, поскольку оно проведено в рамках концепции Ellis. В работе сказано, что выбранный режим фракционирования «позволяет проводить облучение с умеренно выраженными явлениями местной лучевой реакции».

При анализе результатов установлено [15], что наиболее эффективными являются курсы лучевой терапии с меньшим числом фракций и, следовательно, с большей дозой за фракцию, а именно: лучший эффект дает облучение фракциями по 8 Гр и более, что согласуется с полученным нами теоретическим результатом, приведенном на рис. 6.

Сравнение зависимостей (1) и (2) на рис. 5 и рис. 6, полученных при различных значениях параметра ϕ , показывает, что скорость восстановления клеточного пула опухоли не влияет на характер фракционирования дозы. Для обоих значений ϕ эффективность ЛТ для карциномы легкого повышается с уменьшением однократной дозы, а для меланомы в обоих случаях повышение эффек-

тивности ЛТ происходит с ее увеличением. При этом и для карциномы легкого, и для меланомы эффективность ЛТ выше при больших значениях параметра ϕ , т.е. при меньшей скорости восстановления клеточного пула.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований. Материалы научно-практической конференции. Обнинск, 2008; 124.*
2. *Гладилина И.А., Ефимкина Ю.В., Нечушкин М.И., Уйманов В.А. Гипофракционированные режимы адьювантной лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы IIIA стадий. III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии. Сборник материалов. 2010; 2: 220–222.*
3. *Конопляников А.Г. Радиобиологические основы лучевой терапии в свете новых данных о природе и характеристиках раковых стволовых клеток. Материалы Международной научной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей». М., 2013; 10.*
4. *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. М., 2005; 67.*
5. *Акимов А.А., Афанасьев Б.П., Николаева Е.Н. Оценка биологической эквивалентности различных режимов фракционирования дозы при дистанционной лучевой терапии. СПб., 2008; 26.*
6. *Joiner M.C., Bentzen S.M. Fractionation: the linear-quadratic approach. Basic Clin Radiobiology. 2009; 8 (6): 102–120.*

Таким образом, на основе линейно-квадратичной модели предложен метод, расширяющий возможности поиска оптимальных режимов фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований.

7. *Моисеев А.Н. Проблемы радиобиологического моделирования в отечественной лучевой терапии. Медицинская физика. 2017; 3: 106–108.*
8. *Карякина Н.Ф. Ответ на статью А.Н. Моисеева. Медицинская физика. 2017; 3: 109.*
9. *Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Юрьева Т.В. Сравнительный анализ LQ модели и модели Ellis при облучении кожи. Медицинская физика. 2010; 4: 29–36.*
10. *Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии. Медицинская физика. 2010; 4: 5–11.*
11. *Zips D. Tumour growth and response to radiation. Basic Clin Radiobiol. 2009; 78–102.*
12. *Balmukhanov S.B., Turdugulov I., Karibjanova Z., Revess L. The Growth Rate, of Bone Sarcomas and Survival after Radiotherapy with Tourniquet-Induced Hypoxia: a Clinical Study. Cancer (Philad.). 1982; 49, 8: 1597–1604.*
13. *Ярмоненко С.П. Биологические основы лучевой терапии опухолей. М., 1976; 270.*
14. *Cox J.D., Byhardt R.W., Komaki R., Greenberg M. Reduced fractionation and the potential of hypoxic cell sensitizers in irradiation of malignant epithelial tumors. Int J Radiat Oncol Biol. 1980; 6. 1: 37–40.*
15. *Overgaard J. Radiation Treatment of Malignant Melanoma. Int J Radiat Oncol Biol. 1980; 6. 1: 41–44.*

Поступила 19.12.17
Принята в печать 1.02.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965. ORCID: 0000-0001-5379-8990. ResearcherID: D-8732-2012. Autor ID (Scopus) 7005068461.

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

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF DOSE RADIATION THERAPY REGIMENS FOR TREATING CANCER ACCORDING TO CRITERIA FOR EARLY TOXICITY OF RADIOTHERAPY

V.A. Lisin

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Abstract

Optimization of dose fractionation regimens is an important way to increase the effectiveness of radiotherapy for malignant tumors. To choose the optimal radiotherapy regimen, it is necessary to know the nature of tumor regression in different dose fractionation schedules. **The purpose of the study** was to analyze the patterns of tumor regression in various dose fractionation regimens, while having the same level of normal tissue damage in cases when damage to normal and tumor tissues can be described using the lineal quadratic model. **Material and methods.** We developed the algorithm for calculating survival of tumor cells under dose fractionation regimes resulting in the same degree of damage to normal tissue. Using this algorithm, the tumor regression patterns were found at various quantitative ratios between the radiosensitivities of the normal and tumor tissues. **Results.** It was found that in the case of equality of the ratios of radiobiological parameters characterizing the tumor and normal tissues ($\alpha/\beta_t = \alpha_n/\beta_n$), the efficacy of radiation therapy did not depend on the dose fractionation

regimen at any ratio between the radiosensitivities of the tumor and normal tissues. In the case of $\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}} > \frac{\alpha_{n.m.}}{\beta_{n.m.}}$, the efficacy of radiation therapy depended on the dose fractionation regimen and increased with decreasing the dose per fraction. On the contrary, in the case of $\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}} < \frac{\alpha_{n.m.}}{\beta_{n.m.}}$, the efficacy of radiation therapy increased with increasing a single dose. Our theoretical results were consistent with other recent studies.

Key words: radiation therapy, lineal quadratic model, dose fractionation.

REFERENCES

1. *Non-traditional* dose fractionation in radiation and combined treatment of malignant neoplasms. Materials of the scientific-practical conference. Obninsk, 2008; 124. [in Russian]
2. Gladilina I.A., Efimkina Yu.V., Nechushkin M.I., Uymanov V.A. Hypofractionated regimens of adjuvant radiotherapy after organ-preserving operations for breast cancer I IIA stages. III Eurasian Congress on Medical Physics and Engineering. Collection of materials. 2010; 2: 220–222. [in Russian]
3. Konoplyanikov A.G. Radiobiological basis of radiation therapy in the light of new data on the nature and characteristics of cancer stem cells. Materials of the International Scientific Conference «Radiobiological Basics of Radiation Therapy for Tumors». M., 2013; 10. [in Russian]
4. Pavlov A.S., Fadeeva M.A., Karyakina N.F. Linear-quadratic model in the calculation of isoeffective doses in the evaluation of the antitumor effect and radiation complications in radiation therapy of malignant tumors. Moscow, 2005; 67. [in Russian]
5. Akimov A.A., Afanasiev B.P., Nikolaeva E.N. Evaluation of biological equivalence of different dose fractionation regimes for remote radiation therapy. Saint-Peterburg., 2008; 26. [in Russian]
6. Joiner M.C., Bentzen S.M. Fractionation: the linear-quadratic approach. Basic Clin Radiobiology. 2009; 8 (6): 102–120.
7. Moiseev A.N. Problems of radiobiological modeling in domestic radiation therapy. Medical physics. 2017; 3: 106–108. [in Russian]
8. Karyakina N.F. Reply to the article by A.N. Moiseev. Medical physics. 2017; 3: 109. [in Russian]
9. Klepper L.Ya., Sotnikov V.M., Yuryeva T.V. Comparative analysis of the LQ model and the Ellis model in skin irradiation. Medical physics. 2010; 4: 29–36. [in Russian]
10. Lisin V.A. Estimation of the parameters of the linear-quadratic model in neutron therapy. Medical physics. 2010; 4: 5–11. [in Russian]
11. Zips D. Tumour growth and response to radiation. Basic Clin Radiobiol. 2009; 78–102.
12. Balmukhanov S.B., Turdugulov I., Karibjanova Z., Revess L. The Growth Rate, of Bone Sarcomas and Survival after Radiotherapy with Tourniquet-Induced Hypoxia: a Clinical Study. Cancer (Philad.). 1982; 49, 8: 1597–1604.
13. Yarmonenko S.P. Biological fundamentals of radiation therapy of tumors. Moscow, 1976; 270. [in Russian]
14. Cox J. D., Byhardt R.W., Komaki R., Greenberg M. Reduced Fractionation and the Potential of Hypoxic Cell Sensitizers in Irradiation of Malignant Epithelial Tumors. Int J Radiat Oncol Biol. 1980; 6. 1: 37–40.
15. Overgaard J. Radiation Treatment of Malignant Melanoma. Int J Radiat Oncol Biol. 1980; 6. 1: 41–44.

Received 19.12.17

Accepted 1.02.18

ABOUT THE AUTHORS

Valeriy A. Lisin, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0001-5379-8990. ResearcherID: D-8732-2012. Autor ID (Scopus) 7005068461.

Author declare lack of the possible conflicts of interests