

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Великая В.В., Старцева Ж.А. Методические основы предупреждения лучевых реакций у пациентов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 44–51. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-44-51.  
For citation: Choynzonov E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Startseva Zh.A. Methodological approaches to prevention of radiation-induced skin reactions in neutron-photon therapy for malignant neoplasms. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 44–51. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-44-51.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Е.Л. Чойнзонов, В.А. Лисин, О.В. Грибова, В.В. Великая, Ж.А. Старцева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

### Аннотация

Все методы лучевой терапии направлены на разработку режимов облучения, при которых высокая эффективность поражения злокачественных опухолей сочетается с допустимой частотой лучевых реакций нормальной ткани. В нейтронной терапии к настоящему времени не выработаны режимы облучения, которые бы отвечали этому требованию. **Цель исследования** – разработать комплекс методических подходов, обеспечивающих допустимую частоту и выраженность лучевых реакций у пациентов при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии (НФТ) злокачественных новообразований на циклотроне У-120. **Материал и методы.** Для решения задач, соответствующих заявленной цели, применена зависимость относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов от дозы и модель время – доза – фракционирование (ВДФ). Проанализированы особенности взаимодействия нейтронов с различными типами тканей, и разработан алгоритм суммирования нейтронных и фотонных доз при нейтронно-фотонной терапии. **Результаты.** Проведенные клинические исследования НФТ показали, что разработанные подходы позволяют с удовлетворительной точностью прогнозировать и предупреждать серьезные поражения нормальной ткани. Роль всех факторов, влияющих на характер лучевых реакций, учтена в компьютерной программе, позволяющей получить основные характеристики планируемых курсов НФТ.

**Ключевые слова:** нейтронная терапия, ОБЭ нейтронов, модель ВДФ, лучевые реакции, циклотрон У-120, режим облучения, радиоустойчивость опухолей, прогнозирование, радиорезистентность.

## METHODOLOGICAL APPROACHES TO PREVENTION OF RADIATION-INDUCED SKIN REACTIONS IN NEUTRON-PHOTON THERAPY FOR MALIGNANT NEOPLASMS

E.L. Choynzonov, V.A. Lisin, O.V. Gribova, V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia  
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

### Abstract

The goal of radiotherapy is to maximize the radiation *dose* to abnormal cancer cells while preventing damage to healthy tissue. In neutron therapy, the optimum regime of treatment is uncertain to date. **The purpose of the study** to develop a set of methodological approaches that ensure the permissible frequency and severity of radiation-induced reactions in cancer patients subjected to neutron and neutron-photon therapy (NFT) using U-120 cyclotron. **Material and Methods.** We used the dependence of the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons on the dose and time-dose-fractionation model (TDF). The interaction of neutrons with

various types of tissues was analyzed, and the algorithm for summing neutron and photon doses in neutron-photon therapy was developed. **Results.** Clinical studies of neutron-photon therapy showed that the developed approaches can predict and prevent serious damage to normal tissue with a satisfactory accuracy. The role of all factors influencing the nature of radiation reactions was taken into account in the computer program, which allowed the main characteristics of the planned courses of neutron-photon therapy to be obtained.

**Key words:** neutron therapy, RBE of neutrons, time-dose-fractionation model, radiation-induced reactions, U-120 cyclotron, irradiation mode, radio resistance of tumors, prediction, radioresistance.

## Введение

Нейтронная терапия (НТ) является эффективным методом лечения пациентов с опухолями, резистентными к редкоизионизирующему излучению [1–4]. Все методы лучевой терапии, в том числе и нейтронной, направлены на разработку таких режимов облучения, при которых высокая эффективность поражения злокачественных опухолей сочетается с допустимой частотой и выраженностью лучевых реакций нормальной ткани. Для решения первой части задачи необходимо знать основные характеристики облучаемой опухоли: ее радиочувствительность, скорость роста и закономерности восстановления опухолевых клеток в интервалах между сеансами терапии. Невозможно прогнозировать результат воздействия излучения на объект, не зная с высокой точностью его характеристик. Задача усложняется тем, что под воздействием излучения в опухоли происходит процесс реоксигенации, который изменяет ее радиобиологические свойства. На современном этапе развития лучевой терапии на практике не удается получить информацию, необходимую для определения оптимального режима фракционирования дозы по критерию уничтожения максимального числа опухолевых клеток. Поэтому тактика лучевой терапии выражается, как правило, в стремлении дать максимально возможную дозу на опухолевый очаг. Ограничением в подобном подходе к достижению высокой эффективности лучевой терапии является степень толерантности нормальных тканей, попадающих в зону облучения. Максимально возможной суммарной очаговой дозе (СОД) должны соответствовать такие дозы в подвергаемой облучению области тела пациента, которые приводили бы к приемлемым лучевым реакциям нормальных тканей. В терапии редкоизионизирующим излучением (ТРИ) режим фракционирования дозы, удовлетворяющий сформулированному условию, выверялся в течение нескольких десятилетий. В результате исследований за стандартный, приводящий к допустимой степени поражения нормальной ткани, принят режим, при котором облучение проводится в однократной дозе 2 Гр 5 раз в нед, СОД 60 Гр. При полях облучения площадью  $S \leq 100 \text{ см}^2$  такой способ терапии обеспечивает частоту лучевых осложнений на уровне  $\sim 5\%$  [5]. Существенно меньший исторический опыт применения НТ, ее ограниченное распространение в мире, а также более сложные механизмы взаимодействия ней-

тронов с облучаемыми тканями не позволили к настоящему времени выработать режимы облучения, соответствующие критериям стандартного режима в ТРИ. Кроме того, зачастую НТ сочетают с фотонной терапией (ФТ). Следовательно, поиск мер и критериев, обеспечивающих допустимую степень поражения нормальной ткани при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии (НФТ), является актуальной проблемой. Нейтронная терапия может быть проведена на реакторе [6], нейтронном генераторе [7] и ускорителях заряженных частиц. Терапевтические нейтронные пучки, полученные на перечисленных источниках, существенно отличаются по своему биологическому действию и энергии [8]. Поэтому к проведению НТ на каждом из перечисленных источников необходим специфический подход. В данной работе рассмотрен вариант, когда в качестве источника нейтронов применен циклотрон У-120.

**Цель исследования** – разработать комплекс методических подходов, обеспечивающих допустимую частоту и выраженность лучевых реакций у пациентов при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований на циклотроне У-120.

## Материал и методы

При использовании в качестве источника нейтронов циклотрона У-120 распределение дозы в облучаемых тканях таково, что с наибольшей вероятностью ранние лучевые реакции (РЛР) проявляются на коже в области облучаемых полей [9]. В НИИ онкологии разработаны способы лечения лучевых повреждений с применением озоновых технологий [10] и магнитолазерной терапии [11]. Разработанные методы позволяют уменьшить выраженность лучевых реакций и осложнений, однако их предупреждение остается первостепенной задачей. Характер поражения кожи в основном определяется значением поглощенной дозы и в то же время зависит от ряда факторов, которые и рассмотрены в данной работе.

Известно, что нейтроны при равных поглощенных дозах в большей степени поражают биологические объекты по сравнению с редкоизионизирующим излучением. В первых работах по исследованию НТ были применены способы облучения, разработанные ранее для гамма-терапии. В результате пациенты получили серьезные лучевые осложнения, что поставило исследователей перед

необходимостью изучить особенности реакций биологических объектов на облучение нейтронами. В связи с этим в данных исследованиях проанализирована зависимость относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов от дозы для терапевтического пучка циклотрона У-120, полученная на основе многомишенной модели (ММ) клеточной выживаемости, и определена ее роль в предупреждении лучевых реакций кожи.

К началу исследований НТ на циклотроне У-120 радиобиологическое планирование ФТ осуществлялось на основе концепции Эллиса, которая получила наибольшее распространение в виде модификации, называемой моделью время – доза – фракционирование (ВДФ). Представляет интерес создание аналогичного подхода и в НТ. При разработке модели ВДФ для НТ в качестве базового курса, полностью исчерпывающего толерантность нормальной ткани, взят курс длительностью  $T_n = 28$  сут с числом сеансов  $N_n = 12$  и разовой очаговой дозой (РОД) = 1,3 Гр [12]. Дополнительно рассмотрена роль корректирующих факторов, связанных с укрупнением РОД и с учетом типа ткани в зоне облучения. При построении зависимостей частоты лучевых реакций от значений фактора ВДФ использованы результаты НТ опухолей головы и шеи. Следует отметить, что в последние годы для планирования режимов облучения в ТРИ все чаще применяют линейно-квадратичную модель (ЛКМ) [13]. Однако применение ЛКМ для планирования НТ встречает существенные трудности из-за отсутствия необходимой информации о параметрах этой модели для нейтронов.

Нейтронную терапию применяют как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с ФТ. Во втором случае необходим алгоритм суммирования поглощенных доз нейтронов и фотонов, не приводящий к превышению допустимых суммарных доз для облучаемых тканей. При решении этой задачи использовано универсальное свойство фактора ВДФ, заключающееся в том, что при равных значениях факторов ВДФ для обоих видов излучений достигается одинаковая степень поражения нормальной ткани.

## Результаты и обсуждение

**Учет относительной биологической эффективности нейтронов.** В нейтронной терапии информация о значениях ОБЭ нейтронов является важной составляющей для формирования режимов облучения, обеспечивающих допустимый уровень лучевых реакций кожи. Поскольку в НТ могут применяться разнообразные дозовые режимы, создаваемые методы дозиметрического планирования должны учитывать зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, поэтому необходимо математическое описание такой зависимости. Нами на основе ММ клеточной выживаемости для терапевтического пучка нейтронов со средней энергией 6,3 МэВ по-

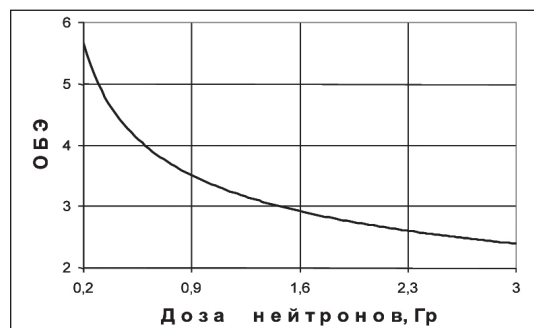


Рис. 1. Зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, рассчитанная по (1)

лучена зависимость ОБЭ от дозы для кожи, которая выражена уравнением

$$ОБЭ(d_n) = -\frac{1,66}{d_n} \ln[1 - (1 - \exp(-1,22d_n))^{0,43}], \quad (1)$$

где  $d_n$  – однократная поглощенная доза нейтронов.

Функция (1) отражена в графике рис. 1. Видно, что с уменьшением дозы значения ОБЭ возрастают.

Знание зависимости  $ОБЭ_n = f(d_n)$  позволяет перевести любое значение разовой дозы нейтронов в дозу фотонов и по апробированной модели ВДФ для фотонов [13] оценить степень опасности применяемого режима фракционирования нейтронной терапии. Рассмотрим конкретный пример. Формула для ВДФ в терапии редкоизирующим излучением имеет вид:

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

где  $N_\phi$  – число сеансов ФТ;  $d_\phi$  – разовая доза фотонов, Гр;  $H_\phi$  – временной интервал между сеансами, сут.

Оценим для данного режима нейтронной терапии фактор ВДФ по (2) путем перевода разовой дозы нейтронов 1,3 Гр в разовую дозу фотонов. Согласно формуле (1) и графику, представленному на рис. 1,  $ОБЭ_n(d=1,3 \text{ Гр}) \approx 3$ , поэтому доза фотонов, эквивалентная нейтронной дозе в 1,3 Гр, равна ~3,9 Гр. При указанных характеристиках курса НТ фактор ВДФ, рассчитанный по (2), оказывается равным ~100 ед., что свидетельствует о полном исчерпании толерантности облучаемой ткани и согласуется с данными [12].

Найденная зависимость ОБЭ нейтронов от дозы позволяет с привлечением уже известного в фотонной терапии метода планирования на основе фактора ВДФ в первом приближении контролировать степень поражения нормальной ткани, облучаемой нейтронами.

**Фактор ВДФ как инструмент для прогнозирования РЛР нормальной ткани.** В основу разработки модели ВДФ для НТ положена концепция Эллиса – Фильда, выражаемая формулой:

$$D_{c,n} = 10^{-2} \times NSD_n \times T_n^{0,11} \times N_n^{0,04}, \quad (3)$$

где  $D_{c,n}$  – суммарная доза нейтронов за проводимый курс терапии, Гр;  $NSD_n$  – номинальная стандартная доза для нейтронов;  $T_n$  и  $N_n$  – длительность курса и число сеансов НТ соответственно.

При любых значениях параметров  $D_{c,n}$ ,  $T_n$  и  $N_n$ , удовлетворяющих выражению (3), курс НТ приводит к предельно допустимой степени поражения нормальной ткани. Значение номинальной стандартной дозы  $NSD_n$  определено из (3) с использованием параметров указанного выше базового курса НТ и равно ~980 ед.

При однократной дозе облучения  $d_n$  суммарная доза нейтронов за весь курс терапии равна:  $D_{c,n} = d_n \times N_n$ , а связь между длительностью курса и числом сеансов терапии приближенно можно выразить соотношением  $T_n \approx H_n \times N_n$ , где  $H_n$  – временной интервал между сеансами НТ. Если определенные приведенными соотношениями величины  $T_n$  и  $D_{c,n}$  подставить в (3) и выразить из него  $N_n$  в явном виде, то можно получить

$$N_n = \left[ \frac{NSD_n H_n^{0,11}}{100 d_n} \right]^{1,18}. \quad (4)$$

Степень использования полной толерантности нормальной ткани на различных этапах курса нейтронной терапии может быть охарактеризована так называемой частичной толерантностью ( $ЧТ$ ), которую при равномерном фракционировании определяют формулой

$$ЧТ = NSD_n \frac{m}{N_n}, \quad (5)$$

где  $N_n$  – число фракций, при котором полностью используется толерантность нормальной ткани, а  $m$  – число реализованных фракций.

Если выражение (4) подставим в формулу (5), то для  $ЧТ$  получим соотношение

$$ЧТ = 229 \times NSD_n^{-0,18} \times m \times d_n^{1,18} \times H_n^{-0,13}. \quad (6)$$

По аналогии с гамма-терапией величину

$$ВДФ_n = g m d_n^{1,18} H_n^{-0,13} \quad (7)$$

называют фактором ВДФ для НТ опухолей. В выражении (7) коэффициент  $g$  – это нормировочный множитель. Если параметры указанного выше базового курса НТ подставить в выражение (7) при условии  $ВДФ=100$ , то можно определить, что  $g=6,9$ . Следовательно, выражение для фактора ВДФ в терапии пучком быстрых нейтронов циклотрона У-120 со средней энергией 6,3 МэВ в случае равномерного режима фракционирования дозы можно записать следующим образом:

$$ВДФ_n = 6,9 m d_n^{1,18} H_n^{-0,13}. \quad (8)$$

В формулу (8) дозу  $d_n$  следует подставлять в грях, а  $H_n$  – в сутках.

Из клинической практики известно, что при равных поглощенных дозах степень лучевой реакции зависит от площади облучаемого поля. Поэтому для предельно допустимого значения фактора ВДФ в нейтронной терапии нами получена следующая эмпирическая формула:

$$ВДФ_{пред} = 400 \times S^{-0,3}, \quad (9)$$

где  $S$  – площадь поля облучения,  $см^2$ .

Планирование лучевой терапии на основе радиобиологических моделей является важной составляющей в обеспечении допустимых уровней и частоты лучевых реакций. Оно позволяет избежать произвола при выборе однократных и суммарных доз, выявить закономерности фракционирования дозы для радиочувствительных и радиоустойчивых опухолей, однако дает все-таки лишь приближительный прогноз развития тех или иных лучевых повреждений. В методическом руководстве [14] справедливо заключают, что при выборе тактики лечения всегда следует ориентироваться на клинический опыт, накопленный в данном лечебном учреждении. Поэтому апробацию разработанной модели ВДФ для планирования нейтронной терапии проводили методом последовательного приближения: при постепенном наращивании суммарной дозы постоянно оценивали фактор ВДФ и контролировали соответствующие ему лучевые реакции.

Особенности эксплуатации циклотрона позволяют проводить НТ два раза в неделю, то есть средний временной интервал между сеансами составляет  $X \approx 3,5$  сут, в то время как для базового режима фракционирования [12] эта величина равна ~2,5 сут. Данное обстоятельство учтено при расчете фактора ВДФ. На рис. 2 показана зависимость частоты острых лучевых реакций от фактора ВДФ, найденного по формуле (8), у больных опухолями головы и шеи. Нейтронная терапия проведена при РОД=1,3 Гр и площади поля облучения 48  $см^2$ . При заданной РОД доза на коже при расчете фактора ВДФ определена с учетом ослабления нейтронного пучка в облучаемой ткани. Предельно допустимое

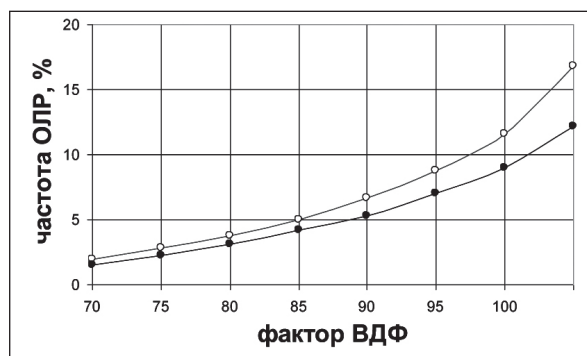


Рис. 2. Зависимость частоты ЛР от фактора ВДФ без учета (°) и с учетом (•) поправки на укрупнение дозы



значение фактора ВДФ для поля  $S=48 \text{ см}^2$ , согласно формуле (9), равно 125 ед. По графику видно, что с ростом фактора ВДФ частота лучевых реакций быстро нарастает, и уже при ВДФ=100 доля лучевых реакций достигает ~12 %. Следовательно, стремление обеспечить предельное значение ВДФ=125 привело бы к очень высокой частоте острых лучевых реакций или даже к серьезным лучевым осложнениям. Полученный результат был ожидаем, поскольку классическая концепция Эллис, на основе которой получена широко применяемая формула (2), для фактора ВДФ в ТРИ хорошо работает при однократных дозах, близких к дозе стандартного курса. При переходе к крупному фракционированию дозы, то есть при увеличении однократной дозы, в ТРИ рекомендовано вводить поправку на укрупнение разовой дозы [15]. Однократные дозы в приведенном выше режиме фракционирования в НТ также относятся к режиму крупного фракционирования и требуют введения соответствующих поправок. Введение такой поправки при равномерном фракционировании дозы позволило получить следующее выражение для фактора ВДФ<sub>н</sub>:

$$\text{ВДФ}_n = 6,9m[(7,8 \times 10^{-2} \times d_n + 0,96)d_n]^{1,18} \times H_n^{-0,13}. \quad (10)$$

Зависимость частоты РЛР от фактора ВДФ, найденного по выражению (10), отражена в нижнем графике рис. 2. Из сравнения графиков следует, что учет укрупнения РОД дозы приводит к уменьшению частоты РЛР.

**Учет неоднородности ткани в зоне облучения.** В ТРИ учет гетерогенности тканей служит важным обстоятельством, влияющим на распределение поглощенной дозы [16]. В НТ ситуация является еще более сложной, поскольку, в отличие от редкоионизирующего излучения, поглощенная доза нейтронов в существенно большей степени зависит от атомного состава облучаемой ткани. В качестве характеристики взаимодействия нейтронов с материалами и тканями различного атомного состава применяют удельную керму, которая равна энергии, переданной единице массы облучаемого вещества и отнесенной к потоку нейтронов, падающему на элементарный объем единичной массы. Нами рассчитаны значения удельной кермы для ряда тканей и материалов, применяемых в качестве фантомных при НТ. Расчет выполнен с учетом энергетического спектра нейтронов циклотрона У-120, атомного состава исследуемых тканей и материалов с использованием данных об удельной керме для единичного флюенса нейтронов, которая табулирована [17].

На рис. 3 приведены данные об удельной керме нейтронов для некоторых тканей и материалов. Поскольку в данном случае рассматривается методика предупреждения РЛР кожи, то наибольший интерес представляет соотношение данных об удельной

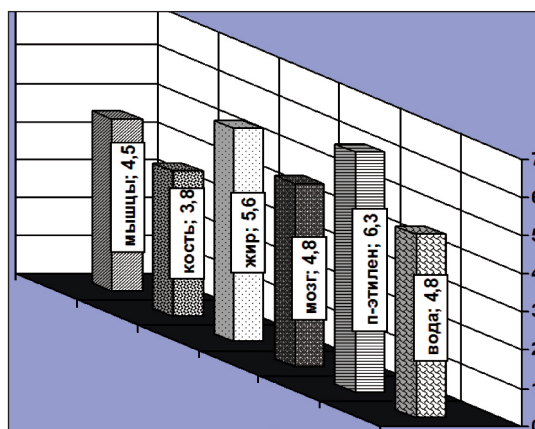


Рис. 3. Значения удельной кермы нейтронов в фГр·м² для различных тканей и материалов

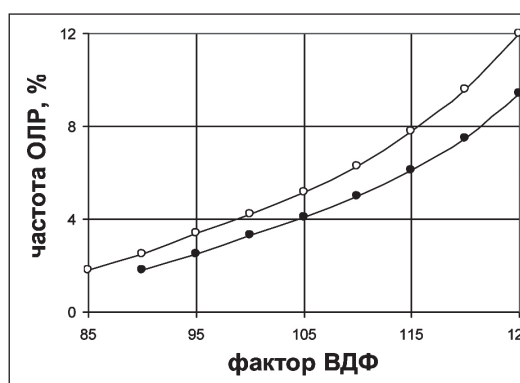


Рис. 4. Зависимость частоты ОЛР от фактора ВДФ с учетом гетерогенности (°) и с одновременным учетом укрупнения дозы и гетерогенности (•)

керме для жировой ткани и мышц. По рис. 3 видно, что удельная керма нейтронов для жировой ткани может в ~1,2 раза превосходить аналогичное значение для мышечной ткани. Известно, что в таких анатомических зонах, как подчелюстная область, молочная железа, кожный слой содержит большое количество жира. Именно в этих областях наиболее часто наблюдали развитие фиброза кожи и подкожной клетчатки в отдаленном периоде. При калибровке нейтронного пучка циклотрона изначально определяют мощность поглощенной дозы, создаваемой в мышечной ткани. В условиях равновесия вторичных заряженных частиц (ВЗЧ) поглощенная доза равна керме. Следовательно, при расчете фактора ВДФ в условиях, когда кожный слой содержит большое количество жира, необходимо вводить поправку, учитывающую различие в значениях кермы, значит, и поглощенной дозы, для мышечной и жировой ткани. На рис. 4 (верхний график) показана зависимость частоты ЛР от фактора ВДФ, полученная с учетом поправки на высокую концентрацию жировой ткани в каждом слое, находящемся в поле облучения нейтронами. Нижний график на рис. 4 получен при одновременном учете укрупнения разовой дозы и высокой

концентрации жира в облучаемом кожном слое. Сравнение графиков рис. 2 и рис. 4 позволяет заключить, что введение поправки на укрупнение разовой дозы и учет высокой концентрации жира в кожном слое ведут к существенному снижению частоты ЛР.

**Алгоритм суммирования доз нейтронов и фотонов при нейтронно-фотонной терапии.**

Один из факторов, обеспечивающих преимущество НТ по сравнению с ТРИ, – низкое значение коэффициента кислородного усиления (ККУ) для нейтронов. Следствием этой известной закономерности является практически одинаковая эффективность воздействия нейтронов на оксигенированные и гипоксические клетки. Поэтому НТ применяют для лечения пациентов с опухолями, содержащими значительное количество гипоксических клеток, которые радиорезистентны к фотонному излучению. При определении последовательности применения нейтронной и фотонной терапии учитывают, что изначально в опухоли содержится значительное количество гипоксических клеток, число которых при проведении нейтронной терапии уменьшается за счет процесса реоксигенации. В работе [18] при непосредственном измерении напряжения кислорода в опухоли показано, что наивысшая концентрация кислорода в опухоли достигается после 3–5 сеансов НТ, поэтому на первом этапе проводят нейтронную терапию, а на втором – фотонную. При проведении нейтронно-фотонной терапии возникает проблема определения допустимых суммарных доз нейтронного и фотонного излучений, соответствующих толерантности облучаемых тканей. В основу решения этой задачи нами положено универсальное свойство фактора ВДФ, заключающееся в том, что при одинаковых его значениях достигается одинаковая степень поражения облучаемой ткани независимо от того, какой вид излучения применяется. На основании этой закономерности можно записать равенство

$$6,9[(N_n - 1)d_n^{1,18}H_n^{-0,13} + d_n^{1,18}H_{\Delta}^{-0,13}] + 1,2N_{\phi}d_{\phi}^{1,538}H_{\phi}^{-0,169} = 100, \quad (11)$$

где  $N_n$  – число реализованных сеансов нейтронной терапии;  $H_{\Delta}$  – временной интервал между окончанием НТ и началом ФТ.

При любых значениях параметров, характеризующих курсы нейтронной и фотонной терапии и удовлетворяющих равенству (11), обеспечивается предельно допустимая степень поражения нормальной ткани. Отметим, что для пояснения применяемого метода при записи (11) фактор ВДФ в НТ определен по формуле (8).

Поскольку на первом этапе применяют нейтронную терапию, причем практически всегда с фиксированным числом сеансов, то возникает задача определения числа сеансов ФТ, которыми

необходимо дополнить НТ без переоблучения нормальной ткани. Формула для искомой величины найдена из выражения (11) в виде:

$$N_{\phi} = 5,8\{14,5 - d_n^{1,18}[(N_n - 1)H_n^{-0,13} + H_{\Delta}^{-0,13}]\}d_{\phi}^{-1,538}H_{\phi}^{0,169}, \quad (12)$$

Для корректного использования уравнения (12) необходимо учитывать характер пространственного распределения поглощенной дозы при НФТ. При проведении процедуры радиационные поля нейтронов и фотонов в области опухоли всегда совпадают. Однако соответствующие очаговые дозы излучений могут быть подведены к опухоли через один и тот же или разные участки кожи тела пациента. При облучении опухоли фотонами и нейтронами через разные кожные поля риск серьезных лучевых поражений кожи практически отсутствует и необходимо найти количественное соотношение сеансов нейтронной и фотонной терапии с учетом обеспечения предельно допустимой очаговой дозы. Нейтронную терапию дополняют фотонной терапией, как правило, со стандартным режимом фракционирования, при котором  $d_{\phi} = 2$  Гр, а  $N_{\phi} \approx 1,4$  сут. С учетом этого формула (12) примет вид

$$N_{\phi} = 2\{14,3 - d_n^{1,18}[(N_n - 1)H_n^{-0,13} + H_{\Delta}^{-0,13}]\}, \quad (13)$$

По графику на рис. 5 и полученному на основе формулы (13) можно определить необходимое число сеансов ФТ при известном числе реализованных сеансов НТ при условии, обеспечивающем предельно допустимую степень поражения нормальной ткани в зоне опухоли. Для примера расчет выполнен для РОД нейтронов, равной 1,3 Гр, и  $H_{\Delta} = 10$  сут.

Очевидно, что наибольший риск лучевого поражения кожи возникает в случае, когда суммарную очаговую дозу фотонов и нейтронов подводят к опухоли через одно и то же кожное поле. В этом случае число сеансов ФТ при заданном числе сеансов НТ также можно определить по выражению (12), однако в этом случае величины  $d_{\phi}$  и  $d_n$  – это не однократные очаговые дозы, а дозы соответствующих излучений в кожном слое.

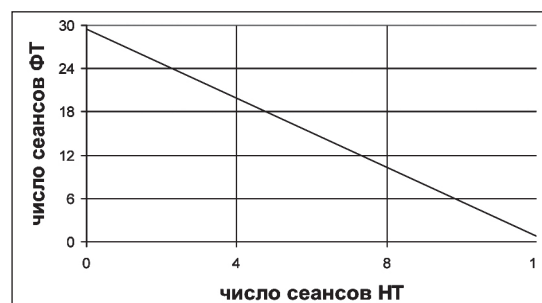


Рис. 5. Зависимость числа дополнительных сеансов фотонной терапии от числа реализованных сеансов нейтронной терапии



Рис. 6. Зависимость возможного числа сеансов фотонной терапии от глубины залегания опухоли

Выше отмечено, что при  $N_n=3\div 5$  концентрация кислорода в опухоли достигает максимальных значений, поэтому зачастую ограничиваются указанным числом сеансов нейтронной терапии, дополняя ее фотонной терапией. При выборе  $d_n$  и  $d_f$  также следует принять во внимание, существует ли необходимость введения поправки на жировой слой. На рис. 6 показаны зависимости допустимого дополнительного числа сеансов фотонной терапии от глубины залегания опухоли при  $N_n=4$  без учета (зависимость «1») и с учетом (зависимость «2») поправки на жировой слой. Из графиков следует, что при наложении полей нейтронного и фотонного излучений радикальную или близкую к ней СОД можно обеспечить только при малых глубинах залегания опухолевого очага. По этой причине методику облучения с наложением полей фотонного и нейтронного излучений применяют

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Musabaeva L.I., Startseva Z.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Lysin V.A. 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; 1760: 020050. doi: 10.1063/1.4960269.
- Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choinzonov E.L., Lysin V.A., Novikov V.A. Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer. AIP Conference Proceedings. 2016; 1760: 020021. doi: 10.1063/1.4960240.
- Великая В.В., Мусабеева 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; 61 (4): 583–585. [Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Lysin V.A. Fast neutrons of 6.3 MeV in complex treatment of patients with breast cancer local recurrences. Problems in Oncology. 2015; 61 (4): 583–585. (in Russian)].
- Великая В.В., Старцева Ж.А., Симонов К.А., Лисин В.А., Попова Н.О., Гольдберг В.Е. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных местнораспространенным раком молочной железы. Радиация и риск. 2018; 1: 107–114. [Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lysin V.A., Simonov K.A., Popova N.O., Goldberg V.E. Late effects of combined modality treatment with adjuvant neutron therapy for locally advanced breast cancer. Radiation and Risk. 2018; 1: 107–114. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-107-114.
- Klepper L.Ya. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. М., 1986. 220. [Klepper L.Ya. Formation of dose fields by remote radiation sources. Moscow, 1986. 220. (in Russian)].
- Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2001. 132. [Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Tsyb A.F., Sysoyev A.S. Neutrons of Nuclear Reactors in Treatment of Malignant Tumors. Obninsk, 2001. 132. (in Russian)].
- Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. М., 2008; 124. [Vazhenin A.V., Rykovanov G.N. Ural Center of Neutron Therapy: History, Methodology, Results of work. Moscow. 2008; 124. (in Russian)].

наиболее часто при поверхностных образованиях, например, для облучения рецидивов рака молочной железы, возникающих в послеоперационном рубце. При облучении опухолей, расположенных на некоторой глубине, необходимо контролировать значение фактора ВДФ и в зоне опухоли, и в области кожного слоя.

#### Заключение

Рассмотрена совокупность основных факторов, влияющих на частоту и выраженность лучевых реакций при НФТ. К этим факторам, прежде всего, относятся зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, характер режима фракционирования дозы, гетерогенность облучаемой ткани, алгоритм суммирования поглощенных доз нейтронов и фотонов, а также способ облучения опухоли, определяющий особенности пространственного распределения дозы в теле пациента. Результаты проведенного анализа составляют основу метода НФТ в части прогнозирования и предупреждения серьезных лучевых реакций. Роль всех проанализированных факторов учтена в компьютерной программе, позволяющей получить основные характеристики планируемых курсов НФТ. Клиническое применение изложенных подходов обеспечивает удовлетворительные результаты контроля степени поражения нормальной ткани. Вместе с тем дополнительные более детальные исследования, например, зависимостей частоты ЛР от площади полей облучения могут улучшить качество нейтронно-фотонной терапии.

- Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitzkreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами. Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 5–11. [Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitzkreutz H. Fast neutron therapy: a status report. Siberian journal of oncology. 2015; 6: 5–12. (in Russian)].
- 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 Conference Proceedings, 2016. 020069. doi: 10.1063/1.4960288.
- Великая В.В., Грибова О.В., Мусабеева Л.И., Старцева Ж.А., Симонов К.А., Алейник А.Н., Лисин В.А. Озонотерапия лучевых реакций и повреждений кожи после нейтронной терапии у больных злокачественными новообразованиями. Вопросы онкологии. 2015; 61 (4): 571–574. [Velikaya V.V., Gribova O.V., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Simonov K.A., Aleinik A.N., Lysin V.A. Ozone therapy for radiation reactions and skin lesions after neutron therapy in patients with malignant tumors. Problems in Oncology. 2015; 61 (4): 571–574. (in Russian)].
- Kucherova T.Ya., Velikaya V.V., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Choinzonov E.L., Tuzikov S.A., Vusik M.V., Doroshenko A.V. Physical therapy methods in the treatment and rehabilitation of cancer patients. AIP Conference Proceedings. 2016; 020038. doi: 10.1063/1.4960257.
- Catterall M. Results of neutron therapy: differences, correlations and improvements. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982; 8 (12): 2141–2144.
- 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. [Pavlov A.S., Fadeyeva M.A., Karyakina N.F. Lineyno-kvadratichnaya model' pri raschete protivopukholevogo effekta i luchevykh oslozhneniy pri luchevoy terapii zlokachestvennykh opukholey. Moscow, 2005. 67. (in Russian)].
- Виноградов В.М., Коврыжкина Т.А., Акимов А.А. Расчет биологически изоэффективных доз при дистанционной лучевой терапии. СПб., 1997; 30. [Vinogradov V.M., Kovryzhkina T.A., Akimov A.A. Raschet biologicheski izoeffektivnykh doz pri distantsionnoy luchevoy terapii. Metodicheskoye posobiye. Saint-Peterburg, 1997; 30. (in Russian)].



15. Жолкивер К.И. Значение величины фракции дозы и фактора времени в лучевой терапии. Медицинская радиология. 1986; 31 (3): 72–79. [Zholkiver K.I. Znacheniya fraktsii dozy i faktora vremeni v luchevooy terapii. Meditsinskaya radiologiya. 1986; 31 (3): 72–79. (in Russian)].

16. Kondratjeva A.G., Kolchuzhkin A.M., Lisin V.A., Tropin I.S. Properties of Absorbed Dose distribution in heterogeneous Media. Journal of Physics: Conference Series. 2006; 41 (1): 527–530.

17. Иванов В.И., Машкович В.П., Центер Э.М. Международная система единиц в атомной науке и технике. М., 1981. 197. [Ivanov V.I., Mashkovich V.P., Tcenter E.M. Mezhdunarodnaya sistema ustroystva v oblasti atomnoy nauki i tekhniki. Moscow, 1981. 197. (in Russian)].

18. Musabajeva L.I., Lavrenkov K.A., Lisin V.A. Reaktion von Tumoren und Normalgeweben bei der Therapie mit schnellen Neutronen am Zyklotron U-120. Radiobiologia Radiotherapia, 1990. 31 (1): 61–67.

Поступила/Received 26.04.18  
Принята в печать/Accepted 02.07.18

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чойнзонов Евгений Лхамациренович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. AuthorID (РИНЦ): 550195 ORCID: 0000-0002-3651-0665. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

**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. Researcher ID (WOS): D-8732-2012. Author ID (Scopus) 7005068461.

**Грибова Ольга Вячеславовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-код: 1405-1669. ORCID: 0000-0003-1696-427X. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000.

**Великая Виктория Валерьевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: viktoriya.v.v@inbox.ru. SPIN-код: 6959-6382. ORCID: 0000-0002-0798-2612. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600.

**Старцева Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310. ORCID: 0000-0002-4345-7719. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 6506368484.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Evgeny L. Choynzonov**, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3651-0665. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

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

**Olga V. Gribova**, MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1696-427X. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000. E-mail: gribova79@mail.ru.

**Viktoriya V. Velikaya**, MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0798-2612. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. E-mail: viktoriya.v.v@inbox.ru.

**Zhanna A. Startseva**, MD, DSc, Professor of RAS, Head of the Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4345-7719. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 6506368484. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru.

#### Funding

*This study required no funding.*

#### Conflict of interest

*The authors declare that they have no conflict of interest.*