

В.А. Лисин^{1,2}О НЕКОТОРЫХ ПОДХОДАХ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОНЯТИЯ
«РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНТЕРВАЛ» В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙV.A. Lisin^{1,2}Some Approaches to the Definition of the Concept of
“Radiotherapy Interval” in Radiation Therapy for Cancer

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: проанализировать существующие подходы к определению понятия «радиотерапевтический интервал» (РТИ) и рассмотреть возможность более точного количественного определения этого понятия.

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 этого понятия неопределенности и противоречия, присущие прежнему определению.

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

Purpose: To analyze the existing approaches to the definition of radiotherapy interval and to consider a more precise quantification of this concept.

Material and methods: Superficial tumors treated with X-rays and fast monoenergetic electrons were used as an example of estimation of a new approach to radiotherapy interval. The characteristics of the dose distributions for X-rays and fast monoenergetic electron beams generated by irradiating the superficial tumors were studied. Dependence of the radiotherapy interval on tumor size for X-rays and fast monoenergetic electron beam was determined by the calculation method. The algorithm for calculation corresponded to the new definition of radiotherapy interval.

Results: A new approach to the definition of radiotherapy interval removes uncertainty and contradictions that existed in the previous definition.

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

Введение

Понятие «радиотерапевтический интервал» (РТИ) является одним из важных в лучевой терапии злокачественных новообразований. В работе [1] ему дано следующее определение, цитата: «Разницу в радиочувствительности злокачественной опухоли и окружающих ее тканей определяют как терапевтический интервал радиочувствительности. Чем больше радиотерапевтический интервал, тем легче добиться разрушения элементов опухоли при сохранении жизнеспособности окружающих тканей, то есть выполнить основную задачу лучевой терапии».

При внимательном анализе приведенной цитаты с позиций сегодняшнего дня в ней можно обнаружить некоторую неопределенность.

Неопределенность понятия РТИ

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. Все перечисленные 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 приведенному определению, для нахождения РТИ необходимо найти разницу между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани.

¹ НИИ онкологии СО РАМН, Томск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

¹ Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

На рекомендованном пути возникают методические трудности, связанные с пониманием того, что же такое «радиочувствительность».

Не повторяя подробное обсуждение сложного и неоднозначного понятия «радиочувствительность», которое дано в [2], приведем некоторые, известные в литературе способы ее количественной оценки. Например, в [2] считается возможным радиочувствительность оценивать следующими способами:

- 1) «...вполне приемлемым является в качестве ее меры использовать величину, обратную отношению доз ионизирующего излучения, вызывающих количественно равные специфические эффекты (одного типа) в сравниваемых системах»;
- 2) «наиболее часто для оценки радиочувствительности используют так называемую величину LD_{50} , характеризующую дозу облучения, вызывающую 50 %-ную гибель биообъектов»;
- 3) радиочувствительность клеток может быть оценена совокупностью трех известных радиобиологических параметров D_q , D_o и n , связанных соотношением: $D_q = D_o \times \ln(n)$.

Названные величины являются параметрами одноклеточной многомишеневой модели, которая описывается выражением:

$$S = S_0 [1 - (1 - e^{-d/D_o})^n] \quad (1)$$

где S_0 и S – число клеток до и после облучения дозой d .

Многомишеневую модель применяют для количественной оценки лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров [3], для решения задач по фракционированию дозы в гамма- и нейтронной терапии [4, 5].

В последние годы все популярнее становится линейно-квадратичная модель (ЛКМ), в основе которой лежит теория дуального действия излучений Келлера – Росси [6]:

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

где α и β – параметры модели, причем параметр α определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в Gr^{-1} , а параметр β определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность Gr^{-2} . По сути, параметры α и β в совокупности определяют характер кривой выживаемости, соответствующей формуле (2), и, следовательно, радиочувствительность облучаемых клеток.

ЛКМ играет важную роль не только в описании микродозиметрических особенностей взаимодействия радиации с облучаемой средой [6], но используется и для практического планирования режимов лучевой терапии [7, 8].

Из приведенной информации следует, что радиочувствительность может быть выражена: безразмер-

ной величиной (п. 1); значением дозы (п. 2); совокупностью безразмерных и размерных параметров (п. 3).

Неоднозначность в трактовке понятия «радиочувствительность» автоматически делает неоднозначным вышеприведенное определение РТИ и не позволяет даже теоретически провести его количественную оценку.

Тем не менее, в литературе достаточно часто употребляют понятие «терапевтический интервал». Приведем пример из [9]: «Комбинация ИОЛТ (интраоперационной лучевой терапии) и фракционированной лучевой терапии также имеет потенциальные возможности увеличить терапевтический интервал за счет следующих факторов: во-первых, уменьшения объема облучаемой мишени при ее визуализации в процессе оперативного вмешательства; во-вторых, исключения дозолимитирующих структур за счет хирургической мобилизации, экранирования, а также использования адекватной энергии пучка ускоренных электронов». В данной цитате не уточняется, какой смысл вкладывает автор в понятие «терапевтический интервал», однако при чтении приведенной цитаты нетрудно понять, что ни один из названных приемов расширения терапевтического интервала не связан с изменением соотношения между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани, то есть не основан на определении понятия РТИ из [1]. Это лишний раз подтверждает необходимость внести большую определенность в это понятие.

Противоречие в определении понятия РТИ

В некоторых работах, например в [10], несколько модифицированное определение РТИ из [1] соотносят с графическим представлением этой величины, цитата: «Разницу в радиочувствительности злокачественной опухоли и окружающей ее ткани определяют как терапевтический интервал радиочувствительности или радиотерапевтический интервал». Там же приведена графическая иллюстрация данного определения, которую воспроизводим на рис. 1.

Из сравнения словесного определения и графического пояснения на рис. 1 следует очевидное противоречие: на словах РТИ определяется как «разница в радиочувствительности» опухоли и нормальной ткани, а на рисунке РТИ обозначен как разность доз, которая может быть совершенно не связана с радиочувствительностью опухоли и ткани. Зависимости рис. 1 могут быть получены, например, в случае, когда радиочувствительности опухоли и нормальной ткани близки, а объем опухоли незначителен, что и обеспечит эффективный контроль над опухолью. Кроме того, понятие «радиотерапевтический интервал», безусловно, шире понятия «терапевтический интервал радиочувствительности». Определения же

в [1, 10] ставят знак равенства между понятием «терапевтический интервал радиочувствительности» и понятием «радиотерапевтический интервал». При подобном подходе пути повышения эффективности лучевой терапии как бы сводятся только к одному способу: повышению радиочувствительности опухоли по отношению к нормальной ткани. История развития и совершенствования лучевой терапии говорит о том, что коррекция соотношения радиочувствительности опухоли и нормальной ткани является далеко не единственной, а на сегодняшний день и не самой распространенной возможностью повышения эффективности лучевой терапии, что подтверждает и приведенная выше цитата из [9].

Наиболее очевидным способом противоречие в определении РТИ проявляется при сравнении определения из [10] по рис. 1 с определением из [11], где определение РТИ проиллюстрировано рисунком 21.16, который воспроизведен здесь на рис. 2. Сравнение рис. 1 и 2 показывает, что на первом из них РТИ определен как разность доз при одинаковом эффекте, в то время как на рисунке из [11] РТИ определен как разность эффектов при одинаковой дозе. Очевидно, что наличие таких взаимоисключающих определений ставит исследователей перед необходимостью поиска более точного и согласованного определения понятия «радиотерапевтический интервал».

Рассмотрев возможные способы количественной оценки РТИ как физического параметра в лучевой терапии, мы остановили в данном случае выбор на варианте, при котором для РТИ можно дать 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.

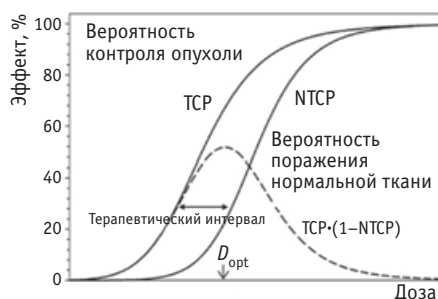


Рис. 1. Иллюстрация к определению понятия «Радиотерапевтический интервал» из [10]

Оценка РТИ при лучевой терапии поверхностных новообразований

Применение рентгеновского излучения. Рассмотрим для начала простейший пример, в котором проводят облучение поверхностной опухоли на рентгеновском аппарате с верхней граничной энергией в спектре излучения, равной 100 кэВ. Согласно [12], терапия рентгеновским излучением с такой энергией может быть применена для опухолевых процессов, распространяющихся на глубину до 2 см. В соответствии с техническими характеристиками аппарата, опухоль облучают при помощи коллиматора размером 50 мм в диаметре, причем максимальная суммарная доза на коже, по рекомендациям [12], при пересчете на стандартный (конвенциональный) курс лучевой терапии не должна превышать 60 Гр. Учитывая, что поле облучения должно захватывать 1–2 см здоровой ткани от края опухоли, примем, что форма опухоли на поверхности тела близка к кругу и ее диаметр равен 30 мм. Примем также, что минимальная глубина распространения процесса составляет 2 мм, а максимальная — 20 мм. Расчет числа выживших клеток опухоли осуществлен с использованием линейно-квадратичной модели (2) по уравнению:

$$S = S_0 \exp[\phi T - N(ad + \beta d^2)], \quad (3)$$

где N и T — число сеансов и продолжительность курса терапии; ϕ — параметр роста опухоли, характеризующий размножение опухолевых клеток между сеансами терапии, который в данном случае, согласно [5, 13], принят равным $\sim 0,04 \text{ сут}^{-1}$.

ЛКМ широко используют для планирования лучевой терапии, и в работе [7] приведены отношения α/β для различных типов опухолей и нормальных тканей, значения которых находятся в пределах: $0,4 \text{ Гр} < \alpha/\beta < 16 \text{ Гр}$. Поскольку здесь в качестве примера рассматривается злокачественное образование кожи, то, в соответствии с рекомендациями [7], принято $\alpha/\beta = 9 \text{ Гр}$. При таком отношении α/β значения

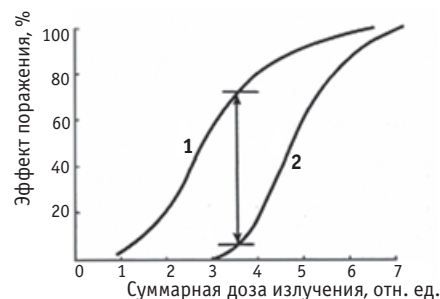


Рис. 2. Иллюстрация к определению понятия «Радиотерапевтический интервал» из [11]

параметров выбраны следующими: $\alpha = 0,54 \text{ Гр}^{-1}$, $\beta = 0,06 \text{ Гр}^{-2}$.

Расчет числа выживших клеток опухоли проведен с учетом ее объема и того, что в опухоли диаметром 1 см содержится $\sim 10^9$ клеток [14], а также с учетом закономерности распределения дозы рентгеновского излучения в тканеэквивалентной среде [12], которая приведена на рис. 3.

В качестве критерия излечения локального злокачественного процесса принято условие достижения $S < 1$, которое используется и в других математических моделях [15].

Режимы облучения при любой глубине распространения опухоли выбраны таким образом, чтобы доза в поверхностном слое толщиной 2 мм была равна 2 Гр. Гибель всех клеток опухоли в случаях ее распространения на большие глубины достигается путем выбора соответствующего числа сеансов терапии. Для определения числа сеансов терапии, необходимого для уничтожения опухоли при распространении ее на большие глубины, найдены абсолютные значения однократных доз на соответствующих глубинах при поверхностной дозе в 2 Гр. Изложенный подход позволил определить значения суммарных доз на коже, создаваемых при уничтожении всех клеток опухоли, в зависимости от глубины распространения опухолевого процесса. Результаты расчета приведены на рис. 4.

Из графика следует, что предельнодопустимое значение суммарной дозы на коже достигается при распространении опухоли на глубину ~ 10 мм. Полученная информация позволяет, в соответствии с предлагаемым определением, найти зависимость РТИ от глубины по соотношению:

$$\text{РТИ} = D_{np} - D_k(x), \quad (4)$$

где D_{np} — предельно допустимая доза на коже; $D_k(x)$ — доза, создаваемая на коже при полном уничтожении опухоли, распространяющейся до глубины x .

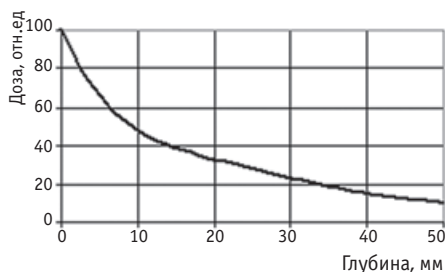


Рис. 3. Распределение дозы рентгеновского излучения с верхней границей энергии 100 кэВ в тканеэквивалентной среде из [12]

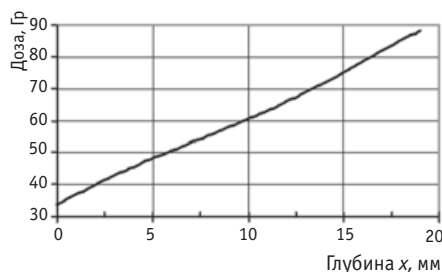


Рис. 4. Зависимость дозы в поверхностном слое кожи от глубины распространения опухолевого процесса

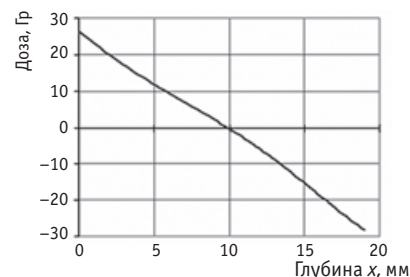


Рис. 5. Зависимость РТИ для рентгеновского излучения от глубины распространения опухолевого процесса

Результаты расчета по (4) представлены на рис. 5. Как видно по графику, значения РТИ могут приобретать положительные и отрицательные значения. Если опухолевый процесс распространяется до глубины $x < 10$ мм, $\text{РТИ} > 0$. Это означает, что при облучении опухоли, распространяющейся до глубины 10 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 $x > 10$ мм $\text{РТИ} < 0$, и уничтожение всех ее клеток возможно только при превышении предельно допустимого значения дозы на коже.

Распределение выживших клеток опухоли по глубине, рассчитанное по (3), показано на рис. 6. По графику видно, что в слоях опухоли, расположенных до глубины ~ 10 мм гибнут все клетки, в то время как в более глубоких слоях число выживших клеток с ростом глубины нарастает.

Из полученной информации о значениях РТИ следует, что применение рентгенотерапевтического аппарата для лечения пациентов с опухолевым процессом, который характеризуется указанными выше характеристиками, может привести к успеху только в случае, если процесс распространяется на глубины $x \leq 10$ мм, при которых обеспечивается $\text{РТИ} \geq 0$. Следовательно, необходимо выбрать источник излучения, обеспечивающий $\text{РТИ} > 0$ при распространении опухолевого процесса до 20 мм.

Применение пучка быстрых моноэнергетических электронов. Известно, что для лечения пациентов с поверхностными новообразованиями наиболее эффективным является пучок быстрых моноэнергетических электронов. Конечный пробег этих частиц и высокий градиент дозы на второй половине пути электронов в среде обеспечивают щажение здоровых тканей, находящихся за опухолью. Одним из типов источников, позволяющих получить пучок быстрых моноэнергетических электронов, является бетатрон,

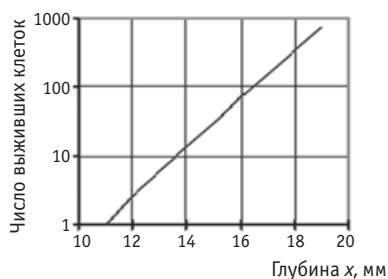


Рис. 6. Число выживших клеток, выживших в слое опухоли толщиной 2 мм, находящемся на глубине x

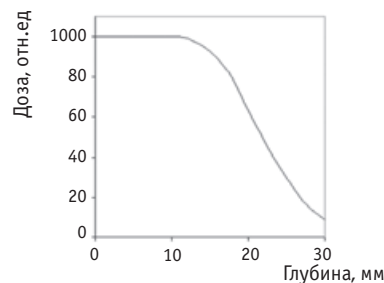


Рис. 7. Распределение поглощенной дозы электронов по глубине облучаемой ткани

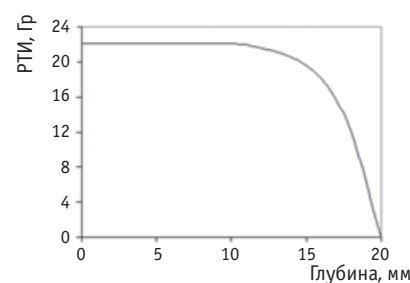


Рис. 8. Зависимость РТИ для различной глубины распространения опухолевого процесса при облучении опухоли пучком быстрых моноэнергетических электронов

который в малогабаритном исполнении успешно применялся [16] и применяется для лечения пациентов с поверхностными злокачественными новообразованиями. Одно из преимуществ бетатрона как источника электронов, по сравнению с линейным ускорителем, заключается в возможности плавной регулировки энергии ускоренных частиц.

При анализе рис. 4 и рис. 6 найдено, что при $n = 30$ и при РОД = 2 Гр на поверхности кожи для полной ликвидации опухолевого процесса, распространяющегося до глубины 20 мм, РОД на глубине $x = 20$ мм должна быть равна $\sim 1,26$ Гр. Из этого условия определено значения экстраполированного пробега моноэнергетических электронов, а затем и соответствующая ему энергия электронного пучка. При этом для определения энергии электронов применено эмпирическое соотношение, рекомендованное в [17]:

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

Здесь E_0 — начальная энергия электронов, МэВ; R_g — экстраполированный пробег электронов с энергией E_0 , мм.

Расчет по (5) при указанных выше условиях показал, что начальная энергия электронов в пучке для достижения поставленной цели должна быть равна ~ 6 МэВ.

Для лечения поверхностных новообразований электронным пучком применяют специальные способы формирования распределений дозы по облучаемой глубине. Один из них состоит в создании равномерного распределения дозы на входе в облучаемую ткань. Такое распределение дозы при энергии электронов 6 МэВ приведено на рис. 7, и его можно сформировать с помощью устройства, предложенного в [18].

В соответствии с определением РТИ и с учетом распределения дозы, приведенного на рис. 7, получена зависимость РТИ для различной глубины распро-

странения опухолевого процесса при облучении опухоли электронным пучком с $E_0 = 6$ МэВ. Результаты расчета приведены на графике рис. 8.

По графику рис. 8 видно, что, в отличие от рис. 4, РТИ > 0 для любой степени распространенности опухолевого процесса, вплоть до $x = 20$ мм. То есть применение пучка быстрых моноэнергетических электронов позволяет существенно расширить РТИ и тем самым обеспечить полное уничтожение опухолевых клеток в заданных пределах. Подчеркнем, что расширение РТИ происходит не за счет изменения радиочувствительности опухоли относительно радиочувствительности нормальной ткани, а за счет выбора источника излучения, обеспечивающего адекватное распределение поглощенной дозы.

Безусловно, существуют и другие способы расширения РТИ, в том числе и за счет модификации радиочувствительности нормальной ткани или опухоли. Однако в данной статье мы не ставим цель рассмотреть все возможные варианты расширения РТИ и ограничимся приведенным примером.

Заключение

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 неопределенности и противоречия, указанные в начале статьи, по крайней мере, в теоретическом плане. Что касается практического применения предлагаемого определения РТИ, то может возникнуть вопрос: как на сегодняшнем этапе развития ЛТ определять дозу, необходимую для полного уничтожения опухоли и соответствующую ей дозу в критическом органе, входящую в соотношение (4)? Здесь возможны два подхода. Во-первых, значение РТИ на практике всегда можно оценить по результату проведенной лучевой

терапии. Накопленную информацию в дальнейшем возможно использовать и для прогнозирования результатов планируемых курсов терапии. Во-вторых, непрекращающиеся исследования радиобиологических свойств различных злокачественных новообразований дают основание надеяться, что эти свойства в будущем станут понятны настолько, что позволят оценивать дозу, необходимую для уничтожения опухоли, еще на этапе планирования лучевой терапии.

Автор отдает себе отчет в том, что предлагаемая статья носит дискуссионный характер. Однако автор попытался не одномоментно решить проблему, а, по крайней мере, обозначить ее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М.* Медицинская радиология. — М.: Медицина, 1979, 390 с.
2. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 1984, 375 с.
3. *Лисин В.А., Мусабаева Л.И.* Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров. // Мед. радиология, 1983, **28**, № 12, С. 30–34.
4. *Лисин В.А.* Теоретическая оценка эффективности фракционированного облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами. // Мед. радиология, 1986, **31**, № 10, С. 13–18.
5. *Лисин В.А.* Способ оптимизации фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей в рамках концепции Эллиса. // Мед. радиология, 1984, **29**, № 12, С. 83–87.
6. *Иванов В.И., Лыцов В.Н.* Основы микродозиметрии. — М.: Атомиздат, 1979, 190 с.
7. *Павлов А.С., Фадеева М. А., Карякина Н. Ф. и соавт.* 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.
8. *Лисин В.А.* Оценка предельнодопустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии. // Мед. физика, 2006, № 4, С. 18–23.
9. *Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R.* Интраоперационная лучевая терапия: обоснование метода, технические аспекты, результаты клинического применения. // Онкохирургия, 2010, **2**, № 3, С. 73–82.
10. *Фотина И.Е.* Дистанционная радиотерапия. — Томск: изд-во Томского политех. ун-та, 2010, 103 с.
11. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 2004, 510 с.
12. *Подляшук Е.Л., Устинова В.Ф., Фролова А.В.* Лучевая терапия на короткодистанционном аппарате. Метод. рекомендации. — М., 1986, 16 с.
13. *Эммануэль Н.М., Кавецкий Р.Е., Тарусов Б.Н., Сидорик Е.П.* Биофизика рака. — Киев, 1976, 293 с.
14. *Холин В.В.* Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. — Л., 1979, 223 с.
15. *Иванов В.К.* Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. — М.: Энергоиздат, 1986, 145 с.
16. *Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Полищук П.Ф., Чахлов В.Л.* Малогабаритный бетатрон для электронной терапии поверхностных опухолей и его апробация. // Мед. радиология, 1987, **32**, № 12, С. 43–47.
17. Ускорители электронов для лучевой терапии. Государственный стандарт Союза ССР, ГОСТ 4.490-89. Государственный Комитет СССР по стандартам, Москва, 1989.
18. *Лисин В.А.* Устройство формирования полей электронного излучения, Авторское свидетельство 1290938 от 15 октября 1986 г.

Поступила: 25.12.2014

Принята к публикации: 28.10.2015