

В.А. Лисин

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ФАКТОРА ВЫИГРЫША В НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНОЙ МОДЕЛИ

Томский НИИ онкологии, Томск. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Лисин В.А. – профессор кафедры прикладной физики, доктор технических наук

Реферат

Цель: Изучить зависимости терапевтического фактора выигрыша ($TФВ$) от дозы в терапии пучком нейтронов циклотрона У-120 при различных соотношениях параметров линейно-квадратичной модели, характеризующих радиочувствительность опухолевой и нормальной ткани.

Материал и методы: $TФВ$ в нейтронной терапии рассчитывают как отношение относительной биологической эффективности нейтронов для опухоли ($ОБЭ_{оп}$) к $ОБЭ$ для нормальной ткани ($ОБЭ_{нм}$). Для расчета зависимостей $ОБЭ$ нейтронов от дозы и $TФВ$ применена линейно-квадратичная модель (ЛКМ). Рассмотрены два случая: 1) в исследование включены три типа опухоли с различной радиочувствительностью, при облучении которых критической является одна и та же нормальная ткань; 2) рассмотрен результат нейтронной терапии для одной и той же опухоли, когда в качестве критических взяты три типа нормальной ткани с различной радиочувствительностью.

Результаты: На основе расчетов и анализа литературных данных получены зависимости $ОБЭ$ нейтронов от дозы для выбранных типов опухолей и нормальных тканей. Рассмотрены варианты: 1) $ОБЭ_{оп} > ОБЭ_{нм}$; 2) $ОБЭ_{оп} < ОБЭ_{нм}$, причем в первом и во втором случае зависимости в интервале терапевтических доз являются сходящимися; 3) зависимости $ОБЭ_{оп}$ и $ОБЭ_{нм}$ от дозы пересекаются. Найдены зависимости $TФВ$ в нейтронной терапии от разовых очаговых доз и количественных соотношений между параметрами линейно-квадратичной модели, характеризующими радиочувствительность опухолевой и нормальной ткани. Многовариантность соотношения между зависимостями от дозы $ОБЭ_{оп}$ и $ОБЭ_{нм}$ является причиной многообразия зависимостей $TФВ$ от дозы. В первом случае найдено, что $TФВ$, а значит, и преимущество нейтронной терапии возрастает с ростом отношения (α/β) , и с уменьшением однократной очаговой дозы, причем максимальное значение $TФВ$ равно ~ 1.4 . Во втором случае $TФВ < 1$, т.е. эффективность нейтронной терапии ниже, чем эффективность терапии редкоизионизирующим излучением, но она улучшается с ростом однократной очаговой дозы и с уменьшением радиочувствительности нормальной ткани. В третьем случае доза D_n в точке пересечения является границей, слева от которой $TФВ > 1$, а справа – $TФВ < 1$ при условии, что в области $D < D_n$, $ОБЭ_{оп} > ОБЭ_{нм}$.

Выводы: Полученные результаты при известных параметрах ЛКМ для опухолевой и нормальной ткани позволяют делать более обоснованный выбор между нейтронной терапией и терапией редкоизионизирующим излучением с целью повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Показано, что в случае выбора нейтронной терапии анализ зависимости $TФВ$ от дозы позволяет выбрать и оптимальный режим фракционирования дозы.

Ключевые слова: нейтронная терапия, линейно-квадратичная модель, терапевтический фактор выигрыша

Поступила: 29.03.2016. Принята к публикации: 29.12.2016

Введение

Одним из видов лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований является дистанционная терапия быстрыми нейтронами. Пионером в использовании пучка быстрых нейтронов для лечения рака стал R. Stone, который начал исследования в 1938 г. Однако в то время не было известно одно из важнейших свойств ионизирующих излучений, состоящее в том, что различные виды излучений при одинаковых поглощенных дозах создают в облучаемом биологическом объекте эффекты, существенно различающиеся по степени выраженности. В результате у пациентов возникли тяжелые лучевые повреждения [1], и после серии неудач такого рода применение нейтронной терапии (НТ) в 1942 г. было прервано на длительный срок. Проведенные в последующем радиобиологические исследования нейтронного излучения и введение такого понятия как относительная биологическая эффективность ($ОБЭ$) излучений позволили возобновить клинические испытания НТ. Благодаря длительным исследованиям [2–7] доказано, что она в большей степени эффективна при лечении радиорезистентных к редкоизионизирующему излучению опухолей, например, рецидивирующих опухолей, которые часто бывают гипоксическими и высоко дифференцированными [5–11].

Некоторые авторы полагают, что применение НТ «существенно повышает эффективность лечения за счет более выраженного повреждающего действия» нейтронов [12]. Однако, при этом не учитывают, что более сильное воздействие при равных поглощенных дозах нейтроны оказывают и на здоровую ткань, что

может привести к серьезным лучевым осложнениям, как это и наблюдалось при первых испытаниях НТ [1]. Поэтому в качестве критерия, с помощью которого можно прогнозировать эффективность НТ, предложен так называемый терапевтический фактор выигрыша ($TФВ$), определяемый соотношением [13]:

$$TФВ(d_n) = \frac{ОБЭ_{оп}(d_n)}{ОБЭ_{нм}(d_n)}, \quad (1)$$

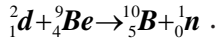
где $ОБЭ_{оп}$ и $ОБЭ_{нм}$ – относительная биологическая эффективность нейтронов для опухолевой и нормальной ткани соответственно; d_n – доза нейтронов.

Анализ соотношения (1) представляет существенный интерес для различных типов опухолей и нормальных тканей, а также для различных источников нейтронного излучения, поскольку из него следует, что эффективность НТ будет выше эффективности терапии редкоизионизирующим излучением (ТРИ) при условии $TФВ > 1$. В работе [14] рассмотрены варианты зависимостей $ОБЭ$ от дозы для нормальной и опухолевой ткани, полученные на основе линейно-квадратичной модели (ЛКМ) для излучений с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ). Однако в [14] анализ выполнен без указания конкретного вида плотноионизирующего излучения и его энергии, без указания конкретных типов опухоли и нормальной ткани, а оценка значений $TФВ$ не проведена.

Цель – изучение зависимости терапевтического фактора выигрыша от дозы в терапии пучком нейтронов циклотрона У-120 при различных соотношениях параметров линейно-квадратичной модели, характеризующих радиочувствительность опухолевой и нормальной ткани.

Материал и методы

Терапевтический пучок нейтронов, для которого выполнено данное исследование, имеет сплошной энергетический спектр при средней энергии 6,3 МэВ и получен на циклотроне У-120 в реакции дейтронов на бериллии:



Как следует из соотношения (1), для расчета функции $TФВ(d_n)$ необходимо найти зависимости $ОБЭ(d_n)$ для опухолевой и нормальной ткани. В общем случае к определению $ОБЭ$ излучений существует несколько подходов [15, 16]. В данной работе, как и в [14], за основу взято классическое определение $ОБЭ$, рекомендованное в [17]:

$$ОБЭ = \frac{D_{cm}}{D_x} , \tag{2}$$

где D_{cm} и D_x – дозы стандартного и исследуемого излучений, приводящие к одинаковому радиобиологическому эффекту.

Для получения зависимостей $ОБЭ(d_n)$ на основе определения (2) применена ЛКМ, согласно которой выживаемость клеток при облучении их редкоизирующим излучением и нейтронами может быть описана следующими выражениями:

$$S_\gamma = S_o \exp[-(\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2)] , \tag{3}$$

$$S_n = S_o \exp[-(\alpha_n d_n + \beta_n d_n^2)] , \tag{4}$$

где S_o , S_γ и S_n – начальное число клеток и число клеток, выживших после облучения дозами d_γ и d_n соответственно; α_γ , α_n , β_γ , β_n – параметры модели, причем α_γ и α_n определяют долю летальных повреждений в клетках и выражаются в $Гр^{-1}$, а параметры β_γ и β_n определяют долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеют размерность $Гр^{-2}$. Поскольку излучения с высокой $ЛПЭ$ с большей вероятностью производят летальные повреждения клеток, как правило, имеет место неравенство $\alpha_n > \alpha_\gamma$ [14].

На рис. 1 приведены зависимости выживаемости клеток, облучаемых фотонами (1) и нейтронами (2). Расчет для γ -излучения проведен по формуле (3), а для нейтронов – по (4). Параметры модели α_γ , α_n , β_γ , β_n найдены нами ранее в работе [18]. Поскольку значения $ОБЭ$, согласно (2), определяют при одинаковых радиобиологических эффектах, при условии $S_\gamma = S_n$ на основании формул (3), (4) и графиков рис. 1 можно записать:

$$\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2 = \alpha_n d_n + \beta_n d_n^2 . \tag{5}$$

Выражая из (5) величину d_γ в явном виде, получим:

$$d_\gamma = \frac{-\alpha_\gamma + [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{0,5}}{2\beta_\gamma} . \tag{6}$$

С учетом (6), на основании определения (2), зависимость $ОБЭ$ нейтронов от дозы примет вид:

$$ОБЭ(d_n) = \frac{-\alpha_\gamma + [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{0,5}}{2\beta_\gamma d_n} \tag{7}$$

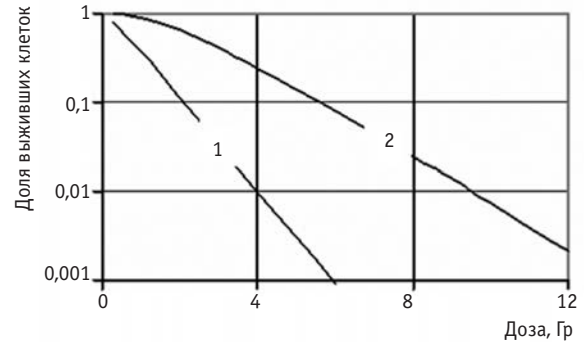


Рис. 1. Выживаемость клеток, облучаемых фотонами (1) и нейтронами (2)

Функция (7) определена во всем диапазоне доз, кроме точки $d_n = 0$. Анализ выражения (7) показывает, что прямая подстановка в него значения $d_n = 0$ приводит к неопределенности вида:

$$ОБЭ(d_n = 0) = \frac{0}{0} . \tag{8}$$

Понятно, что непосредственно практического смысла величина $ОБЭ$ при $d_n = 0$ не имеет, однако она, как показано в [14], полезна при проведении теоретического анализа соотношений $ОБЭ$ опухолевой и нормальной тканей. Для раскрытия неопределенности (8) применим правило Лопиталья, согласно которому предел отношения двух функций равен пределу отношения их производных:

При этом для выражения (7) введем обозначения:

$$f(d_n) = -\alpha_\gamma + [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{0,5} \tag{9}$$

$$\varphi(d_n) = 2\beta_\gamma d_n \tag{10}$$

В соответствии с правилом Лопиталья:

$$ОБЭ(d_n = 0) = \lim_{d_n \rightarrow 0} ОБЭ(d_n) = \lim_{d_n \rightarrow 0} \frac{df(d_n)/d(d_n)}{d\varphi(d_n)/d(d_n)} . \tag{11}$$

С учетом (9) и (10), числитель дроби в (11) после дифференцирования будет равен:

$$\frac{df(d_n)}{d(d_n)} = 0,5 \times [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{-0,5} \times 4\beta_\gamma (\alpha_n + 2\beta_n d_n) , \tag{12}$$

а знаменатель:

$$\frac{d\varphi(d_n)}{d(d_n)} = 2\beta_\gamma . \tag{13}$$

Величину $ОБЭ(d_n = 0)$ принято обозначать $ОБЭ_{max}$ [14], поэтому подстановка производных, определяемых уравнениями (12) и (13), в уравнение (11) при $d_n = 0$ приводит к соотношению:

$$ОБЭ_{max} = \frac{\alpha_n}{\alpha_\gamma} . \tag{14}$$

В работах [14, 19] через величину $ОБЭ_{max}$ между функцией $ОБЭ = f(d_\gamma)$ и параметрами ЛК модели для излучений с низкой $ЛПЭ$ устанавливается связь, выражаемая уравнением:

$$ОБЭ(d_\gamma) = \frac{(\alpha_\gamma / \beta_\gamma) ОБЭ_{max} + \{(\alpha_\gamma / \beta_\gamma)^2 ОБЭ_{max}^2 + 4d_\gamma [(\alpha_\gamma / \beta_\gamma) + d_\gamma]\}^{0,5}}{2[(\alpha_\gamma / \beta_\gamma) + d_\gamma]} \tag{15}$$

Характерное отличие выражения (15) от найденного нами выражения (7) состоит в том, что из (15)

исключены все параметры ЛКМ, относящиеся к излучению с высокой ЛПЭ. Кроме того, значения ОБЭ нейтронов в (15), в отличие от (7), выражены не как функция дозы нейтронов, а как функция дозы фотонного излучения, что требует дополнительных преобразований для проведения расчетов по (1). Для достижения поставленной цели, то есть для нахождения зависимостей ТФВ от дозы нейтронов, нами для сравнения применены обе зависимости (7) и (15).

Результаты и обсуждение

Прежде всего, рассчитаны зависимости, определяемые соотношением (1), для циклотрона У-120. Распределение поглощенной дозы нейтронов в тканеэквивалентной среде для циклотрона У-120 таково [3, 4], что критическим органом, в котором чаще всего возникают лучевые реакции, является кожа. То есть кожа в данном случае является той нормальной тканью, для которой представляет наибольший интерес анализ зависимостей, определяемых соотношением (1). Как уже отмечено нами в [18], определены параметры α_n и β_n для кожи, облучаемой пучком нейтронов циклотрона У-120, что дает возможность расчета соответствующей зависимости ОБЭ непосредственно от дозы нейтронов по найденному нами уравнению (7). Зависимость ОБЭ нейтронов циклотрона У-120 от дозы для кожи, рассчитанная по (7), приведена на рис. 2. Точки на графике – данные работы [20], полученные в клинических исследованиях.

Видно, что найденная теоретическая зависимость $ОБЭ_n(d_n)$ удовлетворительно согласуется с известными клиническими данными. В соответствии с данными из [18] и соотношением (14), для кожи значение $ОБЭ_{max} = 4,12$. Отметим, что в [14] для нормальных тканей, тип которых не указан, для $ОБЭ_{max}$ приняты значения 2,5; 4 и 6, то есть полученное нами значение находится в пределах, выбранных для исследования в [14].

Расчет зависимостей ОБЭ нейтронов от дозы для опухолей, облучаемых пучком циклотрона У-120, проведен с применением выражения (15), в котором отношение $(\alpha/\beta)_y$ и $ОБЭ_{max}$ выбраны на основе литературных данных [14, 21]. Рассмотрены три варианта, в которых облучаемые опухоли характеризуются следующими параметрами: для всех трех случаев $ОБЭ_{max} = 6$, а отношение $(\alpha/\beta)_y$, равно 3 Гр, 6 Гр и 10 Гр, что соответствует данным [14, 21], из которых следует, что для опухолей $1 < (\alpha/\beta)_y < 16$.

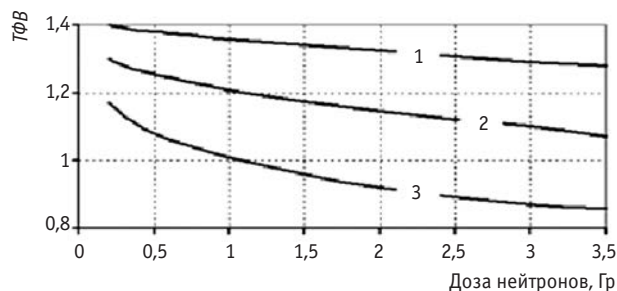


Рис. 3. Зависимости ТФВ от дозы для терапии нейтронным пучком циклотрона У-120 опухолей с характеристиками: (1) $(\alpha/\beta)_y = 10$ Гр; (2) $(\alpha/\beta)_y = 6$ Гр; (3) $(\alpha/\beta)_y = 3$ Гр

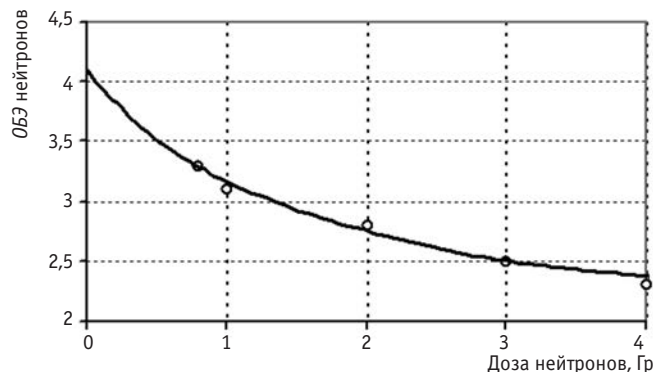


Рис. 2. Зависимость ОБЭ нейтронов циклотрона У-120 от дозы для кожи человека

Зависимости $ОБЭ_n(d_n)$, найденные по (15), преобразованы в $ОБЭ_n(d_n)$, что позволило, с учетом графика рис. 2, по (1) найти $ТФВ_n(d_n)$, которые представлены на рис. 3. По графикам рис. 3 видно, что при рассматриваемых условиях эффективность НТ, по сравнению с эффективностью ТРИ, возрастает с ростом отношения $(\alpha/\beta)_y$. При этом для $(\alpha/\beta)_y = 10$ и $(\alpha/\beta)_y = 6$ НТ эффективней ТРИ во всем представленном на графике диапазоне доз. При $(\alpha/\beta)_y = 3$ и разовой очаговой дозе РОД > 1 Гр НТ уступает по эффективности ТРИ. Также видно, что при рассматриваемой совокупности параметров, характеризующих опухолевую и нормальную ткань, эффективность НТ на циклотроне У-120 возрастает с уменьшением однократной дозы.

Представляет интерес сравнить полученные нами результаты с данными работы [14], в которой по выражению (15) рассчитаны зависимости $ОБЭ = f(d_y)$ для опухолевой и для нормальной тканей. При этом в [14] применены следующие радиобиологические параметры: для опухоли $ОБЭ_{max} = 2,5$; $(\alpha/\beta)_y = 10$ Гр; для нормальной ткани $(\alpha/\beta)_y = 3$ Гр, а величина $ОБЭ_{max}$ принимает значения: 2,5; 4 и 6. Это означает, что рассматривается только один тип опухоли, а в качестве критических берутся различные нормальные ткани.

В результате обработки представленной в [14] информации о зависимостях $ОБЭ(d_y)$ для опухолевой и нормальной тканей, нами получены данные о зависимости ТФВ от дозы нейтронов для указанных выше случаев. Результаты приведены на рис. 4. Сравнивая приведенные на рис. 4 зависимости, можно заключить, что в первом случае $ТФВ > 1$ во всем рассматриваемом диапазоне доз, и значит, в этом случае НТ эффективней ТРИ при любом значении РОД. В третьем случае

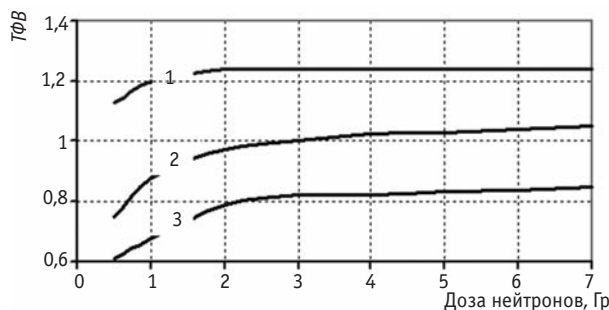


Рис. 4. Зависимости ТФВ от дозы для излучения с высокой ЛПЭ; параметры нормальной ткани: (1) $ОБЭ_{max} = 2,5$; (2) $ОБЭ_{max} = 4$; (3) $ОБЭ_{max} = 6$

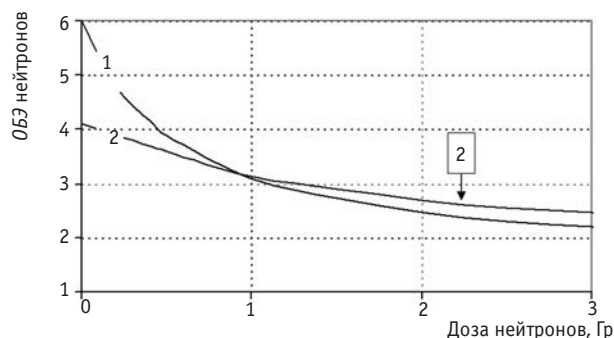


Рис. 5. Зависимости ОБЭ нейтронов от дозы для опухолевой (1) и нормальной (2) ткани, полученные для случая терапии на циклотроне У-120

в том же диапазоне доз $TФВ < 1$ и, следовательно, ТРИ эффективней НТ. Второй случай занимает промежуточное положение, когда при $d_n < 3$ Гр $TФВ < 1$, а при $d_n > 3$ Гр $TФВ > 1$, то есть при $d_n > 3$ Гр НТ имеет некоторое преимущество, по сравнению с ТРИ. В области $d_n > 2$ Гр преимущество того и другого вида излучения остается практически постоянным. Из сравнения графиков рис. 3 и 4 следует, что, если в первом случае эффективность НТ, по сравнению с ТРИ, возрастает с уменьшением РОД, то во втором – напротив: эффективность НТ с уменьшением РОД снижается. Для пояснения наблюдаемых на рис. 3 и рис. 4 разнонаправленных эффектов на рис. 5 и 6 в качестве примера приведены зависимости ОБЭ нейтронов для опухолевой и нормальной ткани от дозы.

Графики рис. 5 соответствуют зависимости «3» на рис. 3, а графики рис. 6 – зависимости «2» на рис. 4. Из сравнения рис. 5 и 6 видно, что в том и другом случае в рассмотренном диапазоне доз зависимости $ОБЭ_{оп}(d_n)$ и $ОБЭ_{нм}(d_n)$ являются пересекающимися или сходящимися. При этом совокупность параметров ЛКМ в случае облучения на циклотроне приводит к тому, что с ростом дозы, как это следует из сравнения графиков «1» и «2» на рис. 5, отношение $ОБЭ_{оп}(d_n)/ОБЭ_{нм}(d_n)$, уменьшается. В случае же, соответствующем данным работы [14] (рис. 6), совокупность параметров ЛКМ обеспечивает возрастание отношения $ОБЭ_{оп}(d_n)/ОБЭ_{нм}(d_n)$ с ростом дозы, что и проявляется разнонаправленностью эффектов на рис. 3 и 4.

Из проведенного сравнения следует, что при известных параметрах ЛКМ для опухолевой и нормальной ткани необходимым условием, при котором следует ожидать более высокую эффективность НТ, по сравнению с ТРИ, является соотношение:

$$\left(\frac{\alpha_n}{\alpha_\gamma}\right)_{оп} > \left(\frac{\alpha_n}{\alpha_\gamma}\right)_{нм}, \quad (16)$$

где отношение с индексом «оп» характеризуют опухолевую, а с индексом «нм» – нормальную ткань.

Соотношение (16) означает, что, по крайней мере, в области малых РОД зависимость $ОБЭ_{оп}(d_n)$ будет проходить выше зависимости $ОБЭ_{нм}(d_n)$, что обеспечит значения $TФВ > 1$. Однако, поскольку количественные соотношения между параметрами ЛКМ для опухолевой и нормальной ткани весьма разнообразны, для полноты суждения об эффективности НТ по сравнению с ТРИ необходимо иметь зависимость $TФВ(d_n)$ во всем возможном диапазоне РОД.

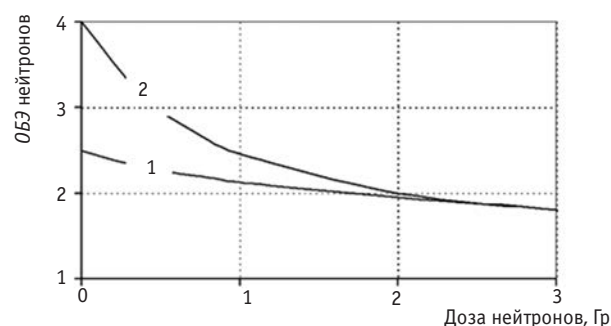


Рис. 6. Зависимости ОБЭ нейтронов от дозы для опухолевой (1) и нормальной (2) ткани, полученные по данным работы [14]

Выводы

В проведенных исследованиях найдены зависимости терапевтического фактора выигрыша в нейтронной терапии от разовых очаговых доз и количественных соотношений между параметрами линейно-квадратичной модели, характеризующими радиочувствительность опухолевой и нормальной ткани. Полученные результаты позволяют делать более обоснованный выбор между нейтронной терапией и терапией редкоизирующим излучением с целью повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Stone R. Neutron therapy and specific ionization. Janewry Memorial Lecture // Amer. J. Roentgenol. 1948. Vol. 59. P. 771–778.
- Catterall M., Bewley D.K. Fast Neutrons in the Treatment of Cancer. – London, Academic Press, New York. Grune and Stratto. 1979. 394 pp.
- Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. Дистанционная нейтронная терапия. – Томск: Изд. ТГУ. 1991. 300 с.
- Лисин В.А. Дозиметрическое компьютерное планирование терапии злокачественных опухолей пучком быстрых нейтронов циклотрона У-120 // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1991. № 1. С. 26–28.
- Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Втюрин Б.М. и соавт. Быстрые нейтроны реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки // Росс. онкол. журнал. 2000. №6. С. 4–7.
- Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. – Обнинск: Изд-во МРНЦ РАМН. 2001. 132 с.
- Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. – М.: Издательство РАМН. 2008. 124 с.
- Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. – Томск. 2003. 200 с.
- Musabaeva L.I., Lysin V.A. Response of resistant malignant tumors to neutron therapy // Adv. Mater. Res. 2015. Vol. 1084. P. 467–470.
- Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами // Сиб. онкол. журнал. 2015. № 6. С. 5–11.
- Кандакова Е.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии опухолей головы и шеи. Дисс. докт. М. 2015. 197 с.
- Мельников А.А., Васильев С.А., Смольникова Е.В. и соавт. Динамика хромосомных aberrаций и микроядер в лимфоцитах больных злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии // Сиб. онкол. журнал. 2012. № 4. С. 52–56.
- Макарова Г.В. Радиобиологические предпосылки применения быстрых нейтронов в лучевой терапии злокачественных опухолей // В кн: «Быстрые нейтроны в лучевой терапии злокачественных опухолей». Под ред. А.И. Рудермана, И.М. Франка. – М. 1976. 172 с.

14. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43. № 3. P. 639–645.
15. Особенности механизмов действия плотниоизирующих излучений. Под ред. А.В. Савича, В.К. Мазурика. – М.: Медицина. 1985. 230 с.
16. Летов В.Н. Радиобиологические исследования нейтронов // В кн: Зырянов Б.Н., Мусабаяева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. «Дистанционная нейтронная терапия». – Томск: Изд. ТГУ. 1991. С. 48–103.
17. Иванов В.И., Машкович В.П., Центр Э.М. Международная система единиц в атомной науке и технике. Справочное руководство. – М.: Энергоиздат. 1981. 196 с.
18. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии // Мед. физика. 2010. № 4. С. 5–12.
19. Carlsson J., Stenerlow B., Russell K. et al. Cell type dependent effectiveness of tumor cell inactivation by radiation with increased ionization density // Anticancer Res. 1995. Vol. 15. P. 273–282.
20. Hornsey S., Field S. The RBE of cyclotron neutrons for effect on normal tissues // Eur. J. Cancer. 1974. Vol. 10. P. 231–234.
21. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. и соавт. Линейно-квадратичная модель в расчетах изoeffективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. – М. 2005. 67 с.

Evaluation of Therapeutic Gain Factor in Neutron Therapy Based on the Linear Quadratic Model

V.A. Lisin

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

V.A. Lisin – professor, Department of applied physics, Doctor of Engineering Science

Abstract

Purpose: To study the dependencies of therapeutic gain factor (TGF) on dose of cyclotron-produced fast neutron beams using the linear-quadratic model (LQM) parameters characterizing radiation response in tumor and normal tissues.

Material and methods: The TGF in neutron therapy was calculated as the ratio of the relative biological effectiveness of neutrons for tumor (RBE_{tumor}) to relative biological effectiveness for normal tissue ($RBE_{\text{normal tissue}}$). The LQM was used to calculate the dependencies of neutron RBE on the dose and therapeutic gain factor. We considered two cases: 1) neutron therapy for 3 types of tumors with different radiation response, where the same normal tissue was critical; 2) neutron therapy for the same tumor, when 3 types of normal tissues were taken as critical.

Results: Based on calculations and analysis of published data, the dependencies of neutron RBE on dose for selected types of tumors and normal tissues were obtained. The following variants were considered: 1) $RBE_{\text{tumor}} > RBE_{\text{normal tissue}}$; 2) $RBE_{\text{tumor}} < RBE_{\text{normal tissue}}$; in both two variants, the dependencies in the therapeutic dose rate were convergent; 3) the dependencies of RBE_{tumor} and $RBE_{\text{normal tissue}}$ on dose are crossed. The dependencies of TGF for neutron therapy on single boost doses and quantitative ratios between the LQM parameters characterizing radiation response of tumor and normal tissues were found. A multivariate ratio between the dependencies on dose of RBE_{tumor} and $RBE_{\text{normal tissue}}$ was the cause of variety in the dependencies of TGF on dose. In the first case, the TGF increased with increasing $(\alpha/\beta)_p$ ratio and decreasing single dose, and the maximum value of TGF was equal to ~ 1.4 . In the second case, TGF was < 1 , i.e. the effectiveness of neutron therapy was lower than the effectiveness of gamma irradiation, but it was increased with higher single dose and lower radiosensitivity of normal tissue. In the third case, the dose at the intersection point (D_p) was the boundary, and TGF was > 1 to the left of the boundary, and TPV was < 1 to the right of the boundary, provided that $D < D_p$, $RBE_{\text{tumor}} > OBE_{\text{normal tissue}}$.

Conclusion: The obtained results with known parameters of the LQM for tumor and normal tissues allowed us to make an appropriate choice between neutron and gamma-ray therapy in order to increase the effectiveness of treatment for cancer patients. It was shown that in the case of neutron therapy, the analysis of dependencies of TGF on dose allowed the optimal dose fractionation regimen to be selected.

Key words: neutron therapy, linear-quadratic model, therapeutic gain factor

REFERENCES

1. Stone R. Neutron therapy and specific ionization. Janewry Memorial Lecture // Amer. J. Roentgenol. 1948. Vol. 59. P. 771–778.
2. Catterall M., Bewley D.K. Fast Neutrons in the Treatment of Cancer. – London, Academic Press, New York. Grune and Stratto. 1979. 394 pp.
3. Zyrjanov B.N., Musabaeva L.I., Letov V.N., Lisin V.A. Distanционная нейтронная терапия Томск, Изд. ТГУ, 1991. 300 с.
4. Lisin V.A. Dozimetriceskoe komp'yuternoe planirovanie terapii zlokachestvennyh opuholej puchkom bystryh nejtronov ciklotrona U-120 // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 1991. № 1. С. 26–28.
5. Gulidov I.A., Mardynskij Ju.S., Vtjurin B.M. et al. Bystrye nejtrony reaktora v sochetannoj gamma-nejtronnoj terapii bol'nyh rakom organov polosti rta i rotoglotki // Ross. onkol. zhurnal. 2000. № 6. С. 4–7.
6. Gulidov I.A., Mardynskij Ju. S., Cyb A.F., Sysoev A. S. Nejtrony jadernyh reaktorov v lechenii zlokachestvennyh novoobrazovaniy. – Obninsk: Izd-vo MRNC RAMN. 2001. 132 s.
7. Vazhenin A.V., Rykovanov G.N. Ural'skij centr nejtronnoj terapii: istoriya sozdaniya, metodologiya, rezul'taty rabot. – Moskva: Izdatel'stvo RAMN. 2008. 124 s.
8. Musabaeva L.I., Zhogina Zh.A., Slonimskaja E. M., Lisin V.A. Sovremennye metody лучевой terapii raka molochnoj zhelezy. – Tomsk. 2003. 200 s.
9. Musabaeva L.I., Lisin V.A. Response of resistant malignant tumors to neutron therapy // Adv. Mater. Res. 2015. Vol. 1084. P. 467–470.
10. Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H. Sovremennoe sostoyanie terapii bystryimi nejtronami // Sib. onkol. zhurnal. 2015. № 6. С. 5–11.
11. Kandakova E.YU. Kliniko-ehksperimental'noe obosnovanie povysheniya ehffektivnosti sochetannoj fotonno-nejtronnoj terapii opuholej golovy i shei. Diss. dokt. M. 2015. 197s.
12. Mel'nikov A.A., Vasil'ev S.A., Smol'nikova E.V. i soavt. Dinamika hromosomnyh aberracij i mikroyader v limfocitah bol'nyh zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami pri nejtronnoj terapii // Sib. onkol. zhurnal. 2012. № 4. С. 52–56.
13. Makarova G.V. Radiobiologicheskie predposylki primeneniya bystryh nejtronov v лучевой terapii zlokachestvennyh opuholej // V кн: «Bystrye nejtrony v лучевой terapii zlokachestvennyh opuholej». Pod red. A.I. Rudermana, I.M. Franka. – M. 1976. 172 s.
14. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43. № 3. P. 639–645.
15. Osobennosti mehanizmov dejstvija plotnoionizirujushhih izluchenij. Pod red. A.V. Savicha, V.K. Mazurika. – M.: Medicina. 1985. 230 s.
16. Letov V.N. Radiobiologicheskie issledovaniya nejtronov // V кн: Zyrjanov B.N., Musabaeva L.I., Letov V.N., Lisin V.A. Distanционная нейтронная терапия. – Томск: Изд. ТГУ. 1991. С. 48–103.
17. Ivanov V.I., Mashkovich V.P., Center Je. M. Mezhdunarodnaja sistema edinic v atomnoj nauke i tehnikе. – M.: Jenergoizdat. 1981. 196 s.
18. Lisin V.A. Ocenka parametrov linejno-kvadraticnoj modeli v nejtronnoj terapii // Med. fizika. 2010. № 4. С. 5–12.
19. Carlsson J., Stenerlow B., Russell K. et al. Cell type dependent effectiveness of tumor cell inactivation by radiation with increased ionization density // Anticancer Res. 1995. Vol. 15. P. 273–282.
20. Hornsey S., Field S. The RBE of cyclotron neutrons for effect on normal tissues // Eur. J. Cancer. 1974. Vol. 10. P. 231–234.
21. Pavlov A.S., Fadeeva M.A., Karjakina N.F. et al. Linejno-kvadraticnaja model' v raschetah izoeffektivnyh doz, v ocenke protivopuholevogo jeffekta i лучевых oslozhenij pri лучевой terapii zlokachestvennyh opuholej. Posobie dlja vrachej. – M. 2005. 67 s.