

В.А. Лисин**О ВЫБОРЕ СООТНОШЕНИЯ ДОЗ НЕЙТРОНОВ И ФОТОНОВ ПРИ НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

В.А. Лисин – д.т.н., проф.

Реферат

Цель: Разработать методику предупреждения лучевых осложнений при нейтронно-фотонной терапии в области полей облучения на основе выбора соотношения доз нейтронов и фотонов в опухоли.

Материал и методы: Для решения задачи использованы линейно-квадратичная модель (ЛКМ) и законы распределения дозы нейтронов и гамма-излучения в тканеэквивалентной среде. Решение задачи рассмотрено для случаев, создающих наибольший риск лучевых осложнений – при облучении опухоли с одного поля и с двух встречных направлений. Число сеансов фотонной терапии, дополняющих нейтронную терапию с целью обеспечения радикальной дозы в опухоли, определено с применением понятия ОБЭ излучений. При расчете условного суммарного эффекта (СЭ) и фактора ВДФ, характеризующих степень поражения облучаемой ткани, учтено влияние площади поля облучения и подкожного жирового слоя на значения этих факторов.

Результаты: Разработаны способы выбора соотношений вкладов дозы нейтронов и фотонов в суммарную дозу в опухоли, при которых обеспечивается предельно допустимая степень радиационного поражения кожи. Установлено, что при облучении опухоли с двух встречных направлений зависимости факторов ВДФ и СЭ и различия значений допустимого числа сеансов ФТ от глубины залегания опухоли выражены в меньшей степени, чем при облучении с одного поля. Это объясняется тем, что с ростом глубины увеличение дозы на поле входа пучка компенсируется уменьшением вклада дозы, формируемой при облучении с противоположного поля.

Выводы: Для нейтронно-фотонной терапии с применением ЛКМ предложены методические подходы, обеспечивающие приемлемый уровень лучевых реакций кожи при любом соотношении нейтронно-фотонных доз в опухоли. Применение предложенных методик для планирования нейтронно-фотонной терапии позволит минимизировать риск возникновения лучевых осложнений в области полей облучения.

Ключевые слова: нейтронно-фотонная терапия, фактор ВДФ, линейно-квадратичная модель, ранние лучевые реакции

Поступила: 17.01.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

Введение

Нейтронную терапию (НТ) в онкологии рассматривают в качестве способа повышения эффективности лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, резистентными к фотонному излучению [1, 2] и ее часто сочетают с фотонной терапией (ФТ) [3, 4]. При исследовании эффективности нейтронно-фотонной терапии (НФТ) изменяют соотношение суммарных доз нейтронов и фотонов в опухоли с целью определения оптимального вклада дозы нейтронов, соответствующего наибольшей степени поражения злокачественных клеток. При этом необходимо соблюсти такой баланс между дозами нейтронов и фотонов в опухоли, который обеспечит приемлемый риск частоты и выраженности лучевых реакций (ЛР) кожи.

На важность этой проблемы указывают работы, посвященные анализу ЛР при НФТ. Например, в [3] при наблюдении лучевых повреждений кожи у пациентов после НФТ отмечено, что «лучевая язва возникла при вкладе до 59 % быстрых нейтронов в курсовую дозу». Из приведенной цитаты следует, что авторы [3] выраженность ЛР на коже связывают с количественным соотношением между вкладами доз нейтронов и фотонов в суммарную дозу в мишени, но не анализируют, каким образом указанное соотношение доз в очаге влияет на соотношение суммарных доз на коже, где и возникло осложнение. Между тем очевидно, что при проведении НФТ необходимо стремиться к тому, чтобы избежать серьезных лучевых осложнений на коже при любом соотношении доз нейтронов и фотонов в очаге-мишени. Решение подобной задачи

невозможно без анализа взаимосвязи между нейтронно-фотонными дозами в опухоли и в каждом слое в области полей облучения. Сложность установления такой взаимосвязи заключена в том, что нейтроны и фотоны характеризуются различной относительной биологической эффективностью (ОБЭ) и отличаются закономерностями распределения дозы в облучаемых тканеэквивалентных средах. Однако без учета указанных особенностей, влияющих на характер функциональной связи между нейтронно-фотонными дозами в очаге-мишени и каждом слое, невозможно прогнозировать и предупреждать развитие кожных лучевых осложнений.

Цель исследований: разработать методику предупреждения лучевых осложнений при НФТ в области полей облучения на основе соотношения нейтронно-фотонных доз в опухоли.

Методические основы НФТ

Нейтронная терапия может быть проведена на реакторе, нейтронном генераторе и на ускорителях заряженных частиц. Терапевтические нейтронные пучки перечисленных источников существенно отличаются по энергии и своему биологическому действию, поэтому к проведению НТ на каждом из них необходим специфический подход. В данной работе рассмотрен вариант, когда нейтроны со сплошным энергетическим спектром и средней энергией 6,3 МэВ получены на циклотроне У-120 [5].

НФТ на У-120 применяют преимущественно при раке молочной железы [2–4, 6] и опухолях голо-

вы и шеи [7, 8], формируя поля облучения площадью 36–100 см². На первом этапе проводят НТ с числом сеансов 3–5 при разовых дозах в опухоли 1,2–2,4 Гр, которую дополняют ФТ в стандартном режиме фракционирования (разовая доза в мишени 2 Гр, 5 сеансов в неделю) до суммарной нейтронно-фотонной дозы (СД) в мишени, эквивалентной 60 Гр стандартного режима фракционирования фотонной терапии.

При НТ и НФТ уделяют значительное внимание лечению возникающих лучевых осложнений, однако, в соответствии с принципом «не навреди», предпосылки для предупреждения осложнений при любом виде ЛТ необходимо создавать еще на этапе дозиметрического планирования процедуры. Для этой цели применяют концепцию Элписа и линейно-квадратичную модель (ЛКМ) [9, 10], однако в фотонной терапии в настоящее время отдают предпочтение последней [11]. Возможности применения ЛКМ в НТ были ограничены недостатком соответствующей радиобиологической информации, поэтому НТ при своем становлении была ориентирована на применение модели время–доза–фракционирование (ВДФ) [12]. Вместе с тем, к настоящему времени рассмотрены некоторые подходы к планированию НТ и на основе ЛКМ [5, 13]. В данной работе ЛКМ впервые применена в качестве инструмента, обеспечивающего предупреждение лучевых осложнений при НФТ. Вместе с тем, для проверки достоверности полученных результатов проведено их сравнение с данными, найденными на основе модели ВДФ.

Для исключения осложнений, аналогичных описанному в [3], при режиме облучения с суммарной дозой, соответствующей 60 Гр стандартной фотонной терапии, необходимо контролировать критерии степени поражения кожи в области полей облучения. Рассмотрим зависимость этих критериев, выраженных в показателях ВДФ и ЛКМ, от глубины залегания облучаемой опухоли. Облучение опухоли в НФТ возможно с одного поля, а также с двух встречных или пересекающихся направлений. Очевидно, что повышенный риск развития лучевых осложнений на коже будет соответствовать облучению опухоли с одного поля, а также при облучении с двух встречных направлений, особенно, в случае наложения полей нейтронов и фотонов. Эти два варианта и взяты в качестве основных при разработке способа предупреждения лучевых реакций кожи при НФТ.

Показатели ВДФ и ЛКМ при облучении с одного поля

На первом этапе рассмотрен вариант однополюсного облучения, которое часто проводят при раке щитовидной и слюнной желез.

Формула для фактора ВДФ в НТ на циклотроне У-120 при равномерном режиме фракционирования дозы была получена в [12]:

$$ВДФ_n = 6,9Nd_n^{1,18}h_n^{-0,13}, \tag{1}$$

где N – число сеансов нейтронной терапии; d_n – разовая доза нейтронов в облучаемой ткани, Гр; h_n – временной интервал между сеансами НТ, сут.

По техническим причинам НТ на циклотроне выполняют два раза в неделю с возможностью изменения разовых доз в опухоли. Это обстоятельство приводит к неравномерному режиму фракционирования, для которого выражение (1) можно записать следующим образом:

$$ВДФ_n = 6,9 \sum_n^N d_{n,n}^{1,18} h_{n,n}^{-0,13}, \tag{2}$$

где n – порядковый номер текущего сеанса НТ.

Формула для фактора ВДФ в ФТ при равномерном режиме фракционирования в случае, когда дозу измеряют в греях, имеет вид [5]:

$$ВДФ_\gamma = 1,2Id_\gamma^{1,538}h_\gamma^{-0,17}, \tag{3}$$

где I – число сеансов ФТ; d_γ – разовая доза фотонов в Гр; h_γ – временной интервал между сеансами ФТ, сут.

ФТ может быть проведена непосредственно после НТ или через некоторый временной интервал. С учетом универсальности фактора ВДФ по отношению к нейтронной и фотонной терапии, проявляющейся в том, что равные его значения при обоих видах терапии обеспечивают одинаковую степень поражения облучаемой ткани, с целью оценки фактора $ВДФ_\kappa(x_o)$ для кожи при НФТ в общем случае предложена формула:

$$ВДФ_\kappa(x_o) = 6,9[d_{n,\kappa}(x_o)]^{1,18}[(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}] + 1,2I[d_{\gamma,\kappa}(x_o)]^{1,538}h_\gamma^{-0,169}, \tag{4}$$

где $d_{n,\kappa}(x_o)$ и $d_{\gamma,\kappa}(x_o)$ – значения однократных поглощенных доз в коже в области полей облучения для нейтронов и фотонов соответственно как функции глубины залегания опухоли x_o ; Δt – временной интервал между НТ и ФТ, сут.

Временные интервалы $h_n, h_\gamma, \Delta t$ равны или больше единицы. Это ограничение полностью соответствует условиям, в которых проводят НТ на циклотроне У-120. Отметим также, что формулы (1–4) соответствуют случаю, когда облучение проводят полем стандартной площади $S = 100 \text{ см}^2$.

Аналогом фактора ВДФ в ЛКМ служит так называемый условный суммарный эффект (СЭ), который в НТ при нормировке на 100 может быть оценен по формуле из [5]:

$$СЭ_n = 0,14Nd_n(44,8 + d_n). \tag{5}$$

Величина условного СЭ для фотонной терапии после нормировки на 100, может быть определена выражением:

$$СЭ_\gamma = 0,14Id_\gamma(10 + d_\gamma). \tag{6}$$

Зависимость СЭ для кожи от глубины залегания опухоли при НФТ выразим уравнением:

$$СЭ_\kappa(x_o) = 0,14\{Nd_{n,\kappa}(x_o)[(44,8 + d_{n,\kappa}(x_o))] + I[d_{\gamma,\kappa}(x_o)][(10 + d_{\gamma,\kappa}(x_o))]\}. \tag{7}$$

Обозначения величин, входящих в (7), те же, что и в (4).

Как известно [11], ЛКМ не позволяет учитывать временной интервал между сеансами терапии, что и отражено в уравнении (7).

Определим по (4) и (7) факторы ВДФ и СЭ. В качестве примера из применяемых в НФТ режимов фракционирования дозы выберем следующий: разовые дозы нейтронов и фотонов в опухоли $d_n = 1,2$ Гр, $d_\gamma = 2$ Гр; суммарная доза в опухоли от нейтронов и фотонов соответствует 60 Гр стандартного режима фракционирования при ФТ; число сеансов НТ $N = 5$; $\Delta t = 10$ сут. При такой постановке задачи необходимо установить, с учетом перерыва Δt , какое число сеансов ФТ необходимо добавить к пяти сеансам нейтронной терапии, чтобы суммарная доза в мишени соответствовала 60 Гр стандартного режима фракционирования при ФТ. Для решения задачи применим модель ВДФ и понятие ОБЭ.

Определение дополнительного числа сеансов ФТ по модели ВДФ

Найдем связь между значением фактора ВДФ и соответствующей ему суммарной дозой стандартного режима фракционирования. Запишем выражение (3) в форме:

$$ВДФ_\gamma = 1,2 \times (I \times d_\gamma) \times d_\gamma^{0,538} \times h_\gamma^{-0,17}. \quad (8)$$

Поскольку $I \times d_\gamma = D_\gamma$ – суммарная доза в облучаемой ткани, с учетом значений параметров d_γ и h_γ для стандартного режима фракционирования из (8) можно получить формулу:

$$D_\gamma = 0,6 \times ВДФ_\gamma. \quad (9)$$

В [12] для НТ пучком с энергией, соответствующей нашему источнику, найден режим облучения, эквивалентный стандартному курсу ФТ по воздействию на нормальную ткань, а именно: длительность курса $T_n = 28$ сут; число сеансов $N_n = 12$; однократная доза $d_n = 1,3$ Гр. Стандартному курсу ФТ, как известно, соответствуют параметры: $T_\gamma = 40$ сут; число сеансов $N_\gamma = 30$; однократная доза $d_\gamma = 2$ Гр. При выводе формулы для ВДФ_n в [12] нами проведена нормировка курсов НТ и ФТ при условии, что оба стандартных курса обеспечивают одинаковую степень поражения нормальной ткани при равных значениях факторов ВДФ. По формулам (1) и (3) нетрудно определить, что оба приведенных выше стандартных курса НТ и ФТ обеспечивают одно и то же значение $ВДФ_\gamma = ВДФ_n = 100$. Существование условия нормировки позволяет приравнять правые части выражений (1) и (3) и получить соотношение:

$$D_\gamma = 0,6 \times ВДФ_n, \quad (10)$$

где ВДФ_n – фактор, соответствующий произвольному режиму фракционирования дозы в НТ; D_γ – суммарная доза стандартного режима фракционирования в ФТ, производящая такой же радиобиологический эффект, как и произвольный режим фракциониро-

вания дозы в нейтронной терапии, характеризуемый фактором ВДФ_n. Корректность соотношения (10) подтверждена практикой длительного применения НТ на циклотроне У-120.

Определив по (2) значение фактора ВДФ_n к моменту начала ФТ для указанного выше режима облучения в нейтронной терапии, а затем по (10) и соответствующую ему суммарную дозу стандартного режима фракционирования, найдем, что выбранный для исследования режим НТ соответствует ~10 сеансам ФТ. Сравнение факторов ВДФ_n и ВДФ_γ, получаемых соответственно при расчете по (2) и (3), показывает, что они совпадают с точностью до погрешности расчетов и равны ~35 ед. Данное обстоятельство свидетельствует о справедливости предложенных соотношений (9, 10).

Определение дополнительного числа сеансов ФТ с применением ОБЭ

Число дополнительных сеансов ФТ, обеспечивающих доведение суммарной дозы в мишени до 60 Гр стандартного режима фракционирования в ФТ, можно определить, применив для нейтронов понятие относительной биологической эффективности (ОБЭ). Для этой величины нами на основе ЛКМ получено выражение [13]:

$$ОБЭ(d_n) = \frac{-\alpha_\gamma + [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{0,5}}{2\beta_\gamma d_n}, \quad (11)$$

где $\alpha_\gamma, \beta_\gamma; \alpha_n, \beta_n$ – радиобиологические параметры ЛКМ для кожи соответственно в пучках фотонов и нейтронов, которые также определены в [13].

Трудность расчета ОБЭ(d_n) по (11) связана с тем, что в настоящее время неизвестны радиобиологические параметры α_n и β_n для клеток различных опухолей, поэтому в расчетах нами принята во внимание известная концепция F. Ellis, которая остается значимой и на сегодняшний день [10]. Согласно концепции F. Ellis, толерантность нормальной ткани любого органа сводится к толерантности соединительной ткани, и за критерий толерантности приближенно может быть принята радиационная выносливость кожи.

С учетом (11), число сеансов ФТ, соответствующее N сеансам нейтронной терапии, при разовой дозе в мишени d_n , может быть определено по формуле:

$$I = 0,5 \times \{ [N \times ОБЭ(d_n)] \times d_n \}. \quad (12)$$

Расчет по (12), как и расчет с привлечением формул (9) и (10), показывает, что проводимая в [3] НТ как составная часть НФТ по степени воздействия на кожу соответствует ~10 сеансам фотонной терапии. Из проведенных оценок следует, что для достижения суммарной дозы в мишени, соответствующей 60 Гр стандартного фракционирования ФТ, режим НТ, применяемый в [3], необходимо дополнить ~ 20 сеансами фотонной терапии.

Для нахождения конкретных зависимостей по (4) и (7) необходимо знать распределения d_n и d_γ по глубине x облучаемой ткани. Функция $d_n(x)$ нами найдена путем аппроксимации экспериментальных данных и приведена в [5], а соответствующая зависимость $d_\gamma(x)$

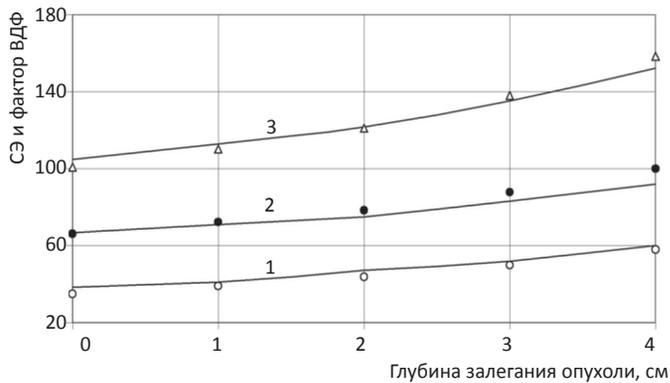


Рис. 1. Здесь и далее пояснения к рисункам см. в тексте

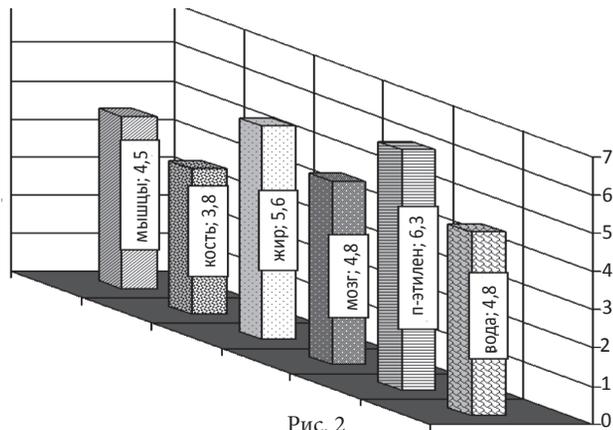


Рис. 2

получена в расчетах с помощью стандартной системы дозиметрического планирования XiO.

На рис. 1 показаны зависимости факторов ВДФ и СЭ для кожи в области поля облучения при НТ «1» и ФТ «2» от глубины залегания опухоли, рассчитанные по (4) и (7) соответственно. Графики «3» соответствуют результирующим зависимостям. Наблюдается удовлетворительное совпадение показателей ВДФ и СЭ, указывающее на преэмественность линейно-квадратичной модели по отношению к модели ВДФ и адекватность описывающих зависимости уравнений (4) и (7).

Известно, что для площади поля облучения $S = 100 \text{ см}^2$ предельно-допустимое значение фактора ВДФ для кожи равно 100 ед. По графику «3» видно, что такое значение, обеспечивающее, по статистике, приемлемый уровень лучевых реакций при рассматриваемом режиме фракционирования, имеет место только для поверхностно расположенных опухолей. Однако выраженность лучевых реакций зависит от площади полей облучения S . Например, в рекомендациях [14] связь между предельно-допустимым значением ВДФ для кожи и площадью поля облучения характеризуют соотношением:

$$ВДФ_{к, пред} = 400 \times S^{-0,3}, \tag{13}$$

Поскольку в НФТ формируют поля площадью от 36 до 100 см², то, как показывают оценки по (13), применение поля минимального размера позволяет проводить облучение опухолей в режиме, указанном в [3] до глубин $x \approx 3 \text{ см}$ с приемлемым риском.

Влияние подкожного жирового слоя на показатели ВДФ и СЭ

При НФТ необходимо учесть особенности взаимодействия нейтронов с кожным слоем в области полей облучения в случае, если он содержит значительное количество жировой клетчатки. Известно, что на распределение поглощенной дозы в ткани существенное влияние может оказать ее неоднородность [15]. Если для редкоионизирующего γ -излучения неоднородностью, как правило, служит изменяющаяся плотность облучаемых тканей, то поглощенная доза нейтронов существенно зависит и от их атомного состава. В качестве характеристики взаимодействия ней-

тронов с материалами и тканями различного атомного состава применяют удельную керму. Нами рассчитаны значения удельной кермы для некоторых тканей и материалов с учетом энергетического спектра нейтронов циклотрона У-120. В расчетах использованы данные по удельной керме для единичного флюенса нейтронов, которые табулированы в [16]. Результаты представлены на гистограмме рис. 2, где значения удельной кермы в фГр·см² отложены по оси ординат. Видно, что удельная керма нейтронов для жировой ткани в $\sim 1,24$ раза превосходит аналогичное значение для мышечной ткани. Известно, что в таких анатомических зонах как подчелюстная область, молочная железа, кожный слой может содержать значительное количество жира. При калибровке нейтронного пучка циклотрона изначально определяют мощность поглощенной дозы, создаваемой в мышечной ткани. В условиях равновесия вторичных заряженных частиц поглощенная доза равна керме. Следовательно, при дозиметрическом планировании НФТ в условиях, когда кожный слой содержит большое количество жира, необходимо вводить поправку, учитывающую различие в значениях кермы, а, следовательно, и поглощенной дозы, для мышечной и жировой ткани.

На рис. 3 приведены зависимости ВДФ и СЭ от глубины залегания опухоли с учетом поправки на жировой слой. Графики «1» и «2» отражают вклад нейтронов и фотонов в показатели ВДФ и СЭ, а график «3» соответствует их суммарным значениям. Из сравнения графиков рис. 1 и рис. 3 видно, что при наличии жирового слоя факторы ВДФ и СЭ для нейтронов увеличиваются на $\sim 25 \%$, однако их суммарные значения при этом возрастают только на $\sim 10 \%$. Это объясняется тем, что вклад фотонов в суммарную дозу при рассматриваемом режиме фракционирования преобладает над вкладом нейтронов и не изменяется при наличии жирового слоя. Вместе с тем, повышение суммарных значений ВДФ и СЭ даже на $\sim 10 \%$ ведет к тому, что рассматриваемый режим фракционирования не может быть полностью реализован при $S = 100 \text{ см}^2$ даже для поверхностных опухолей, а применение поля площадью $S = 36 \text{ см}^2$ позволяет подвести запланированную дозу только для новообразований, расположенных до глубин $\sim 2 \text{ см}$.

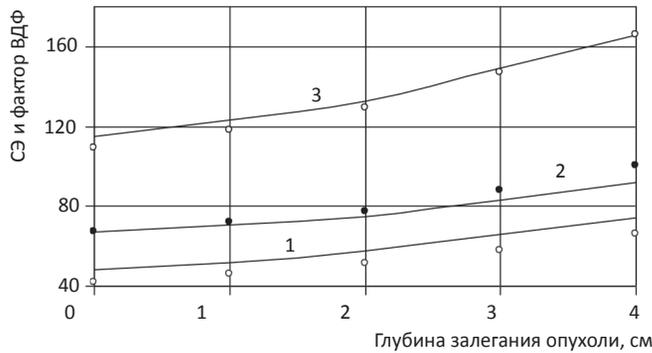


Рис. 3.

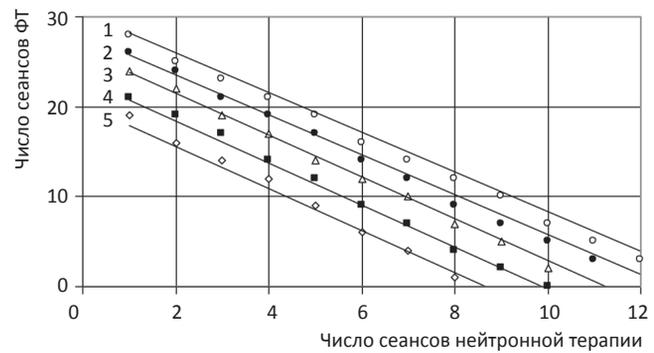


Рис. 4.

Взаимосвязь между числом сеансов НТ и ФТ при облучении с одного поля

Из проведенного анализа следует, что для минимизации риска лучевых осложнений следует стремиться к тому, чтобы значения величин СЭ и ВДФ для кожи при любом соотношении вкладов дозы нейтронов и фотонов в суммарную дозу в мишени не превышали некоторой предельной величины, допустимой для данной площади поля облучения. К настоящему времени конкретные способы выполнения указанного условия не рассмотрены, поэтому далее предложены уравнения, устанавливающие связь между числом сеансов НТ и ФТ, применение которых обеспечивает достижение предельных значений ВДФ и СЭ в каждом слое при известных остальных параметрах обоих курсов.

Если в основе планирования НФТ лежит модель ВДФ, то из выражения (4) при известном числе сеансов НТ для допустимого числа сеансов ФТ в общем виде можно получить следующее выражение:

$$I = 0,83 \{ ВДФ_{пред} - 6,8 [d_{н,к}(x_0)]^{1,8} [(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}] \} [d_{\gamma,к}(x_0)]^{-1,538} h_\gamma^{0,17}. \quad (14)$$

Величина I, полученная на основе ЛКМ из выражения (7), будет иметь вид:

$$I = \frac{720 - N [d_{н,к}(x_0)] [(44,8 + d_{н,к}(x_0))]}{[d_{\gamma,к}(x_0)] [(10 + d_{\gamma,к}(x_0))]} \quad (15)$$

Результаты расчета по (14) и (15) для площади поля облучения S = 100 см², при которой СЭ_{к,пред} = ВДФ_{к,пред} = 100 ед., приведены на рис. 4. Графики отражают взаимосвязь величин I и N при различной глубине залегания опухоли (1 - x₀ = 0 см; 2 - x₀ = 1 см; 3 - x₀ = 2 см; 4 - x₀ = 3 см; 5 - x₀ = 4 см). Видно, что соотношение между I и N существенно различаются для различных глубин, а именно: с ростом глубины допустимое число сеансов ФТ при одном и том же числе сеансов НТ существенно сокращается. В то же время значения I, рассчитанные по ВДФ и ЛКМ, отличаются не более, чем на 5÷6 %, что так же, как и графики на рис. 1 и рис. 3, свидетельствует о преемственности применяемых моделей и корректности найденных математических зависимостей. По уравнениям (14) и (15) можно определять допустимое число I при любом выбранном числе N в зависимости от глубины залегания опухоли, исключающее появление серьезных лучевых

поражений кожи. Расчеты, иллюстрированные графиками на рис. 4, выполнены при отсутствии жирового слоя, наличие которого при необходимости можно учесть.

Взаимосвязь между числом сеансов НТ и ФТ при облучении с двух полей

При раке молочной железы (РМЖ) часто применяют облучение опухоли с двух встречных направлений. В этом случае режим фракционирования организован следующим образом. Разовую дозу нейтронов в мишени за один сеанс обеспечивают с двух направлений поровну с каждого. Режим облучения дополнительной ФТ организуют так, что разовую дозу в 2 Гр в каждом сеансе подводят с одного поля, чередуя поля от сеанса к сеансу. Для описанного режима фракционирования выражение (4), определяющее значение фактора ВДФ для кожи, будет иметь следующий вид:

$$ВДФ_{к}(x_0) = 6,9 [d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)]^{1,8} [(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}] + 0,6 I [(d_{\gamma,вх}(x_0))^{1,538} + (d_{\gamma,вых}(x_0))^{1,538}] h_\gamma^{-0,169} \quad (16)$$

Выражение (7) при НФТ для случая облучения опухоли с противоположных направлений при изменяющихся значениях разовых доз фотонов в коже в общем виде примет следующую форму:

$$СЭ_{к}(x_0) = 0,14 \{ N [d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)] [44,8 + [d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)] + \sum_i d_{\gamma,i}(x_0) (10 + d_{\gamma,i})] \}. \quad (17)$$

В (16) и (17) d_{н,вх}, d_{н,вых}; d_{γ, вх}, d_{γ,вых} - дозы нейтронов и фотонов на входе и выходе пучков излучения соответственно.

При облучении опухоли с двух встречных направлений возможные варианты могут отличаться соотношением расстояний от точки входа пучков до центра опухоли. Геометрия облучения может быть симметричной, когда эти расстояния равны, и несимметричной, если эти расстояния различны. По выражениям (16) и (17) возможна оценка фактора ВДФ и СЭ в обоих случаях, нами же для примера рассмотрен вариант, соответствующий симметричной картине.

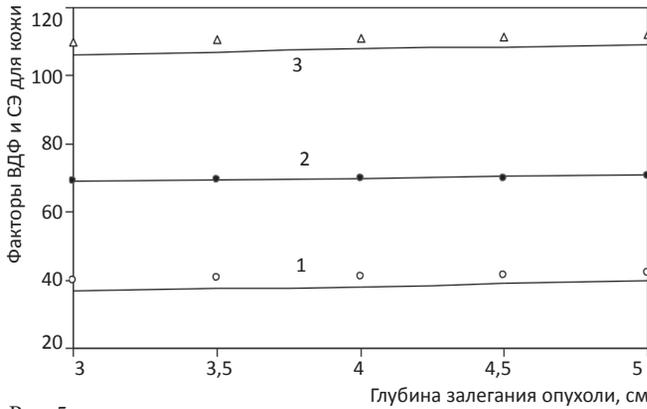


Рис. 5.

Расчеты проведены для наиболее характерных случаев облучения опухолей РМЖ с двух противоположных направлений; при этом расстояние между точками входа терапевтических пучков приняты равными от 6 до 10 см без учета и с учетом влияния жирового слоя кожи на значение формируемых доз. В расчетах, как и при облучении с одного поля, принято $N = 5$ и $I = 20$ сеансов.

На рис. 5 и 6 объединены данные по ВДФ и СЭ при отсутствии и наличии жирового слоя. Видно, что полученные зависимости удовлетворительно совпадают между собой. Сравнение зависимостей, приведенных на рис. 5 и рис. 1, показывает, что, например, при расположении опухоли на глубине 3 см ее облучение с противоположных направлений при площади поля 100 см^2 уменьшает факторы ВДФ и СЭ для кожи в $\sim 1,3$, а при глубине 5 см – в $\sim 1,6$ раза. Если у пациента отсутствует в облучаемой анатомической зоне жировой слой, то в этом случае появляется возможность использования полей облучения площадью $S \leq 75 \text{ см}^2$ при глубинах расположения опухолей до ~ 5 см с приемлемой частотой и выраженностью лучевых реакций.

Если жировой слой присутствует, то приемлемые площади поля облучения уменьшаются до $S \leq 55 \text{ см}^2$.

Из сравнения графиков на рис. 5, 6 с графиками на рис. 1, 3 также следует, что при облучении опухоли с двух встречных направлений зависимости факторов ВДФ и СЭ от глубины выражены в меньшей степени, чем при облучении с одного поля. Это объясняется тем, что с ростом глубины увеличение дозы на входе пучка компенсируется уменьшением вклада дозы, формируемой при облучении с противоположного направления.

Для случая облучения опухоли с двух направлений найдем взаимосвязь между числом сеансов НТ и ФТ, обеспечивающую предельно допустимые значения факторов ВДФ и СЭ для кожи на входе пучков излучения в тело пациента. При использовании в качестве критерия степени поражения кожи фактора ВДФ допустимое число сеансов ФТ при выбранном числе сеансов НТ, исходя из выражения (16), может быть определено уравнением:

$$I = \frac{1,7\{ВДФ_{пред} - 6,8[d_{n,ex}(x_o) + d_{n,вых}(x_o)]^{1,18}[(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}]\}H_\gamma^{0,169}}{d_{\gamma,ex}^{1,538}(x_o) + d_{\gamma,вых}^{1,538}(x_o)} \quad (18)$$

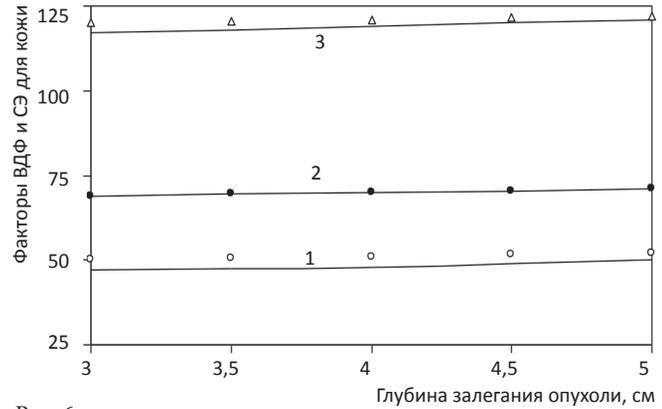


Рис. 6.

Соответствующее уравнение в случае планирования НФТ по ЛКМ на основании выражения (17) будет иметь вид:

$$I = \frac{2\{СЭ_{пред} - 0,14N[d_{n,ex}(x_o) + d_{n,вых}(x_o)][44,8 + d_{n,ex}(x_o) + d_{n,вых}(x_o)]\}}{d_{\gamma,ex}(x_o)[(10 + d_{\gamma,ex}(x_o)) + d_{\gamma,вых}(x_o)][(10 + d_{\gamma,вых}(x_o))]} \quad (19)$$

На рис. 7 показаны зависимости $I = f(N)$, рассчитанные по (18) и (19) при условии, что факторы ВДФ и СЭ на коже не превышают предельно допустимых значений, равных 100 ед. Из сравнения графиков рис. 7 с графиками рис. 4, следует, что при облучении опухоли с двух встречных направлений различие значений допустимого числа сеансов ФТ в зависимости от глубины залегания опухоли существенно меньше, чем в случае облучения с одного поля. Поэтому картина представлена линией тренда для случая, когда опухоль расположена на глубине $x_o = 4$ см, а остальные зависимости обозначены точками. Уменьшение зависимости I от N обусловлено отмеченной выше причиной: с ростом глубины увеличение дозы на входе пучка компенсируется уменьшением вклада дозы, формируемой при облучении с противоположного направления. Результаты расчетов показывают, что значения I , найденные по модели ВДФ и ЛКМ, хорошо совпадают между собой. С математической точки зрения функции, описываемые уравнениями (18) и (19), являются непрерывными, в то время как в реальности число сеансов является дискретным. Поэтому дробные значения I , получаемые при расчете по (18) и (19), округлены до целого числа, что служит причиной некоторого роста рассеивания точек с уменьшением I .

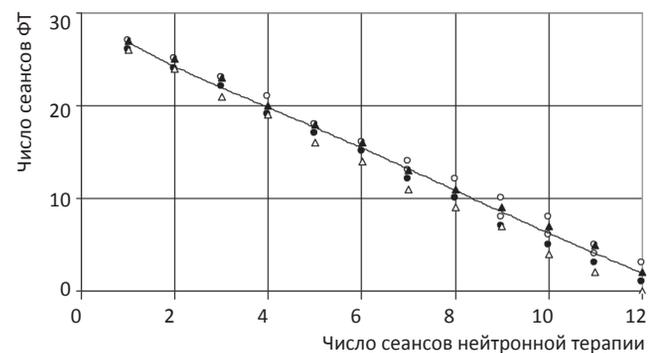


Рис. 7.

Заключение

Таким образом, для нейтронно-фотонной терапии с применением линейно-квадратичной модели предложены методические подходы, обеспечивающие приемлемый уровень лучевых реакций кожи при любом соотношении нейтронно-фотонных доз в опухоли. Методики позволяют учесть влияние числа и площади полей облучения, а также наличия подкожного жи-

рового слоя на значения факторов, ответственных за выраженность лучевых реакций кожи на нейтронно-фотонное облучение.

Для цитирования: Лисин В.А. О выборе соотношения доз нейтронов и фотонов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 57–63.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-57-63

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 6. P. 57–63

Radiation Therapy

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-57-63

On the Selection of the Neutron to Photon Dose Ratio in Neutron-Photon Therapy for Cancer

V.A. Lisin

Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

V.A. Lisin – Dr. Sci. Tech., Prof.

Abstract

Purpose: To evaluate the methodological approaches to the prevention of radiation-induced complications after neutron-photon therapy considering the neutron-photon dose ratio in the tumor.

Material and methods: The linear-quadratic model (LQM) and principles of neutron and photon dose distributions in a tissue-equivalent medium were used. Cases with the highest risk of radiation-induced complications (treatment by a single or two opposite fields) were discussed. The number of neutron-photon therapy sessions to ensure a combined total neutron and photon dose was determined where the RBE concept was used. When calculating the total effect (TE) and TDF factor characterizing the damage to the irradiated tissue, the effect of the radiation field size and subcutaneous fat layer on their values was taken into account.

Results: Methods for selecting the ratio of the neutron and photon dose contribution to the total dose, providing the maximum permissible radiation dose, were developed. It was established that the dependences of TDF and TE factors and the differences in the values of the allowable number of photon therapy sessions on the depth of the tumor were less pronounced in cases with two opposite radiation fields compared to those with a single field. It can be explained by the fact that with increasing depth, an increase in the entrance dose is compensated by a decrease in the dose contribution formed during irradiation from the opposite field.

Conclusion: For neutron-photon therapy using a linear-quadratic model, methodical approaches that might be used to provide an acceptable level of radiation-induced skin reactions for any ratio of neutron-photon doses in a tumor were proposed. The use of these techniques for planning neutron-photon therapy will minimize the risk of radiation-induced complications.

Key words: *neutron therapy, TDF factor, linear quadratic model, early radiation-induced reactions*

Article received: 17.01.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

REFERENCES

- Musabaeva LI, Startseva ZhA, Gribova OV, et al. Novel technologies and theoretical models in radiation therapy of cancer patients using 6.3 MeV fast neutrons produced by U-120 cyclotron. AIP Conf. Proc. 2016;1760. 020050.
- Velikaya VV, Musabaeva LI, Startseva ZhA, Lisin VA. 6.3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally recurrent breast cancer. Problems in Oncology. 2015;61(4):583-5. (In Russian).
- Musabaeva LI, Velikaya VV, Zhogina ZhA, Velichko SA. Risk of radiation-induced damage to normal tissues in neutron and neutron-photon therapy for local breast cancer recurrence. Bull Russ Military Med Acad. 2008;(3):182. (In Russian).
- Velikaya VV, Musabaeva LI, Startseva ZhA. A case of radiation-induced damage to normal tissues after neutron-photon therapy for breast cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2011;56(2):67-9. (In Russian).
- Lisin VA. Linear-quadratic model in planning neutron therapy using U-120 cyclotron. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(5):41-7. (In Russian).
- Velikaya VV, Musabaeva LI, Lisin VA, Startseva ZhA. 6.3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally advanced and locally recurrent breast cancer. AIP Conf. Proc. 2016;1760. 020069.
- Gribova OV, Musabaeva LI, Choynzonov EL, et al. Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer. AIP Conf. Proc. 2016;1760. 020021.
- Gribova OV, Musabaeva LI, Choynzonov EL, et al. The use of fast neutrons in treatment of head and neck cancer. Problems in Oncology. 2015;61(1):149-53. (In Russian).
- Lisin VA. The method for optimizing dose fractionation in radiation therapy for cancer within the framework of Ellis concept. Medical Radiology. 1984;29(12):83-7. (In Russian).
- Klepper LYa. Comparative analysis of the LQ model and the Ellis model in skin irradiation. Medical Physics. 2010(4):29-36. (In Russian).
- Joiner MC, Bentzen SM. Fractionation: the linear-quadratic approach // In: Basic Clinical Radiobiology. Ed. by Joiner M C, van der Kogel A. 2009: 102-20.
- Lisin VA. TDF model for fast neutron radiation therapy of malignant tumors. Medical Radiology. 1988;33(9):9-12. (In Russian).
- Lisin VA. Estimation of the parameters of the linear-quadratic model in neutron therapy. Medical Physics. 2010(4):5-12. (In Russian).
- Optimization of radiation therapy. Report at WHO Sci Meet. #644, Geneva, 1982, 102 p.
- Kondratjeva AG, Kolchuzhkin AM, Lisin VA, Tropin IS. Properties of absorbed dose distribution in heterogeneous media. J Phys: Conference Series. 2006;41(1):527-30.
- Ivanov VI, Mashkovich VP, Tsenter EM. The international system of units in atomic science and technology. Moscow. 1981; 197 p. (In Russian).

For citation: Lisin VA. On the Selection of the Neutron to Photon Dose Ratio in Neutron-Photon Therapy for Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):57-63. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-57-63