

## ПРОБЛЕМЫ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.Н. Мусеев  
ООО “Медскан”, Москва

На примере анализа пособия для врачей, ранее изданного под эгидой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, автор пытается показать текущие проблемы радиобиологического моделирования радиационной (лучевой) терапии в России.

Ключевые слова: *лучевая терапия, радиационная онкология, пособие для врачей, радиобиологическое моделирование, линейно-квадратичная модель, ВДФ, BED*

### Введение

Некоторое время назад в редакцию журнала “Медицинская физика” попало несколько статей, где авторы ссылаются на пособие [1]. Выводы, которые были сделаны по данным из представленной ссылки, вызвали озабоченность среди рецензентов, поскольку утверждения авторов работ в ряде моментов расходились с клинической практикой и современными данными. При знакомстве с первоисточником, открылся целый ряд вопросов, касающийся практического применения данного руководства. Дело в том, что в России до сих пор в клинической практике широко распространён метод ВДФ, который в мировой литературе считается устаревшим [1, 2]. И, безусловно, крайне остро стоит вопрос методологического обеспечения персонала отделений радиационной (лучевой) терапии, в том числе практическими руководствами для внедрения современных методов оценки биологического эффекта облучения, таких как модели ЛКМ, ТСР, NTСР, EUD и так далее. Поэтому понятно, что такое руководство, тем более выпущенное под эгидой МЗСР, будет крайне востребованным. Вместе с тем, это накладывает существенные требования к достоверности излагаемого в такого рода пособиях материала, ответственность за ненадлежащее преподнесение материала целиком ложится на авторов.

В предлагаемом обзоре рассмотрены некоторые возможные методические ошибки на примере указанного выше пособия.

### Материал и методы

Нет смысла описывать все термины, используемые в радиационной терапии, однако специфично к данному обзору, следует заострить внимание на ряде радиобиологических моделей, используемых в лучевой терапии на практике, а именно: фактор время-доза-фракционирование (ТДФ, ВДФ), биологически эквивалентная доза (BED), линейно-квадратичная модель (ЛКМ). Все эти модели создавались для оценки терапевтического эффекта и осложнений при проведении лучевой терапии в разных режимах подведения дозы.

ВДФ [3] является продолжением концепции номинальной стандартной дозы (NSD), предложенной Ф. Эллисом в 1967 г. [4]. Обе концепции математически представлены формулами (1)–(2) для NSD и ВДФ соответственно.

$$D = NSD \times T^{0.11} \times N^{0.24}, \quad (1)$$

$$TDF = 10^{-3} NSD^{1.538} = 10^{-3} Nd^{1.538} (T/N)^{-0.17}, \quad (2)$$

где  $D$  – суммарная доза за курс,  $N$  – число фракций,  $T$  – время с начала курса лучевой терапии,  $d$  – доза за фракцию.

Для учёта перерыва в методе ВДФ используется формула (3):

$$DF = (T/(T+R))^{0.11}, \quad (3)$$

где  $R$  – длительность перерыва.

Формула (1) была основана на данных для реакции кожи, хотя и не точно её описывала [2]. Очевидно, что использование вычислений по формулам (1)–(3) в рутинной практике до повсеместного внедрения ЭВМ было затруднительным, что было успешно преодолено использованием таблиц и/или номограмм ВДФ [3]. Это обеспечило широкое распространение данного метода.

Однако вследствие ряда проблем метода ВДФ, таких как: не описываемое моделью отсутствие временного фактора для поздних осложнений нормальных тканей; не описываемые моделью различия доз для разных типов тканей, опухолей и осложнений; неадекватная оценка пролиферации опухоли; расхождение ожидаемых осложнений с данными клинической практики, – этот метод утратил актуальность и практически повсеместно был заменён на линейно-квадратичную модель (ЛКМ).

ЛКМ чаще всего упоминается в контексте биологически эквивалентной дозы ( $BED$ ) и ЛК-эквивалентной дозы для фракционирования 2 Гр ( $EQD_2$ ), которые описываются следующими формулами:

$$BED = Nd(1+d/(\alpha/\beta)), \quad (4)$$

$$EQD_2 = Nd((d+(\alpha/\beta))/(2+(\alpha/\beta))), \quad (5)$$

где  $\alpha$  и  $\beta$  – параметры ЛКМ.

Также существуют подходы для учёта продолжительности курса лучевой терапии, неполной репарации при гиперфракционировании (мультифракционировании) и при непрерывном облучении, которые в контексте этого обзора не имеют особого значения.

## Результаты

Авторы работы [1] предлагают руководство для применения ЛКМ в клинической практике, однако делают это достаточно спорным образом. После введения предложена описательная часть ЛКМ, после которой идут примеры. Само пособие снабжено двумя приложениями.

Во-первых, вызывает недоумение переход от формулы:

$$CЭ = N(\alpha d + \beta d^2) = \beta Nd(\alpha/\beta + d) = \beta D(\alpha/\beta + d), \quad (6a)$$

где  $CЭ$  – суммарный эффект, к формуле

$$CЭ_{\text{дист}} = D(\alpha/\beta + d) \quad (6б)$$

через промежуточную формулу  $\beta D_1(\alpha/\beta + d_1) = \beta D_2(\alpha/\beta + d_2)$  и сокращение величины  $\beta$ , поскольку такой переход является нарушением формальной логики. К примеру, по такой логике можно было бы написать, что

$$CЭ_1 = SF = SF = CЭ_2 \xrightarrow{1/SF} CЭ_1 = CЭ_2 = 1. \quad (7)$$

Вместо этого, безусловно, стоило просто ввести новую величину и обозначение, тем более, что эта величина относится к методу “Fractionation Dosage Factor (FDF, ФДФ)” (так указано у авторов).

Вторым важным моментом является описание в пособии по ЛКМ трёх методов расчёта, а именно  $EQD_2$  (ЛКЭД<sub>2</sub>), ФДФ и ВДФ. При этом модель ВДФ рассматривается не с критической точки зрения, а дана для “существенного облегчения перехода к новой концепции” с полным набором таблиц значений факторов ВДФ в Приложении 2.

Далее, оправданность использования ФДФ вызывает большие сомнения. Как видно из формулы (6б), величина  $CЭ$  из метода ФДФ прямо пропорциональна  $BED$  (4), и не несёт какого-либо физического смысла (в отличие от  $EQD_2$ ), однако распространена в зарубежной литературе существенно меньше, чем  $BED$  и  $EQD_2$ . К примеру, в известной базе научных публикаций PubMed.gov [5] поисковые запросы “fractionation dosage factor [All Fields]” и “biologically equivalent dose [All Fields]” дают 0 и 148 результатов соответственно.

Также формулировки в некоторых примерах применения ЛКМ в клинической практике могут, как минимум, смутить неподготовленного читателя. К примеру, авторы пишут (цитата):

“Использование при мультифракционировании РОД=1 Гр, 2 раза в день, удлиняет лечение, но снижает риск осложнений по сравнению с РОД=1,2 Гр. Выбор зависит от конкретной клинической ситуации.”

Почему удлиняет? Почему снижает риск осложнений? Риск каких осложнений снижается? Как это зависит от клинической ситуации? Эти вопросы остаются в пособии без ответа.

В другом примере приводится такой фрагмент:

“Тонкий кишечник:  
ранние реакции:

$$ЛКЭД_2 = 14(2+7.1)/(2+7.1) + 27(1.8+7.1)/(2+7.1) = 14+26.1=40.1 \text{ Гр (СОД}_p\text{)}.$$

поздние осложнения:

$$ЛКЭД_2 = 14(2+3.9)/(2+3.9) + 27(1.8+3.9)/(2+3.9) = 14+26 = 40 \text{ Гр (СОД}_p\text{)}.$$

Превышение толерантности тонкого кишечника обнаружено при расчетах всеми тремя методами, при этом в методе ЛКЭД<sub>2</sub> возникновение ранних реакций и поздних осложнений равновероятно”.

То есть авторы утверждают, что при равенстве EQD<sub>2</sub> ранних реакций и поздних осложнений одного органа, вероятность наступления этих событий будет одинаковой, что прямо противоречит обширным клиническим данным [6].

В Приложении 1, помимо других данных, приводятся толерантные дозы для различных органов и тканей, что представляет наибольшую клиническую значимость при использовании ЛКМ для оценки терапевтического эффекта и вероятности осложнений. И в этих данных полностью опускается конкретный вид осложнений и время наступления осложнения. Вероятность осложнений (5 %) указана только в одной, меньшей, из двух приведённых таблиц толерантных доз. Кроме того, первая таблица является ссылкой на предыдущую работу авторов 1990 г., а данные из неё расходятся даже с известной публикацией Emami 1991 г. [7].

## Заключение

Как видно из анализа частной работы, радиобиологическое обеспечение отделений радиационной терапии в РФ находится в текущий момент в катастрофическом состоянии. Пособия устарели морально, не выполняют поставленных задач, и даже могут содержать непростительные с точки зрения качества проводимого лечения ошибки и/или иносказания. А если нет строгих и чётких руководств по применению даже сравнительно простых моделей в клинике,

то о реальном применении этих моделей в клинической практике даже страшно думать.

Такое положение дел не может и не должно продолжаться, однако кардинально изменить ситуацию можно лишь совместными усилиями всего сообщества специалистов из области радиационной онкологии. И пока не видно какой-либо консолидации такого сообщества, равно как и ведущих научных институтов, говорить об улучшении методического обеспечения, и как следствие, качества проводимой лучевой терапии в России, вероятно, преждевременно.

## Список литературы

1. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых реакций и осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей, Пособие для врачей, (под рук. А.С.Павлова). – РМАПО. 2004.
2. Basic Clinical Radiobiology, 4<sup>th</sup> edition (Albert Van der Kogel, Michael Joiner eds). – A Hodder Arnold Publication, 2009.
3. Orton CG, Ellis F A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy // Brit. J. Radiol. 1973. Vol. 46. P. 529–537.
4. Ellis F. Fractionation in radiotherapy // In: Modern Trends in Radiotherapy. T. J. Deeley, C. A. P. Woods (eds). 1967. Vol. 1. P. 34–51.
5. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA.
6. Материалы проекта QUANTEC. Зависимость частоты повреждения здоровых тканей от дозы и облученного объема // Мед. физика. 2013. № 1. С. 111–117.
7. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. Vol. 21. P. 109–122.

## PROBLEMS OF RADIOBIOLOGICAL SIMULATION FOR RADIOTHERAPY IN RUSSIA

A.N. Moiseev  
Medscan LLC, Moscow, Russia

Based on single analysis of physician reference guide, published under the aegis of Ministry of health-care and social development of Russia, author tries to reveal current problems in radiobiological support for radiotherapy in Russia.

Key words: *radiotherapy, radiation oncology, physician reference guide, radiobiological simulation, LQ model, TDF, BED*

E-mail: alexei.moiseev@gmail.com

## ОТВЕТ НА СТАТЬЮ А.Н. МОИСЕЕВА

Н.Ф. Карякина

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва

Статья напечатана в рубрике “Дискуссия”, поэтому позволительно включиться в дискуссию. Оставляем на совести автора пафос статьи по поводу ограниченности возможностей модели ВДФ, которые никем не замалчиваются, в том числе и в рассматриваемом Пособии. Излишне тогда и самому автору приводить общеизвестные формулы модели ВДФ (1)–(3) и логику их экспериментального получения. Авторы Пособия посчитали, что опыт использования модели ВДФ для расчёта изоэффективных режимов в радиотерапии методически облегчит врачам переход к ЛКМ для расчёта изоэффективных режимов. Именно поэтому рассмотрено несколько клинических примеров тремя методами ВДФ, ФДФ и ЛКЭД<sub>2</sub>.

Не соответствует действительности и замечание относительно приведенных в Приложении 1 таблицах об отсутствии конкретных осложнений (см. таблицы № 1, 7, 8).

Не понравившаяся автору логика получения формулы для СЭ =  $D(\alpha/\beta + d)$  используется различными авторами, например, в работе [3] из сравнения изоэффективных режимов.

Можно согласиться с замечанием автора, касающегося терминологии. Действительно, целесообразно было ввести термин BED-биологически эквивалентная доза, а не термин СЭ-суммарный эффект, (TE-total effect), использованный в монографии Н.Д. Thames, J.H. Hendry [1], которая подробно рассматривает именно модификацию ФДФ.

Пособие издано в 2005 г. и вместе с более ранней работой [2] позволило привлечь внимание и расширить возможности практических врачей-радиотерапевтов рассчитывать изо-

эффективные режимы фракционирования и оценивать вероятности ранних и поздних осложнений нормальных тканей.

Разумеется, в методических пособиях невозможно объять необъятное в такой сложной области, как радиобиологическое планирование лучевой терапии и толерантность различных тканей и органов.

Появившаяся в последние годы литература [3–5] поспособствует созданию методических пособий для практических врачей.

Желаем автору статьи, особенно пафосной в заключении, не только призывать к консолидации, но и самому что-то сделать.

### Список литературы

1. Thames H.D., Hendry J.H. Fractionation in Radiotherapy. – London–New York–Philadelphia. 1987.
2. Расчет биологически изоэффективных доз при дистанционной лучевой терапии, Метод.пособие. – Изд. С.-Петербургской мед. академии последипломного образования. СПб. 1997. 30 с.
3. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. – Москва, МИФИ, 2011.
4. Джойнер М.С., ван дер Когель О.Дж. Основы клинической радиобиологии. – М.: Изд. Бином. Лаборатория знаний. 2014.
5. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (проект QUANTEC) перевод с английского, АМФР, Москва, 2015.