ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ОСНОВЕ ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНОЙ МОДЕЛИ

В.А. Лисин
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

На основе линейно-квадратичной модели (ЛКМ) исследованы закономерности регрессии опухолей с различной радиочувствительностью под воздействием фракционированного облучения при одинаковой предельно-допустимой степени поражения нормальной ткани. Показано, что зависимость эффективности лучевой терапии от режима фракционирования дозы определяется соотношением радиобиологических параметров, характеризующих опухоль и нормальную ткань. Проведены исследования для конкретных типов опухоли – меланомы и карциномы легкого. Получено удовлетворительное согласие результатов расчета с известными клиническими данными.

Ключевые слова: *лучевая терапия, линейно-квадратичная модель, фракционирование дозы*

Основная цель любого метода лучевой терапии (ЛТ) состоит в уничтожении максимального числа опухолевых клеток при минимально возможной и допустимой степени поражения нормальной ткани. Один из способов достижения обозначенной цели заключается в оптимизации применяемых режимов фракционирования дозы, поиск и обоснование которых до настоящего времени остается важной задачей ЛТ [1–4]. Проблема фракционирования дозы важна не только в ЛТ редкоионизирующим излучением, но и в нейтронной терапии [5]. Решение задачи совершенствуется по мере получения новых радиобиологических данных о свойствах опухолей и нормальных тканей, а также в связи с привлечением новых моделей для планирования эффективных способов лечения онкологических больных.

В настоящее время для планирования ЛТ широко применяют линейно-квадратичную модель (ЛКМ). В работах [6–9] для ЛКМ получены математические выражения, позволяющие выбирать режимы фракционирования дозы, обеспечивающие одинаковую предельно-допустимую степень поражения нормальной ткани. Однако, поскольку облучаемые опухоли и нормальная ткань характеризуются различными радиобиологическими параметрами, различные режимы фракционирования дозы, обеспечивающие одинаковую предельно допустимую степень поражения нормальной ткани, ведут к различной степени регрессии одной и той же опухоли.

Для того, чтобы из большого числа режимов фракционирования дозы, приводящих к одинаковой и допустимой степени поражения

нормальной ткани, выбрать такой, который приводит к максимальной степени поражения опухоли, то есть к наиболее высокой эффективности ЛТ, необходимо знать характер регрессии опухолей в зависимости от режимов фракционирования дозы. В работах [10–12] для поиска таких закономерностей применена многомишенная модель, а также модель Блэра–Дэвидсона и концепция Ellis. Возможность применения ЛКМ для решения сформулированной задачи ранее не рассматривалась.

Цель работы – исследование закономерности регрессии опухолей при различных, но обеспечивающих одинаковую степень поражения нормальной ткани режимах фракционирования дозы в случае, когда реакция нормальной ткани и выживаемость облучаемых клеток опухоли могут быть описаны с помощью ЛКМ.

Материал и методы

Стремление обеспечить поражение максимального числа опухолевых клеток при ЛТ злокачественных новообразований должно быть согласовано с одним из основных принципов медицины: "не навреди!". В ЛТ этот принцип означает, что при любом режиме фракционирования дозы должен быть обеспечен приемлемый уровень частоты и выраженности лучевых реакций. Значительный период времени инструментом, обеспечивающим указанное условие, являлась концепция Ellis, которую можно описать следующей эмпирической формулой:

$$D = 10^{-2} NSD \times T^{0,11} N^{0,24}, \quad (1)$$

где D – суммарная доза курса терапии, Гр; NSD – номинальная стандартная доза; T – длительность курса терапии, сут; N – число сеансов облучения (фракций).

Согласно (1), допускается множество режимов облучения, каждый из которых приводит к одинаковой степени поражения нормальной ткани.

Концепция Ellis и ее модификации не утратили своего практического значения и в настоящее время [13], однако на смену ей приходит ЛКМ [6–9], согласно которой выживаемость клеток при однократном облучении дозой d может быть описана выражением:

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

где S_0 и S – соответственно начальное число клеток и число клеток, выживших после облучения дозой d; α и β – параметры модели, причем параметр α определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в $Гр^{-1}$, а параметр β определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность $Гр^{-2}$.

Для решения сформулированной в статье задачи необходимо иметь два уравнения, описывающих реакцию нормальной и опухолевой тканей на фракционированное облучение. С учетом (2), выживаемость клеток при фракционированном облучении можно определить по выражению:

$$S_{фр} = S_0\{\exp[-(\alpha d + \beta d^2)]\}^N, \quad (3)$$

где N – число сеансов облучения.

В [9] за эффект облучения принимают величину, которую нетрудно получить из (3):

$$E_0 = Nd\beta\,(\alpha/\beta + d). \quad (4)$$

Эффект, обозначаемый величиной E_0, является эффектом иного уровня по отношению к эффекту, выраженному как $S_{фр}$. Разделив обе части уравнения (4) на β, перейдем к следующему уровню эффектов:

$$E = E_0/\beta = Nd\,(\alpha/\beta + d). \quad (5)$$

Применительно к нормальной ткани уравнение (5) запишем в виде:

$$E = N \times d \times (\alpha_{нт}/\beta_{нт} + d). \quad (6)$$

Здесь $\alpha_{нт}$, $\beta_{нт}$ – параметры ЛКМ, характеризующие радиочувствительность нормальной ткани.

Важная особенность ЛКМ, по сравнению с моделью Ellis и ее модификациями, состоит в том, что она позволяет прогнозировать появление не только ранних, но и поздних лучевых осложнений (РЛО и ПЛО) [7–9]. В данной работе исследованы закономерности регрессии опухолей для случая, когда при проведении ЛТ ориентируются на прогнозирование РЛО. Заметим, что именно для этого варианта накоплено значительное число достоверных клинических данных, поскольку несколько десятилетий планирование ЛТ проводилось на основе концепции Ellis, ориентированной именно на прогнозирование РЛО.

Для решения задачи прогнозирования результатов ЛТ необходима соответствующая настройка уравнения (6) на стандартный режим фракционирования (D=60 Гр, N=30, d=2 Гр 5 раз в неделю), обеспечивающий допустимые уровень и частоту РЛО. Подставив параметры стандартного режима фракциониро-

вания в (6) и учитывая, что, согласно рекомендациям [7–9], для РЛО принимают α/β=10 Гр, получим:

$$N\times d\times(\alpha_{нт}/\beta_{нт}+d)=720. \quad (7)$$

Формула (7) выражает связь между однократной дозой d и числом сеансов терапии N для множества режимов фракционирования, приводящих к одинаковой и предельно-допустимой степени поражения нормальной ткани.

Поскольку, согласно (1) и (7), возможно множество режимов облучения, обеспечивающих предельно допустимую степень частоты и выраженности РЛО нормальной ткани, встает вопрос о выборе такого режима фракционирования, который приводил бы к уничтожению максимально возможного числа опухолевых клеток. Для ответа на этот вопрос необходимо знать зависимость выживаемости опухолевых клеток при различных режимах фракционирования дозы, эквивалентных по своему воздействию на нормальную ткань. При одновременном фракционированном облучении опухоли и нормальной ткани имеет место система уравнений:

$$N\times d\times(\alpha_{нт}/\beta_{нт}+d)=720$$
$$S = S_0\exp[-N(\alpha_{оп}d+\beta_{оп}d^2)+\varphi T], \quad (8),$$

где $\alpha_{оп}$ и $\beta_{оп}$ – параметры ЛКМ для облучаемой опухоли; φ – параметр, характеризующий скорость восстановления клеточного пула опухоли между сеансами терапии.

Система справедлива для случаев, когда разовые дозы в опухоли и нормальной ткани равны. Такое возможно при облучении поверхностных новообразований с одного поля или при многопольном облучении глубоко расположенных опухолей. В этих случаях нормальная ткань, являющаяся критической, и опухоль, как правило, облучаются одной и той же дозой.

Из первого уравнения системы (8) можно получить зависимость разовой дозы от числа сеансов терапии N, которая будет иметь вид:

$$d=\frac{\alpha}{\beta}\left[\sqrt{\frac{720}{N\times(\alpha/\beta)^2}+0{,}25}-0{,}5\right]. \quad (9)$$

Представляет интерес сравнение однократных доз, допускаемых концепцией Ellis и ЛКМ, для стандартной длительности курса, равной 40 сут, при различном числе сеансов терапии. Выражение для допустимых однократных доз по концепции Ellis будет иметь вид:

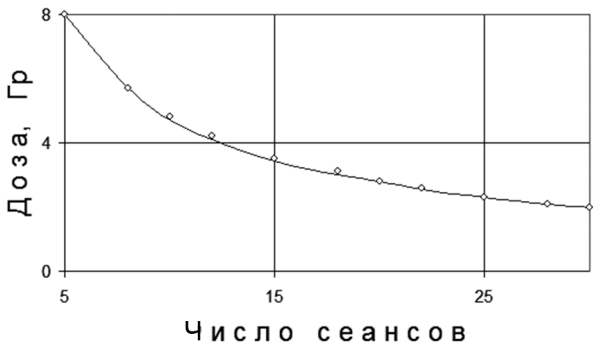

Рис. 1. *Зависимости однократной дозы от числа сеансов терапии при T=40 сут по ЛКМ и концепции Эллис*

$$d = 10^{-2}NSD\times T^{0,11}N^{-0,76}. \quad (10)$$

Результаты расчета по (9) и (10) представлены на рис. 1: точки – расчет по (9), линия – расчет по (10). Видно, что графики хорошо совпадают между собой, что свидетельствует, с одной стороны, о преемственности ЛКМ по отношению к концепции Ellis, а с другой – о корректности полученного выражения (9).

Подставив выражение (9) для разовой дозы d во второе уравнение системы (8), можно рассчитать зависимость выживаемости опухолевых клеток при различных, но эквивалентных по своему воздействию на нормальную ткань, режимах фракционирования дозы. В расчетах учтено, что значения параметров для нормальной ткани при ЛТ редкоионизирующим излучением, согласно [14], равны: $\alpha_{нт}$=0,25 Гр$^{-1}$; $\beta_{нт}$=0,025 Гр$^{-2}$ и сохраняются для всех рассмотренных ниже режимов фракционирования дозы. Начальное число клеток облучаемой опухоли в расчетах принято $S_0=10^{10}$. Значения параметра φ, харктеризующего восстановление клеточного пула опухоли между сеансами терапии, находятся, по литературным данным [9, 10, 15–17], в широких пределах. Если минимальное значение φ, согласно [9], равно ~0,001 сут$^{-1}$, то максимальное значение, принятое при моделировании процесса лучевой терапии в [10], равно ~0,4 сут$^{-1}$. Значение параметра φ сильно варьирует даже для одного и того типа опухолей. Так, согласно [17], для сарком 0,07 сут$^{-1}\le\varphi\le$0,003 сут$^{-1}$, причем в исследованиях выявлена связь между продолжительностью жизни больных и скоростью роста опухолей: 50 % больных с медленно

растущими опухолями ($\varphi \approx 0{,}08$ сут$^{-1}$) прожили около 4 лет, а 50 % больных с быстрорастущими опухолями ($\varphi \approx 0{,}04$ сут$^{-1}$) прожили менее года. У быстро растущих опухолей раньше образовывались и метастазы. Поскольку, согласно сказанному, наибольшую опасность для больного представляют быстрорастущие опухоли, то нами при моделировании процесса ЛТ в общих случаях принято значение $\varphi = 0{,}1$ сут$^{-1}$, соответствующее быстрорастущим опухолям. При сравнении результатов моделирования с известными клиническими данными для оценки влияния параметра φ на характер режима фракционирования дозы рассмотрена выживаемость клеток опухоли при двух его значениях. Для карциномы легкого, согласно [9], параметр φ принят равным 0,04 сут$^{-1}$ и 0,01 сут$^{-1}$, а для меланомы, в соответствии с данными работы [15] и общими рекомендациям [9], в качестве примера взяты значения $\varphi = 0{,}1$ сут$^{-1}$ и $\varphi = 0{,}01$ сут$^{-1}$. При выборе параметров φ для меланомы учтено также, что, согласно [9, 17], для первичных опухолей и их метастазов эти величины близки по своим значениям.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании рассмотрены варианты с различными количественными соотношениями между параметрами α и β для опухоли и нормальной ткани, далее п.п. I, II, III.

I. $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = \alpha_{нт}/\beta_{нт} = 10$ Гр.

В свою очередь условие "I" также может быть соблюдено при различных соотношениях между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани. Рассмотрены три возможности: 1) нормальная ткань радиочувствительней опухоли; 2) радиочувствительность опухоли и нормальной ткани одинакова; 3) опухоль радиочувствительней нормальной ткани.

Конкретные значения радиобиологических параметров опухоли для трех указанных случаев выбраны следующими: 1) $\alpha_{оп} = 0{,}15$ Гр$^{-1}$; $\beta_{оп} = 0{,}015$ Гр$^{-2}$; 2) $\alpha_{оп} = 0{,}25$ Гр$^{-1}$; $\beta_{оп} = 0{,}025$ Гр$^{-2}$; 3) $\alpha_{оп} = 0{,}4$ Гр$^{-1}$; $\beta_{оп} = 0{,}04$ Гр$^{-2}$. При заданных параметрах проведен расчет выживаемости клеток опухолей при фракционированном облучении, результаты которого представлены на рис. 2. С одной стороны, наблюдается очевидная закономерность, состоящая в том, что эффективность ЛТ для опухоли с большей радиочувствительностью (зависимость 3) выше, чем для более радиоустойчивых опухолей (зависимости 1, 2). С другой, обнаружена не отмечавшаяся ранее закономерность, состоящая в том, что при условии $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = \alpha_{нт}/\beta_{нт}$ эффективность лучевой терапии не зависит от режима фракционирования дозы при любом соотношении между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани.

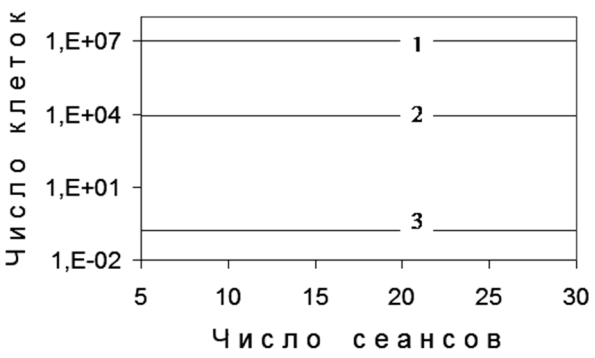

Рис. 2. *Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 10$ Гр*

II. $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 15$ Гр, т.е. $\alpha_{оп}/\beta_{оп} > \alpha_{нт}/\beta_{нт}$

Конкретные значения радиобиологических параметров опухоли для варианта "II" приняты следующими: 1) $\alpha_{оп} = 0{,}25$ Гр$^{-1}$; $\beta_{оп} \approx 0{,}017$ Гр$^{-2}$. 2) $\alpha_{оп} = 0{,}375$ Гр$^{-1}$; $\beta_{оп} = 0{,}025$ Гр$^{-2}$.

В случае "II-1" увеличение отношения $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ по сравнению с $\alpha_{нт}/\beta_{нт}$ достигается за счет уменьшения $\beta_{оп}$ при сохранении значения $\alpha_{оп}=\alpha_{нт}$, а в случае "II-2" – за счет увеличения $\alpha_{оп}$ при сохранении значения $\beta_{оп}=\beta_{нт}$.

Результаты расчета выживаемости клеток опухолей с параметрами "II-1" и "II-2" при фракционированном облучении представлены на рис. 3, по которому видно, что при $\alpha_{оп}/\beta_{оп} > \alpha_{нт}/\beta_{нт}$ эффективность ЛТ зависит от режима фракционирования дозы и повышается при увеличении числа сеансов терапии, т.е. при уменьшении дозы за фракцию.

III. $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 6$ Гр, т.е. $\alpha_{оп}/\beta_{оп} < \alpha_{нт}/\beta_{нт}$

Конкретные значения параметров α и β для опухоли следующие: 1) $\alpha_{оп} = 0{,}15$ Гр$^{-1}$; $\beta_{оп} = 0{,}025$ Гр$^{-2}$; 2) $\alpha_{оп} = 0{,}25$ Гр$^{-1}$; $\beta_{оп} = 0{,}042$ Гр$^{-2}$.

В случае "III-1" уменьшение отношения $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ по сравнению с $\alpha_{нт}/\beta_{нт}$ достигается за счет уменьшения $\alpha_{оп}$ при сохранении значения

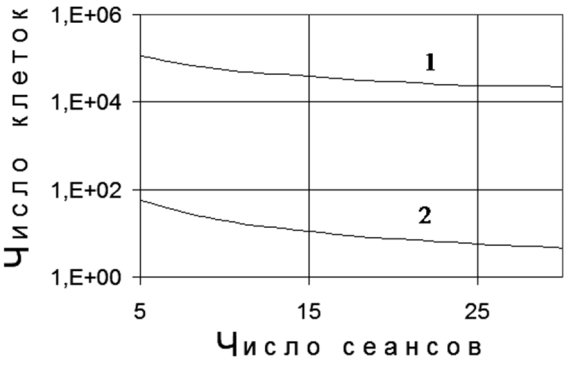

Рис. 3. *Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ =15 Гр*

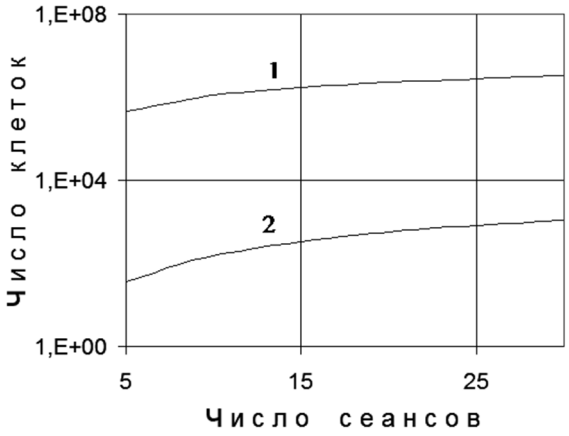

Рис. 4. *Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ =6 Гр*

$\beta_{оп}=\beta_{нт}$, а в случае "III-2" – за счет увеличения $\beta_{оп}$ при сохранении значения $\alpha_{оп}=\alpha_{нт}$.

Кривые выживаемости при фракционированном облучении для клеток с параметрами "III-1" и "III-2" показаны на рис. 4. По графикам видно, что в случае, когда $\alpha_{оп}/\beta_{оп}<\alpha_{нт}/\beta_{нт}$, обнаруживается закономерность, противоположная наблюдаемой в случае "II", а именно: эффективность ЛТ возрастает при уменьшении числа сеансов, т.е. при повышении однократной дозы.

Отсутствие зависимости эффективности ЛТ от режима фракционирования дозы при $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = \alpha_{нт}/\beta_{нт}$ на рис. 2, и относительно слабая ее зависимость, показанная на графиках рис. 3 и 4 для $\alpha_{оп}/\beta_{оп} > \alpha_{нт}/\beta_{нт}$ и $\alpha_{оп}/\beta_{оп} < \alpha_{нт}/\beta_{нт}$, в некоторой степени, объясняют трудности поиска оптимальных режимов фракционирования дозы для большинства типов злокачественных новообразований.

Представляют интерес закономерности фракционирования дозы для конкретных типов опухоли. В данном случае в качестве примера нами взяты карцинома легкого и меланома. Для проведения расчетов необходимо знать параметры ЛКМ, соответствующие названным опухолям. Поскольку в литературе ограничиваются сведениями только об отношении α/β, нами для определения в отдельности параметров $\alpha_{оп}$ и $\beta_{оп}$ применен подход, изложенный ранее в работе [14]. В основе подхода лежит сравнение выживаемости клеток при однократном облучении, описываемой по ЛКМ и по многомишенной модели. При использовании указанного подхода определены параметры α и β для карциномы легкого ($\alpha_{оп}$=0,482 Гр$^{-1}$; $\beta_{оп}$ =0,0327 Гр$^{-2}$, $\alpha_{оп}/\beta_{оп}\approx$15 Гр) и меланомы ($\alpha_{оп}$=0,048 Гр$^{-1}$; $\beta_{оп}$ =0,051 Гр$^{-2}$; $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ =0,95 Гр). Найденное соотношение $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ для карциномы легкого находится в пределах, приведенных для нее в [7]. Карцинома легкого является высоко-радиочувствительной опухолью, поэтому в расчетах для нее принято $S_0=10^{12}$. Значение отношения $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ для меланомы также удовлетворительно согласуется с данными работы [7], согласно которой эта величина равна 0,6 Гр. Известно, что карцинома легкого относится к радиочувствительным, а меланома – к радиоустойчивым опухолям, о чем и свидетельствуют и характеризующие их радиобиологические параметры.

На основе найденных параметров для карциномы легкого и меланомы рассчитана выживаемость клеток этих новообразований при фракционированном облучении как функция числа сеансов терапии при постоянной длительности курса терапии, раной 40 сут, и двух значениях параметра φ.

Зависимости выживаемости клеток при фракционированном облучении от числа сеансов терапии для карциномы легкого приведены на рис. 5, а для меланомы – на рис. 6.

По графику рис. 5 видно, что для карциномы легкого эффективность ЛТ растет с увеличением числа фракций, т.е. с уменьшением дозы за фракцию. Полученный результат согла-

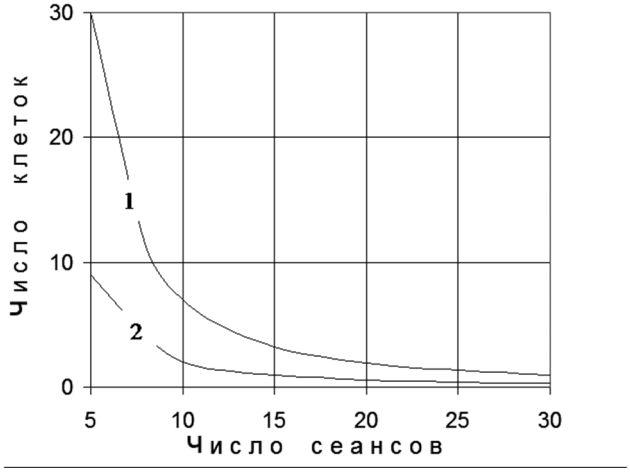

Рис. 5. *Выживаемость клеток карциномы легкого при фракционированном облучении для φ =0,04 сут$^{-1}$ (1) и φ =0,01 сут$^{-1}$ (2)*

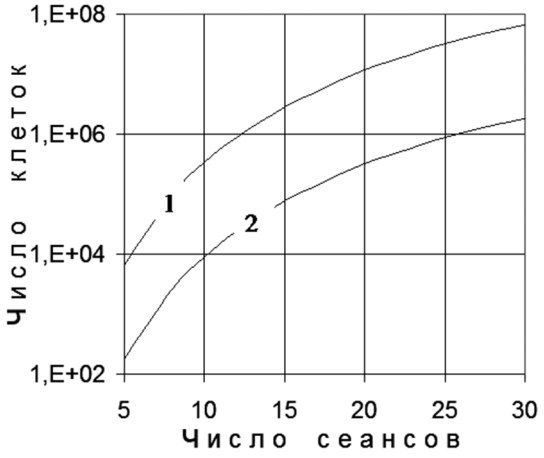

Рис. 6. *Выживаемость клеток меланомы при фракционированном облучении для φ =0,1 сут$^{-1}$ (1) и φ =0,01сут$^{-1}$ (2)*

суется с зависимостями, представленными на рис. 3, поскольку для обоих рисунков выполняется условие $\alpha_{оп}/\beta_{оп} > \alpha_{нт}/\beta_{нт}$.

Наблюдается согласие и с известными клиническими данными работы [18], в которой приведены результаты лучевой терапии у 262 больных неоперабельным эпителиальным раком легкого при различных вариантах фракционирования дозы: облучение проводилось 31 фракцией по 2 Гр, 18 фракциями по 3 Гр, 12 фракциями по 4,05 Гр за 37 сут и 6 фракциями по 6,8 Гр за 35 сут. В работе указывается, что при всех вариантах фракционирования суммарные очаговые дозы, согласно концепции Ellis, были эквивалентны по своему воздействию на нормальную ткань. Это подтверждается тем, что оценка для всех четырех приведенных режимов фракционирования фактора время–доза–фракционирование (ВДФ) по формуле:

$$ВДФ = 1{,}2 \times N \times d^{1{,}538} \times (\Delta T)^{-0{,}169} \qquad (12)$$

дает приблизительно одно и то же значение 100–104 ед. Следовательно, в клинических исследованиях [18] выполняется то же условие, что принято и в наших расчетах: все примененные режимы фракционирования эквивалентны по своему воздействию на нормальную ткань по критерию ранних лучевых реакций. При анализе результатов лечения авторами работы [18] показано, что эффективность ЛТ повышается с увеличением числа фракций, а лучший эффект по критерию локального излечения получен при использовании однократной дозы 2 Гр при 31 сеансе терапии, что согласуется с полученным нами теоретическим результатом.

Для меланомы (рис. 6) как и в случае III, выполнятся условие $\alpha_{оп}/\beta_{оп} < \alpha_{нт}/\beta_{нт}$, поэтому повышение эффективности ЛТ для этого типа опухоли наблюдается при уменьшении числа сеансов облучения, т.е. с увеличением однократной дозы. Однако, поскольку для меланомы отношение $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ существенно меньше, чем для опухолей, рассмотренных в случае III, зависимость выживаемости клеток меланомы при фракционированном облучении выражена более существенно, чем на рис. 4.

Полученный теоретический результат для меланомы хорошо согласуется с известными результатами, полученными непосредственно в клинических исследованиях. Например, в работе [19] проанализированы данные по ЛТ 36 пациентов с рецидивами и метастазами меланомы при различных режимах фракционирования дозы. В упомянутом исследовании все полные курсы ЛТ приводят к одинаковой предельно-допустимой степени поражения нормальной ткани по критерию ранних лучевых реакций, поскольку оно проведено в рамках концепции Ellis. В работе сказано, что выбранный режим фракционирования “позво-

ляет проводить облучение с умеренно выраженными явлениями местных лучевых реакций".

При анализе результатов автором [19] установлено, что наиболее эффективными являются курсы ЛТ с меньшим числом фракций и, следовательно, с большей дозой за фракцию, а именно: лучший эффект дает облучение фракциями по 8 Гр и более, что согласуется с полученным нами теоретическим результатом, приведенном на рис. 6.

Сравнение зависимостей (1) и (2) на рис. 5 и 6, полученных при различных значениях параметра φ, показывает, что скорость восстановления клеточного пула опухоли не влияет на режим фракционирования дозы. При обоих значениях φ эффективность ЛТ для карциномы легкого повышается с уменьшением однократной дозы, а для меланомы в обоих случаях повышение эффективности ЛТ происходит с ее увеличением. При этом и для карциномы легкого, и для меланомы эффективность ЛТ выше при больших значениях параметра φ, т.е. при меньшей скорости восстановления клеточного пула, что объяснимо. Аналогичные сведения о влиянии скорости восстановления клеточного пула на характер режима фракционирования дозы получены нами ранее в работе [12] для остеогенной саркомы.

Отметим, что прогноз по оптимальным режимам фракционирования дозы для опухолей с различной радиочувствительностью, осуществленный на основе ЛКМ, совпадает с прогнозом на основе многомишенной модели и концепции Ellis [12, 20].

Таким образом, на основе линейно-квадратичной модели предложен метод, расширяющий возможности поиска оптимальных режимов фракционирования дозы в ЛТ злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Акимов А.А.. Ильин Н.В. Ускоренное гиперфракционирование: радиобиологическое обоснование и клинические проблемы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2004. Т. 49. № 2. С. 40–50.
2. Харченко В.П.. Сотников В.М.. Паньшин Г.А. и соавт. Проблема дозы в современной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2007. Т. 52. № 3. С. 61–70.
3. Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований. Материалы научно-практической конференции. Обнинск. 16–17 апреля 2008. 124 с.
4. Конопляников А.Г. Радиобиологические основы лучевой терапии в свете новых данных о природе и характеристиках раковых стволовых клеток. // Материалы Международной научной конференции "Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей". Москва. 2013. С. 10.
5. Мусабаева Л.И.. Жогина Ж.А.. Слонимская Е.М.. Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. – Томск. 2003. 200 с.
6. Виноградов В.М., Коврыжкина Т.А., Акимов А.А. Расчет биологически изоэффективных доз при дистанционной лучевой терапии. Методическое пособие. – Мед. академия Санкт-Петербурга. 1997. 30 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. Акимов А.А., Афанасьев Б.П.. Николаева Е.Н. и соавт. Оценка биологической эквивалентности различных режимов фракционирования дозы при дистанционной лучевой терапии. Учебное пособие. Санкт-Петербург. 2008.
9. Joiner M.C., Bentzen S.M. Fractionation: the linear-quadratic approach // In: Basic Clinical Radiobiology ed. Joiner M.C, A van der Kogel. 2009. P. 102–120.
10. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. – М.. 1986. 143 с.
11. Lisin V.A. Ein radiobiologisches Modell zur Optimirung der Strahlentherapie maligner Tumoren im Rahmen der Ellis – Konzeption // Radiobiologia – Radiotherapia. 1990. Band 31. Heft 1. S. 53–59.
12. Лисин В.А. Сравнение эффективности дистанционной фракционированной и интраоперационной лучевой терапии // Мед. физика. 2013. № 3. С. 15–22.
13. Клеппер Л.Я. Сравнительный анализ LQ модели и модели Ellis при облучении кожи // Мед. физика. 2010. № 4. С. 29–36.

14. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии. // Мед. физика. 2010. № 4. С. 5–11.
15. Ярмоненко С.П. Биологические основы лучевой терапии опухолей. – М.: "Медицина". 1976. 270 с.
16. Эмануэль Н.М. Кинетика роста экспериментальных опухолей. // В кн.: "Актуальные вопросы современной онкологии". – Изд. Московского университета. 1980. С. 3–24.
17. Balmukhanov S.B., Turdugulov I., Karibjanova Z., Revess L . The Growth Rate, of Bone Sarcomas and Survival after Radiotherapy with Tourniquet-Induced Hypoxia: a Clinical Study. // Cancer (Philad.). 1982. Vol. 49. № 8. P. 1597–1604.
18. Cox J.D.. Byhardt R.W.. Komaki R.. Greenberg M. Reduced fractionation and the potential of hypoxic cell sensitizers in irradiation of malignant epithelial tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980. Vol. 6. № I. P. 37–40.
19. Overgaard J. Radiation Treatment of Malignant Melanoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol.. 1980. Vol. 6. № 1. P. 41–44.
20. Лисин В.А. Способ оптимизации фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей в рамках концепции Эллиса // Мед. радиол. 1984. № 12, С. 83–87.

STUDY OF THE PRINCIPLES UNDERLYING DOSE FRACTIONATION IN RADIOTHERAPY FOR CANCER

V. A. Lisin

Cancer Research Institute, National Research Medical Center, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

Based on the linear-quadratic model, the mechanisms involved in the regression of tumors with different radiosensitivity and the same maximum permissible doses to normal tissues were studied. The relationship between response to radiation therapy and fractionation regimen was shown to be evaluated by the ratio of radiobiological characteristics of malignant and normal tissues. Specific types of tumors, namely melanoma and lung carcinoma were studied. A satisfactory consistency between the calculated results and known clinical data were obtained.

Key words: *radiation therapy, linear-quadratic model, dose fractionation*

E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru