

ОБОСНОВАНИЕ РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ В НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

В.А. Лусин

*Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН, Томск*

На основе модели время-доза-фракционирование (ВДФ) и линейно-квадратичной модели (ЛКМ) проведено обоснование режимов фракционирования дозы в нейтронной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями на циклотроне У-120. Задача решена для радикальных и предоперационных курсов, а также для нейтронно-фотонной терапии. Корректность найденных решений подтверждена клиническими исследованиями.

Ключевые слова: нейтронная терапия, фракционирование, модель ВДФ, линейно-квадратичная модель, нейтронно-фотонная терапия, дозиметрическое планирование

Введение

Проблема выбора режимов фракционирования дозы является одной из основных при создании эффективных методов лучевой терапии и предполагает решение двух задач. При постановке первой исходят из принципа “не навреди”, и она состоит в подведении к опухоли максимально возможной дозы при допустимой степени поражения нормальной ткани [1]. Вторая заключается в том, чтобы из множества допустимых режимов выбрать такой, который обеспечивает выживание минимального числа опухолевых клеток. Вторая задача является более сложной, и ее решение возможно только при известных радиобиологических параметрах, характеризующих радиочувствительность опухоли и скорость ее роста [2–4]. Поэтому в процессе развития лучевой терапии сначала была решена первая задача. Много лет было затрачено на разработку широко известного конвенционального (стандартного) курса лучевой терапии, характеризуемого параметрами: 30 сеансов по 2 Гр в течение 40 сут, пять сеансов в

неделю. В дальнейшем появился запрос на поиск курсов терапии, эквивалентных стандартному курсу по своему воздействию на нормальную ткань, в качестве которой чаще всего выступает кожа. В середине прошлого века возникшая проблема в терапии редкоионизирующим излучением решена путем создания модели ВДФ, на смену которой пришла линейно-квадратичная модель (ЛКМ) [5].

В нейтронной терапии (НТ) путь к результату, достигнутому в фотонной терапии (ФТ), был сложнее. В 1938 г. Р. Стоун начал клинические исследования на циклотроне в клинике Калифорнийского университета США, положив начало применению НТ в онкологии [6]. Однако выраженный эффект в виде регрессии опухолей сопровождался развитием тяжелых лучевых повреждений критических органов, что привело к прекращению исследований в данном направлении на 20 лет. Причина неудачи состояла в том, что не было учтено различие в относительной биологической эффективности (ОБЭ) фотонного излучения и нейтронов, о котором на тот момент не было известно. Под-

робный ретроспективный анализ ошибок Р. Стоуна и последующие радиобиологические исследования воздействия нейтронов на живые организмы привели к возрождению метода в 60–70-х гг. прошлого столетия. Наиболее интенсивно клинические испытания НТ были возобновлены в Англии на циклотроне в госпитале Хаммерсмитта [7].

В нашей стране для исследования эффективности НТ применены реактор [8], генератор нейтронов [9] и циклический ускоритель – циклотрон У-120 [10]. В начальный период во всех перечисленных случаях не были известны закономерности, позволяющие обоснованно, как в ФТ, выбирать режимы фракционирования дозы, эквивалентные по своему воздействию на нормальную ткань. Разные источники создают потоки нейтронов с различным энергетическим спектром и с различной биологической эффективностью [11], что требует в каждом случае различных подходов к организации режимов фракционирования. В известных работах по НТ иногда указывают значения применяемых однократных доз [12], однако обоснования выбора этих значений не приводят. В данной работе рассмотрены подходы к решению задачи для НТ на циклотроне У-120, развитие которой включало несколько направлений: исследование эффективности радикальных курсов и предоперационной НТ, а также курсов, сочетающих нейтронную и фотонную терапию.

Цель работы – обоснование режимов фракционирования дозы в НТ на циклотроне У-120 при различных вариантах ее проведения.

Материал и методы

Поскольку в терапии редкоизирующим излучением сформулированная цель достигнута путем создания моделей ВДФ и ЛКМ, нами аналогичный подход применен и в НТ. В основу модели ВДФ для НТ положена концепция Эллиса–Филда [13] и данные работы [7], в которой применен циклотрон, генерирующий нейтроны с энергетическим спектром, близким к спектру нейтронов циклотрона У-120. В результате получено выражение:

$$\text{ВДФ}_n = 6,9 \times n \times d_n^{1,18} \times X_n^{-0,13}, \quad (1)$$

где n – число реализованных сеансов терапии; d_n – однократная доза нейтронов; X – средний временной интервал между сеансами терапии.

Выражение (1) справедливо для равномерных по фракционированию режимов терапии. В случае существенных различий во временных интервалах между сеансами фактор ВДФ может быть определен по формуле:

$$\text{ВДФ}_n = 6,9 \times \sum_n^N d_n^{1,18} \times X_n^{-0,13}, \quad (2)$$

где N – полное число сеансов курса НТ.

В процессе апробации модели ВДФ проведена работа по созданию ЛК модели для НТ. Для ее реализации были определены параметры ЛКМ для кожи [14], что позволило найти математическое выражение для оценки степени радиационного воздействия:

$$СЭ_n = 0,14 \times N \times d_n \times (44,8 + d_n). \quad (3)$$

По аналогии с терапией редкоизирующим излучением [15], величина СЭ в (3) – это так называемый суммарный эффект от воздействия нейтронов на облучаемую ткань. Для удобства сравнения результатов расчета по модели ВДФ и ЛК модели величина СЭ в (3), как и ВДФ в (1), нормирована на 100 ед.

Считают, что преимущество ЛКМ, по сравнению с моделью ВДФ, состоит в том, что она позволяет контролировать ранние и поздние лучевые реакции. Для применения ЛКМ в том или ином случае специальным образом производят нормирование уравнения (3) [16]. В рассматриваемом варианте нормирование проведено так, что с его помощью, как и в случае модели ВДФ, устанавливают контроль над ранними лучевыми реакциями.

Для решения задач, обеспечивающих достижение сформулированной цели, необходима информация о распределениях дозы нейтронов в облучаемой ткани. Расчеты проведены с помощью пакета компьютерных программ, которые позволяют получить основные характеристики планируемых курсов нейтронной и нейтронно-фотонной терапии, в том числе:

- 1) изодозные распределения изоэффективных и поглощенных доз в облучаемой области тела;
- 2) значения мониторинговых доз для облучения с каждого поля;
- 3) значение суммарной поглощенной дозы излучения на коже в зоне каждого поля;
- 4) текущее и предельно допустимое значение фактора ВДФ в области каждого поля и опухоли;

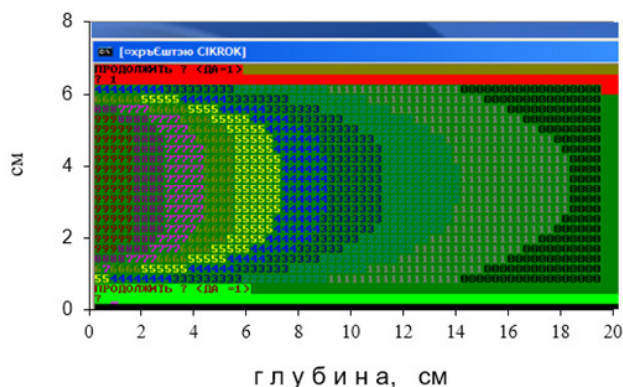


Рис. 1. Распределение поглощенной дозы нейтронов в тканеэквивалентной среде, представленное в виде закодированного массива

- 5) значения поглощенных доз в критических точках;
- 7) координаты точки с максимальным значением дозы и значение дозы в найденном максимуме.

В расчетах дозы и фактора ВДФ в области облучаемого поля при многопольном облучении учитывается вклад дозы со всех полей.

Для обеспечения возможности применения различных технических средств, например, принтеров с цветной и обычной печатью, предусмотрено представление рассчитываемых дозовых распределений в символьно-цифровом коде. На рис. 1 и 2 приведены примеры распределений поглощенной дозы нейтронов в тканеэквивалентной среде и при облучении пациента с опухолью верхнечелюстной пазухи.

Часто для наглядности при оценке дозовых нагрузок в НТ их сопоставляют с дозами стандартного курса ФТ. Для упрощения процедуры перевода курсовой дозы нейтронов D_n в эквивалентную дозу стандартного курса ФТ $D_{из}$ нами получено соотношение:

$$D_{из} = 0,6 \times ВДФ_n, \quad (4)$$

где $ВДФ_n$ – фактор, соответствующий курсовой дозе D_n .

Дозу $D_{из}$ в ЛТ предложено называть “изоэффективной” [17].

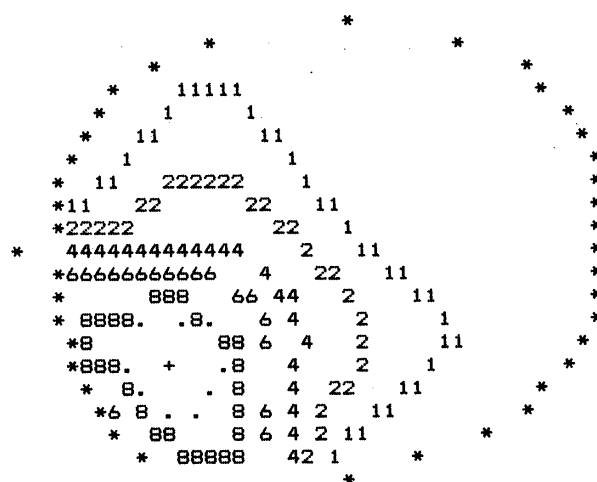


Рис. 2. Распределение поглощенной дозы нейтронов при облучении опухоли верхнечелюстной пазухи с двух взаимно перпендикулярных направлений; Обозначения: * – контур тела; . – контур опухоли; + – максимум дозы

Результаты и обсуждение

Фракционирование при радикальных курсах нейтронной терапии

При разработке радикальных курсов НТ необходимо создать алгоритм выбора таких режимов фракционирования дозы, которые бы полностью исчерпывали толерантность нормальных тканей при допустимой степени лучевых реакций. В случае модели ВДФ высказанное условие для параметров режима фракционирования может быть записано в виде:

$$6,9 \times N \times d_n^{1,18} \times X_n^{-0,13} = 100. \quad (5)$$

С учетом того, что:

$$X = T/(N-1), \quad (6)$$

для однократной дозы нейтронов в эквивалентных курсах получена формула:

$$d_n = 9,7 \times N^{-0,85} \times (T/(N-1))^{0,11}. \quad (7)$$

Поскольку в терапии редкоизирующим излучением выработан стандартный курс терапии длительностью $T=40$ сут, то при первоначальном определении допустимого диапазона однократных доз в НТ мы также ориентировались на такую длительность. На рис. 3 приведена рассчитанная по (7) зависимость (линия) однократной дозы нейтронов от числа сеансов для радикальных курсов терапии, экви-

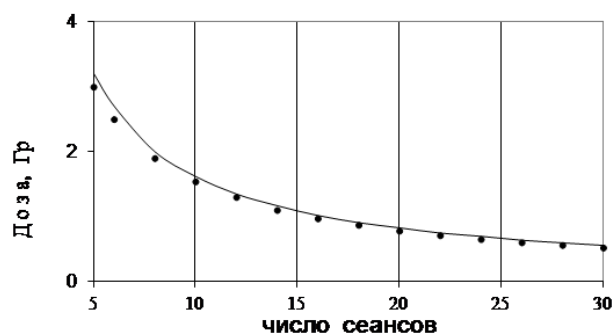


Рис. 3. Зависимость однократной дозы от числа сеансов по модели ВДФ (линии) и ЛК модели (точки) для радикальных курсов нейтронной терапии с длительностью $T=40$ сут

валентных по своему радиационному воздействию на нормальную ткань.

В результате разработки ЛК модели из выражения (3) для однократной дозы нейтронов при радикальных курсах НТ получено выражение:

$$d_n = 22,4 \times [(1 + 1,44/N)^{0,5} - 1]. \quad (8)$$

На рис. 3 приведена зависимость (точки), однократной дозы нейтронов от числа сеансов терапии, рассчитанная по (8). Несмотря на то, что ЛКМ не учитывает временные интервалы между сеансами терапии, различие между результатами, полученными по ВДФ и ЛКМ, отличаются незначительно и сопоставимы с погрешностью вычислений. Отсутствие различия в расчетах по (7) и (8), в известной степени, можно объяснить и тем, что в рассматриваемом случае временные интервалы между сеансами терапии невелики. Зависимости (7) и (8) позволяют обоснованно выбрать РОД нейтронов при любом значении числа сеансов терапии.

Безусловно, для выбора режимов фракционирования в НТ на циклотроне первостепенное значение имеет радиобиологическое и дозиметрическое обоснование. Однако определенную роль при этом играют и технические особенности эксплуатации ускорителя. На выбор параметров режима фракционирования существенно влияет такой технический параметр циклотрона как потребляемая мощность, которая почти в 20 раз выше, чем у линейного ускорителя медицинского назначения. Кроме того, время вывода циклотрона на рабочий режим также достаточно велико и составляет ~ 3

часа. Поэтому для снижения стоимости процедур нейтронной терапии необходимо стремиться к максимальному сокращению длительности курсов терапии и к увеличению числа пациентов после каждого выведения ускорителя на рабочий режим. Кроме того, по техническим условиям сеансы терапии не могли быть проведены чаще, чем два раза в неделю. С учетом указанных технических ограничений, практические исследования эффективности радикальных курсов НТ проведены преимущественно при длительностях курса 5 и 6 нед, при этом среднее значение временного интервала между сеансами составляло $X \approx 3,5$ сут, а число сеансов терапии $N = 10-12$. При фиксированном значении X формула (7) примет вид:

$$d_n = 11,13 \times N^{0,85}. \quad (9)$$

В соответствии (9), при $N=10$ однократная доза нейтронов $РОД \approx 1,6$ Гр, а при $N=12$ $РОД \approx 1,3$ Гр. Такие же значения однократных доз дает и расчет по формуле (8), полученной по ЛК модели. Именно при этих значениях однократных доз и были проведены исследования эффективности радикальных курсов нейтронной терапии для пациентов с опухолями головы и шеи. Предложенный подход обеспечил приемлемый уровень лучевых реакций [18].

Фракционирование в предоперационных курсах нейтронной терапии

При организации предоперационных курсов НТ необходимо определить, какой должна быть предельно допустимая суммарная поглощенная доза нейтронов. Для нахождения названной величины предложен подход, основанный на универсальности факторов ВДФ и СЭ, состоящей в том, что в результате проведенной нормировки [16] и в фотонной, и нейтронной терапии равные значения факторов ВДФ и СЭ обеспечивают одинаковую степень радиационного воздействия на облучаемую ткань. Известно, что в результате многолетнего применения предоперационной терапии редкоизирующим излучением выработан режим фракционирования, характеризующийся следующими параметрами: облучают однократной дозой 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 40 Гр [10]. Используя приведенные параметры прошедших многолетнюю апробацию предоперационных курсов ФТ, по формулам (2) и (3) определим, что им соответствуют значения $ВДФ \approx СЭ \approx 66$ ед. При этом условии для значений однократной поглощенной дозы ней-

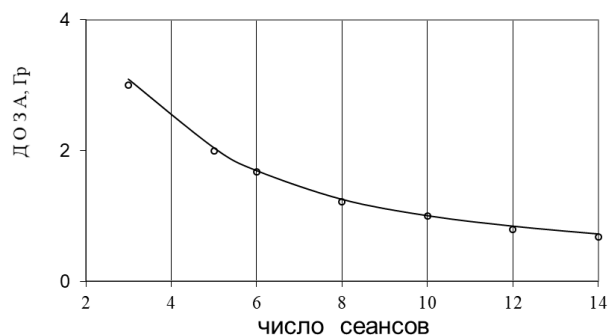


Рис. 4. Зависимость однократной дозы от числа сеансов по модели ВДФ (линия) и ЛК модели (точки) для предоперационных курсов нейтронной терапии

тронов в предоперационных курсах НТ получено уравнение по модели ВДФ:

$$d_n = [(9,56/N) \times (T/(N-1))^{0,13}]^{-0,85} \quad (10)$$

и по линейно-квадратичной модели:

$$d_n = 2,17 \times (1/N + 1,06)^{0,5} - 22,4. \quad (11)$$

Зависимость (10) при фиксированном значении $X=3,5$ сут будет иметь вид:

$$d_n = 7,83 \times N^{-0,85}. \quad (12)$$

На графиках рис. 4 показаны зависимости однократной дозы нейтронов от числа сеансов для предоперационной НТ. Видно хорошее совпадение результатов, полученных по обоим моделям. Графики рис. 4, наряду с формулами (10)–(12), позволяют осуществить обоснованный выбор соотношения между числом сеансов и однократной дозой в предоперационных курсах НТ.

Преимущественно и в значительном объеме предоперационную НТ применяли при опухолях молочной железы [10]. Курсы лечения, в соответствии с формулами (10)–(12), состояли из 5–6 сеансов при разовых очаговых дозах 1,7–2 Гр. Положительный эффект от применения предоперационной НТ достигался в более короткие сроки и без выраженных местных лучевых повреждений нормальных тканей, а местные рецидивы возникали в 8 раз реже по сравнению с контрольными группами [19].

К выбору режима фракционирования при нейтронно-фотонной терапии

Применение нейтронно-фотонной терапии (НФТ) вызывает интерес по двум причинам. Во-первых, при полных курсах НТ значи-

тельны затраты на эксплуатацию циклотрона. Во-вторых, распределение поглощенной дозы нейтронов циклотрона У-120 в тканеэквивалентной среде таково, что радикальные курсы НТ часто неосуществимы при глубоко расположенных опухолях. Так если 50 %-изодоза для фотонов радионуклида ^{60}Co достигает глубины ~10 см, то для нейтронов циклотрона такая глубина составляет только ~6 см. Поэтому сочетание фотонной и нейтронной терапии позволяет подвести необходимую дозу к опухолям, находящимся на большей глубине, чем это возможно при одной НТ.

При организации НФТ возникает ряд вопросов. Первый: в какой последовательности следует применять рассматриваемые виды терапии? Из радиобиологических исследований известно, что коэффициент кислородного усиления (ККУ) для нейтронов существенно ниже, чем для редкоионизирующего излучения. По этой причине нейтроны практически одинаково воздействуют на оксигенированные и гипоксические клетки, которые являются радиорезистентными [20]. Следовательно, на первом этапе логично применять нейтроны с перспективой перевода радиорезистентных гипоксических клеток опухоли в оксигенированное состояние благодаря процессу реоксигенации. При этом возникает второй вопрос: сколько сеансов НТ следует провести перед фотонной терапией? Для ответа на него проведены исследования динамики концентрации кислорода в опухолях при нейтронной терапии [21]. На рис. 5 приведена соответствующая зависимость от числа сеансов НТ при однократных дозах 1,2–1,3 Гр. По графику видно, что максимальная концентрация кислорода достигается в опухоли после 3–6 сеансов нейтронной тера-

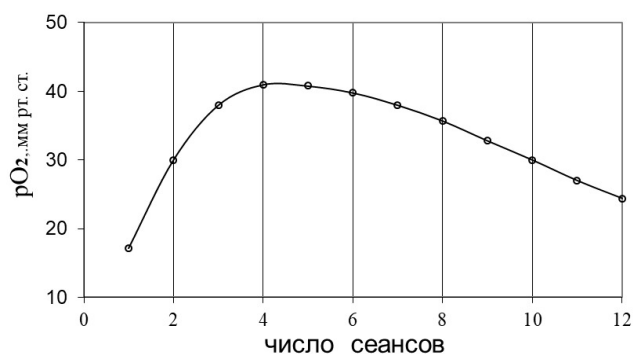


Рис. 5. Зависимость концентрации кислорода в опухоли от числа сеансов НТ

пии, что, по законам радиобиологии, должно соответствовать более высокой радиочувствительности опухоли. Поэтому число 3–6 является оптимальным числом сеансов НТ перед началом фотонной терапии.

По причинам технического характера и связанным с физическим состоянием пациента ФТ может быть проведена непосредственно после НТ или через некоторый временной интервал. Отсюда следующий вопрос: сколько сеансов ФТ следует провести после НТ? Для решения этой задачи необходимо одновременно контролировать степень радиационного воздействия на область опухоли и область полей облучения с целью соблюсти такой баланс между дозами нейтронов и фотонов в опухоли, который обеспечит приемлемый риск частоты и выраженности лучевых реакций (ЛР) кожи. На существование этой проблемы указывают работы, посвященные анализу ЛР при НФТ. Например, в [22] при наблюдении лучевых повреждений кожи у пациентов после НФТ отмечено, что лучевое осложнение возникло при вкладе 59 % быстрых нейтронов в курсовую дозу. Из приведенного суждения следует, что авторы [22] выраженность ЛР на коже ставят в зависимость от количественного соотношения между вкладами доз нейтронов и фотонов в суммарную дозу в мишени и не анализируют, каким образом указанное соотношение доз в очаге влияет на соотношение суммарных доз на коже, где и возникает 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.

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 варианты и взяты в качестве основных для определения режима фракционирования в НФТ. При указанных вариантах облучения частота и выраженность лучевых реакций на коже должна быть всегда допустимой и не зависеть от соотношения дозы нейтронов и фотонов в опухоли. Для обеспечения этого требования предложен следующий подход: суммарные значения фактора ВДФ и СЭ от воздействия

нейтронов и фотонов в области полей облучения при любом соотношении поглощенных доз нейтронов и фотонов в опухоли не должны превышать допустимой величины, то есть 100 ед. В таком случае суммарное значение фактора ВДФ для НФТ при облучении с одного поля может быть определено по формуле:

$$ВДФ_{\kappa}(x_0) = 6,9[d_{n,\kappa}(x_0)]^{1,18}[(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}] + 1,2[d_{\gamma,\kappa}(x_0)]^{1,538}h_{\gamma}^{-0,169}, \quad (13)$$

где $d_{n,\kappa}(x_0)$ и $d_{\gamma,\kappa}(x_0)$ – значения однократных поглощенных доз в коже в области полей облучения для нейтронов и фотонов соответственно как функции глубины залегания опухоли x_0 ; h_n , h_{γ} – временные интервалы в нейтронной и фотонной терапии соответственно; Δt – временной интервал между НТ и ФТ, сут.

Зависимость СЭ для кожи от глубины залегания опухоли при НФТ, с учетом (3), может быть выражено следующим уравнением:

$$СЭ_{\kappa}(x_0) = 0,14\{Nd_{n,\kappa}(x_0)[(44,8 + d_{n,\kappa}(x_0)) + Id_{\gamma,\kappa}(x_0)[10 + d_{\gamma,\kappa}(x_0)]]\}. \quad (14)$$

Обозначения величин, входящих в (14), те же, что и в (13).

Если в основе планирования НФТ лежит модель ВДФ, то из выражения (13) при известном числе сеансов НТ для допустимого числа сеансов ФТ в общем виде можно получить следующее выражение:

$$I = 0,83\{ВДФ_{пред} - 6,8[d_{n,\kappa}(x_0)]^{1,18}[(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}][d_{\gamma,\kappa}(x_0)]^{-1,538}h_{\gamma}^{0,17}\}. \quad (15)$$

Аналогичная величина, полученная на основе ЛКМ из выражения (14), будет иметь вид:

$$I = \frac{720 - N[d_{n,\kappa}(x_0)][44,8 + d_{n,\kappa}(x_0)]}{[d_{\gamma,\kappa}(x_0)][10 + d_{\gamma,\kappa}(x_0)]}. \quad (16)$$

Результаты расчета по (15) и (16) для площади поля облучения $S=100 \text{ см}^2$, при которой $СЭ_{\kappa,пред}=ВДФ_{\kappa,пред}=100 \text{ ед.}$, приведены на рис. 6. Графики отражают взаимосвязь величин I и N при различной глубине залегания опухоли (1 – $x_0=0 \text{ см}$; 2 – $x_0=1 \text{ см}$; 3 – $x_0=2 \text{ см}$; 4 – $x_0=3 \text{ см}$; 5 – $x_0=4 \text{ см}$). 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 свидетельствует о преемственности применяе-

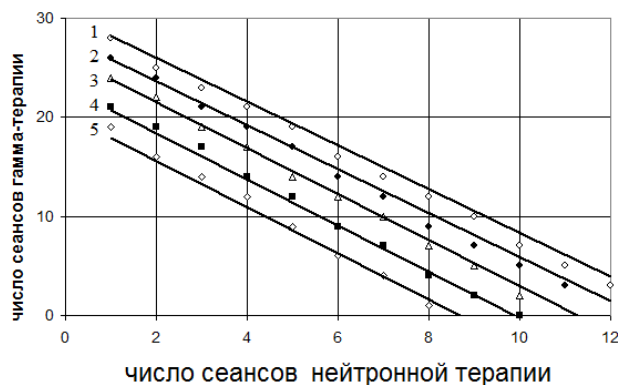


Рис. 6. Графики, отражающие взаимосвязь величин I и N при различной глубине залегания опухоли (см. в тексте) при облучении с одного поля

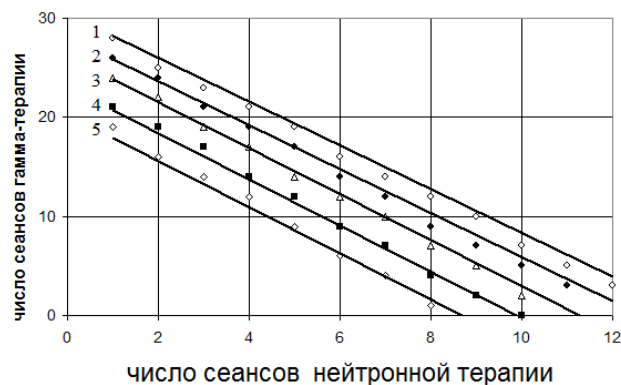


Рис. 7. Графики, отражающие взаимосвязь величин I и N при различной глубине залегания опухоли при облучении с двух встречных направлений

мых моделей и корректности найденных математических зависимостей. По уравнениям (15) и (16) можно определять допустимое число I при любом выбранном числе N в зависимости от глубины залегания опухоли, исключающее появление серьезных лучевых поражений кожи.

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 (18), может быть определено уравнением:

$$I = 1,7\{ВДФ_{пред} - 6,8[d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)]^{1,18}[(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}]h_\gamma^{0,169} / [d_{\gamma,вх}^{1,538}(x_0) + d_{\gamma,вых}^{1,538}(x_0)]\}. \quad (17)$$

Соответствующее уравнение в случае планирования НФТ по ЛКМ на основании выражения (14) будет иметь вид:

$$I = 2\{СЭ_{пред} - 0,14N[d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)][44,8 + d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)] / \{d_{\gamma,вх}(x_0)[(10 + d_{\gamma,вх}(x_0)) + (18 + d_{\gamma,вых}(x_0)[(10 + d_{\gamma,вых}(x_0))]\}\}. \quad (18)$$

На рис. 7 показаны зависимости $I=f(N)$, рассчитанные по (17) и (18) при условии, что факторы ВДФ и СЭ на коже не превышают предельно допустимых значений, равных 100 ед. Из сравнения графиков рис. 6 с графиками

рис. 6, 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 график представлен линией тренда для случая, когда опухоль расположена на глубине $x_0=4$ см, а остальные зависимости обозначены точками. Уменьшение зависимости I от N обусловлено тем, что с ростом глубины увеличение дозы на поле входа пучка компенсируется уменьшением вклада дозы, формируемой при облучении с противоположного поля. Результаты расчета показывают, что значения I , найденные по модели ВДФ и ЛКМ, хорошо совпадают между собой. С математической точки зрения функции, описываемые уравнениями (17) и (18), являются непрерывными, в то время как в реальности число сеансов является дискретным. Поэтому дробные значения I , получаемые при расчете по (17) и (18), округлены до целого числа, что служит причиной некоторого роста рассеивания точек с уменьшением I .

Заключение

Таким образом, на основе модели ВДФ и линейно-квадратичной модели предложены методические подходы, обеспечивающие корректный выбор режимов фракционирования дозы при радикальных и предоперационных курсах нейтронной терапии, а также при нейтронно-фотонной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями. Предложенный методический подход применен при организации указанных вариантов нейтронной те-

рапии у пациентов с различной локализацией опухолевого процесса и обеспечил допустимый уровень лучевых реакций нормальных тканей.

Список литературы

1. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. Москва, Энергоатомиздат, 1986.
2. Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров. // Мед. радиология, 1983, Т. 28, № 12, С. 30-34.
3. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. Москва, 1986, 220 с.
4. Лисин В.А. Исследование закономерностей фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований на основе линейно-квадратичной модели // Медицинская физика, 2018, № 1, с. 60-67.
5. 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.
6. Stone R. Neutron therapy and specific ionization. Janewry Memorial Lecture // Amer J Roentgenology. 1948. V. 59. P. 771.
7. Catterall M., Bewley D.K. Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratton, 1979. 394 p.
8. 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.
9. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. – М.: Издательство РАМН. 2008. 124 с.
10. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. Томск, 2003, 200 с.
11. Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitzkreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами // Сибирский онкологический журнал. 2015, № 6, С. 5-11.
12. Мельников А.А., Васильев С.А., Смольникова Е.В., и др. Динамика хромосомных аберраций и микроядер в лимфоцитах больных злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4, С. 52-56.
13. Field S.B. Radiobiological aspects of fast neutron therapy. Proc. Roy. Soc. Med. 1972. V. 65. P. 835-838.
14. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии // Медицинская физика. 2010. № 4. С. 5-12.
15. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. и др. 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.
16. Лисин В.А. Линейно-квадратичная модель в планировании нейтронной терапии на циклотроне У-120 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 5. С. 41-47.
17. Рябухин Ю.С., Чехонадский В.Н., Суцихина М.А. Концепция изоэффективных доз в лучевой терапии. Мед. радиология, 1987. № 4, С. 3-6.
18. Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л. Применение быстрых нейтронов в лечении злокачественных новообразований головы и шеи. Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 1. С. 149-153.
19. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Слонимская Е.М. Способ нейтронно-фотонной терапии местнораспространенного рака молочной железы. Патент на изобретение RUS 2186591 С2, 10.08. 2002. Заявка №97101939/14 от 04.02.1997.
20. Особенности механизмов действия плотнoионизирующих излучений. Под ред. Савича А.В. и Мазурика В.К. М.: Медицина. 1985. 230 с.
21. Musabajeva L.I., Lavrenkov K.A., Lisin V.A. Reaktion von Tumoren und Normalgeweben bei der Therapie mit schnellen Neutronen am Zyklotron U-120. Radiobiologia – Radiotherapia, 1990, Band 31. Heft 1. S. 61-67.
22. Мусабаева Л.И., Великая В.В., Жогина Ж.А., Величко С.А. Риск лучевых повреждений нормальных тканей при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии местных рецидивов рака молочной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008. № 3. С. 182.

RATIONALE FOR DOSE FRACTIONATION REGIMENS IN NEUTRON THERAPY FOR CANCER PATIENTS

V.A. Lisin

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

The dose fractionation regimens in neutron therapy for cancer patients were justified on the basis of the time-dose-fractionation (TDF) model and the linear-quadratic model (LQM). The problem was solved for radical and preoperative regimens of neutron therapy, as well as for neutron-photon therapy. The correctness of solutions was confirmed by clinical trials.

Key words: *neutron therapy, fractionation, TDF model, linear-quadratic model, neutron-photon therapy, dosimetric planning*

E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru