

## О ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОСТРАНСТВЕННОГО И ВРЕМЕННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ДОЗЫ В ЗАДАЧАХ ОПТИМИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Лисин

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

Проведены расчетные исследования с целью установления зависимости оптимальных режимов фракционирования дозы от характера её пространственного распределения в облучаемой ткани и от расположения опухоли по отношению к пространственному распределению дозы. Исследования проведены методом математического моделирования. Для описания реакции нормальной ткани привлечена модель ВДФ, а для описания реакции опухоли – многомишенная модель. Впервые показано, что изменение положения опухоли относительно существующего пространственного распределения дозы, а также изменение характера её пространственного распределения ведет к изменению параметров оптимального режима фракционирования дозы.

Ключевые слова: *оптимизация, фракционирование дозы, пространственное распределение дозы, модель ВДФ, многомишенная модель*

DOI: 10.52775/1810-200X-2022-94-2-20-26

### Введение

Среди различных способов, призванных повысить эффективность лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований, можно выделить два способа достижения цели. Первый из них связан с формированием таких пространственных распределений поглощенной дозы, при которых максимально возможным значениям дозы в опухоли соответствуют минимально возможные значения дозы в окружающих здоровых тканях [1]. Второй способ состоит в поиске оптимальных режимов фракционирования дозы с учетом радиобиологических параметров опухоли и нормальной ткани [2–5]. То есть в основе первого способа лежит оптимизация распределения дозы в пространстве, а основой второго является оптимизация распределения дозы во времени.

В свою очередь, для оптимизации пространственного распределения дозы также используют различные подходы. При облучении поверхностных опухолей применяют рентгеновское излучение и пучки быстрых моноэнергетических электронов, характеризующиеся резким спадом дозы по ходу пучка за пределами опухоли. Опухоли, расположенные в глубине, облучают с нескольких направлений высокоэнергетическим фотонным излучением, формируя выраженный максимум дозы в области пересечения пучков, совпадающей с областью опухолевого очага. Повышению эффективности ЛТ за счет создания оптимальных пространственных распределений дозы способствует и применение новых технических решений, таких, как многопестковый коллиматор с модуляцией интенсивности [6].

Разработку методов фракционирования дозы также считают важным способом повышения эффективности ЛТ и ему уделяют значительное внимание [7]. Для его осуществления необходимо знать основные характеристики облучаемой опухоли: ее радиочувствительность, скорость роста и закономерности восстановления опухолевых клеток в интервалах между сеансами терапии, поскольку невозможно прогнозировать результат воздействия излучения на объект, не зная с высокой точностью его характеристик. Однако проблема определения радиобиологических свойств различных опухолей является достаточно сложной, в связи с чем успехи в повышении эффективности ЛТ за счет оптимизации фракционирования дозы заметно скромнее результатов, достигнутых за счет оптимизации пространственного распределения дозы [8]. Вместе с тем, в теоретических [2–5] и клинических [9, 10] исследованиях доказано, что этот путь также приводит к определенным успехам. Таким образом, каждый из обсуждаемых вариантов оптимизации способен внести свой вклад в повышение эффективности ЛТ. Однако в известных работах задачи оптимизации пространственного распределения дозы и режимов её фракционирования рассматриваются изолированно друг от друга без учета их возможной взаимосвязи. Так, в наиболее обстоятельной работе [2], посвященной оптимизации ЛТ опухолей за счет моделирования временного распределения дозы, пространственное распределение дозы даже не упоминается.

В работе [1] сказано, что "...планирование лучевого лечения злокачественных опухолей должно включать в себя формирование эффективного дозового поля не только в пространстве, но и во времени". Однако на взаимосвязь названных распределений не указано, а примеры влияния одного распределения на другое не рассмотрены.

Обе названные задачи сложны, а рассмотрение их в совокупности представляет ещё более сложную проблему. Поэтому данная работа не ставит своей целью всеобъемлющее её решение, а рассматривает наиболее простые случаи с попыткой выявить существование взаимосвязи между пространственным и временным распределением дозы.

Цель исследований – оценить влияние пространственного распределения поглощенной дозы на выбор оптимальных режимов её фракционирования.

## Материал и методы

Зависимость эффективности ЛТ от режимов фракционирования дозы можно оценить в клинических исследованиях и с помощью математического моделирования. Для этого в качестве основных инструментов используют многомишенную (ММ) [2–4] и линейно-квадратичную (ЛК) модели [11]. В данном случае для достижения сформулированной цели применен второй подход с ММ моделью, которая дает удовлетворительное согласие с результатами клинических исследований в широком диапазоне радиочувствительности опухолей [3, 4].

Для выбора наиболее эффективного режима фракционирования дозы необходимо сравнить множество режимов при условии, что все они обеспечивают одинаковую и предельно допустимую степень поражения нормальной ткани. Для проведения такой процедуры необходимо иметь уравнения, описывающие реакцию опухолевой и нормальной ткани на применяемые радиационные воздействия. При моделировании с помощью ММ выживаемость клеток опухоли при её фракционированном облучении может быть описана уравнением [3, 4]:

$$S = S_0 \{1 - [1 - \exp(-d/D_0)]\}^n \exp[\varphi T], \quad (1)$$

где  $D_0$ ,  $n$  и  $\varphi$  – радиобиологические параметры опухоли;  $S_0$  – исходное число опухолевых клеток;  $S$  – число клеток, выживших после  $N$  сеансов облучения однократной дозой  $d$  в течение  $T$  суток.

Для контроля степени поражения нормальной ткани применена модель ВДФ в виде:

$$\text{ВДФ} = 1,2 \times N \times d^{1,538} \times (\Delta T)^{-0,17}, \quad (2)$$

где  $\Delta T$  – временной интервал между сеансами терапии, сутки; доза  $d$  в формуле (2) должна быть выражена в греях.

Из выражения (2) можно получить формулу для однократных доз, соответствующих курсам терапии, эквивалентным по своему воздействию на нормальную ткань, в зависимости от параметров курса:

$$d = 1,8 \times N^{-0,65} \times (T/(N-1))^{0,11}. \quad (3)$$

Если учесть, что, как правило,  $N \gg 1$ , то:

$$d = 1,8 \times N^{-0,75} \times T^{0,11}. \quad (4)$$

После подстановки соотношения (4) в (1) получим уравнение, описывающее выживаемость клеток для множества режимов фракционирования дозы, эквивалентных по своему воздействию на нормальную ткань:

$$S = S_0 [1 - \exp(- (18 \times N^{0.76} \times T^{0.11} / D_0))]^{n1} \times \exp[\varphi(N-1)\Delta T]. \quad (5)$$

Отметим, что уравнение (5) соответствует процедурам ЛТ, при которых здоровая ткань, прилежащая к опухоли, и опухоль получают одну и ту же дозу. Такой вариант может иметь место при поверхностно расположенных опухолях или при облучении опухоли с нескольких направлений, когда удастся сформировать распределение дозы с выраженным максимумом в области опухолевого очага.

Изменение пространственного распределения дозы по отношению к опухоли может быть вызвано различными причинами: изменением энергии терапевтических пучков или числа полей облучения, а также изменением глубины залегания опухоли у различных пациентов. В данной работе рассмотрены следующие варианты: 1) опухоль находится на поверхности ( $x_{\text{оп}}=0$  см), и, следовательно, опухоль и кожный слой получают одну и ту же дозу; 2) опухоль расположена на некоторой глубине, облучение проводят с одного поля, и, следовательно, опухоль и кожа получают разную дозу. В обоих указанных вариантах применяют излучение радионуклида  $^{60}\text{Co}$ ; 3) для облучения используют высокоэнергетическое тормозное излучение ускорителя с верхней граничной энергией фотонов 25 МэВ.

Для исследований выбрана опухоль с радиобиологическими параметрами  $n=6,5$ ;  $D_0=1,2$  Гр,  $\varphi=0,01$  сут $^{-1}$ , соответствующими радиорезистентным опухолям, для которых доказана значимость влияния режимов фракционирования дозы на эффективность их поражения [3, 4, 10]. Радиорезистентная опухоль выбрана для исследования также потому, что в этом случае при поиске оптимального режима фракционирования дозы уравнение (5) может быть сведено к уравнению:

$$S = S_0 \times n^N \times \exp(\varphi T - (18 \times N^{0.24} \times T^{0.11} / D_0)), \quad (6)$$

которое позволяет аналитически получить формулу для оптимального числа сеансов терапии [3]:

$$N_0 = 8,24 \times \varphi^{-0.17} \times D_0^{-1.54} \times [\ln(n)]^{-1.37}. \quad (7)$$

Следует отметить, что уравнения (6) и (7) имеют дополнительное ограничение: они справедливы в случае, когда опухоль находится внутри критической для облучения нормальной ткани. Такой тканью может быть кожа или, в соответствии с приближением по модели ВДФ, так называемая универсальная соедини-

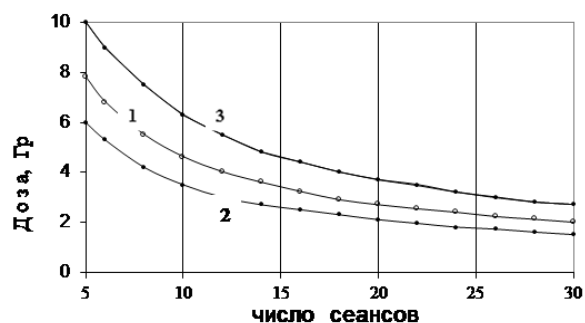


Рис. 1. Зависимости однократной дозы от числа сеансов терапии, пояснения в тексте

тельная ткань, для которой предельно допустимая доза облучения такая же, как и для кожи.

Исходное число клеток опухоли в расчетах принято равным  $10^{10}$ .

## Результаты и обсуждение

### Вариант 1

Для первого варианта по формуле (4) рассчитаны значения однократной дозы  $d$  в зависимости от числа сеансов  $N$  для курса ЛТ со стандартной длительностью  $T_1=40$  сут. Результаты расчета отражены кривой 1 на рис. 1.

Для рассматриваемого варианта по уравнениям (5) и (6) рассчитана выживаемость клеток опухоли для различных режимов фракционирования дозы, эквивалентных по своему воздействию на нормальную ткань. Результаты расчета приведены на рис. 2. Из графиков следует, что в интервале числа сеансов от  $N=3$  до

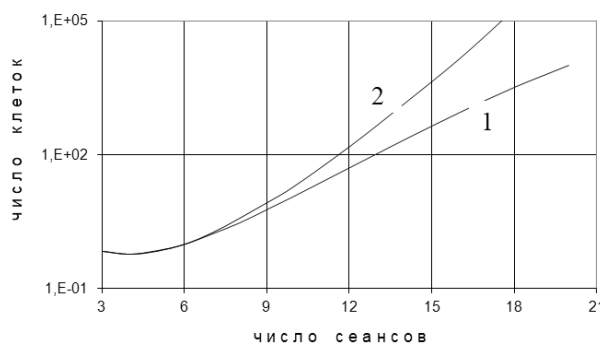


Рис. 2. Выживаемость клеток опухоли в зависимости от числа сеансов облучения; 1 – расчёт по (5), 2 – расчёт по (6)

$N \approx 8$ , где радиационное воздействие на опухоль наиболее эффективно, расчёт по (5) и по (6) приводит к одинаковым результатам. Это подтверждает закономерность перехода от уравнения (5) к уравнению (6) при поиске оптимального числа сеансов терапии для радиорезистентных опухолей. Согласно графикам, оптимальное число сеансов терапии, приводящее к максимальной степени поражения опухолевых клеток, равно  $\sim 5-6$  при однократной очаговой дозе  $\sim 8$  Гр, что удовлетворительно совпадает с результатом, рассчитанным по формуле (7).

### Вариант 2

Рассмотрен случай, когда опухоль находится на глубине  $x_{\text{оп}} = 5$  см. Поскольку облучение проводят на гамма-аппарате с энергией излучения 1,25 МэВ, доза в опухоли будет составлять  $\sim 75\%$  от дозы на поверхности. В этом случае, в свою очередь, рассмотрены два режима облучения опухоли.

**Режим 2-1.** Длительность курсов терапии, как и при варианте 1,  $T_1 = 40$  сут, абсолютные значения однократных доз в коже для обеспечения допустимого уровня лучевых реакций сохраняются такими же, как и при расположении опухоли на поверхности. Однократная доза в опухоли при каждом возможном в данном случае режиме фракционирования равна  $\sim 75\%$  от соответствующей дозы в коже. При создаваемых условиях облучения кривая 1 рис. 2 соответствует однократным дозам в коже, а кривая 2 – однократным дозам в опухоли. При этих условиях по (5) проведен расчет выживаемости опухолевых клеток, результаты которого представлены кривой 2 на рис. 3. График 1 на рис. 3, для сравнения, повторяет зависимость 1 рис. 2. Из полученных результатов следует, что при обеспечении допустимой степени поражения кожи при  $x_{\text{оп}} = 5$  см в опухоли выживает значительно больше клеток опухоли клеток, чем в случае нахождения ее на поверхности, но в обоих случаях максимальное воздействие на опухоль наблюдается при крупном фракционировании дозы. По сравнению с первым случаем, пространственное распределение дозы по отношению к опухоли изменилось из-за изменения расположения опухоли. Это привело к тому что, хотя ритм фракционирования остался неизменным, однократные дозы в опухоли при одинаковом числе сеансов терапии уменьшены на  $\sim 25\%$ , то есть, в целом,

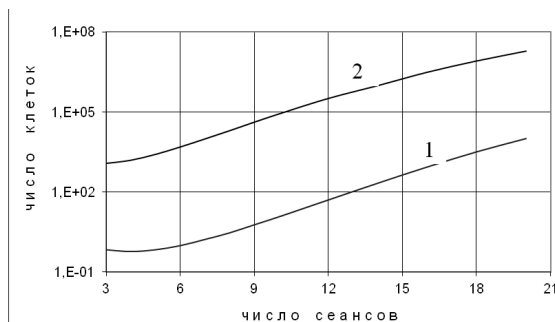


Рис. 3. Выживаемость клеток опухоли в зависимости от числа сеансов облучения для опухоли на поверхности – (1) и на глубине 5 см – (2)

оптимальный режим фракционирования изменился.

**Режим 2-2.** Ритм фракционирования и разовые дозы в опухоли такие же, как и при расположении опухоли на поверхности: разовые дозы в опухоли соответствуют зависимости 1 на рис. 1, а разовые дозы в коже – зависимости 3 на этом же рисунке. Поскольку однократные дозы в коже возрастают, то очевидно, что для обеспечения допустимой степени поражения кожи число сеансов терапии при неизменном ритме фракционирования должно уменьшиться.

Новое число сеансов  $N_{\text{нов}}$  определим следующим образом. Предельно допустимое значение фактора ВДФ для кожи равно 100 ед. Поэтому:

$$1,2 \times N_{\text{нов}} \times d_{\text{нов.кож.}}^{1.538} \times \Delta T^{-0.169} = 100, \quad (8)$$

где  $d_{\text{нов.кож.}}$  – разовая доза в коже при выбранном режиме фракционирования.

Временной интервал между сеансами терапии  $\Delta T$  определяется соотношением:

$$\Delta T = T_1 / (N_1 - 1). \quad (9)$$

Поскольку  $T_1 = 40$  сут при всех значениях однократных доз, то с учетом (6) получим:

$$N_{\text{нов.}} = 155 \times d_{\text{нов.кож.}}^{-1.538} \times (N_1 - 1)^{-0.169}. \quad (10)$$

Связь между числом сеансов при сравниваемых режимах фракционирования отражает график рис. 4, полученный по уравнению (10). При заданных условиях по (5) рассчитана выживаемость клеток опухоли с учетом изменяющейся длительности курсов терапии в зависимости от числа сеансов. При расчете учтено, что в рассматриваемом случае длительность курсов терапии  $T_{\text{нов}}$  в зависимости от числа се-

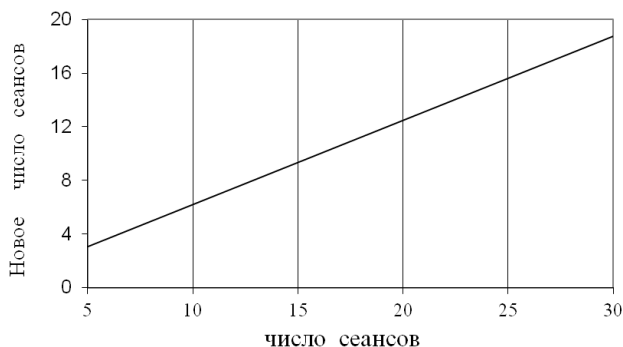


Рис. 4. Взаимосвязь между прежним и новым числом сеансов

ансов  $N_{\text{нов}}$  будет определяться следующим образом:

$$T_{\text{нов.}} = (N_1 - 1) \times (T_1 / (N_1 - 1)). \quad (11)$$

Следует отметить, что в рассматриваемом случае длительность курсов терапии при переходе от курса к курсу изменяется в интервале от 20 до 25 сут.

Переход от режима 2-1 к режиму 2-2 при неизменном ритме фракционирования ведет к различной длительности курсов и к различному числу сеансов терапии. Поэтому для сравнения режимов 2-1 и 2-2 графики выживаемости опухолевых клеток удобно представить как функции  $\Delta T$ , рис. 5. На рис. 5 зависимость 1 – это режим 2-1, а зависимость 2 – соответствует режиму 2-2. Для наглядности на этом же рисунке приведён график 3, повторяющий зависимость 1 рис. 2 в новых координатах. При сравнении рис. 3 и рис. 5 следует учесть, что большим значениям числа сеансов  $N$  соответствуют меньшие значения интервалов между сеансами терапии  $\Delta T$ . По рис. 5 видно, что варианты 2-1 и 2-2 близки по своей эффективности, однако в диапазоне временных интервалов  $1 \text{ сут} \leq \Delta T \leq 7 \text{ сут}$  более эффективными являются режимы фракционирования с большими значениями разовых доз, а при  $\Delta T > 7 \text{ сут}$  несколько эффективнее становятся режимы с меньшими однократными дозами. Сравнение графиков 1 и 2 с графиком 3 количественно характеризует качественно понятную закономерность: для опухолей с одинаковой радиочувствительностью ЛТ эффективней для той опухоли, которая расположена на меньшей глубине.

*Режим 3.* Как отмечено, выживаемость опухолевых клеток, иллюстрируемая графиками рис. 2, 3 и 5, соответствует случаю, когда на

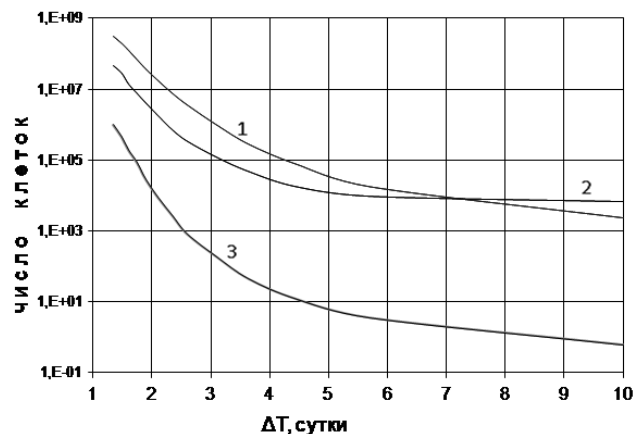


Рис. 5. Выживаемость клеток при различных режимах фракционирования

опухоль воздействуют гамма-излучением радионуклида  $^{60}\text{Co}$ . Рассмотрим вариант, когда при расположении опухоли на глубине 5 см облучение ведут высокоэнергетическим тормозным излучением. Условия облучения приняты такими, при которых критической тканью, лимитирующей подведение дозы к опухоли, как и в предыдущих случаях, является кожа. Доза в каждом слое составляет ~52 % от дозы на глубине 5 см, что дает возможность для облучения опухоли применить режим фракционирования, являющийся оптимальным для поражения опухоли при расположении ее на поверхности, а именно:  $T=40 \text{ сут}$ ,  $N=5$ , однократная доза  $d=8 \text{ Гр}$ . При указанных условиях значение фактора ВДФ для кожи будет равно ~37 ед., что обеспечивает отсутствие лучевых поражений кожи.

Параметры оптимальных режимов фракционирования, соответствующие четырем рассмотренным вариантам, сведены в табл. 1.

Анализ табличных данных и графиков рис. 3, 5 однозначно показывает, что при изменении положения опухоли относительно пространственного распределения дозы для достижения наибольшей эффективности ЛТ при сохранении допустимой степени поражения нормальной ткани необходимо изменить параметры распределения дозы во времени. То есть характер пространственного распределения дозы влияет на выбор оптимального режима ее фракционирования. Так, при гамма-терапии изменение глубины положения опухоли с  $x_{\text{оп}}=0 \text{ см}$  на  $x_{\text{оп}}=5 \text{ см}$  ведет либо к уменьшению разовой очаговой дозы при  $T=\text{const}$ , либо к изменению длительности курса терапии  $T$  и чис-

Таблица 1

**Параметры курсов терапии, обеспечивающих максимальную степень поражения опухоли при различных условиях ее облучения**

Параметры курсов терапии	Длительность Т, сут	Число сеансов, N	Разовая очаговая доза, Гр	Фактор ВДФ для кожи, усл. ед.	Число выживших клеток
Режим 1 $x_{оп}=0$ см; $^{60}\text{Co}$	40	5	8	100	0
Режим 2-1 $x_{оп}=5$ см; $^{60}\text{Co}$	40	5	6	100	$2,4 \times 10^3$
Режим 2-2 $x_{оп}=5$ см; $^{60}\text{Co}$	22	3	8	100	$6,8 \times 10^3$
Режим 3 $x_{оп}=5$ см;	40	5	8	37	0

ла сеансов  $N$  при сохранении значений разовой очаговой дозы.

При  $x_{оп}=5$  см изменение пространственного распределения дозы в результате замены гамма-излучения на высокоэнергетическое тормозное излучение позволяет сохранить оптимальный режим фракционирования благодаря обеспечению низких значений дозы в коже по сравнению с дозами при гамма-терапии.

### Заключение

Таким образом, показано, что при решении задачи выбора оптимального режима фракционирования дозы необходимо учитывать характер ее пространственного распределения в облучаемом объеме ткани. Наиболее высокая эффективность лучевой терапии может быть достигнута в случае, когда оптимальное пространственное распределение дозы сочетается с оптимальным режимом её фракционирования.

### Список литературы

1. Клеппер ЛЯ. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. Москва, Энергоиздат, 1986. 220 с. [Klepper LA. Formation of dose fields by remote radiation sources. Moscow, Energoizdat, 1986. 220 p. (In Russian)].
2. Иванов ВК. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. Москва. 1986. 145 с. [Ivanov VK. Mathematical modeling and optimization of radiation therapy of tumors. Moscow. 1986. 145 p. (In Russian)].
3. Лисин ВА. Способ оптимизации фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей в рамках концепции Эллиса. Медицинская радиология. 1984. № 12, С. 83–87. [Lisin VA. A method for optimizing dose fractionation in radiation therapy of malignant tumors within the framework of the Ellis concept. Medical radiology. 1984; (12): 83-7 (In Russia)].
4. Lisin VA. Ein radiobiologisches Modell zur Optimierung der Strahlentherapie maligner Tumoren im Rahmen der Ellis – Konzeption. Radiobiologia-Radiotherapia. 1990. Band 31. Heft 1. S. 53-59.
5. Конопляников АГ. 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. [Konoplyanikov AG. Radiobiological foundations of radiation therapy in the light of new data on the nature and characteristics of cancer stem cells. Proceedings of the International scientific conference “Radiobiological bases of radiation therapy of tumors”. Moscow. 2013. P. 10. (In Russia)].
6. Канаев СВ, Елизарова МВ, Ворогушин МФ, Будтов АА, Шишов ВА. Проблема перехода к современным технологиям лучевой терапии в отечественных клиниках. Медицинская физика. 2010; (4): 17-28 [Kanaev SV, Elizarova MV, Vorogushin MF, Budtov AA, Shishov VA. The problem of transition to modern technologies of radiation therapy in domestic clinics. Medical Physics. 2010; (4): 17-28 (In Russia)].

7. Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований. – Материалы научно-практической конференции, Обнинск. 16-17 апреля 2008. 124 с. [Non-traditional dose fractionation in radiation and combined treatment of malignant neoplasms. – Materials of the scientific-practical conference, Obninsk. April 16-17, 2008. 124 p. (In Russian)].
8. Ильин НВ, Некласова НЮ, Гребенюк АН. Доза. Время. Фракция. Что дальше? Материалы Международной научной конференции “Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей”. Москва. 2013. С. 53 [Ilyin NV, Neklasova NYu, Grebenyuk AN. Dose. Time. Fraction. What's next? Proceedings of the International scientific conference “Radiobiological bases of radiation therapy of tumors”. Moscow. 2013. P. 53 (In Russian)].
9. Balmukhanov SB., 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; 49 (8): 1597-604.
10. Overgaard J. Radiation Treatment of Malignant Melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* 1980; 6 (1): 41-4.
11. Лисин ВА. Исследование закономерностей фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований на основе линейно-квадратичной модели. *Медицинская физика*, 2018, № 1, С. 60-67. [Lisin VA. Investigation of regularities of dose fractionation in radiation therapy of malignant neoplasms based on a linear-quadratic model. *Medical Physics*. 2018; (1): 60-7 (In Russian)].

#### ON THE RELATIONSHIP BETWEEN SPATIAL AND TEMPORARY DOSE DISTRIBUTION IN RADIOTHERAPY OPTIMIZATION

V.A. Lisin

*Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia*

The method of mathematical modeling was used to conduct studies aimed at establishing the dependence of optimal dose-fractionation regimens on the spatial dose distribution in tissue and on the tumor location with respect to the spatial dose distribution. The TDF model was used to describe the response of normal tissue to radiation, and the multi-target model was used to describe the reaction of the tumor to radiation. It was shown for the first time that a change in the tumor location relative to the existing spatial dose distribution, as well as a change in the nature of its spatial distribution, led to a change in the parameters of the optimal dose fractionation regimen.

*Key words: optimization of dose fractionation, spatial dose distribution, TDF model, multi-target model*

E-mail: [lisin@oncology.tomsk.ru](mailto:lisin@oncology.tomsk.ru)