

РОЛЬ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

THE ROLE OF RADIOBIOLOGICAL MODELS USED FOR RADIATION THERAPY IN THE OF MALIGNANT ONCOLOGICAL DISEASES

Е. В. Гончарова^{1,2}, А. Н. Батян¹, В. А. Кравченко¹, И. В. Пухтеева¹
E. V. Goncharova^{1,2}, A. N. Batian¹, V. A. Kravchenko¹, I. V. Puhteeva¹

¹Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь

²Брестский онкологический диспансер, г. Брест, Республика Беларусь
kravchenko.v.anat@gmail.com

Belarusian State University, ISEU BSU, Minsk, Republic of Belarus

² Brest Regional Oncological Dispensary, Brest, Republic of Belarus

Проанализированы радиобиологические модели, применяемые для расчета дозы излучения и числа фракций, а также для сравнения биологического эффекта облучения при разных режимах фракционирования и представления физических величин (поглощенная доза, интенсивность излучения) в виде клинических показателей.

Radiobiological models used to calculate the radiation dose and the number of fractions, as well as to compare the biological effect of radiation under different fractionation modes and to represent physical values (absorbed dose, radiation intensity) in the form of clinical indicators are analyzed.

Ключевые слова: радиобиологические модели, лучевая терапия, злокачественные онкологические заболевания, режим фракционирования.

Keywords: radiobiological models, radiation therapy, malignant oncological diseases, fractionation mode.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-242-245>

Радиобиологические модели служат для математического предсказания эффектов, возникающих в живых организмах под воздействием ионизирующих излучений. Первоначально поверхностные раковые образования облучали одной или несколькими фракциями, однако через несколько лет фракционированное лечение было признано более эффективным с точки зрения противоопухолевого эффекта и токсичности для нормальных тканей. Первые лучевые терапевты проводили лечение в разных режимах и разных дозах, которые приводили к разным лечебным и побочным эффектам. В результате чего в качестве золотой середины был установлен режим фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр ежедневными фракциями до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–66 Гр за 5 и более недель [1–3].

В 1969 году Ellis выдвинул гипотезу, что дозу излучения, необходимую для получения фиксированного уровня эффекта, можно представить в виде степенной формулы. Тем самым он обобщил данные, полученные Strandquist и Cohen. Согласно этой формуле, биологический эффект обусловлен величиной суммарной очаговой дозы, продолжительностью курса лечения и числом фракций:

$$D = NSD \cdot N^{0,24} \cdot T^{0,11}. \quad (1)$$

D – суммарная доза за весь курс лечения; NSD – номинальная стандартная доза (связующее звено между дозой, общим временем облучения и количеством фракций); N – число фракций; T – длительность курса лучевой терапии; 0,11 и 0,24 – факторы восстановления, рассчитанные экспериментально (по углу наклона кривых Strandquist), которые характеризуют скорость репарации.

При значениях $NSD = 1800 \pm 200$ вероятность риска лучевых повреждений здоровых тканей не превышает 5% при площади облучения 100 см². Такой предел толерантности нормальных тканей достигается при стандартном курсе ЛТ.

Формула NSD стала использоваться как метод корректировки полной дозы при изменении фракционирования. Однако по данным Orton 50% врачей допускали при этом ошибки, поскольку не учитывали множество ограничений:

1. Число фракций от 4 до 30;
2. Курс лечения должен быть непрерывным;
3. Не учитывается облучаемый объем;
4. Не предназначена для неклассических режимов фракционирования, поскольку рассчитана для плоскоклеточного рака кожи;
5. Толерантность всех органов и тканей принималась равной толерантности соединительной ткани.

Поэтому дальше последовали попытки модифицировать формулу NSD , чтобы преодолеть некоторые ее ограничения. Так в 1972 г. Жокливером была предложена следующая модификация:

$$D = NSD \cdot N^x \cdot T^{0,11}. \quad (2)$$

x – фактор восстановления, характеризующий соотношение дозы и времени (варьирует от 0,32 до 0,22 в зависимости от числа фракций).

Из формулы (2) рассчитывали NSD и если значение в результате получалось меньше табличных, то облучение можно было проводить без опасений возникновения осложнений со стороны нормальных тканей. Этот вариант модификации позволил еще больше углубиться в биологию, но недостатков было всё так же много что толкало исследователей к дальнейшим открытиям.

В 1973 г. NSD была усовершенствована и появилась модель TDF , разработанная Ellis и Orton. Это была все еще эпоха двумерного планирования, когда лучевое лечение проводилось двумя противоположащими полями. TDF модель представляла собой количественную оценку эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи и предназначалась для работы при режимах фракционирования альтернативных классическому, расщепленному курсу ЛТ, а так же при брахитерапии. Суть модели была в том, что если полная толерантность тканей не исчерпана, то можно пользоваться понятием частичной толерантности.

Формула имела следующий вид:

$$TDF = N \cdot d^{1,538} \cdot \left(\frac{T}{N}\right)^{-0,169} \cdot 10^{-3}, \quad (3)$$

TDF – уровень толерантности нормальной соединительной ткани; d – физическая разовая доза излучения; T/N – время в днях, приходящееся в среднем на 1 фракцию.

Степень 1,538 позволяет конвертировать физическую разовую дозу d в биологическую и является поправкой на внутриклеточное восстановление молекул между фракциями. Степень $-0,169$ означает поправку на восстановление клеточной популяции в течение всего курса облучения.

Смысл поправок заключался в том, чтобы можно было сравнивать различные режимы фракционирования с точки зрения вероятности возникновения осложнений.

Стандартным количеством фракций в то время считалось $N = 30$ с дозой излучения $d = 200$ сГр за сеанс, длительность курса таким образом составляла $T = 39$ дней. Значит на одну фракцию приходилось $T/N = 1,3$ дня. Подставляя эти данные в формулу (3) можно найти уровень толерантности нормальной соединительной ткани:

$$TDF = 30 \cdot 200^{1,538} \cdot 1,3^{-0,169} \cdot 10^{-3} = 99,277 \approx 100.$$

Все возможные варианты расчетов и корректировок для использования в клинической практике были сведены в удобные таблицы.

Достоинства TDF модели:

1. Можно сравнивать между собой различные режимы фракционирования;
2. Позволяет определять изоэффективные дозы для различных схем фракционирования;
3. Учитываются перерывы в облучении (если они случились после 4 фракции);
4. Можно делать корректировку на величину облучаемого объема по критерию риска возможных осложнений.

Границы применимости:

1. Длительность курса $3 < T < 100$ дней;
2. Число фракций $T < 5$;
3. Интервал между фракциями > 16 часов;
4. Поле облучения 8×10 см;
5. Мощность дозы $> 0,2$ Гр/мин.

NSD и TDF модели полезны для профилактики лучевых осложнений, но не эффективны для уничтожения злокачественных образований.

В 1981 г. Chadwick и Leenhouts представили модель описания зависимости биологического эффекта как от дозы, так и от режима фракционирования, с помощью линейно-квадратичного уравнения. Так появилась линейно-квадратичная радиобиологическая модель LQ. В основе уравнения лежал механизм прямого действия ионизирующего излучения на молекулу ДНК. Повреждение клеток, обусловленное одонитевыми разрывами ДНК, характеризуется функцией, которая линейно зависит от дозы излучения, а летальные повреждения клеток нарастают с квадратом дозы. Таким образом, кривые выживаемости имеют линейную и квадратичную составляющую.

В соответствии с LQ моделью базовое уравнение, определяющее фракцию клеток S , выживших после облучения, имеет вид:

$$S(d) = \prod_{i=1}^N \exp(-\alpha d_i - \beta d_i^2) = \exp\left(-\sum_{i=1}^N (\alpha d_i + \beta d_i^2)\right), \quad (4)$$

где d_i – доза в i -ом сеансе, а α и β – параметры модели; α характеризует начальный наклон кривой выживаемости и соответствует одномишенной и одноударной гибели клеток, а β характеризует сублетальное повреждение клеток.

В 1987 году Thames и Hendry для практического использования предложили эффект E от облучения для выжившей фракции клеток S как

$$E = -\ln \ln(S) = \sum_{i=1}^N (\alpha d_i + \beta d_i^2). \quad (5)$$

Если d – разовая доза (доза за сеанс), N – число сеансов облучения, тогда суммарная поглощенная доза ионизирующего излучения $D = Nd$ и уравнение (5) примет вид:

$$E = N \cdot (\alpha d + \beta d^2) = \alpha D + \beta d D = D \cdot (\alpha + \beta d) \quad (6)$$

При использовании стандартного режима фракционирования с полной дозой D_{ref} и дозой за фракцию d_{ref} в случае изоэффектов E является константой, так же как величины параметров α и β для данного типа ткани и данного конечного результата. В этом случае:

$$D \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha}\right) = D_{ref} \cdot \left(1 + \frac{d_{ref}}{\alpha}\right), \quad (7)$$

где D – новое значение полной дозы. Результирующее изоэффективное соотношение имеет вид:

$$\frac{D}{d_{ref}} = \frac{d_{ref} + \frac{\alpha}{\beta}}{d + \frac{\alpha}{\beta}}. \quad (8)$$

Если в качестве d_{ref} взять стандартную дозу за фракцию, равную 2 Гр, то можно сравнить эффективности режимов фракционирования, имеющих различные величины дозы за фракцию. Нестандартный режим будет конвертироваться в эквивалентный по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект. Результирующая формула имеет вид:

$$EQD_2 = D \cdot \frac{d + \frac{\alpha}{\beta}}{2 + \frac{\alpha}{\beta}}, \quad (9)$$

где EQD_2 – суммарная толерантная доза для стандартной схемы фракционирования дозы (2 Гр на очаг опухолевого поражения за сеанс, 5 сеансов облучения в неделю), которая биологически эквивалентна полной дозе D , передаваемой в режиме с фракционной дозой, равной d_{ref} . Значения EQD_2 могут численно суммироваться для отдельных частей режима облучения, осуществляющихся с разными разовыми очаговыми дозами.

С уменьшением временных интервалов между фракциями репарация радиационных повреждений может оказаться неполной, что усиливает тяжесть повреждений.

Эквивалентная доза при лечении m раз в день находится по формуле:

$$EQD_{2,H_m} = D \cdot \frac{d \cdot (1 + H_m) + \frac{\alpha}{\beta}}{2 + \frac{\alpha}{\beta}}, \quad (10)$$

$$H_m = \left(\frac{2}{m}\right) \cdot \left(\frac{\phi}{1 - \phi}\right) \cdot \left(m - \frac{1 - \phi^2}{1 - \phi}\right), \quad (11)$$

$$\phi = \exp(-\mu \cdot \Delta T), \quad (12)$$

$$\mu = \frac{\ln \ln 2}{T_1/2}, \quad (13)$$

где H_m – фактор неполной репарации (зависит от количества фракций в день и продолжительности интервалов между фракциями), ΔT – интервал между фракциями, $T_1/2$ – период полувосстановления тканей.

При небольшом изменении общего времени лечения оценка изменения доставленной дозы к опухоли состоит в уменьшении запланированной дозы EQD_2 на $(T - t) \cdot D_{prolif}$ (T – дни лечения с выходными и перерывами, t – дни лечения с выходными без перерывов, D_{prolif} – коэффициент пролиферации для данного вида опухоли). Изоэффективные дозы, передаваемые пациенту разовыми дозами по 2 Гр в течение разного общего времени, например, T и t , связаны между собой уравнением:

$$EQD_{2,T} = EQD_{2,t} - (T - t) \cdot D_{prolif}, \quad (14)$$

$EQD_{2,T}$ – доза, доставленная с учетом перерыва; $EQD_{2,t}$ – запланированная доза.

Максимальная разница между T и t , при которой выполняется уравнение (14), не имеет строгого значения. Для разницы в одну неделю применение этого уравнения допустимо, но при различии в 3–4 недели такую оценку делать небезопасно.

LQ модель удовлетворительно описывает клеточный ответ на облучение при дозах от 1 Гр и до 6 Гр. Что касается облучения в дозах излучения более 10 Гр, то при таком подходе радиобиология клеток существенно меняется. Зависимость выживания клеток от фракции становится более линейной, происходит увеличение непосредственного влияния на ДНК клетки, все большее значение приобретают эффекты радиоиндуцированной гипоксии и иммунного ответа. За счет разрушения сосудов опухоли повреждается опухолевое микроокружение. Это вызывает апоптоз клеток эндотелия, происходит подавление функций облученных клеток, что в конечном итоге приводит к их деградации. Такие дозы влияют на опухоль-ассоциативные фибробласты. В результате снижается способность клеток к пролиферации и миграции. Таким образом с появлением стереотаксической лучевой терапии к стандартным 5 R лучевой терапии добавилось еще 2: ремоделирование опухолевого микроокружения

и реджекция – отторжение иммунной системой (высокие дозы излучения стимулируют выработку CD8+Т-лимфоцитов, которые участвуют в иммунном ответе). Для учета влияния этих параметров в формулу (5) включается кубический компонент, в результате чего она приобретает вид:

$$E = -\ln \ln(S) = \sum_{i=1}^N (\alpha d_i + \beta d_i^2 - \gamma d_i^3).$$

На сегодняшний день модель LQ является наиболее часто используемой в клинической практике моделью, но нужно помнить о том, что и она имеет ограничения, являясь упрощенной моделью поражения клеток и пользоваться ей нужно с осторожностью в связи с оценкой возможного риска осложнений от дозы и облучаемого объема, основанных на выводах QUANTEC в условиях современной медицинской визуализации, оптимизации дозиметрического планирования облучения, новых подходов к проведению сеансов ЛТ.

В радиобиологии ни одна теория не может приниматься без клинической практики, поскольку только клиническая практика является основным критерием истинности. Радиобиологические модели применяются для расчета дозы излучения и числа фракций, сравнения биологического эффекта облучения при разных режимах фракционирования, представления физических величин (поглощенная доза, интенсивность излучения) в виде клинических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джойнер, М. С., ван дер Когель, О. Дж. Основы клинической радиобиологии / пер. с англ. – Москва: Бинном. Лаборатория знаний, 2020. – 600 с.
2. Бученков, И. Э., Батян, А. Н., Зиматкина, Т. И. [и др.]. Радиобиология: вчера, сегодня, завтра : курс лекций / МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ; Гродненский государственный медицинский университет. – Минск : ИВЦ Минфина, 2018. – 203 с.
3. Маскевич, С. А., Батян, А. Н., Зиматкина, Т. И. [и др.]. Радиобиология: медико-экологические проблемы: монография / МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ; Гродненский государственный медицинский университет; под ред. С.А. Маскевича. – Минск: ИВЦ Минфина, 2019. – 256 с.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ С РАЗВИТИЕМ ОСТЕОПОРОЗА В БЕЛОРУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

THE RELATIONSHIP OF POLYMORPHIC VARIANTS OF ESTROGEN RECEPTOR GENES WITH THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN THE BELARUSIAN POPULATION

Н. А. Гурская¹, Е. В. Кобец^{1,2}
N. A. Gurskaya¹, K. V. Kobets^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

²Лаборатория генетики человека, Институт генетики и цитологии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Laboratory of Human Genetics, Institute of Genetics and Cytology
of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Нарушение гормонального баланса считается одним из факторов, влияющих на развитие остеопороза (ОП). Изучение молекулярно-генетических аспектов данного факта позволит в дальнейшем подбирать более эффективный курс терапии ОП. Половые гормоны, являясь активаторами экспрессии ряда генов, регулирующих метаболизм костной ткани, действуют опосредованно через специфичные рецепторы. Нами были рассмотрены полиморфные варианты генов эстрогеновых рецепторов *ESR1* и *ESR2*, кодирующие α и β субъединицы эстрогенового рецептора соответственно.

Среди изученных полиморфных вариантов *ESR1* (rs9340799, rs2234693, rs1801132) и *ESR2* (rs3020444) нами была выявлена ассоциация генотипа Т/Т гена *ESR1* (PvuII) rs2234693 с риском развития ОП ($p=0,026$) в белорусской популяции.

A violation of the hormonal balance is considered one of the factors affecting the development of osteoporosis (OP). The study of the molecular and genetic aspects of this fact will allow us to select a more effective course of OP therapy in the future. Sex hormones, as activators of the expression of a number of genes that regulate bone