

Таким образом, проведение контроля качества геометрических параметров, влияющих на условия облучения онкологических пациентов, проводимая в автоматическом режиме работы линейного ускорителя, может значительно снизить затраты рабочего времени сотрудников отделений. Точность определения контролируемых параметров соответствует утвержденным протоколам программы гарантии качества. Следует отметить, что использование рассмотренного приложения MPC не должно исключать необходимости проведения стандартных процедур контроля качества.

## ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ОЦЕНКИ ДОЗЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ОБЩЕГО ВРЕМЕНИ ОБЛУЧЕНИЯ

### APPLICATION OF THE USAGE OF LQ MODEL FOR ESTIMATION OF RADIATION DOSE WHEN OVERALL TREATMENT TIME VARIES

*Е. В. Гончарова, В. П. Зорин*  
*K. Hancharova, V. Zorin*

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь  
katsiaryna.hancharova@gmail.com, vpzorin@mail.ru  
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Линейно-квадратичная модель (ЛКМ) широко используется для прогнозирования контроля опухоли и токсичности после традиционной лучевой терапии и для определения оптимального плана лечения. В этом исследовании мы анализируем применимость ЛКМ для оценки дозы при изменении общего времени лечения.

The linear quadratic model (LQ) is widely used to predict tumor control and toxicity after conventional radiotherapy and to determine the optimal treatment plan. In this study we analyze the applicability of LQ model for estimation of radiation dose when overall treatment time varies.

*Ключевые слова:* фракционирование, пролиферация, лучевая терапия, репопуляция, контроль над опухолью, лучевые повреждения.

*Keywords:* fractionation, proliferation, radiation therapy, repopulation, tumor control, radiation damage.

В лучевой терапии при выборе эффективного плана лечения из ряда альтернативных обычно используются определенные радиобиологические модели с целью количественной оценки уровней лучевого воздействия на нормальные и опухолевые ткани. При этом допустимое множество планов должно обеспечивать такие условия облучения очага опухолевого заболевания, которые приведут к необратимому разрушению опухолевого процесса без серьезных (необратимых) лучевых осложнений в нормальных органах и тканях. Относительная радиочувствительность опухолевых клеток зависит от ряда факторов: способности клеток устранять повреждение, гипоксии, периода клеточного цикла и доли растущих клеток. Кроме того, возможность ликвидации опухоли определяется ее начальным объемом.

Задача расчета изозффективных доз в лучевой терапии злокачественных опухолей при разработке и применении различных протоколов лечения в течение целого ряда лет решалась с использованием широко известных моделей НСД, КРЭ и ВДФ, разработанных применительно к универсальной соединительной ткани. Эти модели сохраняют свое значение в радиологии, но не позволяют конкретизировать характер реакции различных тканей и опухоли на облучение, учесть неполную репарацию при двух и более фракциях в день, откорректировать дозу, если первая фракция выполнена неверно. Более широкие возможности в этом плане имеет линейно-квадратичная модель (ЛКМ), основанная на теории клеточной выживаемости. Базовое уравнение, определяющее фракцию клеток  $S$ , выживших после облучения, имеет вид:

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

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

Кривая выживаемости клеток графически представляет собой зависимость выжившей фракции от дозы облучения. На рис. 1 такая кривая показана в линейном, а также в полулогарифмическом масштабе. У кривой выживаемости есть плечо, за которым следует асимптотическое приближение к нулю. Для характеристики чувствительности клеток на кривой определяются значения  $ED_{50}$  или  $ED_{90}$ , которые равны доли (50 или 90 %) от полного числа клеток, убиваемых данной величиной дозы.

Полулогарифмическое представление используется по двум причинам. Первая, если клетки погибают в результате случайного одноударного воздействия излучения, то зависимость выживаемости от дозы носит экспоненциальный характер. В полулогарифмической системе координат такая зависимость представляет прямую линию.

Вторая, полулогарифмический масштаб позволяет более наглядно показывать и сравнивать характер зависимости при низких уровнях выживаемости. Это имеет важное значение, так как радикальное лечение рака требует уничтожения всех клеток.

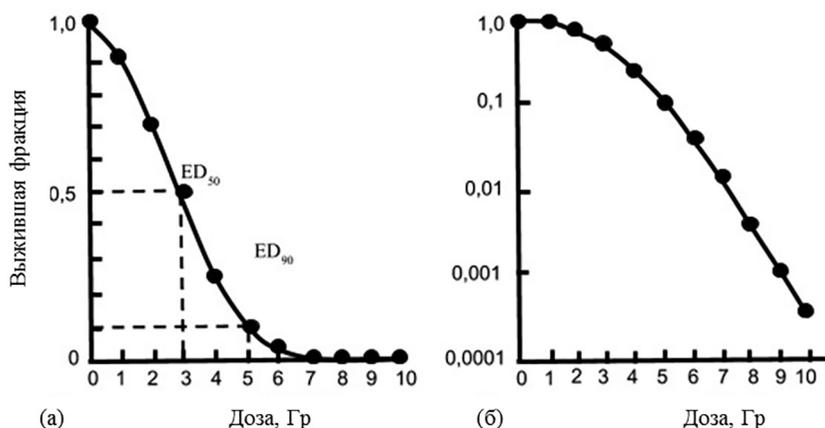


Рисунок 1 – Типичные кривые зависимости выживаемости клеток тканевой культуры от дозы ионизирующего излучения в линейном (а) и полулогарифмическом (б) масштабе

Для выжившей фракции клеток  $S$  эффект  $E$  от облучения рассматривается как

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

Пусть  $d$  – разовая доза (доза за сеанс),  $N$  – число сеансов облучения. Тогда суммарная доза:

$$D = Nd. \quad (3)$$

Уравнение (2) примет вид:

$$E = N(\alpha d + \beta d^2) = \alpha D + \beta dD = D \cdot (\alpha + \beta d), \quad (4)$$

где  $E$  – безразмерная величина и, следовательно, параметр  $\alpha$  должен иметь размерность  $\text{Гр}^{-1}$ , а  $\beta$ , соответственно,  $\text{Гр}^{-2}$ .

Применение данной модели в ряде случаев позволяет определять толерантные дозы при равномерных схемах терапии. В радиологии хорошо известны трудности, связанные с идентификацией параметров ЛКМ. В основном они связаны с тем, что исходная клиническая информация в большинстве случаев соответствует стандартной схеме фракционирования дозы (5 фракций в неделю с разовой дозой  $d = 2$  Гр).

Вариантами линейно-квадратичной модели являются:

1. ERD (“Extrapolated Response Dose”):

$$ERD = \frac{E}{\alpha} = D \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right). \quad (5)$$

При  $d \rightarrow 0$ ,  $\frac{E}{\alpha} \rightarrow D$ . Величина  $\frac{E}{\alpha}$  имеет размерность дозы и ее называют экстраполяционной дозой реакции, т.е. дозой, которая создаст эффект  $E$ , если будет даваться малыми фракциями. Так же отношение  $\frac{E}{\alpha}$  называют биологически эффективной дозой BED как меру эффекта  $E$  в дозовых единицах для данной биологической ткани. Величина BED указывает, насколько большее повреждение создает конкретный режим фракционирования. Формула может принимать следующий вид:

$$BED = D \cdot RE, \quad (6)$$

где BED – полная доза, действие которой при режиме облучения бесконечно малыми фракциями, эквивалентна фактическому режиму фракционирования с величиной фракции  $d$  и полной дозой  $D$ , при этом RE – относительная эффективность, равная

$$RE = \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right). \quad (7)$$

2. FDF («Fractionation Dosage Factor»):

$$FDF = \beta D \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + d\right). \quad (8)$$

FDF или «Фактор доза-фракционирование» представляет собой биологический суммарный эффект от фракционирования дозы.

3. LQED2 («Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions»):

Предположим, что используется стандартный режим фракционирования с полной дозой  $D_{ref}$  и дозой за фракцию  $d_{ref}$ . Для изоэффекта  $E$  является константой, как и  $\alpha$  и  $\beta$  для данного типа ткани и данного конечного результата. Поэтому

$$D \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) = D_{ref} \cdot \left(1 + \frac{d_{ref}}{\alpha/\beta}\right), \quad (9)$$

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

$$\frac{D}{D_{ref}} = \frac{d_{ref} + \alpha/\beta}{d + \alpha/\beta}. \quad (10)$$

Если в качестве  $d_{ref}$  взять стандартную дозу за фракцию, равную 2 Гр, то получим простой метод сравнения эффективности режимов фракционирования, имеющих различные полные дозы за фракцию. Идея метода состоит в конвертировании каждого режима в эквивалентный режим по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект. Результирующая формула имеет вид:

$$EQD_2 = D \cdot \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}, \quad (11)$$

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 дозами [4].

Скудность и односторонность клинической информации (в большинстве случаев отсутствие планов облучения с разными разовыми дозами  $d$ ) не позволяют уверенно определять параметры моделей и проводить статистическую обработку клинического материала.

Важным аспектом применения ЛКМ является учет скоростей восстановительных и пролиферативных процессов, которые могут существенно влиять на результативность лучевого воздействия. В этой связи следует отметить, что в настоящее время скорость и курсовое время репопуляции в нормальных тканях и опухолях недостаточно изучены. Они сильно варьируются как между разными тканями, так и между пациентами.

Большинство опухолей человека растет относительно медленно. Например, время удвоения объема карциномы в среднем три месяца. Из этого можно сделать неправильный вывод о небольшом возможном росте опухоли за 5 – 7 недель курса дистанционной лучевой терапии, тогда как при повреждении опухоли и ее сжатии в ходе лечения скорость репопуляции обычно существенно возрастает и время удвоения опухоли во время репопуляции часто становится меньше семи дней. На основании этого можно заключить, что общее время облучения является очень важным параметром для определения ответной реакции опухоли.

Указанные проблемы являются причиной того, что в настоящее время отсутствуют простые методы коррекции дозы при изменении общего времени облучения. Данное обстоятельство является иногда причиной для критики линейно-квадратичного подхода. Следует отметить, что корректировку на общее время лечения можно не делать, когда лимитирующим фактором являются поздние реакции клеток и тканей на облучение. Если же такая корректировка целесообразна, то количественно учесть эффект изменения общего времени курса можно посредством введения величины  $D_{profil}$  для расчета дополнительной компенсирующей дозы за каждый день изменения общего времени, которая должна возмещать пролиферацию клеток опухоли. Значения  $D_{profil}$ , полученные на основании анализа клинических данных, приведены в табл. Там же приведены значения предполагаемого времени ускоренной пролиферации  $T_k$ .

Таблица 1 – Значения величин  $D_{profil}$  и  $T_k$ , скомпилированные из клинических данных

Ткань	$D_{profil}, \frac{\text{Гр}}{\text{день}}$	95 % доверительный интервал	$T_k$ , дни
Ранние реакции			
Кожа (эритема)	0,12	[-0,12; 0,22]	<12
Слизистая оболочка (воспаление)	0,8	[0,7; 1,1]	<12
Легкие (пневмония)	0,54	[0,13; 0,95]	
Опухоли			
Гортань	0,74	[0,03; 0,95]	
Миндалины	0,73		30
Немелкоклеточный рак лёгкого	0,45		21
Медуллобластома	0,52	[0,29; 0,75]	0 или 21

При небольшом изменении общего времени, например, при продлении курса на 4 дня, простая оценка изменения доставленной дозы состоит в уменьшении запланированной дозы  $EQD_2$  на  $4 \times D_{profil}$ . Таким образом, изоэффективные дозы, передаваемые пациенту разовыми дозами по 2 Гр в течение разного общего времени, например  $T$  и  $t$ , будут связаны между собой уравнением [1, 2]:

$$EQD_{2,T} = EQD_{2,t} - (T - t) \cdot D_{prolif}. \quad (12)$$

где  $EQD_{2,T}$  – доза, доставленная с учетом перерыва;  $EQD_{2,t}$  – запланированная доза;  $T$  – дни лечения с выходными и перерывами;  $t$  – дни лечения с выходными без перерывов;  $D_{prolif}$  – коэффициент пролиферации для данного вида опухоли.

Не существует простого правила, определяющего максимальную разницу между  $T$  и  $t$ , при которой выполняется уравнение (12). Для разницы в одну неделю такая аппроксимация приемлема, однако при различии в 3–4 недели такой подход может оказаться небезопасным.

Полная доза, необходимая для контроля над опухолью, увеличивается с увеличением числа фракций. Продление курса на неделю (например, из-за перерыва в облучении) может заметно снизить вероятность контроля над опухолью. В обратной ситуации при небольшом уменьшении общего времени курса, если оно достигнуто без уменьшения полной дозы, вероятность контроля над опухолью может увеличиться. Но главным принципом в лучевой терапии является подведение максимально высокой дозы на опухолевый очаг при минимальных лучевых повреждениях. Нормальные ткани обладают относительно высокой скоростью пролиферации, обусловленной интенсивной репопуляцией, что является их общей способностью выдерживать облучение. С уменьшением общего времени облучения остается меньше времени для репопуляции, и поэтому реакции рано реагирующих нормальных тканей будут более острыми [1].

Комбинированный анализ испытаний START дает гипотезу о том, что общее время лечения является существенным фактором, определяющим местный контроль рака после адьювантной радиотерапии сохранённой молочной железы, причем примерно 0,6 Гр в день «тратится» на компенсацию пролиферации опухолевых клеток [3]. Перерыв в лечении больше, чем на одну неделю ухудшает показатели локального контроля и общей выживаемости. Оптимизация взаимосвязи время-доза имеет решающее значения для получения хороших клинических результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Климанов, В. А.* Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Ч. 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения / В. А. Климанов. – М.: НИЯУ МИФИ, 2011. – 500 с.
2. *Roger G Dale, Judith A Sinclair.* Radiobiological calculations in routine radiotherapy // Radiobiological modeling in radiation oncology. The British Institute of Radiology. – 2007. – P. 158–168.
3. *Афонин, Г. В.* Ускоренные режимы адьювантной лучевой терапии в лечении рака молочной железы / Г. В. Афонин, Ю. А. Рагулин, И. А. Гулидов // Исследование и практика в медицине. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 66–74.
4. *Молчанова, Е. В.* Применение LQ-модели и её модификаций для планирования лучевой терапии опухолевых заболеваний / Е. В. Молчанова // Альманах клинической медицины – 2008.

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ РЕСУРСЫ ПО ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЮ В ПЕРСОНАЛЬНОМ ОФИСЕ ГРАЖДАН INFORMATION RESOURCES ON HEALTH-SAVING IN THE PERSONAL OFFICE OF CITIZENS

**Н. Н. Горбачёв<sup>1,2</sup>**

**N. Gorbachev**

<sup>1</sup>Академия управления при Президенте Республики Беларусь,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь  
nick-iso@tut.by

<sup>1</sup>Academy of Management under the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Рассматривается проблематика формирования информационных ресурсов граждан при формировании раздела по здоровьесбережению в персональном офисе граждан на всех стадиях линии жизни. Персональный офис гражданина может рассматриваться как документированный информационный ресурс нижнего уровня в едином информационном пространстве информационного общества.

The report examines the problem of the formation of information resources of citizens in the formation of a section on health protection in the personal office of citizens at all stages of the life line. The citizen's personal office can be considered as a documented information resource of the lower level in the unified information space of the information society.