

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«МЕЖДУНАРОДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ**  
**ИНСТИТУТ ИМЕНИ А. Д. САХАРОВА»**  
**БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**  
**ФАКУЛЬТЕТ МОНИТОРИНГА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**  
**Кафедра ядерных и медицинских технологий**

**ТУНИК**  
Степан Константинович

**ПРИМЕНЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО РЕЖИМА**  
**ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДЛТ ПРИ РАКЕ**  
**ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Дипломная работа

Научный руководитель:  
начальник отдела  
инженерного обеспечения  
лучевой терапии УЗ  
«МГКОЦ»,  
преподаватель кафедры  
ядерных и медицинских  
технологий МГЭИ им.  
А.Д. Сахарова БГУ  
С.К.Семковский

Допущен к защите

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Зав. кафедрой ядерных и медицинских технологий  
доктор физико-математических наук, доцент Н.А. Савастенко

Минск, 2025

# СОДЕРЖАНИЕ

РЕФЕРАТ.....	4
РЭФЕРАТ.....	5
ANNOTATION.....	6
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ИХ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ .....	10
1.1 Воздействие ионизирующего излучения на клетки .....	10
1.2 Современные методы дистанционной лучевой терапии .....	19
1.3 Принципы фракционирования дозы в дистанционной лучевой терапии и особенности режимов гипо- и гиперфракционирования .....	23
1.4 Преимущества и недостатки конвенциональной лучевой терапии .....	25
1.5 Рак предстательной железы, способы его диагностики и классификация.....	27
Выводы по главе 1: .....	34
ГЛАВА 2. РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ИХ РОЛЬ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ.....	37
2.1 История подходов к фракционированию .....	38
2.2 Линейно-квадратичная модель .....	42
Выводы по главе 2: .....	47
ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕРЕЗ МОДИФИЦИРОВАННОЕ ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ.....	49
3.1 Создание планов облучения при проведении ДЛТ при раке предстательной железы .....	49
3.2 Пересчет доз нестандартного фракционирования в эквивалентную дозу EQD2 .....	53
3.3 Пересчет дозового распределения при помощи специализированного ПО MIM v 7.1.2.....	54
3.4 Анализ полученных данных .....	56
Выводы по главе 3: .....	59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	61
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	62
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	64

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	65
ПРИЛОЖЕНИЕ В .....	66
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	70

## РЕФЕРАТ

**Дипломная работа:** 70 с., 17 рис., 21 источник.

**Ключевые слова:** линейно-квадратичная модель, рак предстательной железы, дистанционная лучевая терапия, план лечения, 3D-планирование, EQD<sub>2</sub>.

**Объект исследования:** распределение поглощенной дозы при различных режимах фракционирования.

**Цель исследования:** создание плана проведения ДЛТ для пациентов с раком предстательной железы, минимизирующего длительность курса лучевой терапии.

**Методы исследования:** моделирование, расчет, анализ, сравнение.

**Полученные результаты и их новизна:** Разработанный план проведения ДЛТ для пациентов с раком предстательной железы позволяет существенно сократить время проведения курса лучевой терапии что положительно сказывается на качестве жизни пациентов.

**Область возможного практического применения:** разработанный подход в области проведения ДЛТ при раке предстательной железы может использоваться в клинической практике с целью сокращения длительности курса лучевой терапии и улучшения пропускной способности медицинских учреждений.

---

(подпись студента)

## РЭФЕРАТ

**Дыпломная праца:** 70 стар., 17 малюнкаў, 21 крыніца.

**Ключавыя словы:** лінейна-квадратычная мадэль, рак прастаты, дыстанцыйная выпраменьвальная тэрапія, план лячэння, 3D-планаванне, EQD2.

**Аб'ект даследавання:** размеркаванне паглынутай дозы пры розных рэжымах фракцыянавання.

**Мэта даследавання:** стварэнне плана правядзення ДЛТ для пацыентаў з ракам прастаты, які мінімізуе працягласць курса выпраменьвальнай тэрапіі.

**Метады даследавання:** мадэляванне, разлік, аналіз, параўнанне.  
**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** Распрацаваны план правядзення ДЛТ для пацыентаў з ракам прастаты дазваляе значна скараціць час правядзення курса выпраменьвальнай тэрапіі, што станоўча ўплывае на якасць жыцця пацыентаў.

**Абласць магчымага практычнага прымянення:** Распрацаваны падыход у галіне правядзення ДЛТ пры раку прастаты можа выкарыстоўвацца ў клінічнай практыцы з мэтай скарачэння працягласці курса выпраменьвальнай тэрапіі і паляпшэння прапускной здольнасці медыцынскіх устаноў.

---

(падпіс студэнта)

## ANNOTATION

**Diploma thesis:** 70 pages, 17 figures, 21 sources.

**Keywords:** linear-quadratic model, prostate cancer, external beam radiation therapy, treatment plan, 3D planning, EQD2.

**Object of study:** distribution of absorbed dose under various fractionation regimens.

**Objective of the study:** To develop an external beam radiation therapy plan for prostate cancer patients while minimizing the duration of the radiotherapy course.

**Methods:** modeling, calculation, analysis, comparison.

**Results and their novelty:** The developed external beam radiation therapy plan for prostate cancer patients reduces the duration of the radiotherapy course, thereby positively impacting patients' quality of life.

**Potential practical application:** The proposed approach for external beam radiation therapy in prostate cancer can be implemented in clinical practice to shorten the duration of the radiotherapy course and enhance the throughput of medical facilities.

---

(student's signature)

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия;  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;  
КТ – компьютерная томография;  
ЛК – линейно-квадратичная модель;  
ЛТ – лучевая терапия;  
МЛК – многолепестковый коллиматор;  
МРТ – магнитно-резонансная томография;  
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;  
РПЖ – рак предстательной железы;  
УЗ – учреждение здравоохранения;  
3D-CRT – 3D-конформная лучевая терапия;  
CTV – клинический объем опухоли;  
DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine;  
DVH – гистограмма доза-объем;  
HR – гомологичная рекомбинация;  
IMRT – Интенсивно-модулированная лучевая терапия;  
MIM – Medical Image Merge (Объединение медицинских изображений);  
NER – эксцизионная репарация нуклеотидов;  
NHEJ – негомологичное соединение концов;  
TNM – международная классификация стадий злокачественных новообразований;  
VMAT – Объемно-модулированная лучевая терапия;

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний мужчин, что обуславливает необходимость постоянного развития и совершенствования лечебных стратегий. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) зарекомендовала себя как эффективный метод лечения, а применение модифицированных режимов фракционирования открывает новые перспективы для оптимизации распределения дозы. Они способствуют усилению воздействия излучения на опухолевые клетки и одновременно способствуют сохранению целостности нормальных тканей. Следовательно, применение модифицированных режимов фракционирования представляет собой актуальное направление в лучевой терапии рака предстательной железы, позволяющее добиваться высоких терапевтических результатов при минимизации побочных эффектов.

Ионизирующее излучение является ключевым механизмом, используемым в лучевой терапии, благодаря своей способности вызывать двойные разрывы ДНК и инициировать клеточные механизмы апоптоза. При этом опухолевые клетки зачастую характеризуются сниженной эффективностью регенерационных процессов по сравнению со здоровыми клетками, что становится основой для создания оптимальных схем облучения. Принцип фракционирования, заключающийся в разделении общей терапевтической дозы на несколько меньших фракций, дает возможность нормальным клеткам активировать механизмы репарации между сеансами, в то время как опухолевый процесс претерпевает накопительное повреждение. Модифицированные режимы, в рамках которых наблюдаются изменения как по величине дозы за один сеанс, так и по интервалу между ними, позволяют добиться более высокого отношения летального воздействия на опухолевые клетки к восстановительным возможностям нормальной ткани [16].

Развитие современной лучевой терапии и технологий планирования лечения позволяет сегодня значительно варьировать параметры облучения. Традиционные схемы фракционирования постепенно уступают место более гибким режимам, таким как гипофракционирование и гиперфракционирование. Гипофракционирование предполагает увеличение дозы за один сеанс с одновременным сокращением общего числа сеансов, что позволяет снизить взаимное влияние репарационных процессов в опухолевой массе и в окружающих тканях. При этом клинические исследования указывают на то, что раковые клетки предстательной железы обладают достаточно низким  $\alpha/\beta$ -отношением, что благоприятно для применения подобных схем [4], [8].



Основой для разработки оптимальных режимов облучения являются радиобиологические модели, такие как модель линейно-квадратичного повреждения ДНК (ЛК-модель). Данные модели позволяют оценить чувствительность как опухолевых, так и нормальных тканей к облучению, а также спрогнозировать вероятность возникновения побочных эффектов.

Анализ современных клинических исследований демонстрирует, что модификация режимов фракционирования способствует достижению более высокой локальной регрессии опухоли и улучшению прогноза у пациентов с раком предстательной железы [1].

Цель дипломной работы: Освоить планирование и исследовать режим фракционирования, применяемый в клинической практике для пациентов по поводу РПЖ и предложить новый режим фракционирования, позволяющий сократить длительность курса ЛТ.

Для достижения поставленной цели требуется решить следующие задачи:

1. Изучить существующие клинически значимые радиобиологические модели (LQ-модель);
2. Освоить систему трехмерного планирования лучевой терапии Monaco v5.11 и систему управления медицинскими изображениями и информацией MIM v7.1.2;
3. Предложить альтернативный режим фракционирования;
4. Сравнить предложенный режим фракционирования с режимом, применяемым в клинической практике;

## ГЛАВА 1

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ИХ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

### 1.1 Воздействие ионизирующего излучения на клетки

#### *Природа воздействия ИИ на клетки*

Ионизирующее излучение (ИИ) оказывает сильное воздействие на клетки на молекулярном уровне, что становится основой его биологических эффектов. Это воздействие реализуется через два ключевых механизма: прямое повреждение молекул и косвенное влияние, связанное с образованием свободных радикалов. Прямое повреждение происходит в результате ионизации молекул ДНК, что приводит к разрывам цепей, повреждению азотистых оснований и образованию сшивок ДНК-белок, нарушающих структуру и функции молекулы. Эти повреждения могут стать причиной мутаций, ошибок в репликации и, как следствие, гибели клетки.

Косвенное воздействие связано с радиоллизом воды, который сопровождается образованием свободных радикалов, таких как гидроксильные радикалы ( $\text{OH}\cdot$ ) и атомарный водород ( $\text{H}\cdot$ ). Эти частицы повреждают молекулы ДНК, белков и липидов, вызывая изменения их структуры и функций. Например, свободные радикалы могут окислять липиды клеточных мембран, нарушая их целостность и способность защищать клетку. Эти процессы усугубляют вред, наносимый ионизирующим излучением, и приводят к цепной реакции повреждений в клетке.

ДНК в клетках подвержена различным видам повреждений. Одноцепочечные разрывы возникают, когда повреждается одна из нитей ДНК, что может нарушить стабильность молекулы. Однако такие повреждения достаточно эффективно восстанавливаются клеточными механизмами репарации, такими как система восстановления оснований. Двухцепочечные разрывы, напротив, являются значительно более опасными, так как разрушаются обе нити ДНК в одной области. Это грозит геномной нестабильностью, серьезными мутациями и даже гибелью клетки.

Помимо этого, ИИ вызывает и биофизические изменения в клетках. Процесс ионизации приводит к удалению электрона из атомов и молекул, что создает положительно заряженные ионы и нарушает химические связи.

Возбуждение молекул под воздействием излучения повышает их энергетический уровень, в результате чего они изменяют свою реакционную способность и могут распадаться на более простые вещества или вступать в новые химические реакции. Ионизация и возбуждение вызывают цепь реакций, включая образование свободных радикалов и повреждение структурных молекул, таких как ДНК и белки [16].

Совокупность описанных процессов приводит к глубоким изменениям в клетке, которые зависят от дозы и интенсивности воздействия излучения. Клетки активно борются с последствиями этого воздействия, используя сложные системы репарации и регенерации, однако при сильном повреждении эти механизмы могут быть недостаточны для восстановления нормального функционирования.

#### *Типы клеток и их радиочувствительность*

Радиочувствительность и радиорезистентность являются основными понятиями радиобиологии, определяющими реакцию клеток на воздействие ионизирующего излучения. Эти характеристики зависят от различных факторов, включая биологические особенности клеток, скорость их деления, активность метаболизма и условия внешнего воздействия. Радиочувствительность отражает степень восприимчивости клеток к повреждениям, вызванным излучением. Клетки с высокой радиочувствительностью особенно уязвимы даже к небольшим дозам радиации. Это характерно для активно делящихся клеток, находящихся в фазе митоза или G2 клеточного цикла, когда ДНК активно удваивается и распределяется. Высокая метаболическая активность этих клеток и недостаток времени для репарации до деления делают их особенно чувствительными. К числу таких клеток относятся гемопоэтические стволовые клетки костного мозга, клетки эпителия кишечника и лимфоциты.

Радиорезистентность, напротив, характеризует способность клеток выдерживать значительные дозы облучения без серьезных повреждений. Радиорезистентные клетки имеют замедленный метаболизм, эффективные механизмы репарации ДНК или находятся в стадиях клеточного цикла, менее подверженных радиационному воздействию (например, G1 или S-фазы). Примером радиорезистентных клеток являются нейроны, фибробласты и клетки соединительных тканей. Их способность к сопротивлению облучению позволяет избегать критических повреждений при условиях, которые могли бы уничтожить более чувствительные клетки [1], [10].

На радиочувствительность и радиорезистентность влияют также внешние факторы, такие как доза и скорость облучения, содержание кислорода в тканях и общее состояние организма. Хорошая оксигенация тканей усиливает радиационное воздействие за счет ускоренного образования свободных

радикалов, которые вызывают цепные повреждения молекул. В условиях гипоксии, напротив, радиочувствительность клеток снижается, что объясняет высокую радиорезистентность некоторых опухолевых клеток, испытывающих недостаток кислорода. Эти механизмы усложняют лечение онкологических заболеваний, так как требуют адаптации лечебных подходов для повышения эффективности радиотерапии.

Определённые ткани отличаются своей степенью чувствительности к радиации в зависимости от их функциональных характеристик. Высокую радиочувствительность демонстрируют ткани, где клетки интенсивно делятся и быстро обновляются, такие как костный мозг, эпителий кишечника и волосяные фолликулы. Гемопозитические клетки костного мозга, ответственные за образование элементов крови, крайне уязвимы к радиации, и их повреждение может привести к иммунодефициту, анемии и другим системным нарушениям. Эпителий кишечника регулярно обновляет слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, и его клетки обладают высокой митотической активностью, что делает их чувствительными к облучению. Клетки волосяных фолликулов, активно участвующие в росте волос, также подвержены радиационным повреждениям, что объясняет потерю волос при больших дозах радиации, например, в ходе радиотерапии. Радиочувствительными являются и клетки репродуктивных органов, такие как сперматогонии и овогонии, что может влиять на репродуктивную функцию организма.

С другой стороны, ткани с низкой клеточной активностью, например, мышечная и нервная, демонстрируют высокую радиорезистентность. Нейроны редко делятся, что защищает их от повреждений, характерных для активно делящихся клеток. Однако при высоких дозах радиации даже эти ткани могут подвергаться повреждениям, в частности из-за накопления дефектов в поддерживающих клетках и структурах.

Дополнительным фактором, определяющим реакцию ткани на ионизирующее излучение, является уровень кислорода. Хорошо оксигенированные ткани более чувствительны, так как образование свободных радикалов, вызванное радиацией, становится интенсивнее. В то же время гипоксические ткани, такие как некоторые виды опухолей, демонстрируют повышенную радиорезистентность, что создает сложности при их лечении с использованием радиотерапии.

Таким образом, реакция клеток и тканей на ионизирующее излучение определяется сочетанием их внутренних характеристик и внешних условий. Эти аспекты играют важную роль как в научных исследованиях, так и в практической медицине, особенно в области онкологии, где знание радиочувствительности и радиорезистентности помогает разрабатывать оптимальные терапевтические

стратегии. Баланс между уничтожением опухолевых клеток и минимизацией вреда для здоровых тканей является ключевым фактором успешного лечения [11].

### *Репарационные механизмы клеток*

Репарационные механизмы клетки представляют собой сложную систему восстановления повреждений ДНК, которая служит основой для сохранения генетической информации и обеспечения жизнеспособности клетки. Эти механизмы нацелены на устранение повреждений, вызванных воздействием ионизирующего излучения, свободных радикалов, химических веществ и ошибок, возникающих в процессе репликации ДНК. Восстановление повреждений осуществляется через различные процессы, каждый из которых имеет свои уникальные особенности.

Одним из ключевых механизмов является эксцизионная репарация нуклеотидов (Nucleotide Excision Repair, NER), которая отвечает за устранение повреждений отдельных оснований ДНК, вызванных, например, окислением или алкилированием. В рамках этого процесса поврежденное основание вырезается из молекулы, после чего структура ДНК восстанавливается путем вставки правильного нуклеотида. Этот метод позволяет клетке эффективно справляться с относительно малыми повреждениями.

Другим важным процессом является нехомологичное соединение концов (NHEJ), которое активно используется для устранения двуцепочечных разрывов ДНК. Этот механизм позволяет быстро соединить разорванные концы молекулы, однако он не всегда гарантирует полное восстановление последовательности нуклеотидов. Иногда могут возникать перестановки или утраты небольших участков ДНК, что делает этот процесс более рискованным с точки зрения возникновения мутаций [5].

Для более точного восстановления двуцепочечных разрывов применяется гомологичная рекомбинация (HR). В ее основе лежит использование идентичной или близкой последовательности ДНК, которая служит матрицей для восстановления утраченного участка. Этот механизм обеспечивает максимальную точность, сводя к минимуму вероятность ошибок и мутаций.

Способность клетки к восстановлению зависит не только от эффективности репарационных механизмов, но и от факторов внешнего воздействия, таких как доза и скорость облучения. Небольшие дозы или их медленное накопление позволяют клетке задействовать свои системы репарации, устраняя повреждения с высокой эффективностью. Однако большие дозы или интенсивное облучение за короткий промежуток времени могут перегрузить репарационные механизмы, что приводит к накоплению ошибок. Например, двуцепочечные разрывы ДНК и избыток свободных радикалов в

таких условиях могут значительно превышать возможности клетки по восстановлению, что повышает риск геномной нестабильности, мутаций и даже гибели клеток.

Ошибки репарации становятся особенно опасными, когда системы восстановления работают неэффективно или допускают неточности. Это может привести к образованию мутаций, которые нарушают нормальное функционирование клетки. Например, мутации в онкогенах или генах-супрессорах опухолей значительно увеличивают риск развития злокачественных новообразований. Неправильная репарация также может стать причиной хромосомных перестроек или потери генетической информации.

Если накопленные повреждения становятся критичными, клетка запускает механизм апоптоза — запрограммированной клеточной гибели. Этот процесс служит защитным механизмом, позволяя организму избавиться от клеток с опасными мутациями. В апоптозе участвуют белки, такие как p53, которые регулируют выполнение этой программы. В случае сбоя апоптоза или при невозможности его запуска клетка может подвергнуться некрозу — неконтролируемой форме гибели, которая сопровождается выбросом клеточного содержимого и воспалительной реакцией окружающих тканей.

Таким образом, эффективная работа репарационных механизмов является ключом к поддержанию целостности генома и жизнеспособности клеток. Однако при сбоях или перегрузке этих систем из-за высоких доз облучения или других экстремальных факторов возрастает вероятность таких последствий, как рак, дегенеративные изменения и потеря функциональности тканей. Репарационные механизмы обеспечивают баланс между повреждением и восстановлением, а их нарушение может значительно повлиять на здоровье организма.

#### *Клеточные эффекты в зависимости от дозы*

Клеточные эффекты ионизирующего излучения тесно зависят от полученной дозы, которая определяет степень повреждений и биологические последствия. При низких дозах воздействие вызывает стохастические эффекты, характеризующиеся вероятностным возникновением повреждений. Такие дозы не обязательно приводят к немедленным изменениям, но могут вызвать точечные мутации ДНК, проявляющиеся в долгосрочной перспективе, например в виде канцерогенеза. Благодаря активации репарационных механизмов, клетки обычно успевают восстановить повреждения, минимизируя негативные последствия.

Средние дозы облучения уже способны вызвать детерминированные эффекты, такие как клеточный стресс, апоптоз или функциональные изменения. В этом случае повреждения ДНК становятся значительно более выраженными, что делает их полное восстановление затруднительным. Клетка может перейти в

режим запрограммированной гибели (апоптоз), предотвращая дальнейшее распространение дефектного генетического материала.

Высокие дозы облучения приводят к серьёзным детерминированным эффектам, включая обширные и необратимые повреждения. В частности, возникают множественные двуцепочечные разрывы ДНК, разрушаются белки и мембранные структуры. Такие дозы могут вызывать некроз клеток, что сопровождается воспалительными реакциями в окружающих тканях. Подобные эффекты характерны для острых радиационных повреждений, как в случае радиационных аварий или терапевтического облучения.

Сверхвысокие дозы провоцируют быструю гибель клеток, так как возможности защитных и восстановительных механизмов оказываются полностью исчерпанными. Это может привести к серьёзным нарушениям функций органов и систем, что создаёт угрозу жизни. Даже радиорезистентные клетки, такие как нейроны или соединительная ткань, при этих дозах могут подвергаться разрушению [1], [4].

Помимо дозы, радиочувствительность клеток также зависит от таких факторов, как скорость облучения, уровень кислорода в тканях и функциональная активность. Медленное накопление дозы даёт клеткам больше времени для восстановления, тогда как быстрое облучение вызывает лавинообразное накопление повреждений, с которыми клетки не справляются. Высокий уровень кислорода усиливает образование свободных радикалов, что увеличивает степень повреждений, тогда как гипоксия, напротив, уменьшает радиочувствительность.

Эти повреждения, вызванные излучением, классифицируют как летальные, сублетальные и потенциально летальные эффекты. Летальные эффекты представляют собой повреждения, которые клетка не может исправить, что приводит к её гибели. Такие повреждения включают обширные разрывы ДНК, утрату генетической информации и разрушение мембран. Они характерны для высоких доз облучения, где структура клетки разрушается полностью. Летальные повреждения зачастую ведут к апоптозу или некрозу.

Сублетальные эффекты — это повреждения, которые клетка способна исправить через свои репарационные механизмы. Например, одноцепочечные разрывы ДНК или окисление молекул можно устранить, если клетке предоставляется достаточно времени на восстановление. Однако при накоплении таких повреждений клеточная функциональность может снижаться, что ведёт к долгосрочным последствиям, таким как мутации и геномная нестабильность.

Потенциально летальные эффекты занимают промежуточное положение. Эти повреждения могут быть исправлены при благоприятных условиях,

например при отсутствии дополнительных стресс-факторов. Однако в неблагоприятных условиях, таких как дефицит ресурсов или повторное облучение, потенциально летальные повреждения могут стать летальными. Они часто связаны со сложными разрывами ДНК или повреждением органелл клетки.

Различие между низкими и высокими дозами облучения заключается в характере повреждений, их биологических последствиях и способности клеток к восстановлению. Низкие дозы вызывают стохастические эффекты, такие как точечные мутации, которые чаще всего устраняются клеточными механизмами репарации. Организм при этом сохраняет свои функции, хотя долгосрочные риски, такие как рак, могут возрасти. Высокие дозы, напротив, неизбежно вызывают детерминированные эффекты, включая массивные разрывы ДНК, гибель клеток, воспалительные реакции и утрату функциональности тканей. Быстрая доставка высоких доз особенно опасна, так как организм не успевает активировать репарационные механизмы, что приводит к лавинообразному накоплению повреждений.

#### *Клинические последствия воздействия*

Под воздействием ионизирующего излучения (ИИ) опухолевые клетки демонстрируют сложное поведение, которое зависит от дозы, скорости облучения и микросреды опухоли. При низкой мощности дозы (low dose rate, LDR) повреждения ДНК возникают постепенно и медленно восстанавливаются. В таких условиях клетки могут стареть, но не умирать, что иногда приводит к активации соседних опухолевых клеток, делая их более агрессивными. Это явление связано с межклеточным взаимодействием и изменением микросреды опухоли, что осложняет лечение.

При высокой мощности дозы (high dose rate, HDR) повреждения ДНК становятся значительно серьезнее, что приводит к нарушению деления клеток и их гибели. Однако в некоторых случаях такие воздействия могут вызывать образование гигантских опухолевых клеток, которые, несмотря на невозможность деления, продолжают накапливать генетический материал. Эти клетки способны отделяться от основной опухоли, проникать в кровоток и становиться источником метастазов. Такое поведение опухолевых клеток подчеркивает необходимость точного выбора дозы и параметров облучения [2],[14].

*Побочные эффекты для здоровых тканей* зависят от дозы, длительности, области облучения и индивидуальных особенностей пациента. Они подразделяются на острые и хронические, а также на локальные и системные.

Острые побочные эффекты развиваются в течение первых недель после облучения. В зоне воздействия может появляться покраснение кожи (эритема), сухость, шелушение и даже язвы. Повреждение слизистых оболочек приводит к



воспалению (мукозиту), которое вызывает болезненность, нарушение питания и повышает риск инфекции. Выпадение волос, усталость и анемия, связанные с поражением костного мозга, также входят в список острых эффектов.

Хронические побочные эффекты проявляются через месяцы или годы после облучения и включают фиброз тканей, потерю эластичности сосудов и снижение функций повреждённых органов. Например, облучение лёгких может вызывать радиационный фиброз, затрудняя дыхание, а в сердечной ткани может развиваться кардиомиопатия. Хронические эффекты часто включают когнитивные нарушения, такие как снижение памяти и внимания после облучения головного мозга, и повышенный риск вторичных опухолей, вызванных накоплением мутаций в ДНК.

Локальные эффекты связаны с конкретными зонами облучения. Например, облучение шеи может негативно повлиять на функцию щитовидной железы, а воздействие на область таза может повлиять на мочевой пузырь или репродуктивные органы, вызывая бесплодие или их дисфункцию. Системные эффекты проявляются при облучении больших объёмов тела или высоких дозах радиации. К ним относятся подавление кроветворения в костном мозге, снижение уровня лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, что приводит к анемии, повышенной уязвимости к инфекциям и кровотечениям. Воспалительные процессы также способствуют хронической усталости и снижению работоспособности.

Для минимизации таких побочных эффектов активно применяются современные технологии, такие как модулированная лучевая терапия (IMRT), позволяющая точно воздействовать на опухоль с минимальным влиянием на окружающие ткани. Методы фракционирования доз также помогают нормальным клеткам получить время на восстановление.

Фракционирование при проведении лучевой терапии играет ключевую роль в защите здоровых тканей от повреждений. Этот подход подразумевает разделение общей дозы облучения на множество небольших фракций, доставляемых в течение нескольких недель. Такой метод основан на биологических различиях между нормальными и опухолевыми клетками. Здоровые клетки обладают высокой репарационной способностью, что позволяет им восстанавливаться между сеансами, тогда как опухолевые клетки менее эффективны в устранении повреждений [14], [16].

#### *Взаимодействие излучения с раковыми и здоровыми клетками*

Взаимодействие ионизирующего излучения с раковыми и здоровыми клетками играет ключевую роль в радиотерапии и базируется на его способности повреждать ДНК. Такое повреждение может происходить напрямую, когда радиация разрушает структуру молекул, или косвенно, когда образуются

свободные радикалы из молекул воды, атакующие ДНК. ДНК является основной мишенью радиации, и её повреждение приводит к гибели клеток, метаболическим сбоям и утрате способности к делению.

Опухоль представляет собой сложную систему, включающую различные типы клеток, которые можно разделить на две основные категории: опухолевые клетки и клетки микроокружения. Среди опухолевых клеток особую роль играют клонообразующие клетки, или раковые стволовые клетки. Эта небольшая, но крайне важная популяция обладает способностью к самовоспроизведению и инициации новых опухолевых клеток. Клонообразующие клетки отвечают за рост опухоли, рецидивы, метастазирование и устойчивость к лечению. Их уничтожение является одним из ключевых факторов успешного контроля над опухолью, так как они остаются источником метастазов и возобновления роста после проведения лучевой терапии.

Помимо клонообразующих клеток, опухоль состоит из дифференцированных клеток, которые составляют основную массу опухоли, а также гипоксических клеток, находящихся в условиях недостаточного кислорода. Гипоксические клетки демонстрируют высокую устойчивость к радиации и химиотерапии, способствуя агрессивности опухоли.

Клетки микроокружения, такие как фибробласты, ассоциированные с опухолью (CAF), эндотелиальные клетки, иммунные клетки и перициты, создают поддержку раковым клеткам. Фибробласты стимулируют рост опухоли и метастазы, выделяя факторы роста и создавая благоприятную среду. Эндотелиальные клетки обеспечивают ангиогенез — образование новых кровеносных сосудов, которые питают опухоль. Иммунные клетки, такие как макрофаги, могут быть перепрограммированы опухолью, чтобы подавлять противоопухолевый иммунный ответ, а перициты участвуют в поддержании сосудистой системы опухоли.

Уничтожение клонообразующих клеток особенно важно, так как их устойчивость к традиционным методам лечения, включая радиацию и химиотерапию, делает их основным источником рецидивов и метастазов. Эти клетки обладают уникальными механизмами защиты, такими как усиленная репарация повреждений ДНК и активация защитных сигнальных путей. Устранение этих клеток не только предотвращает рост и распространение опухоли, но и повышает долгосрочную эффективность лечения.

Важным аспектом является радиочувствительность клеток, которая варьируется в зависимости от их типа и стадии клеточного цикла. Клетки наиболее уязвимы к радиации в фазах митоза и G2, когда их защитные механизмы ослаблены. Напротив, в фазах G1 и S нормальные клетки более устойчивы и способны к репарации, что снижает их уязвимость при лечении.

Гипоксия, или недостаток кислорода, представляет дополнительный вызов в радиотерапии, так как гипоксические клетки опухоли более устойчивы к радиации из-за низкой активности свободных радикалов, необходимых для повреждения ДНК. Для борьбы с этим применяются такие стратегии, как использование гипербарической оксигенации, кислородных сенсibilizаторов или специальных режимов лечения, адаптированных к условиям гипоксии [2], [4], [5].

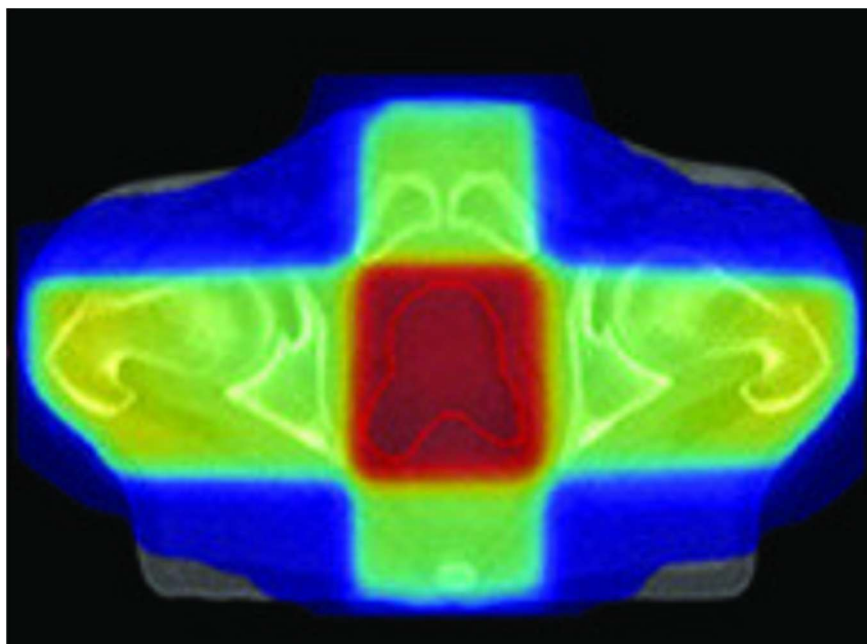
## **1.2 Современные методы дистанционной лучевой терапии**

*3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT)* представляет собой современный метод дистанционной лучевой терапии, основанный на 3D-планировании с использованием данных компьютерной томографии (КТ). Такая методика позволяет не только точно определить объём патологического образования, но и провести детальное моделирование расположения окружающих жизненно важных органов. Благодаря этому осуществляется возможность формирования оптимальной конфигурации пучков облучения, что повышает эффективность лечения и снижает риск повреждения нормальных тканей.

Современные программные средства планирования облучения играют ключевую роль в реализации методики 3D-CRT. Они обеспечивают возможность моделирования сложных конфигураций лучевых полей, рассчитывая распределение дозы с помощью анализа гистограмм доза-объём (DVH). Такой подход позволяет вносить коррективы в план лечения на каждом его этапе, что обеспечивает высокую точность доставки дозы в очаг заболевания при минимизации облучения окружающих структур.

Особое значение при проведении 3D-конформной терапии имеет применение многолистового коллиматора (MLC). Типичный MLC состоит из 40–80 листов из вольфрама, которые могут перемещаться независимо, формируя практически неограниченное количество вариантов конфигурации пучка. Применение данной технологии позволяет адаптировать форму лучевого пучка под контур опухоли, что является важным фактором для обеспечения локального контроля заболевания и минимизации побочных эффектов.

Ключевой особенностью методики является техника «Step-and-Shoot», при которой облучение производится порционно: происходит фиксация пучка, его коррекция с использованием MLC и последующая подача дозы. Такая схема позволяет обеспечить высокую степень конформности получаемого дозового распределения, способствуя сохранению функциональной активности здоровых тканей при эффективном воздействии на патологическое образование [2], [10].



**Рисунок 1.1 – Дозовое распределение при применении методики 3D-CRT**

Интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT) представляет собой прогрессивную форму конформной лучевой терапии, в которой осуществляется не только пространственное совпадение полей облучения с объемом опухоли, но и детальная модуляция профиля интенсивности (флюенса) каждого луча. Такой подход обеспечивает оптимальное распределение терапевтической дозы и позволяет значительно ограничить воздействие на критические органы.

В сравнении с традиционными методиками, такими как трёхмерная конформная лучевая терапия (3D-CRT), IMRT демонстрирует улучшенную способность к формированию изодозных кривых. Гибкая настройка интенсивности пучков позволяет достичь более высокой точности в дозиметрии, что особенно актуально для сложных анатомических областей, где особенно важна защита нормальных структур.

Исторически развитие IMRT началось с применения сегментного метода, при котором профиль флюенса создавался посредством суммирования ряда меньших лучевых сегментов. При этом пучок луча временно отключался во время перемещения лепестков многолепесткового коллиматора (MLC), а включался только для доставки заданной дозы каждого отдельного сегмента. Этот поэтапный подход позволял постепенно нарастить желаемый профиль распределения дозы.

Современные технологии IMRT используют так называемый метод «скользящего окна» («Sliding window»). В данной методике лепестки MLC перемещаются с тщательно откалиброванной скоростью по пути пучка, при этом сам луч остаётся включённым на протяжении всего процесса. Такой динамичный режим позволяет формировать участки с повышенной (hot spots) и пониженной

(cold spots) дозой, обеспечивая таким образом более точное и равномерное распределение дозы в объеме обработки [11].

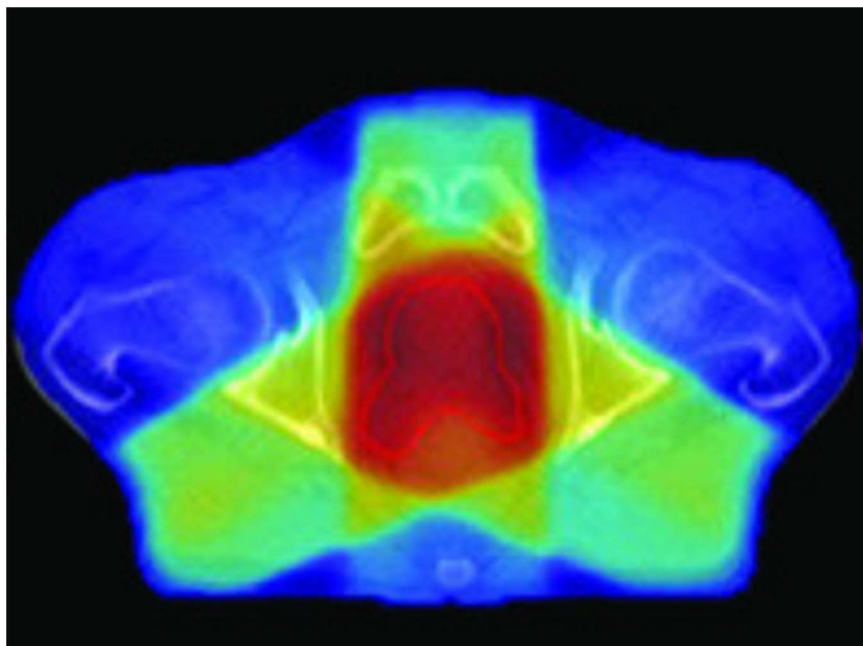


Рисунок 1.2 – Дозовое распределение при применении методики IMRT

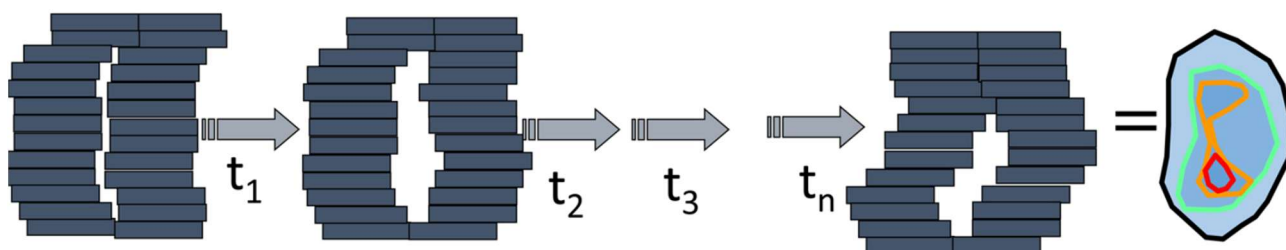


Рисунок 1.3 – Метод «Скользящего окна» («Sliding window»)

Объемно-модулированная лучевая терапия (*Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT*) – это современная технология лучевой терапии, активно применяемая для лечения злокачественных новообразований. Является усовершенствованной формой интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT). VMAT позволяет точно доставлять заданную дозу радиации, идеально соответствующую трёхмерной конфигурации опухоли.

Методика базируется на использовании линейного ускорителя, который непрерывно вращается вокруг пациента, создавая одну или несколько дуговых траекторий в ходе сеанса лечения. Такой динамический режим работы аппарата позволяет одновременно изменять параметры пучка радиации: его интенсивность, форму (с использованием многолепесткового коллиматора), и скорость вращения гентри. Эта технологическая возможность обеспечивает

высокую точность дозового распределения и делает метод особенно эффективным при лечении опухолей сложной формы или расположенных в непосредственной близости от жизненно важных органов.

Одним из ключевых преимуществ VMAT является значительное сокращение продолжительности лечебного сеанса по сравнению с традиционными методами, такими как статический IMRT. Благодаря тому, что облучение осуществляется за одно или два качания гентри, процесс терапии обычно занимает небольшой промежуток времени. Это способствует повышению комфорта пациентов и снижает вероятность смещения опухолевой мишени вследствие произвольных движений пациента во время процедуры.

Клиническое применение VMAT охватывает лечение широкого спектра опухолевых заболеваний, включая поражения органов головы и шеи, простаты, лёгких, молочной железы и других областей. Планирование терапии с использованием данной методики требует интеграции современных систем визуализации, таких как компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ). Эти технологии позволяют с высокой точностью очертить размеры, контуры и локализацию опухоли относительно окружающих здоровых тканей, что является основой для создания детального трёхмерного плана лечения, адаптированного к индивидуальным анатомическим особенностям каждого пациента.

Таким образом, Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) занимает лидирующее место среди современных методов дистанционной лучевой терапии благодаря своей высокой точности, сокращенной продолжительности сеанса и адаптивности к сложной анатомии пациента [11].

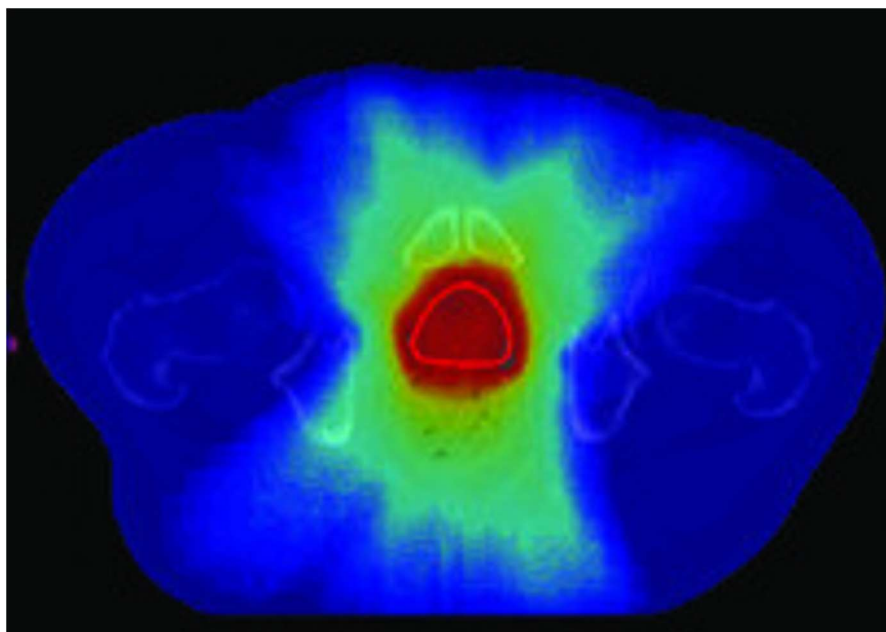


Рисунок 1.4 - Дозовое распределение при применении методики VMAT

### *Определение гистограммы доза-объем*

Гистограмма доза-объем (DVH) — это графический инструмент, широко применяемый в планировании лучевой терапии для оценки распределения дозы облучения внутри трехмерной анатомической модели пациента. На этом графике по горизонтальной оси откладываются уровни дозы, а по вертикальной — объем или процент объема ткани (как опухоли, так и окружающих органов), получающий не менее этой дозы. Это позволяет визуально понять, какая часть органа или опухоли подвергается лечению, и оценить, насколько равномерно распределяется доза в заданном объеме.

Существует два основных типа DVH:

- **Кумулятивная DVH** — отображает объем (или процент от общего объема), который получает дозу не ниже определенного значения. Таким образом, кривая начинается с максимальной дозы и монотонно снижается к минимальной.
- **Дифференциальная DVH** — показывает, какой объем ткани получает дозу в пределах узкого интервала (например, от  $D$  до  $D + \Delta D$ ). Этот тип схемы особенно полезен для детального анализа распределения дозы в конкретных диапазонах

DVH строится на основе данных из плановых расчётов, полученных с применением современных программных средств и томографических изображений (КТ или МРТ). При помощи DVH можно оценить ключевые параметры лечения, такие как  $D_{95}$  (доза, покрывающая 95% объема планируемой цели),  $D_{max}$ ,  $D_{mean}$  и другие, что позволяет точно определить, обеспечен ли достаточный терапевтический эффект для опухоли и одновременно соблюдены ли ограничения для критически важных структур, находящихся в зоне облучения.

### **1.3 Принципы фракционирования дозы в дистанционной лучевой терапии и особенности режимов гипо- и гиперфракционирования**

На ранних этапах развития лучевой терапии злокачественных новообразований применялось однократное облучение. Однако последующие экспериментальные исследования продемонстрировали, что распределение полной дозы облучения на протяжении нескольких недель позволяет достичь эффективного контроля над опухолевым процессом при существенно меньшем числе побочных эффектов. За прошедшие десятилетия проводились обширные лабораторные и клинические исследования, направленные на научное обоснование принципов фракционирования облучения в лучевой терапии.

Наиболее значимые успехи в теоретическом обосновании принципов фракционирования дозы были достигнуты в последние двадцать лет благодаря

разработке и применению линейно-квадратичной модели (LQ-модель) для анализа выживаемости клеток [7].

*Стандартное фракционирование* предполагает деление полной дозы на равные части по 1,8–2 Гр, при этом сеансы проводятся пять раз в неделю на протяжении 5–7 недель. Такая схема позволяет обеспечить достаточное время для репарации и репопуляции нормальных клеток, одновременно способствуя эффективному уничтожению опухолевых клеток. При выборе режима лечения учитывается корректировка величины разовой дозы и количества сеансов, что приводит к выделению двух основных альтернативных подходов: гипофракционирования и гиперфракционирования.

*Гипофракционирование* характеризуется использованием повышенных разовых доз свыше 2 Гр при сокращении общего числа сеансов лечения. Такой режим способствует значительному ускорению терапевтического курса, иногда сокращая его длительность до 1–3 недель. Особенно актуально применение данного подхода при опухолях с высоким значением отношения  $\alpha/\beta$ , поскольку увеличение разовой дозы приводит к усиленному уничтожению опухолевых клеток. Однако данный режим требует крайне точного планирования, поскольку возрастание дозы за сеанс повышает риск развития как острых, так и поздних лучевых эффектов в нормальных тканях.

*Гиперфракционирование* подразумевает снижение разовой дозы ниже 2 Гр с одновременным увеличением количества сеансов, что обычно приводит к удлинению общего времени терапии. Этот подход позволяет равномерно распределить дозовое воздействие, улучшая возможности репарации повреждённых клеток в межсессионный период и минимизируя риск возникновения как ранних, так и поздних осложнений. Преимущественное его применение наблюдается при лечении быстрорастущих опухолей, например, опухолей головы и шеи, где сохранение функциональности нормальных тканей имеет первостепенное значение.

Выбор между стандартным режимом фракционирования, гипофракционированием и гиперфракционированием определяется комплексом клинических и биологических факторов, таких как тип и локализация опухоли, особенности её роста, а также индивидуальная реакция тканей пациента на облучение [2], [5].

Перед переходом к выбору оптимальной схемы фракционирования крайне важно выделить основные биологические факторы, влияющие на ответ нормальных тканей и злокачественных опухолей на облучение. В англоязычной учебно-научной литературе эти факторы часто именуется «5 Rs» радиотерапии:

- Радиочувствительность (англ. radiosensitivity): Различные органы и системы, например, кроветворная система и почки, демонстрируют более



выраженную реакцию на даже одиночное облучение, что характерно и для ряда опухолей.

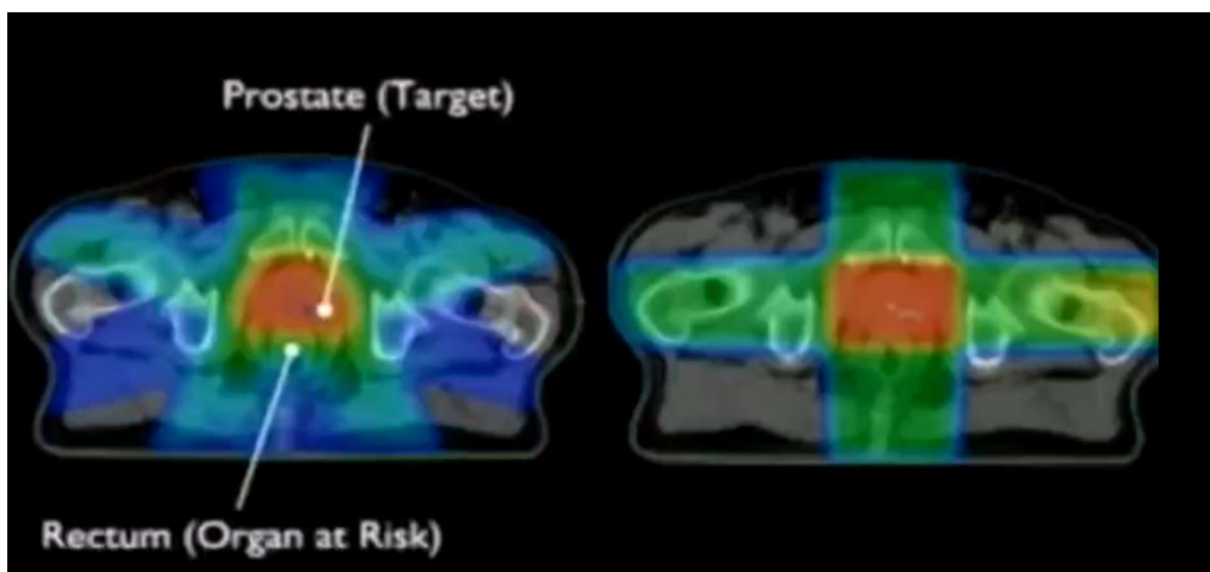
- Репарация (англ. repair): Процесс восстановления клеточной ДНК и структурных повреждений в течение нескольких часов после облучения позволяет нормальным тканям успевать исправлять полученные повреждения.
- Пересортировка (англ. reassortment): Феномен, связанный с клеточным циклом, при котором после первой дозы облучения выживают преимущественно клетки, находящиеся в радиорезистентных фазах, а затем могут переходить в более чувствительные к излучению стадии.
- Репопуляция (англ. repopulation): На протяжении курса лучевой терапии (обычно 4–6 недель) выжившие опухолевые клетки могут активно пролиферировать, что требует уничтожения возобновившегося клеточного населения.
- Реоксигенация (англ. reoxygenation): Гипоксические клетки опухоли, наиболее устойчивые к облучению, после начальных фракций часто получают улучшенное кислородное снабжение, что повышает их радиочувствительность [4].

#### **1.4 Преимущества и недостатки конвенциональной лучевой терапии**

3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT) представляет собой метод дистанционной лучевой терапии, основанный на использовании трёхмерного планирования с применением данных компьютерной томографии (КТ). Эта методика позволяет с высокой точностью определять объём патологического образования, сопоставляя его с контурными изображениями жизни жизненно важных органов. Благодаря использованию современных программных средств планирования и гистограмм доза-объём (DVH) возможно моделирование конфигураций лучевых полей и корректировка плана лечения на каждом его этапе. Несмотря на ряд преимуществ в повышении конформности дозового распределения, применение 3D-CRT имеет ряд существенных недостатков, определяющих ограничения её эффективности в ряде клинических случаев.

Одним из основных ограничений 3D-CRT является технология формирования пучка методом «Step-and-Shoot». При данном подходе облучение производится порционно: сначала фиксируется положение пучка, затем происходит коррекция его формы с использованием многолистового коллиматора (MLC), а после этого осуществляется подача заданной дозы. Такая схема приводит к дискретному характеру формирования пучка, что не позволяет динамически изменять интенсивность излучения в пределах одного лучевого поля. В результате, по сравнению с интенсивно-модулированной лучевой

терапией (IMRT) или объемно-модулированной лучевой терапией (VMAT), 3D-CRT демонстрирует меньшую степень модуляции дозы, что может приводить к наличию зон с локальным повышением или снижением дозы.



**Рисунок 1.5 – дозовое распределение при использовании IMRT (слева) и 3D-CRT (справа) при ДЛТ рака простаты**

Отсутствие возможности плавной адаптации профиля луча ограничивает потенциал оптимизации дозового распределения, особенно в случае сложной анатомической организации и близкого расположения критических структур.

Ещё одним существенным недостатком данной методики является зависимость точности доставки дозы от механической точности работы многолистового коллиматора. Хотя использование MLC позволяет адаптировать форму пучка под контур опухоли, метод «Step-and-Shoot» предполагает дискретное перемещение лепестков, при котором пучок облучения временно отключается для коррекции. Любые погрешности в позиционировании или синхронизации движения листов могут привести к неидеальному распределению дозы, что в свою очередь способно увеличить риск необоснованного облучения здоровых тканей. Такая технологическая особенность требует более тщательной проверки и коррекции плана лечения, увеличивая общий трудоемкий процесс планирования и контроля.

Традиционный подход 3D-CRT мало адаптивен к динамическим изменениям анатомического положения опухоли и окружающих органов. В течение курса терапии могут возникать смещения опухолевой мишени в связи с физиологическими процессами, такими как дыхание, перистальтика или деформация тканей. Фиксированная схема разбиения дозы на равномерные фракции не всегда способна учесть эти изменения в реальном времени, что особенно актуально при лечении областей с высокой подвижностью органов. В

таких случаях увеличение предусмотренных полей для компенсации неопределённости приводит к увеличению объёма нормальных тканей, получающих избыточную дозу, что повышает риск развития как ранних, так и поздних побочных эффектов.

Кроме того, использование анализа гистограмм доза-объем для корректировки плана лечения в рамках 3D-CRT имеет свои ограничения. В отличие от более современных методов, таких как IMRT или VMAT, которые позволяют проводить детальную динамическую модуляцию лучевой интенсивности, 3D-CRT оперирует относительно статичными параметрами дозиметрии. Это затрудняет достижение оптимального баланса между нужной терапевтической дозой в очаге заболевания и минимизацией облучения прилегающих здоровых тканей, особенно в случаях опухолей сложной формы или расположенных в непосредственной близости к жизненно важным структурам.

Необходимо также учитывать, что методика 3D-CRT требует значительных усилий в области планирования и контроля лечения. Зачастую построение оптимального плана облучения требует времени и высокой квалификации специалистов, что может приводить к увеличению подготовительного этапа терапии и повышению вероятности ошибок, связанных с человеческим фактором. При этом даже незначительные погрешности в определении контуров опухоли или оценке положения органов могут сказаться на эффективности терапии и привести к незапланированным осложнениям.

Стоит отметить, что данные технологические ограничения 3D-конформной терапии стали толчком к активному развитию альтернативных методов лечения, таких как интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT) и объемно-модулированная арочная терапия (VMAT). Эти методы позволяют осуществлять более тонкую настройку характеристик лучевого пучка, динамично изменяя его интенсивность и форму в процессе непрерывного облучения, что обеспечивает более высокую конформность и сокращение сеансов терапии. Таким образом, хотя 3D-CRT остаётся эффективной и надёжной методикой, её ограниченная адаптивность и зависимость от статичных параметров доставки дозы оказались существенными недостатками при сравнении с современными технологиями [14], [19].

## **1.5 Рак предстательной железы, способы его диагностики и классификация**

Рак предстательной железы является одним из наиболее изученных и часто выявляемых злокачественных новообразований у мужчин. Заболевание развивается из эпителиальных клеток предстательной железы, играющих

ключевую роль в функции репродуктивной системы. Клиническое проявление может существенно варьироваться – от медленно растущих опухолей, которые на протяжении многих лет могут не вызывать никаких симптомов, до высокоагрессивных форм, быстро распространяющихся по организму.

Патогенез данного рака обусловлен множеством биологических процессов. Генетические мутации, возникающие в клетках предстательной железы, приводят к неконтролируемому росту и делению клеток. Особое значение при этом имеет появление мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, ассоциированных не только с раком предстательной железы, но и с патологией молочной железы и яичников. Наряду с генетическими изменениями, эпигенетические процессы (например, модификации ДНК и нарушения в регуляции генов) играют важнейшую роль в иницировании онкогенеза. Гормональный фон также существенно влияет на развитие болезни: тестостерон и его активный метаболит дигидротестостерон (ДГТ) стимулируют пролиферацию клеток через связывание с андрогенными рецепторами предстательной железы.

Не менее важным фактором является микросреда опухоли. Взаимодействие раковых клеток с окружающими тканями, такими как сосудистая система, фибробласты и иммунные элементы, способствует дальнейшему прогрессированию заболевания и создаёт условия для метастазирования. Чаще всего метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах, костях (особенно в позвоночнике и тазе), лёгких и печени. При этом сложные изменения в сигнальных путях и межклеточные взаимодействия способствуют динамике этих процессов.

Современный подход к диагностике рака предстательной железы включает использование ряда высокотехнологичных методов, таких как анализ крови на простат-специфический антиген (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование, проведение биопсии и магнитно-резонансная томография (МРТ). Дополнительно, определённые биомаркеры – уровни специфических молекул в крови или моче – позволяют обнаружить заболевание на ранних стадиях и прогнозировать его дальнейшую динамику.

#### *Эпидемиология рака предстательной железы.*

Заболеваемость раком предстательной железы на глобальном уровне остаётся чрезвычайно высокой. Во многих странах эта патология занимает второе место по распространённости среди злокачественных новообразований у мужчин. Так, в Республике Беларусь, начиная с 2013 года, рак предстательной железы вышел в лидеры, а в 2018 году его доля составила 18,5 % от всех злокачественных опухолей, зарегистрированных у мужского населения. При этом уровень заболеваемости достигал 110,4 случая на 100 000 мужчин, а

смертность – 21,8 случаев на 100 000 мужчин, что отражает достаточно высокую интенсивность эпидемиологической ситуации. Например, в 2001 году число впервые выявленных пациентов составляло 1202, а к 2018 году оно возросло до 4877, при этом у 45 % больных диагноз ставился на стадиях III–IV.

*Этиология рака предстательной железы.*

Точные механизмы возникновения рака предстательной железы пока остаются до конца не выясненными, однако установлено влияние ряда детерминант. Эти факторы можно условно разделить на наследственные и приобретенные.

Таблица 1.1 – Наследственные факторы риска

<b>Фактор</b>	<b>Описание</b>	<b>Примеры/Характеристика</b>
Семейный анамнез	Наличие одного родственника первой линии с РПЖ увеличивает риск заболевания в 2–3 раза, а при обнаружении двух и более – риск возрастает в 5–11 раз.	Наличие заболевшего отца или брата с подтвержденным диагнозом.
Расовая принадлежность	Афроамериканцы характеризуются самым высоким риском данного рака, который примерно в три раза превышает показатель для белого населения; у азиатских иммигрантов риск ниже.	Высокая распространённость РПЖ у афроамериканцев по сравнению с европейским населением; низкая заболеваемость в Японии и Китае.

Таблица 1.2 – Приобретенные факторы риска

<b>Фактор</b>	<b>Описание</b>	<b>Примечания</b>
Возраст	Рак предстательной железы встречается крайне редко у мужчин моложе 40 лет; менее 15 % пациентов старше 65 лет с средним возрастом около 72 лет.	Микроскопические очаги опухолевого процесса обнаруживаются у 30 % мужчин в возрасте 50–60 лет, и у 70 % пациентов старше 80 лет.
Характер питания	Диета, бедная на лейкопины, антиоксиданты, фитоэстрогены, витамин Е и селен, повышает риск заболевания, в то время как употребление жирной и жареной пищи удваивает риск.	Животные жиры могут снижать всасывание витамина А и, как следствие, бета-каротина, играющего роль в защите клеток.
Воздействие канцерогенов	Работа в резиновой промышленности, контакт с кадмием, который также содержится в табачном дыме, аккумуляторах и сварочных материалах, способствуют возникновению злокачественных клеток.	Химические факторы могут оказывать дополнительное воздействие на инициацию опухолевого процесса.
Гормональный дисбаланс	Нарушение баланса между андрогенами и факторами роста, например, инсулиноподобного фактора роста-1, приводит к увеличению риска развития заболевания.	Терапевтическое применение эстрогенов, способных подавлять андрогенную активность, демонстрирует эффективность в предотвращении РПЖ.

#### *Категории людей и возрастная предрасположенность*

Риск развития рака предстательной железы значительно возрастает с возрастом. Мужчины старше 50 лет подвержены этому заболеванию, а пик заболеваемости приходится на возрастную группу от 65 до 75 лет. Это объясняется накоплением генетических мутаций и возрастными изменениями в организме, способствующими злокачественному превращению клеток.

Наряду с возрастным фактором, важную роль играет наследственность. Мужчины, у которых в семейном анамнезе имеются случаи рака предстательной железы (например, отец или брат, особенно при раннем возникновении заболевания), имеют существенно более высокий риск возникновения данного

онкологического процесса. Мутации в генах, таких как BRCA1 и BRCA2, дополнительно повышают вероятность развития рака простаты.

Этническая принадлежность также влияет на риск: мужчины африканского происхождения сталкиваются с более агрессивными формами заболевания, тогда как у азиатского населения общий риск существенно ниже. Это может быть связано как с генетическим строением, так и с особенностями диеты и культурных традиций. Нездоровый образ жизни, включающий рацион с высоким содержанием животных жиров, недостаточное потребление клетчатки и витаминов, ожирение, малоподвижность, а также курение и воздействие токсичных веществ (например, кадмия), дополнительно увеличивают риск. Таким образом, рак предстательной железы чаще развивается у мужчин пожилого возраста, особенно при наличии генетической предрасположенности или нездоровых образцов питания и образа жизни. Регулярное прохождение медицинских осмотров и проведение скрининговых тестов, таких как определение уровня ПСА, имеет решающее значение для ранней диагностики и успешного лечения [6].

#### *Классификация гистологических форм рака предстательной железы*

Гистологическая классификация злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы включает несколько вариантов. Наиболее часто встречается аденокарцинома, которая составляет более 95 % всех эпителиальных новообразований предстательной железы. Морфологическая проверка диагноза обязательно должна включать определение степени злокачественности опухоли по системе Глисона.

Ниже приведена таблица, отражающая классификацию опухолевых форм по степеням дифференцировки:

Таблица 1.3 – Классификация опухолевых форм по степеням дифференцировки:

<b>Степень по Глиссону</b>	<b>Тип опухоли</b>	<b>Характеристика</b>
1-я степень	Мелкоацинарная аденокарцинома	Опухоль с хорошо дифференцированной архитектурой, характерная для медленного роста.
2-я степень	Крупноацинарная аденокарцинома	Опухолевый процесс с умеренной степенью дифференцировки, выявляемый без выраженных признаков агрессивности.
3-я степень	Криброзный рак	Форма, характеризующаяся промежуточной степенью дифференцировки с элементами кристаллического строения.
4-я степень	Папиллярная аденокарцинома	Опухоль с выраженной папиллярной архитектурой, указывающей на изменение клеточной структуры.
5-я степень	Солидный (трабекулярный) рак	Наименее дифференцированная форма, демонстрирующая агрессивное поведение и быстрое метастазирование.



Индекс Глисона (сумма Глисона) рассчитывается как сумма двух наиболее часто встречающихся степеней дифференцировки опухоли, варьируясь от 2 до 10, и является важным прогностическим маркером. Примерное соответствие между показателями суммы Глисона и уровнем дифференцировки представлено в следующей таблице:

Таблица 1.4 – степень дифференцировки по Глисон

<b>Сумма Глисона</b>	<b>Степень дифференцировки (G)</b>	<b>Прогностическая значимость</b>
2–4	Высокая (G1)	Характеризуется хорошо дифференцированными клетками, что обуславливает медленный рост и низкую агрессивность.
5–6	Умеренная (G2)	Обозначает промежуточную степень дифференцировки, с умеренной прогностической значимостью.
7–10	Низкая (G3–G4)	Связана с плохо дифференцированными опухолями, которые быстро растут, агрессивны и склонны к метастазированию.

Высокодифференцированные опухоли обычно демонстрируют менее агрессивное течение, в то время как недифференцированные виды характеризуются быстрым ростом, ранним метастазированием и существенно худшим прогнозом.

*Международная классификация рака предстательной железы по системе TNM (8-я редакция, 2016 г.)*

Данная система классификации даёт подробное описание стадии заболевания, основываясь на трёх ключевых параметрах: локализации первичной опухоли (T), вовлечении регионарных лимфатических узлов (N) и наличии отдалённых метастазов (M). Такая стратификация позволяет точно оценить степень распространения опухолевого процесса и подобрать оптимальную тактику лечения.

Таблица 1.5 – Классификация рака предстательной железы по системе TNM

<b>Код</b>	<b>Категория</b>	<b>Описание</b>
<b>T0</b>	<b>T</b>	Первичная опухоль не определяется.
<b>T1</b>	<b>T</b>	Опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами.
<b>T1a</b>	<b>T</b>	Опухоль выявляется при гистологическом исследовании и составляет менее 5 % от резецированной ткани.
<b>T1b</b>	<b>T</b>	Опухоль выявляется при гистологическом исследовании и составляет более 5 % от резецированной ткани.
<b>T1c</b>	<b>T</b>	Опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии.
<b>T2</b>	<b>T</b>	Опухоль локализована в пределах предстательной железы.
<b>T2a</b>	<b>T</b>	Опухоль поражает половину одной доли или меньше.
<b>T2b</b>	<b>T</b>	Опухоль поражает более половины одной доли железы.
<b>T2c</b>	<b>T</b>	Опухоль поражает обе доли предстательной железы.
<b>T3</b>	<b>T</b>	Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы.
<b>T3a</b>	<b>T</b>	Экстракапсулярное распространение с микроскопическими поражениями, включая шейку мочевого пузыря.
<b>T3b</b>	<b>T</b>	Опухоль распространяется на семенные пузырьки.
<b>T4</b>	<b>T</b>	Несмещаемая опухоль или опухолевый процесс, вовлекающий соседние структуры (наружный сфинктер мочевого пузыря, прямая кишка, мышца, поднимающая задний проход, и/или стенки таза).
<b>N0</b>	<b>N</b>	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.
<b>N1</b>	<b>N</b>	Обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах.
<b>M0</b>	<b>M</b>	Признаки отдалённых метастазов отсутствуют.
<b>M1</b>	<b>M</b>	Отдалённые метастазы выявлены.
<b>M1a</b>	<b>M</b>	Поражение нерегионарных лимфоузлов.
<b>M1b</b>	<b>M</b>	Поражение костей.
<b>M1c</b>	<b>M</b>	Другие локализации отдалённых метастазов.

### Выводы по главе 1:

В данной главе было рассмотрено влияние ионизирующего излучения на клетки и современные методы дистанционной лучевой терапии, с акцентом на преимущества и ограничения 3D-конформной лучевой терапии (3D-CRT).

Повреждения клеток возникают как прямым ионизационным воздействием на ДНК, так и косвенно через радиолиз воды с образованием свободных радикалов. Прямое воздействие приводит к разрывам молекулы ДНК, повреждению азотистых оснований и образованию аномальных ковалентных связей, а косвенное – к окислительным модификациям белков, липидов и нуклеиновых кислот.

Ключевым моментом является также разная радиочувствительность клеток: быстро делящиеся и высокометаболические клетки (например, гемопоэтические, эпителиальные и лимфоциты) демонстрируют большую восприимчивость к излучению по сравнению с клетками, характеризующимися медленным делением (нейронами, фибробластами и клетками соединительной ткани). В главе также представлены данные о репарационных механизмах клетки, таких как негомолотичное соединение концов (NHEJ) и гомолотичная рекомбинация (HR).

Были рассмотрены методы дистанционной лучевой терапии, такие как 3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT), интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT) и объемно-модулированная лучевая терапия (VMAT). Методика 3D-CRT основывается на трёхмерном планировании с использованием компьютерной томографии, что позволяет точно определить объём опухолевого процесса и с учетом расположения жизненно важных органов формировать оптимальную конфигурацию лучевых полей. Однако применение метода «Step-and-Shoot», предполагающее дискретное формирование лучевого пучка с коррекцией формы посредством многолистового коллиматора (MLC), накладывает ограничения на адаптивность дозиметрического распределения и делает метод чувствительным к механическим погрешностям.

Технология VMAT позволяет непрерывно изменять форму и интенсивность лучевого пучка, сокращая продолжительность сеанса и уменьшая риск смещения мишени вследствие движений пациента. Таким образом, современные методики (IMRT и VMAT) демонстрируют явные преимущества по сравнению с традиционной 3D-CRT в части повышения точности облучения и снижения риска негативных эффектов.

Также в данной главе представлен анализ рака предстательной железы – одного из наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований у мужчин. Рассмотрены патогенетические механизмы его развития, включающие генетические мутации (например, в генах BRCA1 и BRCA2), эпигенетические изменения, влияние гормонального фона, а также роль опухолевой микросреды в прогрессировании заболевания. Освещены современные подходы к диагностике с использованием ПСА, трансректального

ультразвукового исследования, МРТ и биопсии, а также методы классификации опухолевых процессов, включающие систему Глисона и стадию по системе TNM [6].

## ГЛАВА 2

### РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ИХ РОЛЬ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Радиобиологические подходы начали развиваться на рубеже XIX и XX веков благодаря ключевым открытиям в физике и биологии, которые заложили основу для понимания воздействия ионизирующего излучения на живые организмы. Важным этапом стало открытие в 1895 году Вильгельмом Конрадом Рентгеном X-лучей, а в 1896 году Анри Беккерель обнаружил явление радиоактивности урана. Позже, в 1898 году, Мария Склодовская-Кюри и Пьер Кюри открыли радиоактивные свойства полония и радия. Эти открытия стали поворотным моментом, показав, что радиация обладает как разрушительными, так и терапевтическими эффектами.

В начале XX века начались исследования биологических последствий воздействия радиации, в частности её влияния на клетки, ткани и организмы в целом. Уже в 1920–1930-х годах были разработаны первые теории радиочувствительности клеток, что положило начало научному анализу воздействия радиации на биологические структуры. В этот период были заложены основы радиобиологии как самостоятельной науки, изучающей взаимодействие ионизирующего излучения с организмом.

С развитием технологий, особенно в середине XX века, радиобиология стала активно применяться в медицине, особенно в онкологии. Появление новых методов и моделей, таких как линейно-квадратичная модель, позволило более точно прогнозировать биологические эффекты радиации на клетки. Это дало возможность оптимизировать дозы облучения и режимы фракционирования, что значительно повысило безопасность и эффективность лечения онкологических заболеваний.

Современные радиобиологические подходы продолжают совершенствоваться благодаря внедрению новых технологий и исследований в области молекулярной биологии, что позволяет улучшать персонализацию лечения и снижать побочные эффекты радиотерапии. Таким образом, историческое развитие радиобиологических подходов сыграло ключевую роль в создании современной радиотерапии как важного метода лечения рака и других заболеваний [16].

## 2.1 История подходов к фракционированию

Попытки сформировать количественный подход к изменению дозового фракционирования начали появляться в 1940-х годах благодаря исследованиям Страндквиста и Коэна. Эти учёные детально документировали как успешные, так и неудачные попытки контроля кожных новообразований с помощью лучевой терапии, а также фиксировали частоту случаев некроза кожи. Они пришли к выводу, что для достижения контроля над опухолью требуется увеличение полной дозы радиации по мере роста числа фракций. Однако в условиях того времени, когда сеансы облучения проводились пять раз в неделю, было сложно разграничить влияние общего времени лечения и числа фракций.

Для пациентов с раком кожи Страндквист строил графики в двойном логарифмическом масштабе, отображая зависимость между полной дозой и общим временем облучения. На этих графиках он использовал разные символы для обозначения случаев локального контроля опухоли и случаев некроза кожи. Анализируя данные, он выявил, что через точки можно провести прямые линии, чётко разделяющие два типа символов. Эти линии, указывающие на зависимость увеличения полной дозы от роста числа фракций, стали известны как кривые Страндквиста. Это открытие стало первой количественной демонстрацией процессов восстановления нормальных тканей и опухолей под воздействием радиации. Также кривые Страндквиста стали ранними примерами изоэффективных кривых, которые позже стали важным инструментом для оптимизации методик лучевой терапии [4], [7], [16].

Страндквист вычислил коэффициент наклона этих кривых, равный 0,22. Впоследствии Коэн, анализируя расширенные данные, уточнил это значение, увеличив его до 0,33. Это уточнение положило начало так называемому "закону кубического корня". Этот закон позволял радиационным онкологам корректировать дозу в зависимости от изменений в общем времени лечения, снимая соответствующие значения с кривой Страндквиста для получения одинакового терапевтического эффекта.

В 1969 году Еллис выдвинул гипотезу о том, что результаты Страндквиста и Коэна можно формализовать в виде простой математической формулы. Прямые линии на логарифмических графиках указали на существование степенной зависимости между полной дозой и общим временем облучения для определённого уровня эффекта. Хотя точных данных о влиянии числа фракций (N) и общего времени лечения (T) на момент его работы не существовало, Еллис интуитивно разделил влияние этих двух параметров, предложив свою формулу для описания результатов:

$$D = NSD \times N^{0,24} \times T^{0,1} \quad (2.1)$$

где  $D$  – полная доза;  $NSD$  – номинальная стандартная доза определяет интенсивность облучения и предполагается постоянной для каждой конкретной клинической ситуации.

Предложенное выражение часто называется  $NSD$  формулой (Nominal Standard Dose). Данная формула представляет собой один из ранних подходов к оценке биологической эффективности доз лучевой терапии в зависимости от режима фракционирования. Её применение стало важным этапом в истории радиобиологии, так как до её появления не существовало надежного математического метода для оценки эквивалентности различных режимов дозирования.  $NSD$ -формула позволяет связать общую дозу облучения и количество фракций, обеспечивая возможность сравнения биологических эффектов между режимами.

Основная идея формулы заключается в том, что реакция тканей на радиацию зависит не только от общей дозы, но и от количества фракций, на которые эта доза была разделена. Она сыграла значительную роль в переходе от однократного дозирования к фракционированной лучевой терапии, что позволило минимизировать повреждение нормальных тканей и улучшить переносимость лечения.

Однако у  $NSD$ -формулы имеются значительные ограничения. Она не учитывает различия в чувствительности тканей и опухолей, временные интервалы между сеансами облучения, а также другие биологические факторы, такие как восстановление нормальных тканей. Также, со временем было установлено, что формула работает лишь при соблюдении строго определённых условий и применяется только для ограниченного числа фракций. Практический опыт подтверждает, что эффективный диапазон количества фракций для  $NSD$ -формулы составляет примерно  $N \approx 10-30$ . Кроме того, детальные исследования на животных показали, что степенной закон зачастую неадекватно описывает экспериментальные данные, а его наклон во многих случаях существенно отличается от того, что предсказывает  $NSD$ -формула.

Неоднократно предпринимались попытки усовершенствовать  $NSD$  формулу. Как результат, появились такие варианты, как КРЭ (кумулятивный радиационный эффект, англ. CRE) и ВДФ (фактор время-доза-фракционирование, англ. TDF) формулы.

Концепция времени-дозы-фракционирования (ВДФ), предложенная Ортоном и Еллисом, получила широкое применение в России и странах СНГ.

Она используется для оценки уровня поражения тканей относительно их толерантного порога при изменении общей продолжительности курса облучения, разовой дозы и числа фракций. Согласно концепции, стандартный курс лучевой терапии предполагает достижение уровня толерантности тканей без его превышения. При этом биологическая доза, равная этому уровню толерантности, называется ВДФ. Её расчет основывается на физической дозе с учётом двух корректировок: восстановления клеток между фракциями (в основном за счёт репарации сублетальных повреждений) и восстановления клеточной популяции путём деления клеток на протяжении всего курса терапии [4].

Для расчета биологической дозы вводятся преобразования разовой физической дозы  $d$  и времени лечения  $x$  (в днях, приходящихся на одну фракцию). Для «универсальной соединительной ткани» величина разовой дозы  $d$  возводится в степень 1,538, что учитывает её биологическое воздействие. Поправка на восстановление клеточной популяции осуществляется возведением времени на одну фракцию  $x$  в степень 0,169. Эти корректировки позволяют преобразовать различные режимы фракционирования в единый эквивалент, сравниваемый с условиями однократного облучения. Расчеты как правило ведутся в сантигреях:

$$\text{ВДФ} = x^{-0,169} d^{1,538} n. \quad (2.2)$$

Для стандартного курса лучевой терапии, состоящего из 30 фракций и проводимого в течение 39 дней (за счет перерыва на выходные дни), на каждую фракцию приходится 1,3 дня. Следовательно, для данного курса:

$$\text{ВДФ} = 1,3^{-0,169} \cdot 200^{1,538} \cdot 30 = 99277. \quad (2.3)$$

На основе принятых стандартов для этого курса значение ВДФ округлено до 100, что было принято за уровень толерантности нормальной ткани. Однако для других тканей показатели степени для  $d$  и  $x$  варьируют, что позволяет адаптировать расчёты для каждого вида тканей или определённого критерия поражения.

ВДФ также используется для сравнения различных режимов облучения. Например, если один режим достигает уровня толерантности, то для другого можно рассчитать число фракций и разовую дозу, обеспечивающие эквивалентное биологическое воздействие. В качестве примера можно рассмотреть риск развития поздней энцефалопатии, возникающей при облучении спинного мозга. В этом случае показатели степени равны -0,07 для времени  $x$  и 2,439 для разовой дозы  $d$ . Эквивалентность двух режимов



достигается, если при изменении разовой дозы и числа фракций сохраняется одинаковое биологическое воздействие.

$$n_1 d_1^{2,439} x_1^{-0,07} = n_2 d_2^{2,439} x_2^{-0,07}. \quad (2.4)$$

Использование изоэффективных режимов, позволяющих сравнивать биологическое влияние различных схем лечения, требует знания коэффициентов, специфичных для каждой ткани и критерия поражения. Кроме того, необходимо учитывать облучаемый объём. Кроме того, значения параметров модели ВДФ, необходимые для проведения расчетов, имеются в настоящее время, в основном, только для универсальной соединительной ткани.

К началу 1980-х годов радиационная онкология столкнулась с фундаментальной проблемой: существующие математические модели, в частности степенной закон, оказались недостаточно точными для описания соотношения между временем, дозой и фракционированием в лучевой терапии. Эти ограничения стали особенно очевидными на фоне растущей потребности в более персонализированном подходе к лечению, который учитывал бы особенности различных типов тканей и опухолей. Степенной закон, основанный на упрощённых эмпирических данных, не учитывал сложные биологические механизмы, такие как репарация клеточных повреждений, пролиферация тканей и влияние времени между сеансами облучения.

Эти недостатки создавали значительные трудности при планировании лучевой терапии и снижали её эффективность в сложных клинических ситуациях. Например, невозможно было адекватно предсказать ответ нормальных тканей или опухолей на изменения в схеме лечения, включая варьирование дозы, количества фракций или общей длительности курса. Более того, данные, полученные на основе степенного закона, часто не могли быть применены к опухолям, расположенным рядом с чувствительными структурами, или к быстро пролиферирующим тканям, требующим особого подхода.

В этих условиях возникла настоятельная необходимость разработки новой теоретической модели, которая смогла бы адекватно описывать биологические эффекты лучевой терапии в широком диапазоне клинических ситуаций. Такая модель должна была учитывать не только физические параметры дозы и времени, но и биологические процессы, происходящие в тканях. Исследователи стремились создать универсальные расчётные формулы, которые можно было бы адаптировать для лечения различных типов опухолей и для защиты нормальных тканей. Эти усилия в конечном итоге привели к разработке более сложных и точных подходов, таких как линейно-квадратичная модель, которая

учла важные биологические аспекты и стала основой современной лучевой терапии.

## 2.2 Линейно-квадратичная модель

В настоящее время для разработки оптимальных режимов облучения в лучевой терапии применяется линейно-квадратичная (ЛК) модель — фундаментальная математическая концепция в радиобиологии, описывающая гибель клеток под воздействием ионизирующего излучения. Согласно этой модели, ионизирующее излучение вызывает одиночные и двойные повреждения ДНК клетки, что является ключевым механизмом её гибели.

ЛК-модель используется для описания биологических эффектов, возникающих при воздействии ионизирующей радиации, и позволяет количественно оценить выживаемость клеток в зависимости от поглощённой дозы. Благодаря своей универсальности модель способна описывать как ранние, так и поздние реакции тканей на облучение, что даёт возможность применять её при планировании и анализе лучевой терапии [4], [7], [16].

Благодаря заложенной концептуальной основе ЛК-модель стала основой современной лучевой терапии, позволяющей оптимизировать дозирование и фракционирование облучения, что позволяет достичь максимального уничтожения опухолевых клеток при минимизации ущерба для здоровых тканей.

Линейно-квадратичная модель описывает выживаемость клеток при облучении следующей формулой:

$$-\ln(S) = \alpha D + \beta D^2, \quad (2.5)$$

На рисунке 2.1 изображена кривая выживаемости клеток:

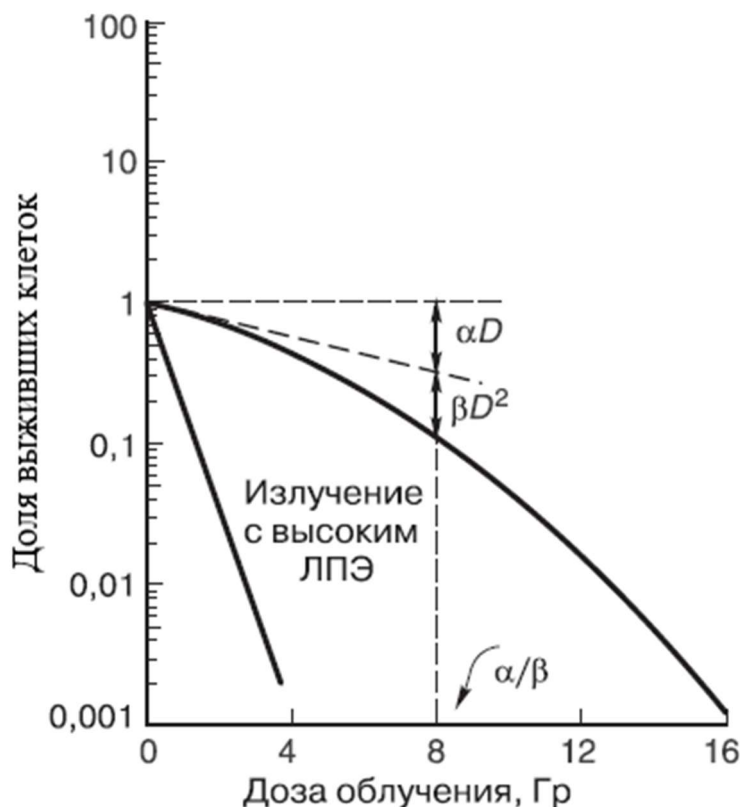


Рисунок 2.1 – кривая выживаемости клеток в ЛК-модели

В рамках линейно-квадратичной модели доля выживших клеток после облучений описывается следующим образом:

$$SF_d = \exp(-\alpha d - \beta d^2). \quad (2.6)$$

где  $SF_d$  – доля выживших клеток,  $d$  – разовая доза облучения,  $\alpha$  и  $\beta$  – параметры модели.

Данная формула может быть представлена в виде произведения двух экспонент с показателями  $(-\alpha d)$  и  $(-\beta d^2)$ . С точки зрения теории попаданий, линейный компонент  $[\exp(-\alpha d)]$  отражает одноударное событие, а квадратичный  $[\exp(-\beta d^2)]$  – двухударное. Одноударные события представляют собой однонитевые разрывы ДНК, а двухударные – двойные разрывы ДНК.

Было доказано, что при применении режима фракционирования дозы каждая следующая фракция равноэффективна, следовательно эффект от облучения ( $E$ ) в режиме с  $n$  фракциями можно выразить следующим уравнением:

$$E = -\log_e(SF_d)^n = -n \log_e(SF_d) = n(\alpha d + \beta d^2) = \alpha D + \beta dD, \quad (2.7)$$

где  $D = nd$  – суммарная доза облучения

Данное уравнение можно преобразовать следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{1}{D} &= \left(\frac{\alpha}{E}\right) + \left(\frac{\beta}{E}\right) d, \\ \frac{1}{n} &= \left(\frac{\alpha}{E}\right) d + \left(\frac{\beta}{E}\right) d^2, \\ D &= \left(\frac{E}{\alpha}\right) \cdot \frac{1}{1 + d / \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)}, \end{aligned} \quad (2.8)$$

Довольно часто в клинической практике возникает вопрос: «На сколько нужно изменить общую дозу при изменении дозы за фракцию?». Чтобы ответить на этот вопрос, нужно выполнить преобразование выражения (2.8):

$$\frac{E}{\alpha} = D \left( \frac{1 + d}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right), \quad (2.9)$$

В клинической практике часто требуется определить, как изменится суммарная доза при варьировании фракционной дозы. При условии изоэффекта, то есть когда для конкретной ткани параметры  $E$  и  $\alpha$  остаются неизменными, если протокол лечения предусматривает применение фракций с дозой  $d_1$ , приводящей к суммарной дозе  $D_1$ , то при изменении фракционной дозы до  $d_2$  новая суммарная доза определяется, исходя из формулы (2.9), которая соотносит её с первоначальным значением:

$$\frac{D_2}{D_1} = \frac{d_1 + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)}{d_2 + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)}. \quad (2.10)$$

Это уравнение, широко используемое в клинических расчетах было впервые предложено Withers et al. (1983). Оно описывает изоэффект в рамках линейно-квадратичной модели. Графическая иллюстрация данного уравнения представлена на рисунке 2.2:

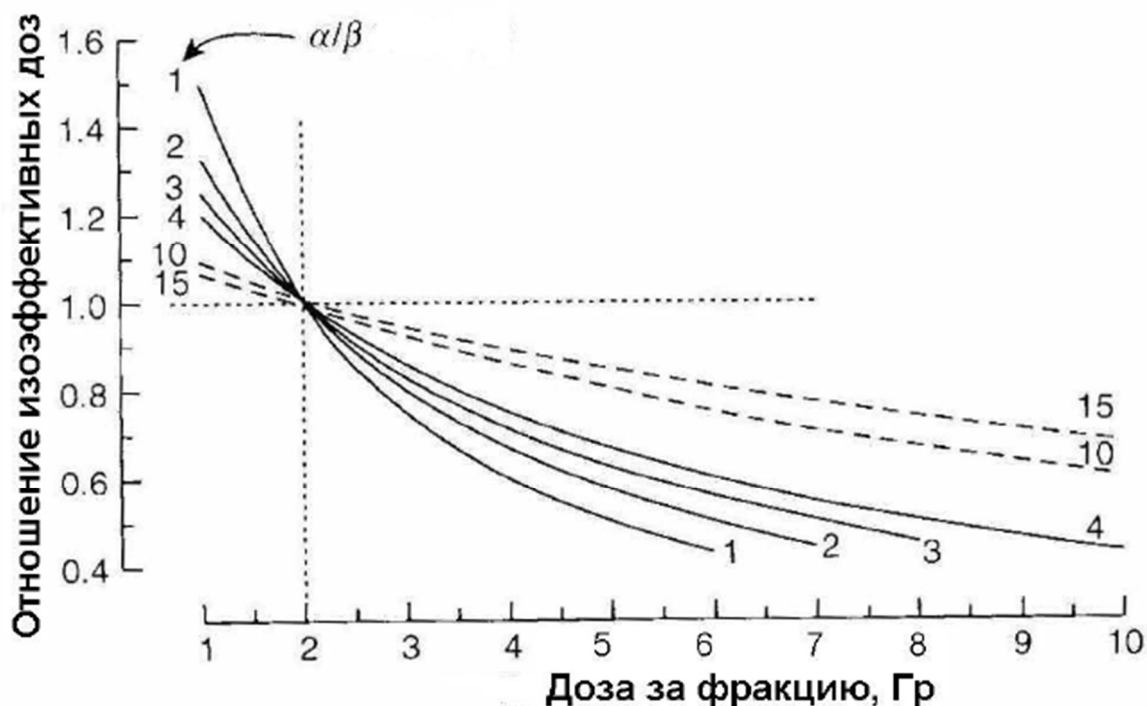


Рисунок 2.2 – Зависимость отношения изоэффективных доз от дозы за фракцию при различных значениях отношения  $\alpha/\beta$

Формула (2.10) предоставляет возможность вычислять разнообразные изоэффективные соотношения в лучевой терапии, опираясь на ряд общих предпосылок. Например, один из наиболее простых методов сравнения эффективности различных протоколов с разными суммарными и фракционными дозировками заключается в переводе исходного протокола в эквивалентный вариант, где каждая фракция равна 2 Гр, что обеспечивает тот же биологический эффект [4]. Данная процедура описывается следующей формулой:

$$EQD_2 = D \frac{d + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)}{2 + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)}, \quad (2.11)$$

где  $EQD_2$  - это доза, состоящая из фракций по 2 Гр, которая по биологическому эффекту эквивалентна общей дозе облучения  $D$ , распределённой на фракции по  $d$  Гр.

К настоящему времени значения отношений  $\alpha/\beta$  получены для многих тканей в основном в экспериментах с животными, а некоторые также в исследовании с человеком.

Общая тенденция такова: у тканей с быстрой (ранней) реакцией отношение  $\alpha/\beta$  обычно высокое, а у тканей с поздней – низкое. Из-за значительной

неопределённости этих значений и сравнительно небольшой разницы между отдельными типами тканей было предложено установить стандартное значение 3 для рано реагирующих тканей и 10 для поздно реагирующих. Для минимизации влияния этих неопределённостей рекомендуется проводить расчёты в заданном интервале отношения  $\alpha/\beta$  с последующим анализом результатов дозовых назначений.

Таблица 2.1 - Отношения ( $\alpha/\beta$ ) для некоторых нормальных тканей и опухолей человека

Ткань/ реакция	Отношение $\alpha/\beta$ , Гр
<b>Ранние реакции</b>	
Кожа, отслойка эпидермиса	~ 11
Слизистая оболочка, воспаление	8 – 15
<b>Поздние реакции</b>	
Спинной мозг, миелопатия	<3,3
Плечевое сплетение	~ 2 – 3
Кожа, телеангиэктазия	2,5 – 3
Кожа, фиброз подкожного слоя	~ 1,7
Легкие, пневмонит	3,3
<b>Опухоли</b>	
Голова и шея	7 – 16
Кожа	~ 8,5
Меланома, липосаркома	~ 0,5

Информация о соотношении  $\alpha/\beta$  для человеческих опухолей встречается довольно редко, однако в целом можно утверждать, что большинство опухолей по фракционной чувствительности схожи с рано реагирующими тканями, то есть характеризуются высокими значениями  $\alpha/\beta$ . При этом имеются исключения: данное правило не распространяется на меланому, на некоторые саркомы и, возможно, на рак простаты, по поводу которого продолжаются дебаты.

Несмотря на свои преимущества, линейно-квадратичная модель имеет ряд ограничений. Повсеместное применение ЛК-модели в клинической практике без детального анализа может создать риск для безопасности пациента. Переключение с традиционных протоколов на схемы, предусматривающие существенные изменения в длительности облучения или величине фракционных доз, требует особого внимания. Это объясняется тем, что радиобиологические параметры модели обладают ограниченной точностью и их значение может оказаться недостоверным при попытках экстраполяции между схемами, радикально различающимися по характеристикам.

Более того, даже при условии приемлемой точности этих параметров на практике выявлены дополнительные ограничивающие факторы использования

ЛК-модели. Например, при облучении фракционными дозами менее 1 Гр проявляется феномен низкодозной гиперрадиочувствительности, что может привести к значительному занижению биологического эффекта суммарной дозы. Такая ситуация особенно характерна для лучевой терапии с модуляцией интенсивности, когда относительно большой объём нормальной ткани подвергается облучению дозами, попадающими в диапазон гиперрадиочувствительности.

При применении очень высоких фракционных доз математическая кривая выживаемости, получаемая по ЛК-модели, демонстрирует параболическое сгибание на логарифмической шкале, в то время как экспериментальные данные асимптотически приближаются к линейному поведению. В результате были предприняты попытки модифицировать ЛК-модель для описания эффектов при высоких дозах путем введения дополнительного параметра.

## **Выводы по главе 2:**

В данной главе был выполнен подробный анализ линейно-квадратичной (ЛК) модели, предназначенной для описания выживаемости клеток под воздействием ионизирующего излучения. Эта модель базируется на суммировании двух эффектов: линейного (пропорционального  $\alpha D$ ) и квадратичного ( $\beta D^2$ ), что даёт возможность прогнозировать биологический отклик ткани при изменении дозы облучения.

Были рассмотрены пределы применимости линейно-квадратичной модели как для малых, так и для очень высоких фракционных доз. При низких значениях доз нередко наблюдается феномен гиперрадиочувствительности, что приводит к завышенной оценке биологического эффекта, а в условиях высоких фракционных доз экспериментальные данные демонстрируют значительные отклонения от параболической зависимости, предсказываемой классической ЛК-моделью. Эти результаты подчёркивают необходимость внесения поправок и уточнений для адекватного описания клеточного ответа при смене фракционных режимов [16].

Исторически методы фракционирования дозы в лучевой терапии прошли путь от относительно простых эмпирических подходов к более сложным биофизическим моделям. До широкого внедрения ЛК-модели широко использовалась концепция NSD (Nominal Standard Dose). Эту методику основывали на эмпирическом предположении, что для обеспечения эквивалентного биологического эффекта необходимо нормировать суммарную дозу с учётом общего времени лечения и количества фракций.

Также развивалась так называемая ВДФ концепция, которая позволяла учитывать не только суммарную дозу, но и специфические динамические

процессы восстановления клеток между сеансами облучения. Несмотря на относительную простоту этих подходов в сравнении с современной ЛК-моделью, они сыграли важнейшую роль в истории лучевой терапии, заложив основу для дальнейших разработок и уточнений.

Таким образом, линейно-квадратичная модель позволяет более точно подобрать схему фракционирования, минимизируя риск осложнений и обеспечивая оптимальное соотношение между убивающим эффектом на опухолевые клетки и сохранением нормальной ткани [4], [7].



## **ГЛАВА 3**

### **ОПТИМИЗАЦИЯ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕРЕЗ МОДИФИЦИРОВАННОЕ ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ**

В основе данной работы лежат данные десяти пациентов с раком предстательной железы, проходивших лечение в учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр» в период с 2024 по 2025 год. В ходе работы для каждого пациента были разработаны индивидуализированные планы проведения ДЛТ с использованием специального программного обеспечения MONACO v.5.11. Применяемый подход основан на модифицированном фракционировании, что позволяет более точно адаптировать терапевтическую дозу с учетом особенностей каждого пациента.

Предлагается преобразовать лечебный план с нестандартным фракционированием в стандартную схему фракционирования, при этом предписанную дозу переводят в эквивалентное значение для 2 Гр на фракцию (EQD2). Такой метод позволяет учесть радиобиологический эффект облучения и проводить сопоставление различных режимов облучения с разным количеством фракций, что в свою очередь способствует оптимизации лучевой терапии при раке предстательной железы.

Также в рамках данной работы предлагается рассмотреть альтернативный вариант плана лечения, позволяющий достичь клинически эквивалентного эффекта за счёт перераспределения дозы на 2 фракции вместо 5. Такой подход базируется на использовании линейно-квадратичной модели, которая позволяет адаптировать дозиметрию посредством расчёта эквивалентной дозы при стандартном режиме (EQD2).

#### **3.1 Создание планов облучения при проведении ДЛТ при раке предстательной железы**

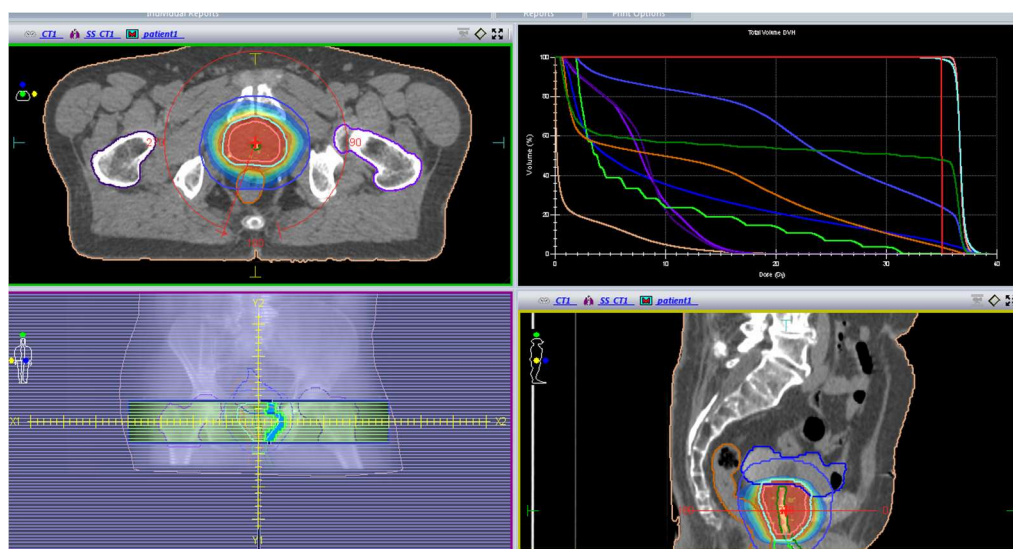
При проведении дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы применяется стандартное планирование распределения доз 3D – методом (при выполнении данной работы для этой цели было использовано специализированное программное обеспечение MONACO v 5.11).



**Рисунок 3.1 – 3D-модель области облучения при проведении ДЛТ рака предстательной железы**

В данной работе для доставки дозы использовался метод VMAT. Для первой группы исследуемых пациентов (пациент №1-5) суммарная доза в 36,25 Гр доставляемая фотонами с энергией 10 МэВ, подается за 5 фракций, доза за каждую фракцию составляет 7,25 Гр. Для второй группы пациентов (пациент №6-10) суммарная доза составляет 35 Гр. Она также доставляется за 5 фракций фотонами с энергией 10 МэВ. Доза за одну фракцию составляет 7 Гр.

Ниже приведен пример дозового распределения:



**Рисунок 3.2 – Дозовое распределение при проведении ДЛТ рака предстательной железы**

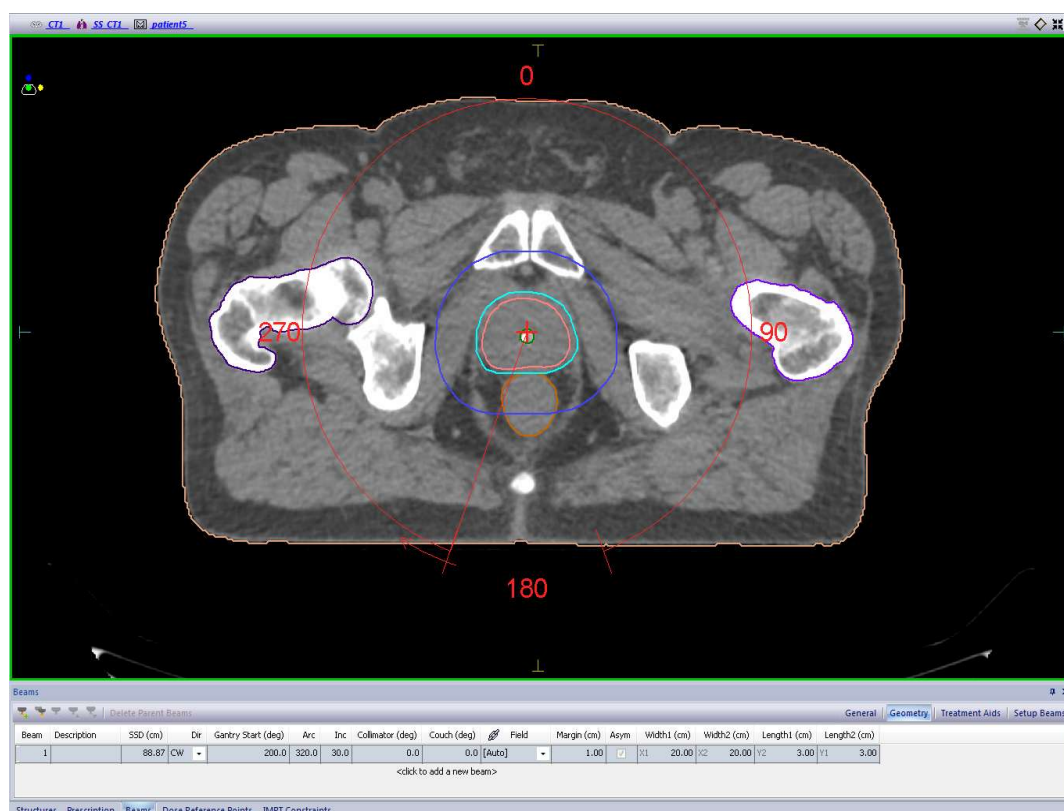
При 3D-планировании важно правильно расставить ограничения на критические органы в соответствии с планом оптимизации. При проведении ДЛТ рака предстательной железы критическими органами являются мочевой пузырь, прямая кишка, уретра, луковица полового члена и головки бедренных костей.

Structure	Cost Function	Enabled	Status	Manual	Weight	Reference Dose (Gy)	Multicriterial	Isoconstraint	Isoeffect	Relative Impact
PTVp35	Target EUD	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	1.00			35.000	0.000	
	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	36.500		0.400	0.000	++++
	Target Penalty	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	1.00			35.000	0.000	
URETRA	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	37.450	<input type="checkbox"/>	0.200	0.000	++++
PENILE BULB	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	30.000	<input type="checkbox"/>	0.300	0.000	++++
BLADDER	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	Off	<input type="checkbox"/>	0.10	25.000	<input type="checkbox"/>	0.200	0.000	++++
	Parallel	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	18.000	<input type="checkbox"/>	15.000	0.00	++++
	Serial	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10		<input type="checkbox"/>	18.000	0.000	++++
PTV35+2cm	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	30.000	<input type="checkbox"/>	0.500	0.000	++++
	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	18.000	<input type="checkbox"/>	0.200	0.000	++++
	Conformality	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10		<input type="checkbox"/>	0.90	0.00	++++
RECTUM	Serial	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10		<input type="checkbox"/>	38.000	0.000	++++
FEMUR R	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	30.000	<input type="checkbox"/>	0.300	0.000	++++
FEMUR L	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	30.000	<input type="checkbox"/>	0.300	0.000	++++
EXTERNAL	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	33.000	<input type="checkbox"/>	0.200	0.000	++++
	Quadratic Overdose	<input checked="" type="checkbox"/>	On	<input type="checkbox"/>	0.10	35.000	<input type="checkbox"/>	0.200	0.000	++++

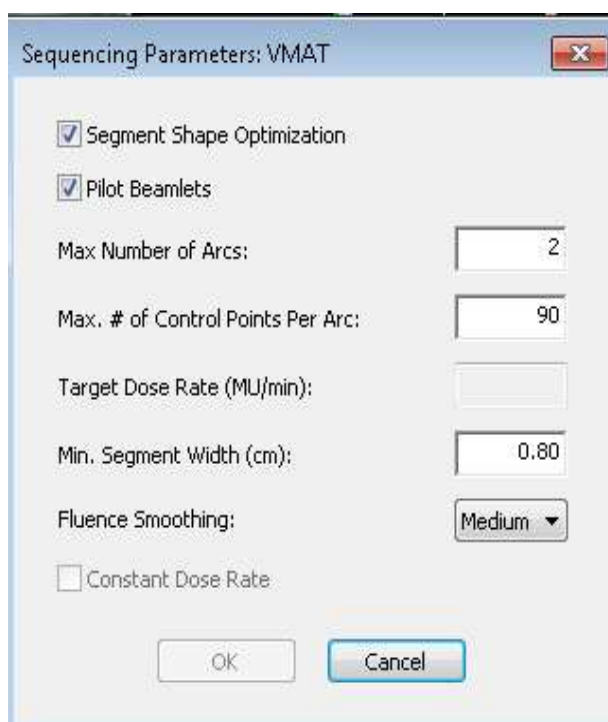
**Рисунок 3.3 – Ограничения на критические органы при планировании ДЛТ рака предстательной железы**

Далее задается такие параметры как количество и геометрия полей, минимальная ширина сегментов при моделировании, а также количество качаний гентри. В данной работе использовались следующие параметры:

- Угол поворота гентри 320 градусов; вращение по часовой стрелке;
- Количество качаний гентри: 2;
- Минимальная ширина сегментов: 0,80 см;

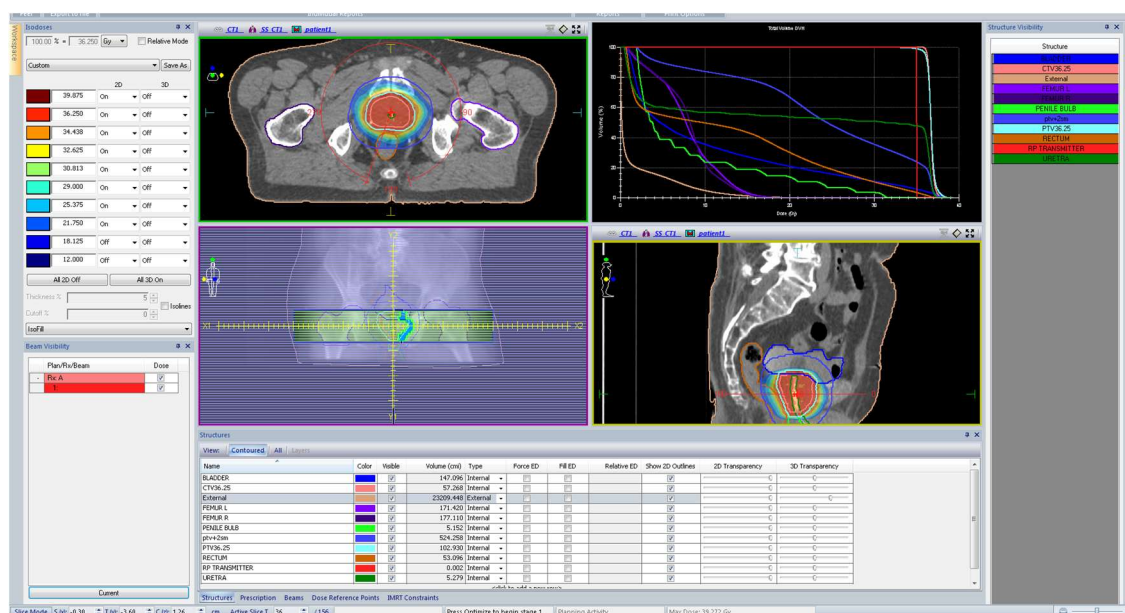


**Рисунок 3.4 – Настройка геометрии полей в ПО MONACO v 5.11**



**Рисунок 3.5 – Настройка параметров VMAT в ПО MONACO**

Далее запускается оптимизация плана и программа производит расчет по алгоритму Monte-Carlo. Ниже приведен пример готового плана ДЛТ рака предстательной железы.



**Рисунок 3.6 – Оптимизированный план облучения при проведении ДЛТ рака предстательной железы**

### 3.2 Пересчет доз нестандартного фракционирования в эквивалентную дозу EQD<sub>2</sub>

Для пересчёта в эквивалентную дозу EQD<sub>2</sub> применяется формула (2.11).

В качестве параметров в данной формуле используются:

- $n$  (количество фракций) равно 5 – для всех десяти исследуемых пациентов;
- $d$  (доза за одну фракцию) равна 7,25 Гр для группы пациентов №1;
- $d=7$  Гр для группы пациентов №2;
- $\alpha/\beta$  – радиобиологический коэффициент, равный 1,5 Гр для всех пациентов с раком предстательной железы [18].

Ниже представлены полученные значения EQD<sub>2</sub>:

Таблица 3.1 – значения EQD<sub>2</sub> для исследуемых пациентов

	EQD <sub>2</sub> , Гр
Группа №1	90,63
Группа №2	85

В рамках данной работы предлагается рассмотреть альтернативный план лечения, позволяющий достичь клинически эквивалентного эффекта за счёт перераспределения дозы на две фракции вместо пяти. Данный подход основывается на применении линейно-квадратичной модели, что позволяет адаптировать дозиметрию посредством расчёта эквивалентной дозы в стандартном режиме (EQD<sub>2</sub>).

Исходя из ранее полученных значений для лечения с 5 фракциями, для пациентов 1–5 с общей дозой облучения 36,25 Гр (при  $d = 7,25$  Гр за фракцию) EQD<sub>2</sub> составила 90,63 Гр. Аналогичным образом для пациентов 6-10 с общей дозой облучения 35 Гр (при  $d = 7$  Гр) EQD<sub>2</sub> равна 85 Гр.

*Пересчёт в режим с 2 фракциями для пациентов 1–5*

Для достижения аналогичного радиобиологического эффекта при использовании 2 фракций необходимо определить дозу за фракцию  $d_2$ , удовлетворяющую условию сохранения EQD<sub>2</sub>. При обозначении общей дозы предлагаемого режима как  $D_2=2 \times d_2$  можно на основании (2.11) составить следующее уравнение:

$$EQD2 = 2 \cdot d_2 \cdot \left( \frac{d_2 + \frac{\alpha}{\beta}}{2 + \frac{\alpha}{\beta}} \right) \quad (3.1)$$

где  $d_2$  – доза за фракцию в новом режиме облучения.

Подставляя полученные ранее значения  $EQD_2$  для режима с 5 фракциями и решая данное уравнение получаем следующие данные:

Таблица 3.2 – полученные значения дозы за фракцию и общей дозы при режиме фракционирования с двумя фракциями

	Доза за фракцию $d_2$ , Гр	Общая доза $D_2$ , Гр
Группа №1	11,87	23,74
Группа №2	11,48	22,95

Таким образом, для достижения эквивалентного  $EQD_2$  для группы №1 при  $\alpha/\beta = 1.5$  Гр в режиме с 2 фракциями требуется доза около 11,87 Гр за фракцию (общая доза ~23,74 Гр).

Для группы №2 для достижения эквивалентного  $EQD_2$  при  $\alpha/\beta = 1.5$  Гр в режиме с 2 фракциями требуется доза 11,48 Гр за фракцию и общая доза порядка 22,95 Гр.

На основании полученных значений  $d_2$  и  $D_2$  для исследуемых пациентов были созданы новые планы проведения ДЛТ в системе MONACO v5.11, предусматривающие подведение дозы за две фракции вместо пяти фракций.

### 3.3 Пересчет дозового распределения при помощи специализированного ПО MIM v 7.1.2

Программа **MIM** от MIM Software – это комплексное решение для работы с медицинскими изображениями, разработанное с акцентом на нейтральность к производителям оборудования и стандартизованные рабочие процессы. Версия **7.1.2** относится к семейству выпусков (от 7.1.0 до 7.3.x), что подтверждается сопутствующей документацией, в частности, DICOM Conformance Statement для этих версий.

В MIM 7.1.2 реализованы функции, направленные на интеграцию данных, полученных с различных диагностических приборов (МРТ, КТ, ПЭТ и др.), и предоставление врачам мощного инструмента для просмотра, анализа и

обработки изображений. Программа поддерживает ключевые стандарты, такие как DICOM для обмена изображениями, а также обеспечивает возможность интеграции с другими информационными системами через HL7 и FHIR.

Также данное программное обеспечение имеет встроенный функционал для пересчета дозы в EQD<sub>2</sub>.

Ранее разработанные планы для 10 исследуемых пациентов с раком предстательной железы, были импортированы в программное обеспечение MIM v 7.1.2 для дальнейшей работы. Ниже будет представлен пересчет дозы в EQD<sub>2</sub>.

Select Contour Parameters

LQ Model

Parameter Set Name: 5x7

Number of Fractions: 5.0

☒ Convert dose to EQD2

$$EQD = n d \left( \frac{d + \frac{\alpha}{\beta}}{2 + \frac{\alpha}{\beta}} \right)$$

Preset for All Normal Structures: Late Apply

Preset for All Tumor Volumes: Early Apply

☒ If a tumor overlaps a normal structure, use the tumor dose

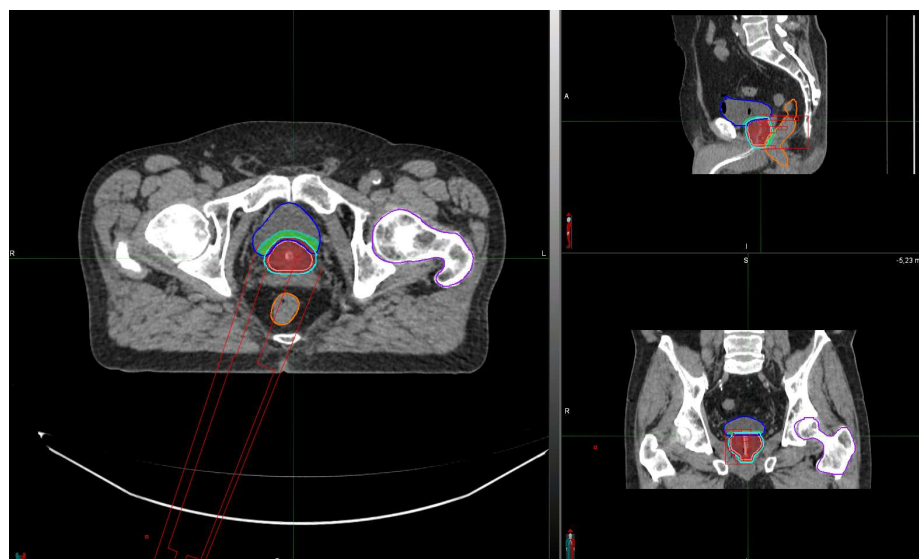
Contour Name	Contour Preset	Tumor Volume	Alpha/Beta Ratio	Max Dose (Gy)	Max BED (Gy)
BLADDER	Late	<input type="checkbox"/>	3	39,88	87,54
CTVp35	Early	<input checked="" type="checkbox"/>	1,5	39,88	107,97
FEMUR L	Late	<input type="checkbox"/>	3	12,4	13,59
FEMUR R	Late	<input type="checkbox"/>	3	10,58	10,82
PENILE BULB	Late	<input type="checkbox"/>	3	27,01	45,38
PTVp35	Early	<input checked="" type="checkbox"/>	1,5	39,88	107,97
RECTUM	Late	<input type="checkbox"/>	3	37,39	78,37
URETRA	Late	<input type="checkbox"/>	3	39,02	84,32

OK Cancel

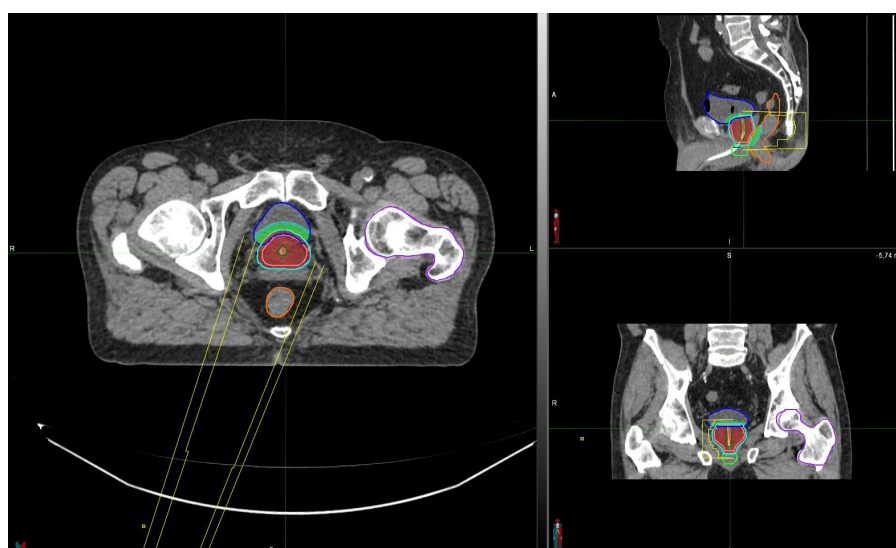
Рисунок 3.7 – Пересчет EQD<sub>2</sub> в ПО MIM v7.1.2

Значение коэффициента  $\alpha/\beta$  было установлено для опухоли равным 1.5 и 3 для нормальных тканей. Далее программа произвела автоматический пересчет и были получены дозовые распределения для двух режимов фракционирования.





**Рисунок 3.8 – Дозовое распределение излучения при дистанционном облучении за 5 фракций**



**Рисунок 3.9 – Дозовое распределение излучения при дистанционном облучении за 2 фракции**

### **3.4 Анализ полученных данных**

Для сопоставления и оценки эффективности разработанных планов ДЛТ будет использоваться документ, применяемый в учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр». Данный документ представляет собой совокупность клинически проверенных дозиметрических критериев, позволяющих установить допустимые уровни облучения для опухолей и критических органов с целью минимизации риска возникновения побочных эффектов. В рамках данной работы применение указанных параметров обеспечивает объективную оценку распределения дозы как при схеме с пятью



фракциями, так и при гипофракционированном режиме с двумя фракциями. Данный документ был разработан на основании рекомендаций QUANTEC [18], отчета ICRU 83 [15] и иных исследований.

Таблица 3.3 – Параметры оптимизации лечебных планов при классическом режиме фракционирования дозы

	Дозиметрический критерий
PTV	$D_{95\%} \geq 95\%$ , $D_{\max} \leq 110\%$ .
Орган риска	
Прямая кишка	$V_{50 \text{ Гр}} < 50\%$ $V_{60 \text{ Гр}} < 35\%$ $V_{65 \text{ Гр}} < 25\%$ $V_{70 \text{ Гр}} < 20\%$ $V_{75 \text{ Гр}} < 15\%$ $D_{\max} \leq 110\%$
Мочевой пузырь	$V_{65 \text{ Гр}} \leq 50\%$ $V_{70 \text{ Гр}} \leq 35\%$ $V_{75 \text{ Гр}} \leq 25\%$ $V_{80 \text{ Гр}} \leq 15\%$ $D_{\max} \leq 110\%$
Уретра	$V_{70 \text{ Гр}} \leq 50\%$
Луковица полового члена	$V_{50 \text{ Гр}} \leq 90\%$ $V_{70 \text{ Гр}} \leq 70\%$ $D_{\text{mean}} \leq 50 \text{ Гр}$
Головки бедренных костей	$V_{50 \text{ Гр}} \leq 5\%$ $D_{\max} < 60 \text{ Гр}$

С использованием специализированного программного обеспечения MIM v 7.1.2 были сформированы гистограммы дозово-объемного распределения (DVH, Dose-Volume Histogram).

Из построенных гистограмм доза-объем (DVH) были получены значения показателя  $V_x$  для критически важных органов и значения максимальной дозы ( $D_{\max}$ ) и процент покрытия 95-ти процентной дозой ( $D_{95\%}$ ) для планируемого объема мишени (PTV) при подведении дозы за 5 фракций (Приложение А) и за две фракции (Приложение Б). Эти данные служат основой для объективной оценки распределения дозовых параметров и позволяют оценить эффективность и безопасность разработанных планов проведения ДЛТ.



**Рисунок 3.10 -Гистограмма доза-объем, полученная при помощи ПО MIM (v7.1.2)**

Далее были рассчитаны средние значения параметров, полученных по гистограммам доза-объем (DVH) для обоих режимов облучения – за 5 и за 2 фракции. При 5-фракционном режиме определены средние значения следующих показателей:  $V_x$  для критически важных органов, максимальная доза ( $D_{max}$ ) была оценена для прямой кишки, мочевого пузыря и головок бедренных костей и средняя доза ( $D_{mean}$ ) была оценена для луковицы полового члена. Для планируемого объема мишени (PTV) оценивался процент покрытия 95-процентной дозой ( $D_{95\%}$ ) и максимальная доза ( $D_{max}$ ). Аналогичные расчеты были проведены и для альтернативного режима с 2 фракциями.

По полученным средним значениям, для двух режимов фракционирования были построены графики, отражающие распределение дозовых показателей как для критически важных органов (Приложение В), так и для опухолевого сегмента (Приложение Г). Эти визуальные представления позволяют наглядно сравнить эффективность и безопасность разработанных планов проведения дистанционной лучевой терапии, а также оценить влияние выбранного режима фракционирования на оптимальное дозовое покрытие планируемого объема мишени и сохранность окружающих структур.

При анализе графиков (Приложение В) и (Приложение Г) можно сделать вывод, что в обоих режимах фракционирования успешно выполнены требования протокола оптимизации. Это означает, что построенные графики DVH демонстрируют соответствие нормативным показателям для критически важных органов и планируемого объема мишени (PTV). При этом, в предложенном альтернативном режиме с двумя фракциями сохраняется клинически

эквивалентная эффективность – значения  $D_{95\%}$  и  $D_{max}$  для PTV, а также показатели  $V_x$  для жизненно важных структур остаются сопоставимыми с данными для пятифракционного плана.

Помимо подтверждения равномерности распределения доз, альтернативный режим фракционирования позволяет обеспечить сокращение продолжительности курса облучения. Этот аспект имеет важное клиническое значение, так как уменьшенное число сеансов может повысить комфорт пациентов, снизить вероятность возникновения осложнений, связанных с длительным воздействием радиации, и оптимизировать использование ресурсов лечебного учреждения, то есть увеличить пропускную способность. Таким образом, сокращение времени прохождения курса облучения не влияет на достигнутый терапевтический эффект, а, напротив, способствует улучшению качества жизни пациентов за счёт ускорения завершения лечения.

### **Выводы по главе 3:**

В данной главе было рассмотрено создание планов проведения дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы в системе 3D-планирования MONACO (v5.11).

Было уделено внимание пересчету доз из нестандартного фракционирования в эквивалентную дозу в 2 Гр ( $EQD_2$ ) с использованием формул линейно-квадратичной модели, что позволяет обеспечить стандартизацию дозовых параметров и корректно соотнести результаты лечения при различных режимах фракционирования.

Также было рассмотрено применение системы управления медицинскими изображениями и информацией MIM v7.1.2 для автоматического пересчета  $EQD_2$  в планах дистанционной лучевой терапии при нестандартном фракционировании. Использование специализированного ПО обеспечивает высокую точность вычислений, сокращает риск ошибок, возникающих при ручном пересчете, и позволяет оперативно сравнивать полученные значения с нормативными критериями.

Кроме того, был предложен альтернативный режим фракционирования, предусматривающий сокращение числа фракций с пяти до двух, при сохранении эквивалентного биологического эффекта для опухоли. Сравнение нормативных параметров по гистограммам доза-объем ( $DVH$ ) для обоих режимов облучения продемонстрировал сопоставимость показателей: для плана с пяти фракциями определялись значения  $V_x$  для критически важных органов, показатели максимальной дозы ( $D_{max}$ ) для прямой кишки, мочевого пузыря и головок бедренных костей, а также средняя доза ( $D_{mean}$ ) для луковицы полового члена; для планируемого объема мишени (PTV) оценивались процент покрытия 95%-

ной дозой ( $D_{95\%}$ ) и  $D_{\max}$ . Аналогичные параметры, оцененные для альтернативного режима с двумя фракциями, подтвердили схожесть полученных дозовых характеристик.

Построенные графики распределения поглощенной дозы (Приложения В и Г) позволили наглядно сравнить эффективность и безопасность рассматриваемых планов. Анализ данных графиков показал, что в обоих режимах фракционирования успешно выполнены требования протокола оптимизации, что свидетельствует о достижении нормативных значений для критически важных органов и планируемого объема мишени. При этом альтернативный режим с двухфракционным облучением сохраняет клинически эквивалентные показатели  $D_{95\%}$  и  $D_{\max}$  для PTV, а также соответствующие значения  $V_x$ , что подтверждает его потенциал в качестве эффективной стратегии лечения рака предстательной железы.

Следует отметить, что переход на двухфракционный режим обеспечивает значительное сокращение продолжительности курса облучения. Это преимущество имеет важное клиническое значение: уменьшение количества сеансов способствует повышению комфорта пациентов, снижению общей длительности курса лучевой терапии, и оптимизации использования ресурсов лечебного учреждения за счет увеличения пропускной способности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы были рассмотрены современные методики дистанционной лучевой терапии, включая 3D CRT, интенсивно модулированную лучевую терапию (IMRT) и объемно модулированную лучевую терапию (VMAT). Также было рассмотрено влияние ионизирующего излучения на клетки и существующие радиобиологические модели.

Особое внимание уделено анализу линейно-квадратичной модели, используемой для описания выживаемости клеток под действием ионизирующего излучения. Модель, базирующаяся на суммировании линейного ( $\alpha D$ ) и квадратичного ( $\beta D^2$ ) эффектов, позволяет прогнозировать биологический отклик тканей при изменении дозы облучения.

Был представлен процесс создания планов дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы с использованием системы 3D-планирования MONACO (v5.11). Особое внимание уделено пересчету доз нестандартного фракционирования в эквивалентную дозу в 2 Гр (EQD2) с применением формул линейно-квадратичной модели, что обеспечивает стандартизацию дозовых параметров и корректное сопоставление результатов лечения при различных режимах фракционирования. Применение системы управления медицинскими изображениями MIM v7.1.2 для автоматического пересчёта EQD2 повышает точность вычислений, снижая риск ошибок, типичных для ручного пересчёта, и позволяет оперативно сравнивать полученные значения с нормативными критериями.

Предложен альтернативный режим фракционирования, предусматривающий сокращение числа фракций с пяти до двух при сохранении эквивалентного биологического эффекта для опухоли. Сравнительный анализ по гистограммам доза-объём (DVH) показал, что требования протокола оптимизации выполнены в обоих режимах.

Альтернативный режим облучения сохраняет эквивалентные дозиметрические показатели как для опухоли, так и для критических органов, что подчёркивает его потенциал в качестве эффективной стратегии проведения лучевой терапии рака предстательной железы.

Сокращение продолжительности курса облучения, достигаемое при переходе на альтернативный двухфракционный режим, имеет важное значение. Сокращение количества сеансов повышает комфорт пациентов, уменьшает общую длительность лечения и оптимизирует использование ресурсов лечебного учреждения за счёт увеличения пропускной способности.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бардычев, М.С. Лучевые повреждения / М.С. Бардычев // Лучевая терапия злокачественных новообразований / под ред. Е.С. Киселевой. – Москва, 1996. – С. 437–459.
2. Белова, В.П., Глеков, И.В., Григоренко, В.А., Сусулева, Н.А., Яркина, А.В. Клинические рекомендации по конформной лучевой терапии. – Москва, 2014.
3. Джабаров Ф.Р., Толмачев В.Г., Агеева Н.А. «Опыт использования различных вариантов фракционирования радиотерапии при метастазах в кости» // Современные научные исследования и инновации. – 2017. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-razlichnyh-variantov-fraktsionirovaniya-radioterapii-pri-metastazah-v-kosti> (дата обращения: 12.05.2025).
4. 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.
5. Линденбратен, Л.Д., Лясс, Ф.М. Медицинская радиология: 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 1986. – 366 с.
6. МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ; БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ. СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ / Т. И. Минайло, Т. А. Корень, М. Н. Шепетько. – Минск: Изд-во БГМУ, 2021. – 21 с.
7. Молчанова, Е. В. Применение LQ-модели и её модификаций для планирования лучевой терапии опухолевых заболеваний / Е. В. Молчанова // Альманах клинической медицины – 2008.
8. Столбовой, А. В., Залялов, И. Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2016. – Т. 5, № 6. – С. 88–96.
9. Сухих Е. С., Шейно И. Н., Сухих Л. Г., Талецкий А. В., Вертинский А. В., Ижевский П. В. «Радиобиологическая оценка дозиметрических планов для стереотаксической радиотерапии рака предстательной железы в зависимости от режима фракционирования» // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 5. – С. 263–269.
10. Труфанов, Г.Е. Лучевая терапия: учеб.-метод. пособие / Г.Е. Труфанов. – ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 117 с.
11. BARRETT, A.; DOBBS, J.; MORRIS, S.; ROQUES, T. Practical Radiotherapy Planning. – 4th ed. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2009. – 476 с.

12. Bushberg, J. T., Seibert, J. A., Leidholdt Jr, E. M., & Boone, J. M. The essential physics of medical imaging. – Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
13. 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.
14. Hall, E. J.; Giaccia, A. J. Radiobiology for the Radiologist. 6th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – pp. 47–56.
15. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy. – Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 2010. – 106 c.
16. Joiner, M. Basic Clinical Radiobiology / M. Joiner – Albert van der Kogel; UK, 2009. – 312 c.
17. Khan F.M., Deibel F.C., Soleimani-Meigooni A. Obliquely incident electron beams // Med. Phys. V.12. 1982. P. 749.
18. Marks, L. B.; Yorke, E. D.; Jackson, A.; Ten Haken, R. K.; Constine, L. S.; Eisbruch, A.; Bentzen, S. M.; Nam, J.; Deasy, J. O. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2010. – Vol. 76 (3 Suppl), S10–S19.
19. M.D. McNeese M.D. Cancer Bulletin / N. 41. 1989. P. 88
20. van Leeuwen C.M., Oei A.L., Crezee J., Bel A., Franken N.A.P., Stalpers L.J.A., Kok H.P. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies // Radiother Oncol. – 2002. – T. 64, № 3. – C. 265–270.
21. WARD, M. C.; TENDULKAR, R. D.; VIDETIC, G. M. M. *Essentials of Clinical Radiation Oncology* / ред. M. C. Ward, R. D. Tendulkar, G. M. M. Videtic. – New York: Demos Medical, 2018. – 614 c.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

## DVN-параметры критически важных органов и РTV при облучении за 5 фракций

Пациент		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Среднее
РTV	D95%	96,57	97,77	96,95	96,3	97,57	96,08	99,32	97,51	96,21	98,35	97,26
	Dmax, Гр	101,87	104,79	100,27	106,35	103,21	101,05	100,58	101,68	100,72	104,93	102,55
Прямая кишка	V50 Гр, %	12,73	17,77	15,06	21,89	14,23	5,51	5,85	5,2	5,95	5,36	10,96
	V60 Гр, %	7,76	12,27	10,57	14,07	8,04	3,13	3,39	2,9	3,55	3,25	6,89
	V65 Гр, %	5,46	9,42	8,42	10,07	7,42	2,22	2,6	2,1	2,8	2,47	5,30
	V70 Гр, %	3,36	6,222	5,84	5,96	4,29	1,75	2,1	1,4	2,25	1,65	3,48
	V75 Гр, %	1,24	3,88	3,88	3,81	2,22	1,47	1,85	1,95	1,8	1,12	2,32
	Dmax, Гр	95,71	99,26	96,62	95,7	95,73	95,75	96,8	94,9	97	95,62	96,31
Мочевой пузырь	V65 Гр, %	6,86	6,06	7,52	9,59	8,24	4,93	4,6	5,3	4,1	5,54	6,27
	V70 Гр, %	5,69	3,95	6,18	7,11	5,12	3,63	4,05	3,1	4,2	3,86	4,69
	V75 Гр, %	5,21	2,61	4,68	5,74	3,42	3,11	2,7	3,5	2,8	3,37	3,71
	V80 Гр, %	4,89	2,24	4,16	5,43	2,85	2,9	3,2	2,55	3,41	3,58	3,52
	Dmax, Гр	101,87	102,06	99,03	98,38	98,51	99,31	100,5	98,2	99,95	98,85	99,67
Уретра	V70 Гр, %	48,83	41,31	59,94	47,86	46,48	90,13	88,5	91,5	89,84	90,52	69,49
Луковица полового члена	V50 Гр, %	6,39	0	43,42	17,12	10,52	0	0,35	0,5	0,23	0,42	7,90
	V70 Гр, %	0	0	40,49	9,11	12,25	0	0,45	0,3	0,35	0,61	6,36
	Dmean, Гр	11,16	5,58	52,27	27,75	25,36	10,41	11,2	9,7	10,96	10,23	17,46
Головка левой бедренной кости	V50 Гр, %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
	Dmax, Гр	23,54	12,35	15,04	14,02	12,78	10,67	14,89	13,56	11,23	15,42	14,35
Головка правой бедренной кости	V50 Гр, %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
	Dmax, Гр	26,23	14,13	14,73	15,48	12,45	12,97	14,67	15,1	11,89	10,34	14,80



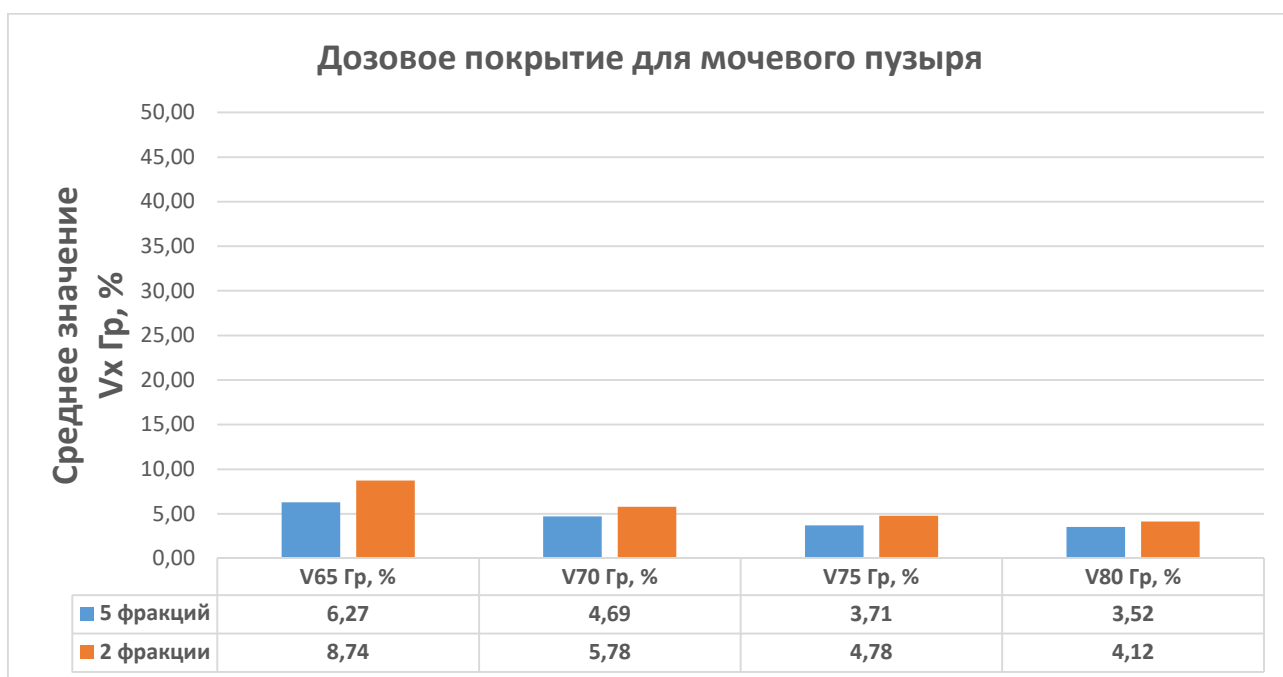
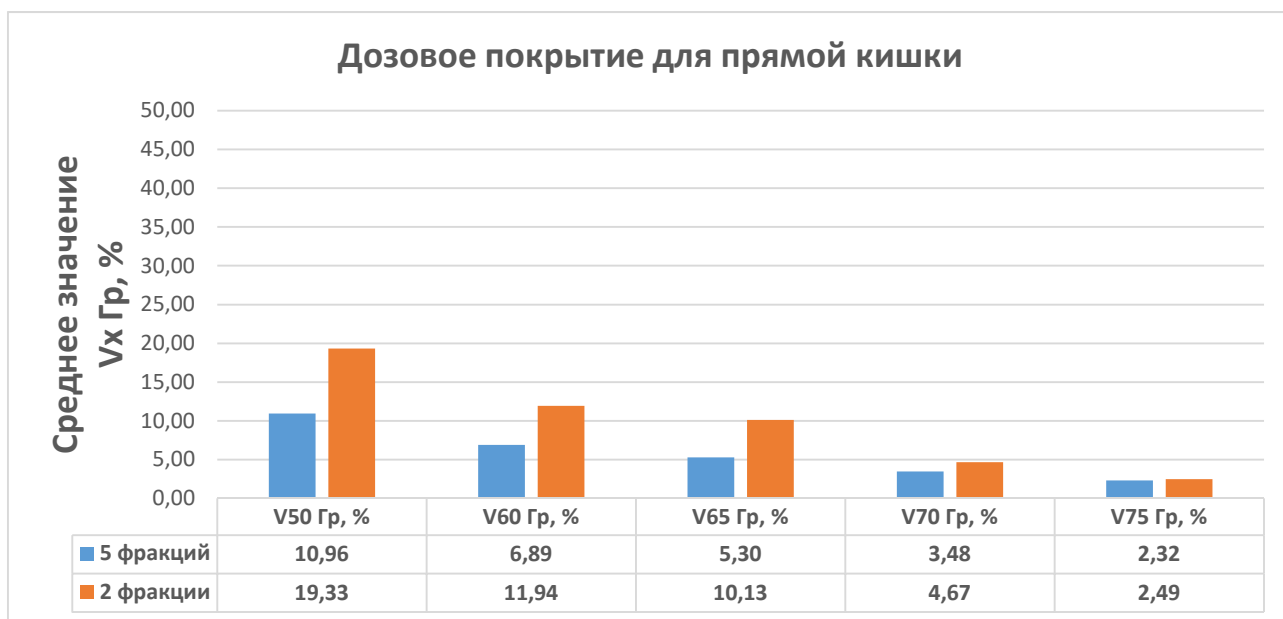
## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

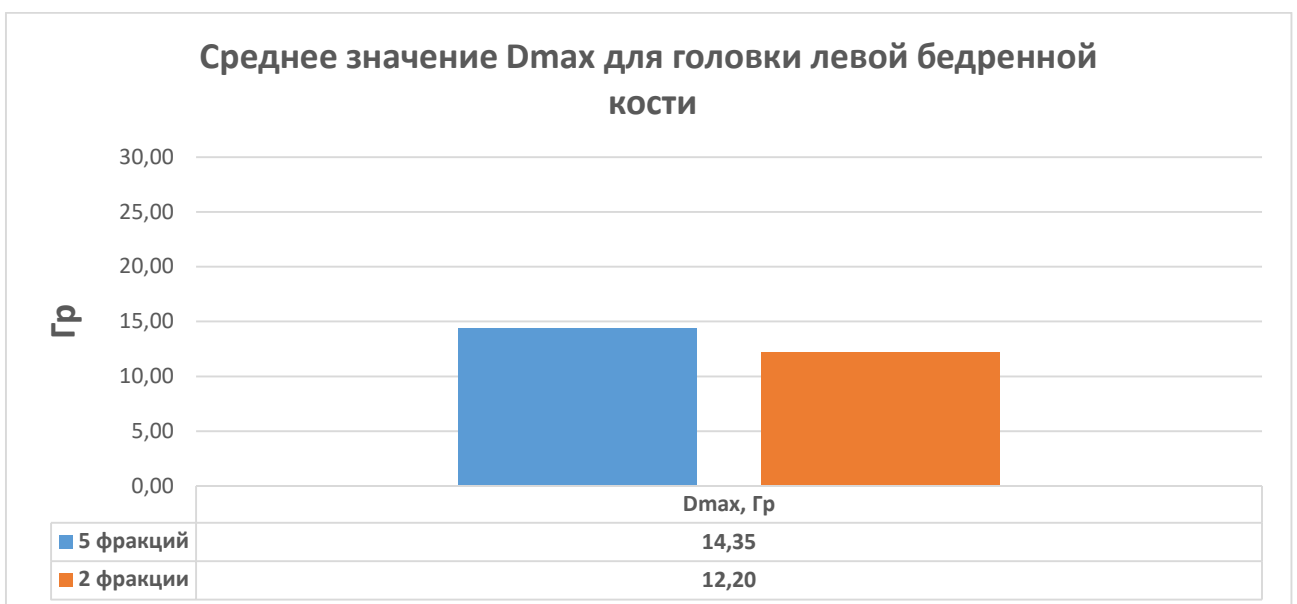
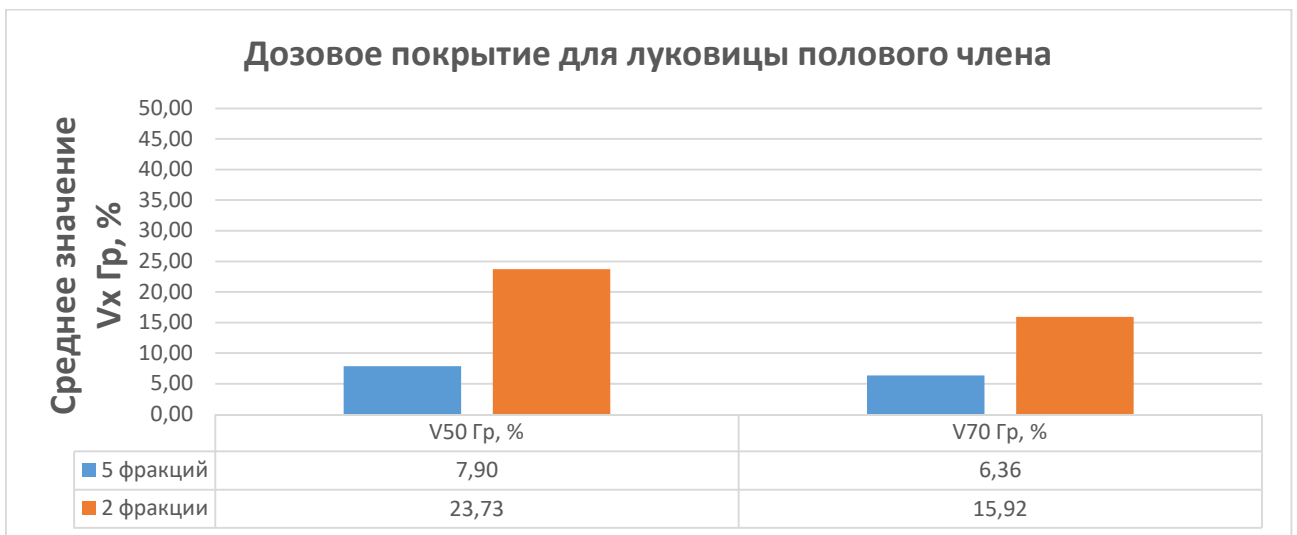
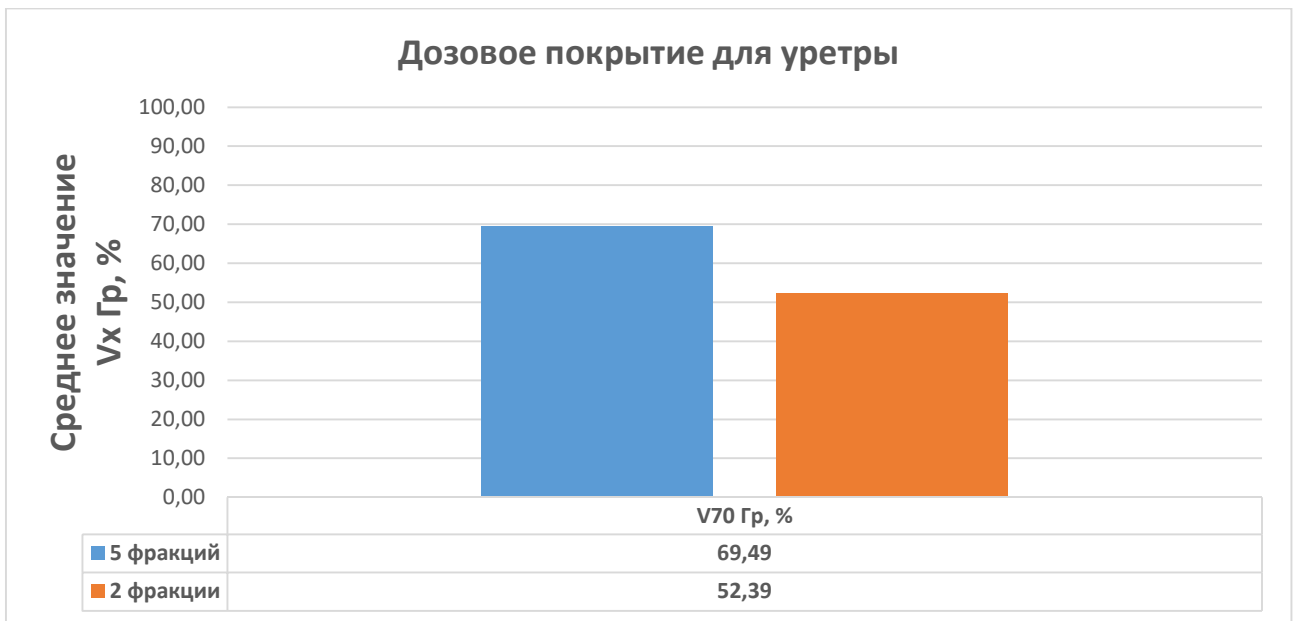
### DVН-параметры критически важных органов и РTV при облучении за 2 фракции

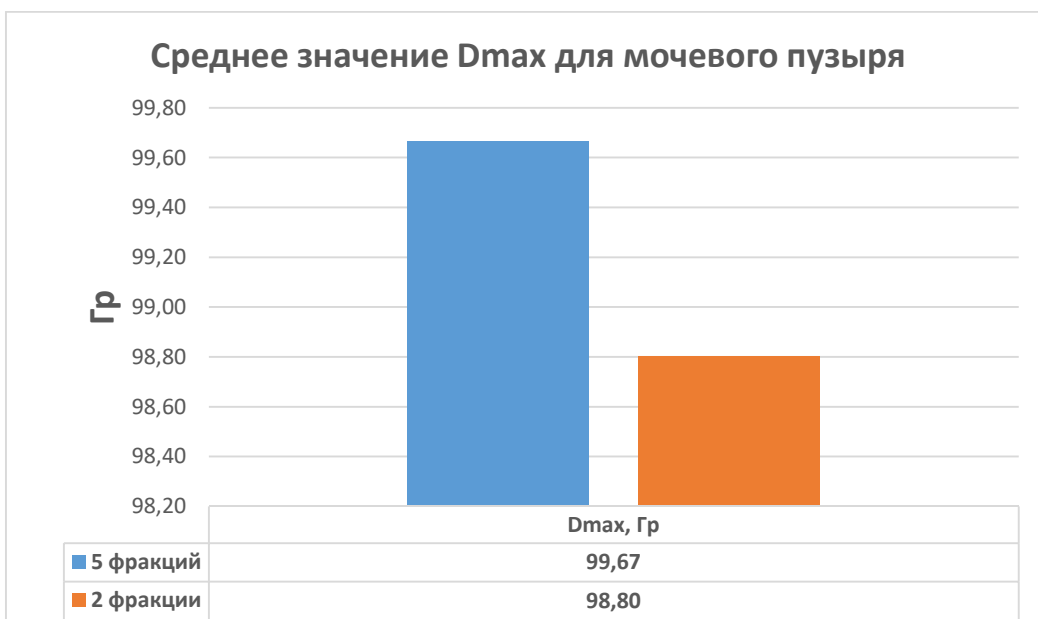
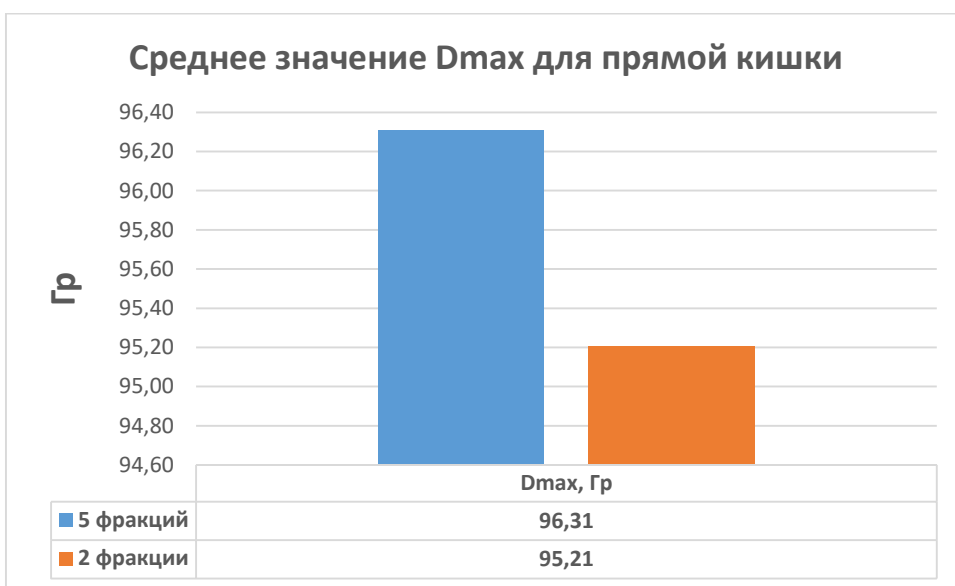
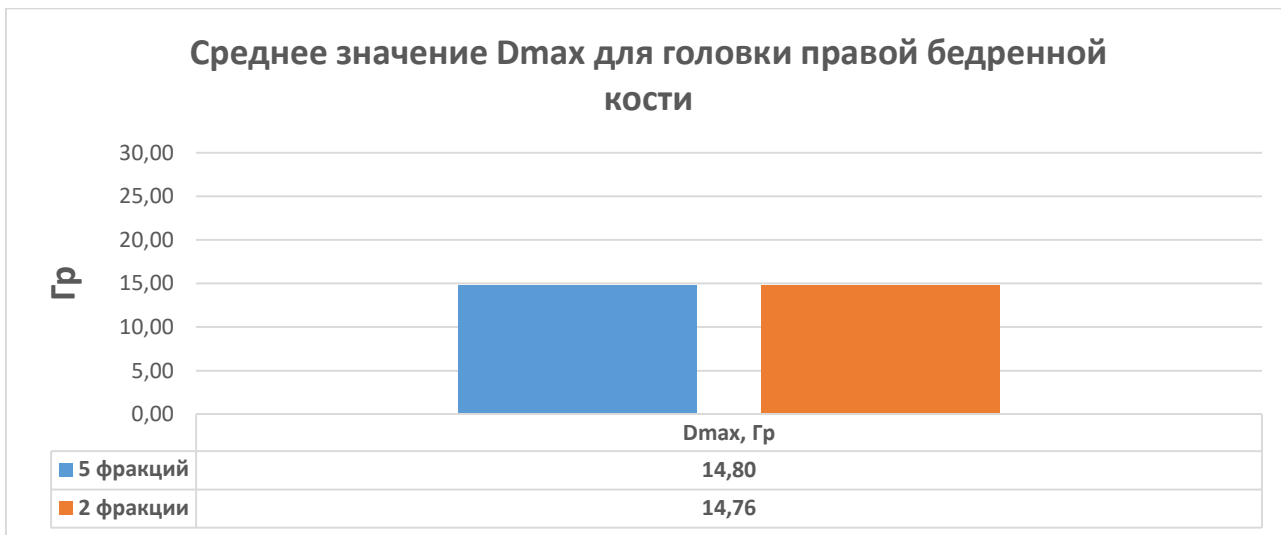
Пациент		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Среднее
РTV	D95%	97,75	97,98	97,5	98,45	95,23	97,53	96,87	97,45	98,12	99,34	97,62
	Dmax, Гр	103,67	101,63	101,54	101,09	101,25	94,1	99,58	100,85	103,69	102,74	101,01
Прямая кишка	V50 Гр, %	11,11	24,74	18,65	25,15	17,56	14,4	18,59	20,27	23,65	19,21	19,33
	V60 Гр, %	6,15	17,89	12,72	16,74	11,09	7,15	14,12	9,85	11,57	12,08	11,94
	V65 Гр, %	3,91	14	9,59	12,32	9,68	3,25	11,25	15,01	12,09	10,23	10,13
	V70 Гр, %	1,7	7,59	5,63	6,88	7,21	1,02	5,32	4,92	2,33	4,05	4,67
	V75 Гр, %	0,83	3,78	3,88	4,04	3,22	0,64	1,22	2,54	3,25	1,54	2,49
	Dmax, Гр	96,31	97,93	97,93	97,23	92,36	89,65	91,02	95,81	97,54	96,27	95,21
Мочевой пузырь	V65 Гр, %	10,3	5,37	8,28	15,1	14,06	5,91	5,62	6,23	9,02	7,52	8,74
	V70 Гр, %	7,92	2,7	5,91	10,1	4,58	3,47	7,85	3,69	3,57	8,02	5,78
	V75 Гр, %	5,57	2,32	4,41	5,98	5,52	3,13	4,61	6,01	5,81	4,45	4,78
	V80 Гр, %	5,33	2,23	4,16	5,61	2,55	3,03	3,61	5,48	3,21	5,95	4,12
	Dmax, Гр	100,55	98,71	100,87	98,34	100,38	93,7	99,53	98,01	99,28	98,64	98,80
Уретра	V70 Гр, %	48,7	40,12	59,94	48,94	40,5	90,18	49,03	48,91	48,5	49,08	52,39
Луковица полового члена	V50 Гр, %	6,19	0	56,32	46,65	9,56	11,44	36,58	17,85	25,07	27,59	23,73
	V70 Гр, %	0	0	41,04	25,05	22,56	0	0	27,02	21,5	21,98	15,92
	Dmean, Гр	9,49	3,72	56,15	44,15	20,56	18,81	15,26	17,59	12,05	35,64	23,34
Головка левой бедренной кости	V50 Гр, %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
	Dmax, Гр	17,42	9,11	10,83	13,63	14,52	8,38	8,85	9,01	14,12	16,09	12,20
Головка правой бедренной кости	V50 Гр, %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
	Dmax, Гр	20,43	14,62	11,53	17,06	16,98	9,86	10,05	12,42	16,06	18,59	14,76

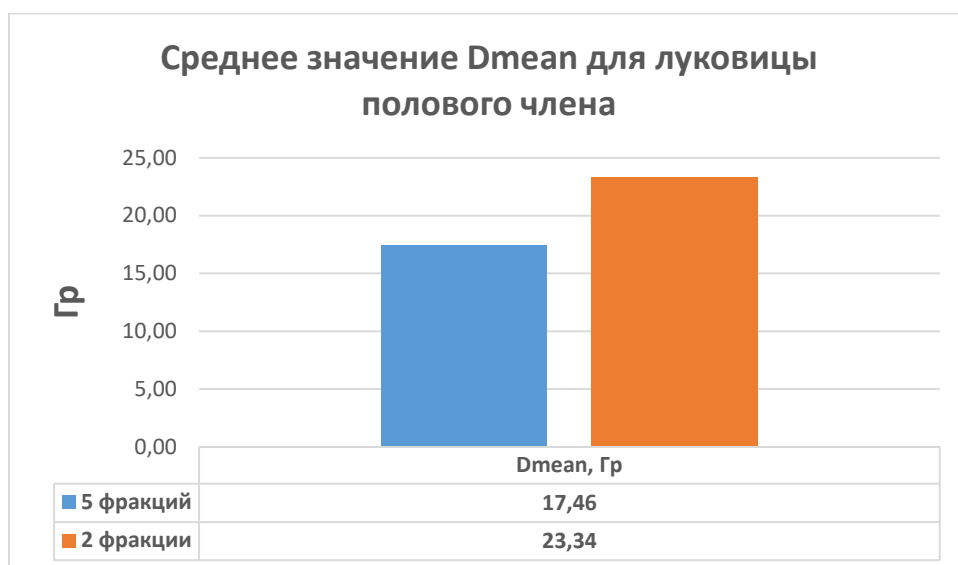
## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Дозовое покрытие для критических структур









## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Дозовое покрытие для PTV

