

УДК: 616.5-006:615.84.015.3

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ПРИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА КОЖИ 1-2 СТАДИИ

¹Жмакина Е. Д. (ezhmakina@mail.ru), ²Крутилина Н. И. (n.krutilina@inbox.ru),
¹Амурский В. А. (aw99@mail.ru), ¹Довнар О. С. (odovnb@mail.ru),
³Фурманчук Л. А. (dubkova_l@mail.ru), ⁴Овчинников В. А. (luch.d.grgmu@mail.ru)
¹УЗ «Гродненская областная клиническая больница» г. Гродно
²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» г. Минск
³ГУО «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова», г. Минск
⁴УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно

Цель работы: обоснование целесообразности режима гипофракционирования при брахитерапии рака кожи 1-2 стадии.

Показана эволюция в фракционировании дозы, начиная с кривых Страндквиста. Проведено радиобиологическое обоснование применения режима гипофракционирования с учетом ВДФ концепции, LQ-модели, а также изoeffективных режимов при изменении РОД для рака кожи 1-2 стадий.

Приведенные расчетные данные позволяют использовать режимы гипофракционирования для лучевой терапии рака кожи 1-2 стадий, значительно сокращая длительность лечения, уменьшая общую дозу за курс, но при этом оставаясь на эталонном в биологическом плане стандартному курсу фракционирования.

Ключевые слова: радиобиологическое обоснование, гипофракционирование, брахитерапия с высокой мощностью дозы, рак кожи.

В начальном периоде развития лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований онкологи использовали однократное облучение. Со временем опытным путем было найдено, что, распределяя полную дозу на несколько недель, можно также достигнуть хорошего контроля над опухолью при том, что побочных эффектов было существенно меньше. Это дало толчок к поискам научного обоснования фракционирования облучения в ЛТ. В настоящее время ключевым направлением клинической лучевой терапии является оптимизация фракционированного облучения на основе линейно-квантовой модели (LQ-модель) для выживаемости клеток.

Материалы и методы

Первые разработки количественного базиса для изменений в дозовом фракционировании начались с работы Страндквиста и Коэна в 40-х годах прошлого века. В ходе исследований они обнаружили, что полная доза, необходимая для контроля над опухолью, увеличивается с увеличением числа фракций. В то время было принято облучать пять раз в неделю и было трудно разделить эффект времени облучения от эффекта числа фракций. Для каждого пациента, страдающего раком кожи, Страндквист строил в двойном логарифмическом масштабе зависимость полной дозы от общего времени облучения. При этом он использовал разные символы для локального контроля и для некроза кожи. Анализ результатов показал, что, используя эти данные, можно провести прямые линии, явно разделяющие два вида символов. Эти прямые имели направление вверх (полная доза увеличивалась с увеличением числа фракций) и стали называться кривыми Страндквиста.

В 1969 г. Еллис выдвинул предположение, что данные, использованные Страндквистом и Кохеном, можно было бы резюмировать в виде простой формулы.

$$N = NSD * N_{0.24} * T_{0.11} \quad (1)$$

где D – полная (изоэффективная) доза;

NSD – номинальная стандартная доза (определяет

интенсивность облучения и предполагается постоянной для конкретной клинической ситуации);

N – число фракций;

T – общее время облучения.

Это выражение часто называют NSD формулой. Эта формула использовалась многие годы как стандартный метод корректировки полной дозы при изменении режима фракционирования, хотя научное обоснование у нее недостаточное. Постепенно стало ясно, что формула работает только внутри строго определенных условий и для ограниченного числа фракций.

В ходе дальнейших исследований ученые предприняли неоднократные попытки усовершенствовать NSD формулу. В частности, появились варианты, известные как КРЭ (кумулятивный радиационный эффект, англ. CRE) и ВДФ (фактор время-доза-фракционирование, англ. TDF) формулы.

Концепция ВДФ, разработанная Ортоном и Еллисом, широко использовалась до недавнего времени. Она позволяет рассчитывать уровень поражения ткани относительно толерантного уровня при изменении общего времени курса, разовой дозы и числа фракций:

$$ВДФ = x - 0.169 * d^{1.538} * n \quad (2)$$

где ВДФ – фактор время-доза-фракционирование.

Тем не менее, в конце прошлого века появилась настоятельная потребность в изобретении модели и расчетных формул, которые работали бы в конкретных клинических условиях для разных видов тканей.

Решением этой проблемы стало линейно-квадратичное уравнение (LQ-модель) (рисунок 1).

Оно вытекает из изучения кривых выживаемости (SF), иллюстрирующих диапазон радиочувствительности, обычно наблюдаемый среди различных клеточных линий опухолей человека.

Как видно на рисунке 1, интервал доз, соответствующий выживанию 1% клеток, изменяется почти в три раза. Интервал крутизны первоначального на-

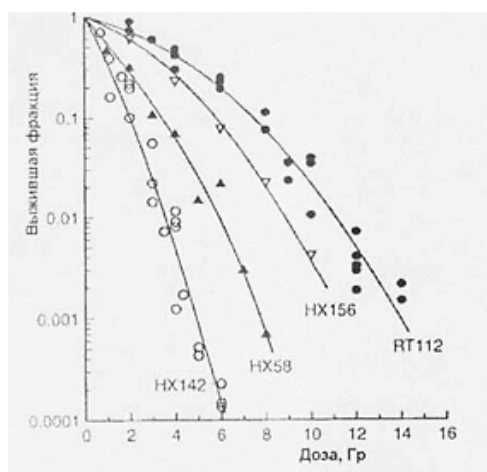


Рисунок 1. – Кривые выживаемости (SF), иллюстрирующие диапазон радиочувствительности

клона этих кривых еще шире. Сплошные линии на рисунке представляют собой аналитическую аппроксимацию данных, выраженную линейно-квадратичным уравнением:

$$SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \tag{3}$$

где SF – выжившая фракция;
D – поглощенная доза ионизирующего излучения;
 α и β – эмпирические коэффициенты.

Выделение в формуле двух членов достаточно обосновано. Оно опирается на фундаментальный молекулярный механизм воздействия ионизирующего излучения на биообъекты.

Эффект (E) от однократного облучения дозой (d) равен:

$$E = N(\alpha d + \beta d^2) \tag{4}$$

Это линейно-квадратичное уравнение, которое можно считать вытекающим из уравнения (3) для выжившей фракции клеток S, если эффект от облучения рассматривать как $E = -\ln(S)$. Для n фракций:

$$E = N(\alpha d + \beta d^2) = \alpha D + \beta dD \tag{5}$$

где D = nd – полная доза.
Уравнение (5) можно преобразовать к виду:

$$E/\alpha = D * (1 + d/\alpha/\beta) \tag{6}$$

Фоулер предложил называть E/α биологически эффективной дозой (BED) как меру эффекта (E) в дозовых единицах для данной биологической ткани (где α и β константы). Величина BED указывает, насколько большое повреждение создает конкретный режим фракционирования и может быть рассчитана по формуле:

$$BED = D * RE \tag{7}$$

где BED – полная доза, которая, если дается бесконечно малыми фракциями, эквивалентна фактическому режиму фракционирования с величиной фракции d и полной дозой D;

RE – относительная эффективность, равная

$$RE = (1 + d/\alpha/\beta) \tag{8}$$

Результаты и обсуждения

Корректировка полной дозы для данной ткани при изменении фракционной дозы предполагает, что используется стандартный режим с полной дозой Dref и дозой за фракцию dref. Для изоэффекта E является константой, как и α и β для данного типа ткани и данного конечного результата.

Таким образом:

$$D * (1 + d/\alpha/\beta) = D_{ref} * (1 + d_{ref}/\alpha/\beta) \tag{9}$$

где D – новое значение полной дозы.

Результирующее простое изоэффективное соотношение, впервые предложенное Визером с коллегами, имеет вид:

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

Если в этом уравнении в качестве dref взять стандартную дозу за фракцию, равную 2 Гр, то получим простой метод сравнения эффективности режимов фракционирования, имеющих различные полные дозы и дозы за фракцию. Идея метода состоит в конвентировании каждого режима в эквивалентный режим по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект. Результирующая формула имеет вид:

$$EQD2 = D * ((d + \alpha/\beta) / (2 + \alpha/\beta)) \tag{11}$$

где EQD2 – полная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна полной дозе D, передаваемой в режиме с фракционной дозой, равной dref. Важно отметить, что значения EQD2 могут численно суммироваться для отдельных частей режима облучения, осуществляющихся с разными разовыми дозами.

Отношение α/β является характерным для каждого типа нормальной ткани или опухоли, и численно соответствует дозе, при которой линейная функция (αd) равна квадратичной (βd²) и оценивается в дозовых единицах Гр.

При этом ранние реакции нормальных и опухолевых тканей характеризуются высокими значениями α/β порядка 10 Гр, а поздние – низкими, около 2,5-3 Гр. В случае лучевого лечения рака кожи (базалиомы) принято считать, что α/β для ранних реакций равно 10 Гр, в случае же лучевого лечения рака кожи (плоскоклеточный рак) α/β равно 6,07 Гр.

Гипофракционирование означает использование уменьшенного числа фракций, сопровождающееся увеличением дозы за фракцию. Согласно уравнению (10), если доза за фракцию увеличивается выше стандартного уровня 2 Гр, то полная доза (для изоэффекта) должна быть уменьшена. Отношение нового значения полной дозы к стандартному (при дозе за фракцию 2 Гр) рассчитывается по формуле (10), т.е.:

$$D/60 = (2 + \alpha/\beta) / (d + \alpha/\beta)$$

Как уже указывалось, по стандартной методике лучевое лечение рака кожи (базалиома) проводится с РОД=2 Гр за 30 фракций в течение 39 дней. Однако в случае внутритканевой брахитерапии, когда интратасты вводятся в опухоль с их последующим нахождением в ней в течение всего времени лечения, применение нестандартных режимов гипофракци-

онирования, направленных на сокращение времени лучевого лечения за счет увеличения разовой дозы, не просто оправдано, но и крайне желательно. Однако необходимо обеспечить сопоставимый терапевтический эффект с таковым при стандартном лучевом лечении по 2 Гр за 30 фракций.

Выберем количество фракций менее 30. К примеру, в случае базалиомы произвольно возьмем нестандартные курсы лучевого лечения из 7-ми фракций и 10-ти фракций. Встает вопрос – какова должна быть РОД в каждом случае?

Для определения РОД в каждом методе нестандартного курса нам вполне подойдет Концепция ВДФ, позволяющая рассчитывать уровень поражения ткани относительно толерантного уровня при изменении общего времени курса, разовой дозы и числа фракций. В общем случае, как уже указывалось выше (2), $ВДФ = x \cdot 0.169 \cdot d \cdot 1.538 \cdot n$. Мы знаем, что длительность стандартного курса ЛТ из 30 фракций принята равной 39 дням (за счет перерыва на субботу и воскресенье), т. е. на одну фракцию приходится 1,33 дня.

Таким образом, для стандартного курса $x=1,33$; $d=2$ Гр; $n=30$, т.е. $ВДФ = 1,333 \cdot 0.169 \cdot 2001.538 \cdot 30 = 0,952 \cdot 3459,26 \cdot 30 = 98796$. Учтем, что в качестве уровня полной толерантности принимается $ВДФ=100$.

Теперь при изменении количества фракции и, соответственно, длительности курса при помощи этой формулы рассчитаем РОД для каждого нестандартного курса: 7 фракций и 10 фракций.

Ввиду того, что мы будем стремиться к ВДФ, примерно равному ВДФ стандартного курса, то с учетом нового количества фракций мы в каждом случае сможем получить необходимое значение РОД. Для этого преобразуем формулу к следующему виду:

$$d = 1.538 \sqrt{100000 / x^{0.169} \cdot n} \quad (12)$$

где x – время в днях, приходящихся в среднем на одну фракцию курса (количество дней курса делим на количество фракций),

d – разовая доза в САНТИ Грех,

n – количество фракций.

Произведем необходимые расчеты и с учетом, что коэффициент $\alpha/\beta = 10$, получим:

При $n=7$, $x=1,285$, тогда $d \cong 5.2$ Гр, соответственно, $D=36.4$ Гр и $EQD2=47,3$ Гр.

При $n=10$, $x=1,200$, тогда $d \cong 4.0$ Гр, соответственно, $D=40.0$ Гр и $EQD2=51,4$ Гр.

Теперь сделаем подобные расчеты в случае

плоскоклеточного рака. В этом случае стандартный курс с РОД=2 Гр длится 35 фракций в течение 47 дней, а коэффициент $\alpha/\beta=6,07$. Выберем два нестандартных курса: 8 и 11 фракций и рассчитаем необходимые значения.

При $n=8$, $x=1,28$, тогда $d \cong 5.2$ Гр, соответственно, $D=41.6$ Гр и $EQD2=50.1$ Гр.

При $n=11$, $x=1,2$, тогда $d \cong 4.0$ Гр, соответственно, $D=44.0$ Гр и $EQD2=56$ Гр. Результаты расчетов для каждого курса указаны в таблице 1.

Таблица 1. – Режимы фракционирования относительно стандарта

Тип рака	α/β	Период удвоения опухоли (дни)	РОД (Гр)	СОД (Гр)	Кол-во фракций (N)	Курс (дни)	EQD (Гр)	EST (Гр)	BED (Гр)	TDF
Базалоклеточный рак	10	40	2	60	30	40	60	61,5	72	98,7
	10	40	5,2	36,4	7	9	47,3	62,3	55,3	98,1
	10	40	4	40	10	12	51,4	61,1	56	97,7
Плоскоклеточный рак	6,07	40	2	70	35	47	70	71,3	93	115
	6,07	40	5,2	41,6	8	10	50,1	72,1	77,2	104
	6,07	40	4,0	44	11	13	56	71,7	72,9	105

Выводы

1. Расчетные данные позволяют использовать нестандартные курсы ЛТ для базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, значительно сокращая длительность курса лечения.
2. Нестандартные режимы экономически оправданы, поскольку значительно сокращают длительность курса лечения.
3. Режимы гипофракционирования за счет значительного уменьшения суммарной очаговой дозы, но эквивалентной при стандартном облучении, позволяют существенно снизить количество местных лучевых реакций.
4. Вместе с тем режимы гипофракционирования при брахитерапии базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи требуют дальнейшего клинического изучения.

Литература

1. Климанов В. А. // Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами. - Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ. - 2011. - 500 с.
2. Steel G. G. // Introduction: the significance of radiobiology for radiotherapy. - Basic clinical radiobiology. 3 rd edition. - Edited by G. G. Steel. - 2002. - P.1 – 7.
3. Souhami R., Tobias J. // Cancer and its management. - Blackwell. Oxford.- 1986.

Literatura

1. Klimanov V A // Radiobiological planning and dosimetry radiation and radionuclide therapy. Part 1 Radiobiological foundations of radiotherapy. Radiobiological and dosimetric planning teletherapy brake beams and gamma rays and electrons. - Tutorial. М.: МЕРPhI. - 2011. - 500 p.
2. Steel G. G. // Introduction: the significance of radiobiology for radiotherapy. - Basic clinical radiobiology. 3 rd edition. - Edited by G.G. Steel. - 2002. - P.1 – 7.
3. Souhami R., Tobias J. // Cancer and its management. - Blackwell. Oxford.- 1986..

**RADIOBIOLOGICAL VERIFICATION FOR HYPOFRACTIONATION DOSE MODE IN
BRACHYTHERAPY FOR SKIN CANCER STAGE 1-2**

¹Zhmakina E. D., ²Krutilina N. I., ¹Amurskiy V. A., ¹Dovnar O. S., ³Phurmanchuk L. A.,
⁴Ovchinnikov V. A.

¹Health Care Establishment "Grodno State Clinical Hospital", Grodno, Belarus

²Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education",
Minsk, Belarus

³Educational Establishment "N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus for Oncology and
Medical Radiology", Minsk, Belarus

⁴Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Purpose of the work: to verify hypofractionation dose mode of brachytherapy for skin cancer stage 1-2.

The evolution of dose fractionation starting with Strandqvist curves has been demonstrated.

A radiobiological verification for hypofractionation dose mode considering TDF conception, LQ - model as well as isoeffective modes of fractionation when changing SFD for brachytherapy of skin cancer stage 1-2 has been performed.

The given findings allow using hypofractionation dose mode of brachytherapy for skin cancer stage 1-2. We can greatly reduce the duration of treatment by decreasing the total dose rate, remaining the reference (in terms of biology) standard course of fractionation.

Keywords: radiobiological verification, hypofractionation, high-dose rate brachytherapy, cancrroid.

Поступила: 04.01.2016

Отрецензирована: 13.01.2016