



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

ДЛЯ СЛУЖЕБНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКЗ №

000.01

(19) **SU** (11) **1480180** **A1**

СД 4 А 61 N 5/00

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 4101772/28-14

(22) 12.08.86

(71) Киевский научно-исследовательский
рентгенорадиологический и онкологиче-
ский институт

(72) В.А.Черниченко, А.Ю.Монич,
Э.А.Демина и Е.В.Сваричевская

(53) 621.039.556(088.8)

(56) Brit. J. Radiology, 1984, 57,
817-822.

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ ОБЛУЧЕ-
НИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРИ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

(57) Изобретение относится к лучевой
терапии. Цель изобретения - повыше-
ние точности определения величины
относительной биологической эффектив-
ности при нейтронной терапии. В сис-
теме координат определяют глубину
расположения очага поражения. По изо-
дозному распределению, полученному
при прямых измерениях, находят про-
центное значение физического значения
дозы с последующим определением аб-
солютного значения величины погло-
щенной дозы в очаге. Затем определя-

ют коэффициенты сплайн-функции, а
величину относительной биологической
эффективности в заданной точке облу-
чаемого объема определяют по формуле

$$D_e^p(\%) = \left(\frac{1}{3}\right) \cdot \sum_{i=1}^n K_i \cdot D_i^p(\%) \cdot \Phi_i(D_n^p),$$

где $i = 1, n, n$ - количество полей,
 D_i^p - значение процентной физической
дозы на глубине L , определяемой для
 i -поля, $\Phi_i(D_n^p)$ - значение относитель-
ного биологического эффекта при вели-
чине поглощенной дозы, равной D_i^p ,
подведенной с i -го поля, $K_i = D_i^p/D_n^p$ -
весовые коэффициенты i -поля, D_i^p -
величина подводимой дозы нейтронов с
 i -поля, D_n^p - величина подводимой до-
зы нейтронов с первого поля, выбран-
ного как максимальное значение сред-
них величин подводимых доз L_n^p . Способ
позволяет совмещать реально созда-
ваемый максимум радиобиологического
повреждения преимущественно клеток
опухолевой популяции при существен-
ном уменьшении повреждения нормаль-
ных тканей. 1 табл.

1

2

Изобретение относится к медицине,
а именно к лучевой терапии, и может
быть использовано при лечении опухо-
лей нейтронами.

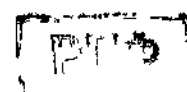
Целью изобретения является повы-
шение точности определения величины
относительной биологической эффектив-
ности на основе учета расположения
очага поражения относительно источни-
ка излучения, экспозиционной дозы,
количества фракций.

18-89

Способ осуществляется следующим
образом.

Для воспроизведения реального
изоэффективного распределения до-
зы нейтронов в очаге поражения не-
обходимо определить глубину его зале-
гания L в системе координат i -поля
(0,2). По изодозному распределению
для i -поля размером A , полученного
при прямых измерениях в гомогенном

(19) **SU** (11) **1480180** **A1**



фантоме и кормированного к дозе на поверхности, находят процентное значение физического значения дозы $D_i^H(\%)$. Абсолютное значение величины поглощенной дозы D_A^H в очаге равно

$$D_A^H = \frac{D_i^H \cdot D_i^H}{100\%}, \quad (1)$$

где D_i^H - величина подводимой дозы нейтронов с i -поля.

Для вычисления величины относительной биологической эффективности (ОБЭ) в заданных координатах необходимо определить коэффициенты сплайн-функции $\Phi(X)$, которая позволяет вычислить величину относительной биологической эффективности в любой заданной точке облучаемого объема, в которой величина поглощенной дозы нейтронов определяется по формуле 1 в зависимости от величины подводимой дозы нейтронов D_i^H . Используемая сплайн-функция

$$\Phi(X) = Y(j) + B(j)(X-X(j)) + C(j)(X-X(j))^2 + D(j)(X-X(j))^3, \quad (2)$$

где $j = \overline{1, M}$,

M - количество узлов сплайна,

$$X(j) = X - X(j+1)$$

X - значение величины поглощенной дозы на глубине L при подведении дозы нейтронов равной D_i^H с i -поля,

$X(j)$ - значение величины поглощенной дозы на различных глубинах облучаемого объема L_1, L_2, \dots, L_M , подведенных с i -поля,

$Y(j)$ - значение величины ОБЭ в узлах сплайна при величине поглощенной дозы равной $X(j)$;

$B(j)$,

$C(j)$,

$D(j)$ - коэффициенты сплайна.

Значение сплайн-функции $\Phi(X)$ при $X = D_A^H$ является величиной относительной биологической эффективности, определяемой для величины поглощаемой дозы нейтронов D_A^H при подведении дозы нейтронов, равной D_i^H , с i -поля.

В таблице представлены коэффициенты сплайн-функции, вычисленные для подводимой дозы нейтронов 1,6 Гр.

Аналогичным образом определяется величина $L, D^H(\%), D_A^H$ и сплайн-функция $\Phi(X)$ для других полей.

Значение суммарной процентной изозэффективной дозы в заданных координатах облучаемого объема определяется как

$$D_c^H(\%) = (1/3) \sum_{i=1}^n K_i \cdot D_i^H(\%) \cdot \Phi_i(D_A^H), \quad (3)$$

где $K_i = D_i^H / D^H$ - весовые коэффициенты i -поля,

$$i = \overline{1, n},$$

n - количество полей.

Суммарное изозэффективное распределение по глубине облучаемого объема представляется как множество значений процентных изозэффективных доз

$\{D_c^H(\%)_i\}$, определяемых по формуле (3) для заданного множества точек $\{Z_i\}$.

Абсолютное значение изозэффективной дозы для одной фракции составляет

$$D_{экв}^H = 3 \cdot D_c^H(\%) \cdot D_A^H, \quad (4)$$

Суммарное значение изозэффективной дозы за S фракций равно значению

$$D_S = \sum_{i=1}^S D_{экв}^H(i),$$

где $D_{экв}^H(i)$ - величина изозэффективной дозы за i -фракцию,

$$i = \overline{1, S},$$

S - количество фракций.

Вычисление суммарной изозэффективной дозы проводят по созданной программе, для практического использования необходимо ввести в ЭВМ величины подводимых доз с каждого поля (D_i^H), глубины залегания клинической мишени в системе координат каждого поля (L), количество фракций (S).

Пример 1. Пациентка поступила в клинику КНИРРОИ с жалобами на боли в правой молочной железе, не связанные с менструальным циклом. В анамнезе одни нормальные роды с последующим кормлением ребенка и 3 аборта. Боли в правой молочной железе беспокоят более года. Регулярно проходила медицинские профосмотры по месту работы. Общее состояние удовлетворительное. Пациентка правильного телосложения, нормальной упитанности. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных экскурсий 24 в 1 мин, пульс 78 уд. в 1 мин, ритмичен, удовлетворительного наполне-

ния. АД 160/100 мм рт.ст., тоны сердца приглушены, ритм правильный, границы сердечной тупости в пределах нормы, ЭКГ — ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево, снижен вольтаж комплекса QP, диффузные изменения в миокарде. Шитовидная железа пальпаторно без особенностей. Печень из под реберной дуги не выступает, при пальпации безболезненна. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Осмотр гинеколога — без особенностей. Результаты анализа крови и мочи — в пределах нормы.

Молочные железы развиты слабо. Сосок правой молочной железы втянут, изъязвлен, подтянут кверху, медиально — расположен выше левого соска. При пальпации в центральном секторе правой молочной железы определяется первичная опухоль более 4 см в диаметре, плотная, бугристая, прорастающая все ткани молочной железы, фиксируя ее к грудной стенке и обуславливая ее неподвижность — несмещаемость. Тип роста опухоли — узловый. Выделений из соска нет. В подмышечной впадине справа пальпаторно определяются увеличенные лимфоузлы до 20 см в диаметре, плотные, при пальпации безболезненные, между собой не спаянные. Клинико-рентгенологические данные за наличие метастазов в других органах у больной нет. Клинический диагноз: рак молочной железы $T_4N_1M_0$, патогистологическое заключение — умеренно дифференцированный железистый рак. Пациентка признана неоперабельной и направлена на паллиативное терапевтическое облучение быстрыми нейтронами.

Молочная железа в болюсной насадке из плексигласа, индивидуально изготовляемой для нивелирования крутизны молочной железы и создания гомогенного дозного поля использованного пучка нейтронов, облучалась с двух встречных, тангенциально ориентированных полей размером $12 \times 12 \text{ см}^2$ в разовой дозе по 112 сГр на каждую медиальную и латеральную стороны. За 12 фракций в течение 24 дней правая молочная железа пациентки гомогенно облучена в суммарной дозе 1350 сГр, подмышечная впадина в эти же сроки, но без болюсной насадки, облучена в суммарной дозе 1080 сГр,

над- и подключичные зоны лимфоузлов справа, профилактически, за 7 фракций в течение 9 дней облучены в суммарной дозе 640 сГр. Все величины использованных доз пучка быстрых нейтронов даны по его нейтронной составляющей, что при учете постоянной величины их ОБЭ-3 эквивалентно, теоретически соответствуют фотонному излучению ^{60}Co в дозах: 4050, 3240 и 1920 сГр, а с учетом гамма-составляющей пучка нейтронов соответственно равны 4500, 3390 и 2010 сГр.

При этом у пациентки было констатировано, что метастатически пораженные увеличенные подмышечные лимфоузлы подмышечной впадины уменьшались в размерах уже в процессе облучения и пальпаторно не определялись при его завершении, что как правило не наблюдается при подведении эквивалентных доз фотонного излучения в эти же сроки к очагам умеренно дифференцированного рака величиной в 2 см. С другой стороны, на коже молочной железы после подведения 1350 сГр по нейтронной составляющей в течение 24 дней у пациентки наблюдались проявления влажного эпидермита на протяжении более месяца, чего также не бывает при использовании фотонного излучения в эквивалентных дозах 4500 сГр (при ОБЭ-3). Более того, из практики известно, что от таких доз фотонного излучения при использовании распределения дозы во времени, необратимая депопуляция умеренного дифференцированного рака молочной железы обеспечена быть не может, для ее достижения дозу обычно увеличивают минимум до 6000 сГр. Проведенный перерасчет суммарной дозы нейтронов, подведенной к молочной железе в течение 24 дней при учете перемного значения ОБЭ, составляет 5301 сГр фотонного излучения ^{60}Co и соответствует 129 ед. ВДФ.

Подтверждением справедливости реально нанесенного радиобиологического повреждения клеток опухолевой популяции у этой пациентки является достигнутый при этом клинический результат, проявившийся необратимой депопуляцией большой по размерам первичной опухоли (4 см в диаметре) на протяжении более 40 мес.

Пример 2. Пациент поступил в клинику КНИРРОИ с жалобами на боли и появившуюся опухоль грудины. Лечился по месту жительства без результата.

Нормостеник, рост 175 см, масса 73 кг, видимые слизистые без особенностей, подкожно жировая клетчатка развита удовлетворительно. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены и безболезненны. Походка не изменена. Питовидная железа без особенностей, дыхание свободное. При перкуссии над легкими ясный легочный звук, аускультативно - везикулярное дыхание. Пульс 76 ударов в 1 мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 130/80 мм рт.ст., тоны звучные, на ЭКГ - ритм синусовый, правильный, границы сердечной тупости в пределах нормы, признаки умеренных дистрофических изменений, живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, на грудиने определяется деформация мягких тканей за счет растущего новообразования, кожа над которым гиперемирована. При пальпации опухоль, исходящая из грудины, плотная, без четких границ, болезненная, размером до 8x10 см, возвышающаяся над уровнем окружающих тканей груди до 3 см.

На рентгенограммах определяется резкое вздутие рукоятки грудины, очаги деструкции распространяются на рукоятку, контуры которой четко не определяются. На рентгенограммах справа паратрахеально определяются опухолевидные образования, увеличивающие тень средостения, вправо на 4-5 см. Правый корень легкого четко не дифференцируется. Рентгенологическая картина может соответствовать опухоли переднего средостения с прорастанием в грудину или опухоль грудины с метастазами в лимфоузлы средостения. Заключение: Саркома Юинга? с метастазами в лимфоузлы средостения. При пункционной биопсии - цитологическое заключение - разрозненно расположенные и в группах клетки типа эндотелиальных с признаками атипии. При трепан-биопсии - злокачественная опухоль мезенхимальной природы, врастаю-

щая и разрушающая костную ткань. В материале биопсии преобладают фибробластные элементы с обилием сосудистых полостей, местами выраженные остеопластические реакции.

Пациент облучен быстрыми нейтронами Е-8 МэВ с трех: переднего-стернального (10x12 см²) и двух паравертебральных полей размером 8x12 см². За 16 фракций в течение 24 дней кожа грудины облучена в суммарной дозе 1200 сГр по нейтронной составляющей и 250 сГр по гамма-составляющей с учетом выходной дозы паравертебральных полей, что при учете ОБЭ-3 соответствует 3850 сГр для поверхности грудины, а для лимфоузлов средостения (на глубине 7 см) 3040 сГр фотонного излучения ⁶⁰Со.

Уменьшение клинических симптомов заболевания - болевых ощущений в груди и регрессия опухоли грудины наблюдались уже в процессе облучения. В конце курса терапевтического облучения быстрыми нейтронами через 25 дней после начала лечения отмечена полная резорбция видимого и пальпаторно определявшегося компонента опухоли. При этом отмеченная пассивная гиперемия кожи над опухолью при поступлении пациента резко усилилась и четко обозначилась по границе облучавшегося стернального поля и в дальнейшем завершилась проявлением влажного эпидермита, продолжавшегося более месяца. Других лечебных мероприятий пациенту не проводилось.

После облучения пациент вернулся к труду, без признаков рецидива и метастазов наблюдается 16 мес.

Достижение необратимой депопуляции мезенхимомы больших размеров (8-10 см) от суммарной дозы эквивалентного излучения в 3040 сГр (при ОБЭ-3) никогда не наблюдается и формально пациент нуждается в дополнительном облучении - по расщепленному методу в суммарной эквивалентной дозе порядка 6000 сГр. Однако результат проведенного перерасчета величин физического значения подведенных доз нейтронов в его радиобиологический эквивалент предотвратил дальнейшее облучение. Изозффективное значение реально подведенной суммарной дозы излучения на кожу облучаемой поверхности стернального поля составило 5170 сГр (109 ед. ВДФ), а для метастатически пораженных

лимфоузлов средостения соответственно 4800 сГр (98 ед. ВДФ). Эти цифры и объясняют достигнутый клинический эффект проведенного облучения и очевидно, что дальнейшее облучение этого пациента привело бы только к развитию необратимых повреждений его нормальных тканей и дискредитации идеи использования быстрых нейтронов в клинической практике.

Таким образом, используя предложенный способ оценки переменного значения относительной биологической эффективности как функцию величины физического значения подводимой дозы нейтронов и соответствующей деградации их энергетического спектра, вместо постоянного значения относительной биологической эффективности, равного 2,5-3, получена возможность четко дифференцировать изоэффективное, не совпадающее с обычно учитываемым в клинике изодозным - физическим распределением поглощаемой энергии используемого пучка нейтронов. Последнее предопределяет практическую возможность при планировании и проведении терапевтического облучения быстрыми нейтронами совмещать реально создаваемый максимум радиобиологического повреждения, создаваемого пучком нейтронов, с объемом клинической мишени, и тем самым обеспечивать необратимые повреждения преимущественно клеток опухолевой популяции при существенном уменьшении ненужного повреждения окружающих новообразование нормальных тканей.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ определения дозы облучения опухолей при нейтроновой терапии путем построения изодозного распределения энергии нейтронов, отличающийся тем, что, с целью повышения точности, очаговую дозу определяют с учетом расположения очага поражения относительно источника излучения, экспозиционной дозы, количества фракций, а величину дозы облучения определяют по формуле

$$D_c^p(z) = \left(-\frac{1}{3}\right) \times \sum_{i=1}^n K_i \cdot D_i^n(z) \cdot \Phi_i(D_i^n),$$

где $i = \overline{1, n}$,

n - количество полей,

$D_i^n(z)$ - значение процентной физической дозы на глубине L , определяемой для i -поля,

$\Phi_i(D_i^n)$ - значение относительного биологического эффекта при величине поглощенной дозы, равной D_i^n , подводимой с i -поля,

$K_i = \frac{D_i^n}{D_1^n}$ - весовые коэффициенты i -поля,

D_i^n - величина подводимой дозы нейтронов с i -поля;

D_1^n - величина подводимой дозы нейтронов с первого поля, выбранного как максимальное значение средних величин подводимых доз D_i^n .

| j | Y(j) | X(j) | B(j) | C(j) | D(j) |
|---|------|-------|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 8,0 | 20,0 | -0,083431 | -0,000203 | 0,000006 |
| 2 | 6,3 | 40,0 | -0,084064 | 0,000172 | 0,000014 |
| 3 | 4,8 | 60,0 | -0,060294 | 0,001017 | -0,000006 |
| 4 | 3,6 | 100,0 | -0,010098 | 0,000238 | -0,000005 |
| 5 | 2,8 | 160,0 | -0,034069 | -0,000637 | -0,000005 |

Составитель А.Пецко

Редактор В.Трубченко

Техред М.Дидык

Корректор Э.Лончакова

Заказ 769/ГСП

Тираж 421

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101

