

ОБЗОР

Некоторые физические факторы развития вторичных раков у пациентов, прошедших лучевую терапию

А.А. Щербаков,^{1,2,*} И.В. Храмов,^{1,†} Е.Н. Лыкова,^{1,2}
С.А. Гаврилова,³ Ф.Р. Студеникин,^{1,2} А.П. Черняев^{1,2}

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
физический факультет, кафедра физики ускорителей и радиационной медицины
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Научно-исследовательский
институт ядерной физики имени Д. В. Скобельцына, отдел ядерно-физических методов
в медицине и промышленности Россия, 199991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 2

³Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и патологии
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

(Поступила в редакцию 24.03.2025; после доработки 29.04.2025; подписана в печать 05.05.2025)

В статье представлен систематический анализ физических факторов, влияющих на развитие вторичных злокачественных новообразований у пациентов, прошедших лучевую терапию. На основе клинических данных, экспериментов на животных и эпидемиологических исследований (Хиросима, Чернобыль) рассмотрены ключевые аспекты: биологическое воздействие ионизирующего излучения, возрастные и гендерные различия (повышенные риски у детей и женщин), локализация первичной опухоли (молочная железа, простата, голова и шея), а также методы лучевой терапии (фотонная, протонная). Особое внимание уделено роли вторичных частиц (нейтроны, протоны) и медицинской визуализации (КТ, ПЭТ), увеличивающих кумулятивную дозу облучения. Рассмотрены математические модели оценки рисков, учитывающие дозу, фракционирование и радиочувствительность тканей. Результаты подчеркивают необходимость оптимизации методов лучевой терапии, ограничения частоты диагностических процедур с ионизирующим излучением и разработки персонализированных подходов для снижения долгосрочных рисков.

PACS: 87.19.xj УДК: 539.1

Ключевые слова: вторичный рак, лучевая терапия, относительная биологическая эффективность, медицинская визуализация, модели риска.

DOI: [10.55959/MSU0579-9392.80.2550701](https://doi.org/10.55959/MSU0579-9392.80.2550701)

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия широко используется как эффективный метод лечения онкологических заболеваний и охватывает более половины пациентов, проходящих терапию от рака [1]. В зависимости от стадии и особенностей опухоли лучевая терапия часто комбинируется с хирургическим вмешательством, химиотерапией, таргетной терапией, иммунотерапией, препаратной поддержкой, трансплантацией костного мозга и системным лечением для достижения максимального терапевтического эффекта. Вариативность подходов позволяет индивидуально подходить к каждому случаю, повышая эффективность терапии.

Однако, несмотря на многочисленные преимущества лучевой терапии, ее проведение сопровождается рисками, связанными с воздействием на

здоровые ткани. Даже при точном планировании и применении современных технологий часть облучения может попадать на соседние здоровые органы, что повышает риск развития вторичных онкологических заболеваний. В последние годы это явление стало особенно актуальным. С развитием методов лечения продолжительность жизни пациентов увеличивается и появляется возможность зафиксировать отдаленные последствия лучевой терапии. К их числу относят вторичный канцерогенез. На сегодняшний день вторичный канцерогенез составляет значительную часть онкологических заболеваний. Доля вторичных заболеваний в общем количестве новообразований увеличилась с 9% в 1975–1979 гг. до 19% в 2005–2009 гг. [2].

Клинические исследования показывают, что риск появления вторичного канцерогенеза после лучевой терапии возрастает в 1.5–3 раза у взрослых и в 6–10 раз у детей [3–5]. В течение 30 лет после лучевого лечения вторичные опухоли развиваются у 17–18% пациентов [2]. Учитывая эти данные, становится очевидной необходимость глубокого изучения механизмов возникновения вторичных новооб-

* E-mail: sherbakov.aa15@physics.msu.ru

† E-mail: khramoviv@my.msu.ru

разований, создания статистических моделей и методов оценки риска, что позволит усовершенствовать методы лечения и снизить долгосрочные риски для пациентов.

Целью данной обзорной работы является обобщение современных данных о механизмах возникновения, факторах риска и статистических закономерностях развития вторичных раков. Эти данные помогут в дальнейшем определить стратегические направления для повышения безопасности лучевой терапии и оптимизации методов её применения.

1. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА

1.1. Биологический эффект ионизирующего излучения

Воздействие ионизирующего излучения на клеточном уровне характеризуется биологическим эффектом излучения. Биологический эффект радиации определяется степенью повреждений клеток и тканей. Этот эффект зависит от вида излучения, линейной передачи энергии (ЛПЭ) и специфики взаимодействия радиации с клеточными структурами. ЛПЭ характеризует, сколько энергии излучение передаёт на единицу пути в ткани, и играет важную роль в оценке биологических повреждений. Высокая ЛПЭ, как в случае с протонами, приводит к более значительным повреждениям клеток, чем излучение с низкой ЛПЭ, например рентгеновское.

Для количественной оценки различий в биологическом эффекте применяют показатель относительной биологической эффективности (ОБЭ). ОБЭ выражается как отношение дозы стандартного излучения, вызывающего определённый биологический эффект, к дозе тестируемого излучения, вызывающего такой же эффект. ОБЭ вычисляется по формуле:

$$\text{ОБЭ} = \frac{\text{Доза стандартного излучения}}{\text{Доза тестируемого излучения}}. \quad (1)$$

В качестве стандартного излучения Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям рекомендует использовать излучение кобальта-60 или рентгеновское излучение с энергией 200 кВ [53].

Для практической оценки дозы, учитывающей тип излучения, используется эквивалентная доза:

$$H = W \times D, \quad (2)$$

где H — эквивалентная доза, W — взвешивающий коэффициент, D — поглощённая доза. Взвешивающий коэффициент — это обобщённый показатель, основанный на среднем значении относительной биологической эффективности (ОБЭ) для данного вида излучения. Усреднение производится по типам тканей и условиям облучения. Для нейтронного излучения, ввиду значительной зависимости

биологического эффекта от энергии частиц, взвешивающий коэффициент устанавливается отдельно для нескольких диапазонов энергии.

В мировой практике значения взвешивающих коэффициентов для различных типов излучения регламентированы МКРЗ и приведены в публикации 103 Международной комиссии по радиационной защите [54]. В то же время на территории Российской Федерации действуют «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009» [55], в которых значение взвешивающих коэффициентов определяется в соответствии с более ранней публикацией МКРЗ № 60. Это связано с тем, что российские нормы радиационной безопасности ориентированы на стандарты МАГАТЭ, которые к моменту принятия НРБ-99/2009 не были приведены в соответствие с рекомендациями МКРЗ. Взвешивающие коэффициенты излучения согласно публикации 103 МКРЗ и НРБ-99/2009 представлены в табл. 1.

Помимо эквивалентной дозы, для оценки биологического действия излучения используется эффективная доза. Она учитывает не только тип излучения, но и радиочувствительность различных тканей и органов. Эффективная доза (E) рассчитывается как сумма эквивалентных доз для каждого органа, взвешенных с учётом радиочувствительности тканей данного органа:

$$E = \sum_j H_j W_j, \quad (3)$$

где H_j — эквивалентная доза для конкретного органа, а W_j — весовой коэффициент радиочувствительности данного органа.

В табл. 2 представлены взвешивающие коэффициенты радиочувствительности органов согласно НРБ-99/2009 и публикации 103 МКРЗ. В соответствии с рекомендациями МКРЗ 103, структура расчёта эффективной дозы была пересмотрена, что привело к введению обновлённых значений взвешивающих коэффициентов для ряда органов и тканей. В частности, увеличен вес молочной железы и кишечника, введены отдельные коэффициенты для сердца и печени. В Российской Федерации в настоящее время используются коэффициенты, установленные на основе более ранних рекомендаций ICRP 60 (1991), закреплённые в НРБ-99/2009. В ряде случаев это приводит к расхождениям в оценке эффективной дозы, особенно для облучений с преимущественным вовлечением новых критических органов (например, сердца или печени), которые отсутствуют в перечне НРБ-99/2009. В рекомендациях МКРЗ 60 взвешивающие коэффициенты для сердца и печени не были выделены, поскольку в то время расчёт эффективной дозы основывался преимущественно на оценке риска радиационно-индуцированных летальных опухолей, а эпидемиологических данных, подтверждающих существенный вклад облучения этих органов в канцерогенез, было недостаточно. Впоследствии, с накоплением новых клинических и эпидемиологических данных, в рекомендациях МКРЗ 103 сердце и печень были включены

Таблица 1. Взвешивающие коэффициенты излучений для эквивалентной дозы

Вид излучения	Диапазон энергии, МэВ	Взвешивающий коэффициент по НРБ-99/2009 (МКРЗ 60), $Зв \times Гр^{-1}$	Диапазон энергии, МэВ	Взвешивающий коэффициент по МКРЗ 103 $Зв \times Гр^{-1}$
Фотонное, электронное и мюонное излучение	—	1	—	1
Нейтроны	< 0.01	5	—	—
	0.01–0.1	10	< 1	$2.5 + 18.2e^{-(\ln^2 E_n)/6}$
	0.1–2	20	1–50	$5 + 17e^{-(\ln^2(2E_n))/6}$
	2–20	10	> 50	$2.5 + 3.25e^{-(\ln^2(0.04E_n))/6}$
	> 20	5	—	—
Протоны	—	5	—	2
Альфа-частицы	—	20	—	20

Таблица 2. Взвешивающие коэффициенты радиочувствительности органов согласно НРБ-99/2009 и МКРЗ 103

Орган или ткань	НРБ-99/2009	МКРЗ 103 (2007)
Щитовидная железа	0.05	0.04
Лёгкие	0.12	0.12
Сердце	—	0.05
Печень	—	0.05
Кости (красный костный мозг)	0.12	0.12
Кишечник (малый и большой)	(толстая кишка 0.12)	0.12
Мочевой пузырь	—	0.05
Яичники	0.20 (гонады)	0.08
Простата	0.20 (гонады)	0.08
Мозг	—	0.01
Кожа	0.01	0.01
Кости (поверхность)	0.01	0.01

в перечень органов, учитываемых при расчёте эффективной дозы.

1.2. Понятие риска

Для описания влияния ионизирующего излучения на человека в целом, понятий ОБЭ, эквивалентной и эффективной доз недостаточно. Исследования возникновения радиационно-индуцированных раков после лучевого воздействия требуют применения статистических методов для изучения и оценки факторов риска [117]. Данные исследования основываются на рассмотрении частоты развития онкологических заболеваний у групп лиц подвергшихся облучению в одинаковых условиях. В таких исследованиях используются несколько ключевых статистических безразмерных параметров: относительный риск (RR), избыточный относительный риск (ERR), абсолютный риск (AR) и избыточный абсолютный риск (EAR), каждый из которых помогает охарактеризовать вероятность наступления заболевания в зависимости от дозы и продолжительности облучения.

Абсолютный риск (Absolute Risk, AR) отражает вероятность развития конкретного клинического исхода за определённый период времени. Иными словами данная величина показывает долю участников исследуемой группы, подверженную развитию онкологического заболевания. Для оцен-

ки абсолютного риска используется отношение числа случаев события к общему числу лиц в группе:

$$AR = \frac{E}{E + N}, \quad (4)$$

где E — число наступления событий, N — число отсутствия событий. Абсолютный риск может принимать значения от 0 до 1.

Избыточный абсолютный риск (Excess Absolute Risk, EAR) отражает разницу абсолютного риска между группой лиц, перенесших лучевое воздействие, и контрольной группой:

$$EAR = AR_{\text{exposure}} - AR_{\text{non-exposure}}, \quad (5)$$

где AR_{exposure} и $AR_{\text{non-exposure}}$ — абсолютные риски для облучённой и необлучённой групп соответственно.

Относительный риск (Relative Risk, RR) определяет соотношение вероятности развития онкологического заболевания у лиц, подвергшихся облучению, по сравнению с контрольной (необлучённой) группой. Таким образом, данная величина показывает, во сколько раз доля участников исследования в облучённой группе, у которых развилось онкологическое заболевание, превышает аналогичную долю в необлучённой группе. Данная величина может принимать значения больше единицы. Рассчитывается по формуле:

$$RR = \frac{IE/(IE + IN)}{CE/(CE + CN)}, \quad (6)$$

где IE — число зафиксированных случаев заболевания пациентов в облучённой группе, IN — число не подвергшихся заболеванию прошедших облучение пациентов, CE — число зафиксированных случаев заболевания в контрольной группе, CN — число лиц, избежавших заболевания, в контрольной группе.

Избыточный относительный риск (Excess Relative Risk, ERR) представляет собой добавочный риск, обусловленный радиационным воздействием. Данная величина показывает разницу между относительными рисками в исследуемой группе по сравнению с контрольной. Избыточный относительный риск может принимать положительные значения и вычисляется следующим образом:

$$ERR = \frac{IE/(IE + IN)}{CE/(CE + CN)} - \frac{CE/(CE + CN)}{CE/(CE + CN)} = RR - 1, \quad (7)$$

где RR — относительный риск в экспериментальной группе.

Абсолютный риск на протяжении жизни (Lifetime Attributable Risk, LAR) отражает вероятность наступления клинического события в течение всей жизни индивидуума. Этот показатель используется для долгосрочных прогнозов. Например, для женщин в США LAR развития колоректального рака составляет 4%, тогда как абсолютный риск к 50 годам равен всего 0.4%.

2. ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

На риск возникновения вторичных злокачественных новообразований могут существенно влиять вид, локализация первичной опухоли, а также другие факторы. Так, в исследовании [14] на основе данных пациентов из баз NCDB [3] и SEER [5] показано, что риски повторного возникновения онкологического заболевания после лечения зависят от применения хирургического лечения или его комбинации с лучевой терапией для разных органов и возрастов. Многочисленные исследования показывают статистическую зависимость от возраста и пола пациента, локализации первичной опухоли, выбранного метода лучевого лечения, а также объёма проведённого лечения.

2.1. Влияние возраста и пола пациента

Риск возникновения и развития вторичных онкологических заболеваний при лечении детей выше, чем у взрослых. В исследовании [6] показано, что химиорадиотерапия у детей увеличивает риск по сравнению с лечением без использования этих методов. Абсолютный риск через 30 лет после лечения составил 20%. Похожие результаты получены

в исследовании [7], где риск развития вторичного рака составил 19% в среднем через 24.3 года после лечения. Авторы пришли к выводу, что риск зависит от типа первичного рака, выбранного метода лечения (лучевая терапия или химиотерапия) и возраста пациента. Вероятность развития вторичных раков увеличивалась при снижении возраста, наличии химиотерапии и использовании фотонной лучевой терапии.

Риск возникновения вторичных раков также зависит от пола пациента. В ряде исследований было установлено, что у женщин риск возникновения вторичных онкологических заболеваний выше, чем у мужчин [6, 8]. Это объясняется склонностью женщин к развитию злокачественных образований, а также более частым заболеванием раком щитовидной и молочной железы в раннем возрасте [9, 10]. По данным, полученным после бомбардировок Хиросимы и Нагасаки, при облучении в возрасте 30 лет частота возникновения вторичных раков увеличивается на 35% для мужчин и на 58% для женщин, на каждый 1 Гр дозы, полученной человеком и поглощённой всем телом, в течение 40 лет после облучения [3], [11]. Согласно исследованию [12], после аварии на Чернобыльской АЭС избыточный абсолютный риск возникновения рака у мужчин составил 4,4% в год, а у женщин — 18% в год. В Беларуси у женщин наблюдалось увеличение частоты случаев развития рака молочных желёз с 1745 до 2322 случаев в период с 1986 по 1999 гг. Похожее явление было замечено и на Украине с 1990 по 2004 гг. [42]. Кроме того, в тех же условиях у девочек отмечено увеличение риска возникновения рака мозга [13]. В целом у женщин наблюдается повышенный риск смертности и более тяжёлое течение заболеваний по сравнению с мужчинами при одинаковых дозах облучения [13].

2.2. Локализация первичной опухоли

Согласно информации из базы NDCI, около 80% онкологических заболеваний, для лечения которых применялась лучевая терапия, приходятся на рак молочной железы, простаты, головы и шеи.

Лучевая терапия при лечении рака молочной железы повышает вероятность возникновения вторичных раков. В исследовании [15] установлено, что относительный риск для всех органов, кроме самой молочной железы, увеличивается в 1.22 раза после проведения лучевой терапии. Для вторичного рака лёгких относительный риск через пять лет составляет 1.39, что означает соответствующее увеличение вероятности во столько раз. При наблюдении в течение 10 лет этот риск возрастает до значения 1.59, а через 15 лет — до 1.66. Для рака пищевода относительный риск составляет 1.53 через 5 лет, 1.56 через 10 лет и 2.17 через 15 лет. В то же время в исследовании [6] отмечено, что риск возникновения вторичных раков для солидных органов возрастает в течение 25 лет после лечения, а затем выходит на плато.

По данным за 2010 г., рак простаты составляет 28% всех случаев рака у мужчин в США [16]. В исследовании [17] было показано, что мужчины, прошедшие лучевое лечение рака простаты, имеют значительный риск развития вторичного рака. Было установлено, что у одного из 70 пациентов, проживших после лучевой терапии как минимум 10 лет, после лечения развивается вторичный рак. Относительный риск развития рака кишечника при лучевой терапии простаты составляет 1.21. У 5–6% пациентов возникает повторное заболевание, тогда как при хирургическом лечении этот показатель составляет 3.7%. После лечения рака простаты у 100 пациентов был выявлен рак мочевого пузыря. Среди них 58 получали лучевую терапию для лечения первичного заболевания. В группе лиц, получавших лучевую терапию, в 97% случаев (56 из 58) была выявлена высокозлокачественная уротелиальная карцинома. В группе, получавшей только хирургическое лечение, такие опухоли встречались в 64% случаев. Мышечно-инвазивная форма рака мочевого пузыря наблюдалась у 52% (30 из 58) пациентов после лучевой терапии против 40% в группе без облучения. Общая выживаемость облучённых пациентов была значительно хуже [18].

Использование лучевой терапии для лечения онкологических заболеваний головы и шеи может иметь серьёзные последствия для пациентов. Согласно исследованию [19], проведённому на 938 пациентах, риск возникновения вторичного рака через три года после начала облучения составляет 10%, через пять лет — 15%, а через восемь лет — 23%. Среди повторных опухолей 31% составляют опухоли лёгких, 22% — опухоли головы и шеи, и 11% — опухоли пищевода и тракта.

Заболевания других органов менее изучены, и, как следствие, представлено меньше статистических данных. В исследованиях [20–23] изучалось долгосрочное влияние лучевой терапии на развитие рака лёгких, лимфомы Ходжкина, аденомы гипофиза, рака прямой кишки. Было установлено, что проведение лучевой терапии повышает риски возникновения вторичных онкологических заболеваний.

Следует отметить, что сама по себе локализация первичной опухоли не является фактором, определяющим риск развития вторичного заболевания. Локализация может влиять на выбор метода лечения и дозу облучения, что, в свою очередь, воздействует на риск вторичного канцерогенеза. Поэтому упомянутые в данном разделе исследования следует воспринимать как выявленную статистическую закономерность, а не как указание на прямую связь между локализацией первичной опухоли и риском вторичных заболеваний.

2.3. Метод лучевого лечения

Риск вторичного канцерогенеза после лучевой терапии также зависит от выбранного метода облучения. Согласно исследованию [3], проведённому

на основе анализа данных заболеваний раков из NCD, изучались риски для опухолей различных органов, включая опухоли головы и шеи, желудочно-кишечного тракта, гинекологические опухоли, лимфомы, опухоли лёгких, простаты, молочной железы, костей и мягких тканей, мозга и ЦНС. Проводилось сравнение нескольких методов: лучевая терапия на пучках протонов (ЛТПП) и методы лучевой терапии на пучках фотонов высоких энергий: лучевая терапия с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), 3D-конформная лучевая терапия (3D КЛТ) при выборках 5 тыс. человек для ЛТПП, 300 тыс. человек для ЛТМИ, 150 тыс. человек для 3D КЛТ.

В результате исследований было установлено, что ЛТМИ и 3D КЛТ имеют схожие риски развития вторичного канцерогенеза при лечении различных органов. ЛТПП, по сравнению с ЛТМИ и 3D КЛТ, даёт меньшие риски. Были рассчитаны соотношения шансов развития вторичного рака ЛТПП, по сравнению с ЛТМИ, для людей, проживших более 5 лет после лучевой терапии. Для рака головы и шеи значение составило 0.42, то есть при лечении с помощью ЛТПП шанс возникновения вторичного рака оказывался в 2.4 раз меньше. Для рака простаты соотношение шансов составило 0.18, для рака молочных желёз — 0.62. В целом для всех онкологических заболеваний соотношение шансов составило 0.31. Похожие результаты были получены в исследованиях [104–109]. Так, например, в исследовании [105] было получено, что лучевая терапия на пучках протонов доставляет меньше дозы в органы риска. Показано, что ЛТПП снижает как среднюю дозу на орган риска, так и облучённый объём на уровне 50% от средней целевой дозы по сравнению с обоими фотонными методами. В метаанализе [106] показано, что протонная лучевая терапия методом пассивного рассеяния имеет риски, сопоставимые с лучевой терапией на пучках фотонов, в то время как лучевая терапия с карандашным пучком связана с меньшими рисками. В исследовании [107] изучались последствия от лечения 1483 пациентов, получивших лучевую терапию. Было показано, что ЛТПП связана с уменьшением числа осложнений, требующих повторной госпитализации. В исследовании [108] было получено, что лучевая терапия на пучках протонов и метод 3D КЛТ связаны с меньшими рисками по сравнению с VMAT.

Следует отметить, что, несмотря на все достоинства лучевой терапии на пучках протонов, информации, на которой основывается статистика исследований, значительно меньше для ЛТПП, по сравнению с ЛТМИ и 3D КЛТ, следовательно, нельзя с точностью утверждать о превосходстве данного метода лечения. Для некоторых органов закономерность уменьшения риска для ЛТПП, по сравнению с ЛТМИ, не соблюдается. Так, для немелкоклеточного рака лёгких, как показано в исследованиях [3, 24], риски возникновения вторичного рака при ЛТПП не отличаются от ЛТМИ. Отмечено, что преимущества ЛТПП незначительны при облу-

чении молочных желез. Схожая закономерность наблюдается и при лечении раков ЦНС у детей; так, в исследовании [103] было показано, что риск развития вторичного рака не зависит от выбранного метода лучевого лечения на пучках протонов или фотонов.

2.4. Эксперименты на животных

Исследования влияния ионизирующего излучения на животных позволяют получать важные данные о механизмах радиационного поражения. Хотя результаты, полученные на животных моделях, не всегда могут быть напрямую экстраполированы на человека из-за физиологических различий, изучение таких эффектов представляет значительный интерес для оценки рисков неблагоприятных последствий облучения и понимания закономерностей канцерогенеза.

В работе [26] анализируется пул исследований [27–41], посвящённых, в том числе, изучению трансформации клеток млекопитающих, опухолевому росту у лабораторных мышей разных линий, возрастов и пола, подвергшихся облучению фотонами с использованием медицинских ускорителей. У облучённых мышей, по сравнению с контрольной (необлучённой) группой, выявлены следующие закономерности: увеличение частоты возникновения онкологических заболеваний, повышенный риск смертности среди самок по сравнению с самцами, а также сокращение общей продолжительности жизни. Увеличение риска развития вторичного заболевания лежало в диапазоне 0.4–8% для облучённых групп разных линий относительно контрольных. Для рака печени этот показатель лежал в диапазоне 1–73.5%, а для рака молочной железы — 0.4–8.9%. Установлено, что для мышей справедлива модель плато риска: при увеличении дозы облучения с 0 до 0.5 Гр риск возрастает, однако при дозах в диапазоне от 1 до 2 Гр остаётся постоянным.

В исследованиях [42, 43] изучалось воздействие ионизирующего излучения на бенгальских макаков. Животные были подвергнуты облучению в возрасте 3 лет с использованием рентгеновского излучения (энергия 300 кэВ) или нейтронного излучения (1 МэВ) в дозах 3.4–8.2 Гр. Установлено, что облучённые макаки имели большую частоту заболеваний, чем в контрольной группе. Так, относительный риск для макаков, облучённых нейтронами, составил 1.36, для облучённых рентгеновским излучением — 2.47. Также значительно сократилась их средняя продолжительность жизни: с 25 до 14 лет для облучённых нейтронами и до 22 лет для облучённых рентгеновским излучением.

3. МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РИСКОВ РАЗВИТИЯ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ РАКОВ

В результате многолетнего анализа отдалённых последствий лучевой терапии из исследований

и крупных баз данных (например, NCDB [3], SEER [5]) стало возможным создание полуэмпирических моделей для оценки риска вторичного канцерогенеза у пациентов, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения.

Для оценки вероятности таких осложнений применяются статистические методы, которые помогают выявить факторы риска и прогнозировать вероятность развития вторичных онкологических заболеваний. Впервые оценивать риски возникновения радиационно-индуцированных заболеваний начали в результате анализа последствий бомбардировок Хиросимы и Нагасаки. В результате множественных исследований было принято, что в области малых доз риск линейно возрастает с увеличением дозы.

В 1965 г. для оценки риска в области больших доз была предложена линейно-квадратичная модель. Она была описана в исследовании [44] и предполагает, что развитие радиационно-индуцированного заболевания может быть охарактеризовано разницей между процессом приобретения канцерогенных мутаций и процессом гибели клеток. Этот подход математически отражён в формуле (8):

$$EAR = (\alpha_1 D + \beta_1 D^2) \exp\{-(\alpha_2 D + \beta_2 D^2)\}, \quad (8)$$

где D — доза, α_1 и β_1 — коэффициенты, описывающие мутационные процессы, а α_2 и β_2 — параметры, характеризующие выживаемость клеток. Уравнение (8) описывает колоколообразную зависимость риска от дозы, которая линейно возрастает в области малых доз, достигает максимума, а затем уменьшается в области больших доз, где процесс гибели клеток доминирует над мутациями. Данная зависимость изображена на рис. 1.

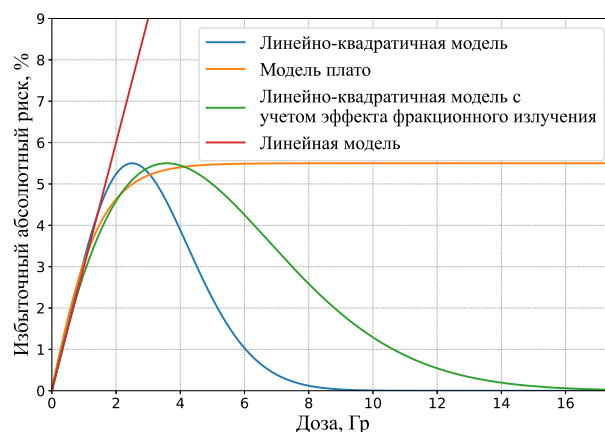


Рис. 1. График зависимостей от доз для различных моделей риска

Такая зависимость риска от дозы характерна не для всех органов. В исследованиях статистики рака щитовидной железы и позвоночника [45, 46] показано, что риск в области высоких доз выходит на плато. Математическую модель такой зависимости получают на основе предположения, что радиация воздействует на число предраковых клеток.

Пример такой зависимости, предложенной в работе [47], представлен формулой (9). Данная модель описывает линейное возрастание в области малых доз, выходящее на плато с увеличением дозы:

$$\text{EAR} = \frac{cN}{a} \exp(1 - e^{-aD}), \quad (9)$$

где D — доза облучения, c — вероятность вторичного рака на единицу дозы, N — среднее количество предраковых клеток, a — вероятность гибели радиационно-мутированных клеток. Данная зависимость изображена на рис. 1

Данная модель также может описывать зависимость колоколообразной формы, если на количество начальных предраковых клеток влияет их уничтожение. Это было показано в исследовании [48] и описывается формулой (10):

$$\text{EAR} = cND e^{-aD}. \quad (10)$$

В исследовании [49] была предложена модель, учитывающая эффект фракционирования излучения. Эта модель представлена формулой 11:

$$\text{EAR} = \left(\alpha_1 D + \frac{\beta D^2}{n} \right) \exp \left\{ - \left(\alpha_2 D + \frac{\beta D^2}{n} \right) \right\}, \quad (11)$$

где D — доза, α_1 и β_1 — коэффициенты, описывающие мутационные процессы, а α_2 и β_2 — параметры, характеризующие выживаемость клеток, n — число фракций. Эта формула описывает колоколообразную зависимость с линейным возрастанием в области малых доз и более медленным убыванием в области высоких доз по сравнению с зависимостью (8). Данная зависимость изображена на рис. 1.

Существуют и другие подходы для описания эффекта фракционирования излучения. В исследова-

нии [50] была предложена модель:

$$\text{EAR} = \{1 - [1 - t(d)]^n\} s(d)^n, \quad (12)$$

где $d = \frac{D}{n}$ — фракционная доза, t — вероятность злокачественной трансформации, s — вероятность выживания клетки, n — число фракций.

Ранее предложенные модели описывают начальную стадию канцерогенеза. Вместе с тем существуют и другие модели, которые учитывают более поздние этапы развития рака, включая влияние роста и распространения клеток.

В исследовании [51] предложена модель, основанная на том, что репопуляция запускается клеточной гибелью, вызванной радиацией, и направлена на восстановление стационарного числа функциональных клеток в облученной ткани. Этот процесс происходит как в нормальных, так и в мутированных клетках, и таким образом может усилить популяцию мутированных клеток. Была предложена формула, описывающая эту модель:

$$\text{ERR} = N [\exp(\gamma D) - 1] B, \quad (13)$$

где N — изначальное число клеток, γ — вероятность мутации на единицу дозы, B — коэффициент пропорциональности. Стоит отметить, что в рамках данной модели зависимость в области малых доз линейна.

В исследовании [52] представлена модель, учитывающая пролиферацию клеток для описания потерь клеточной массы в тканях. В этой модели ткани делятся на два типа: имеющие пролиферирующий компартмент и те, которые обычно не пролиферируют, но запускают процесс восстановления для компенсации потерь. Для тканей с низкой пролиферативной активностью риск карциномы описывается колоколообразной функцией. Для тканей с высокой активностью риск сохраняет плато. В случае сарком риск возрастает монотонно с увеличением дозы. Математически они отличаются друг от друга членом, учитывающим пролиферацию клеток. Данные модели представлены уравнениями (14) и (15):

$$\begin{aligned} \text{EAR}_{\text{карц}} = \alpha_1 \frac{\exp\left(-\alpha D - \frac{\beta D^2}{n}\right)}{\alpha + \frac{\beta D}{n}} R \left\{ 1 - 2R + R^2 \exp\left(\alpha D + \frac{\beta D^2}{n}\right) \right\} - \\ - (1 - R)^2 \exp\left[-\frac{R}{1 - R} \left(\alpha D + \frac{\beta D^2}{n}\right)\right], \end{aligned} \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \text{EAR}_{\text{сарк}} = \alpha_1 \frac{\exp\left(-\alpha D - \frac{\beta D^2}{n}\right)}{\alpha + \frac{\beta D}{n}} R \left\{ 1 - 2R + R^2 \exp\left(\alpha D + \frac{\beta D^2}{n}\right) \right\} - \\ - (1 - R)^2 \exp\left[-\frac{R}{1 - R} \left(\alpha D + \frac{\beta D^2}{n}\right)\right] - R \left(\alpha D + \frac{\beta D^2}{n}\right), \end{aligned} \quad (15)$$

где α_1 — коэффициент линейности риска, α и β — параметры выживаемости клеток, D — суммарная доза, n — число фракций, а R — способность ткани к восстановлению.

Эти модели учитывают эффекты гибели клеток и фракционирования дозы, что позволяет предсказывать риск вторичного канцерогенеза в зависимости от типа ткани и условий облучения. На рис. 2

изображена зависимость избыточного абсолютного риска от дозы для карциномы. На рис. 3 изображена зависимость избыточного абсолютного риска от дозы для саркомы.

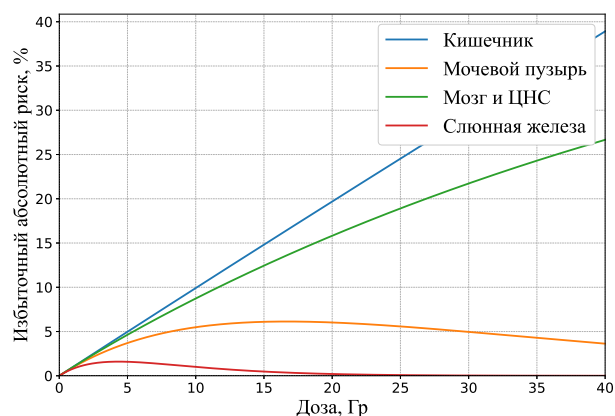


Рис. 2. График зависимости от доз для модели риска карциномы (14)

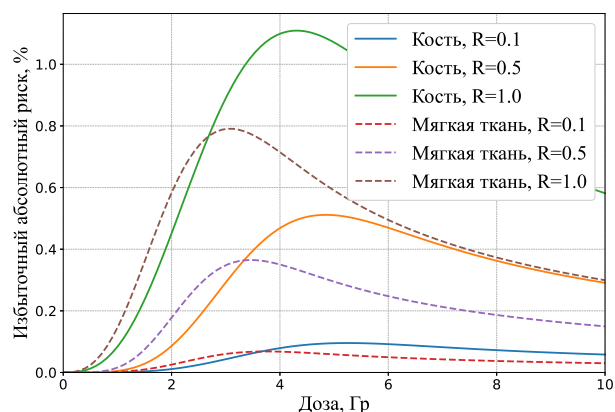


Рис. 3. График зависимости риска от доз для модели риска саркомы (15)

Различные исследования могут описываться своими моделями зависимости риска от дозы. Для исследований, оценивающих вероятность возникновения рака при единичном облучении, может быть использована линейно-квадратичная модель, которая качественно может описать риск возникновения рака. Если есть достаточно оснований предполагать, что излучение поглощается органами, для которых наблюдался эффект плато при повышении дозы, следует использовать модель плато. Примером такого органа может быть позвоночник.

Существуют и более сложные модели, которые учитывают большее число параметров, например фракционирование излучения и эффекты роста и распространения раковых клеток в процессе лечения.

Современные модели становятся все более полезными за счет расширения входящих параметров, сферы применения и уменьшения числа ошибок и неточностей. Все описанные выше модели де-

монстрируют явную зависимость риска онкологических заболеваний от доставленной дозы. В связи с этим возникает необходимость учитывать факторы, которые могут привести к дополнительной, неучтенной дозе, получаемой пациентами. Кроме того, важно анализировать возможные воздействия таких доз на конкретные органы и ткани для повышения точности оценок риска и улучшения качества планирования лечения.

4. ВЛИЯНИЕ НЕОПРЕДЕЛЁННОСТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Неточности в процессе проведения лучевой терапии условно можно разделить на три категории: неопределенности, связанные с топометрией пациента, неопределенности, неучтенные на этапе планирования лучевой терапии дозы и неопределенности при фактической доставке дозы. Каждая из этих категорий может существенно повлиять на точность полученной пациентом дозы, что, в свою очередь, может влиять на исход лечения и риск возникновения вторичных опухолей.

4.1. Неопределённости в топометрии

Лечение онкологии требует использования медицинской визуализации для точной диагностики и планирования терапии. Она включает в себя КТ или МРТ, а также может включать эмиссионную томографию, такую как ПЭТ или ОФЭКТ.

Компьютерная томография (КТ) используется для диагностики различных заболеваний, включая онкологические. Однако она связана с воздействием ионизирующего излучения, что повышает риск вторичных злокачественных новообразований. Исследования [85–88] указывают на связь между частым использованием КТ и увеличением риска вторичных злокачественных новообразований. Частое применение КТ, например при наблюдении пациентов с ранним раком желудка, увеличивает риск опухолевой трансформации клеток. Пациенты, проходившие более восьми КТ-сканирований, имели больший риск развития рака (коэффициент риска 2.73; 95% доверительный интервал 1.66–4.50). Каждое дополнительное КТ-сканирование увеличивало риск на 9% (95% доверительный интервал 1.03–1.14) [85]. Риск развития рака возрастал с увеличением дозы облучения. Повышение дозы на 100 мГр ассоциировалось с увеличением относительного риска развития опухолей ($RR = 33.31$; 95% доверительный интервал 21.33–52.02) [87]. У пациентов с различными злокачественными опухолями, проходивших множественные обследования, риск увеличивался на 15% по сравнению с теми, кто проходил меньшее число сканирований. Учитывались дозы облучения, возраст и сопутствующие заболевания [87]. Для пациентов с ранним раком яичка, выбирающих активное наблюдение с ис-

пользованием КТ, также отмечался повышенный риск вторичного канцерогенеза. Авторы рекомендовали снизить частоту КТ, заменяя её альтернативными методами диагностики, такими как МРТ или ультразвук [88].

В исследовании [89] также подчеркивается, что методы оценки риска развития рака от КТ и других источников низкодозного облучения могут существенно влиять на результаты. Различия в воздействии низкодозного излучения зависят от генетической предрасположенности и возраста пациентов, что требует совершенствования существующих моделей оценки риска.

Как показано в исследовании [90], суммарная эффективная доза радиации от ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и КТ может достигать значений от 66 до 113 мЗв у детей и около 97 мЗв у взрослых, что создает умеренный риск смертей от радиационно-индуцированных заболеваний, особенно у молодых пациентов. Применение ПЭТ/КТ повышает точность стадирования и оценки ответа на терапию, но сопряжено с увеличением дозы облучения и риском вторичного канцерогенеза. Также использование ПЭТ/КТ для скрининга рака сопровождается риском получения дополнительных доз радиации из-за ложноположительных результатов, что приводит к необходимости дополнительных обследований [91]. В результате пациенты могут подвергаться лишнему облучению, особенно в популяционных скрининговых программах. Это делает целесообразным ограничение использования ПЭТ/КТ преимущественно в целях диагностики, стадирования и мониторинга лечения. В случае адаптированного лечения лимфомы Ходжкина промежуточные результаты ПЭТ/КТ служат важным инструментом для выбора дальнейшей стратегии лечения, однако они также увеличивают дозу радиации [92].

Использование ОФЭКТ (SPECT) также связано с риском неучтенного облучения, особенно при диагностике дифференцированного рака щитовидной железы. В исследовании [93] показано, что посттерапевтическое использование ОФЭКТ/КТ позволяет снизить потребность в дополнительных кросс-секционных исследованиях у 20% пациентов и значительно изменить начальную оценку риска рецидива у 6.4% пациентов. Это подчеркивает, что хотя ОФЭКТ/КТ может быть полезным инструментом для уточнения данных и минимизации необходимости дополнительных диагностических процедур, он также связан с риском дополнительных доз облучения. Оценка рисков показала, что при использовании ПЭТ и ОФЭКТ важно учитывать возраст пациентов, тип заболевания и необходимость минимизации кумулятивных доз облучения, чтобы снизить вероятность вторичных онкологических заболеваний.

Использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) для планирования лучевой терапии может быть важным при лечении опухолей головного мозга и предстательной железы. МРТ обеспечивает высокую контрастность мягких тканей и улуч-

шает точность определения границ мишени. Кроме того, МРТ не использует ионизирующее излучение, что может быть важно для снижения рисков развития вторичных раков. Однако МРТ сопровождается геометрическими искажениями, что может приводить к ошибкам при определении положения мишени и органов риска. Это приводит к неточностям доставки дозы к опухоли, что может приводить к неучтенным дозам в здоровых тканях.

В исследованиях [94–96] обнаружено, что отклонения могут достигать 5 мм на расстоянии 160 мм от центра магнитного поля. Искажения увеличиваются с увеличением расстояния от изоцентра. Среднее значение искажений в пределах радиуса 100 мм от изоцентра составляло 0.44 мм, а максимальные значения достигали 5 мм на расстоянии 200 мм. В исследовании [97] также подтверждено, что искажения могут достигать 4.5 мм. Наибольшие искажения наблюдались при использовании быстрых градиентных последовательностей, что требует тщательной настройки параметров. В работе [98] охарактеризованы трехмерные искажения на сканерах с применением цилиндрических и сферических фантомов. Максимальная величина искажений для большинства последовательностей составляет около 0.2 мм на расстоянии 200 мм от изоцентра. В исследовании [99] выявлено, что искажения могут достигать 4.1 мм в периферийных областях изображения. Быстрые градиентные последовательности вызывают значительное увеличение искажений. Это означает, что при планировании лечения периферических метастазов возможна неучтенная дозовая нагрузка на здоровые ткани.

В исследовании [100] проведена оценка точности расчета дозы при использовании данных МРТ для планирования лечения в различных анатомических областях. Использование МРТ-данных способствует более точному определению границ мишени и снижению ошибок в дозиметрии, особенно для областей с высоким контрастом мягких тканей. Величина ошибок в определении границ мишени была снижена в среднем на 15–20%. Это подтверждает важность использования высококонтрастных данных МРТ для повышения точности планирования. Исследование [101] показало, что значительные искажения могут потребовать дополнительных мер для обеспечения точности облучения.

В работе [102] предложены методы коррекции геометрических искажений в функциональной МРТ (fMRI). Это позволяет улучшить пространственную точность при использовании этих изображений для планирования лечения. Ошибки в локализации могут достигать 3 мм, особенно в областях с высоким градиентом магнитного поля.

4.2. Неопределённости при планировании

При лучевой терапии могут возникать вторичные частицы, образующиеся в результате взаимодействия излучения с веществом. Эти частицы вно-

сят дополнительный вклад в дозу, который зачастую не учитывается на этапе планирования.

В исследовании [56] моделировалось облучение костного материала размером $3 \times 3 \times 3$ см с использованием Geant4. Установлено, что относительный биологический эффект для тканей, расположенных возле фантома, был незначителен, и может не учитываться в большинстве случаев. С другой стороны, исследование [57] оценивало влияние рассеяния частиц и вторичного излучения при лучевой терапии. Было выявлено, что в области около точки интенсивного облучения возникает повышенный риск. Стоит отметить, что риск, вызванный рассеянием протонов и нейтронов в протонной терапии, был выше, чем при рассеянии фотонов в фотонной терапии.

Метод проведения исследования заключался в выборе модели риска, зависящей от дозы, и расчёте дозы с помощью компьютерных методов. Особое внимание уделено влиянию нейтронов на риск возникновения и развития вторичных раков. В исследованиях [58, 59] оценивался вклад нейтронов в риск для лучевой терапии на пучках фотонов. Показано, что риск зависит от энергии фотонов и облучаемого органа. В частности, в исследовании [59] было установлено, что доза 200 мЗв была получена при облучении пучком 23 МэВ для лечения рака простаты, тогда как при облучении фотонами с энергией 10 и 15 МэВ для других органов доставлялось всего несколько мЗв. В исследованиях [60–66] была проведена оценка спектра вторичных нейтронов, рождающихся в головке медицинского линейного ускорителя, который может быть использован для дальнейшей оценки риска. В исследовании [60] также показано, что в результате фракционированного лечения с дозой 2 Гр в течение 35 фракций, дополнительная дозовая нагрузка превышает значение дозы в одной фракции. В свою очередь, в исследовании [58] было выявлено, что вклад нейтронов в эквивалентную дозу линейно растёт с ростом времени облучения.

В работе [67] описано влияние вторичных нейтронов на лечение при протонной терапии. В исследованиях на медицинских ускорителях [68–75] показано, что вклад вторичных доз значительно различается для разных органов. Для оценки влияния нейтронов на вторичные раки был рассчитан относительный биологический эффект (ОБЭ). В области малых доз ОБЭ постоянен и равен максимуму. В большинстве случаев ОБЭ для нейтронов (при оценке канцерогенеза или сокращения продолжительности жизни) не определён из-за недостатка данных. Тем не менее существуют приблизительные оценки. В исследовании [76] был определён максимум ОБЭ для смертности от рака солидных органов, равный 100. В работе [77] был установлен максимум ОБЭ для всех органов, составляющий 63 единицы.

Оценка ОБЭ нейтронов также зависит от значительных различий в энергии нейтронов. Вся имеющаяся информация о рисках для людей и жи-

вотных была получена при облучении нейтронами с энергией менее 10 МэВ. При протонной терапии около 3% дозы образуется нейтронами с энергией менее 10 МэВ, в то время как примерно 2/3 дозы приходится на нейтроны с энергией, превышающей 100 МэВ [78]. Несмотря на недостаток информации в области высоких доз, были проведены оценки. В исследованиях [79–82] построены функции хромосомной аберрации в зависимости от энергии нейтронов, и максимум был получен в области 14 МэВ. Эти исследования показали, что в области высоких доз существуют значительные неопределённости в определении ОБЭ. Также был оценён риск возникновения вторичного рака на протяжении 15 лет, вызванного вторичными нейтронами, который составил около 5% для мужчин и 10% для женщин. Было также установлено, что техника активного сканирования протонных пучков уменьшает вклад в дозу от внешних нейтронов по сравнению с технологией пассивного сканирования.

Отдельно отмечена необходимость улучшения выбора коллиматоров для протонных пучков. Некоторые коллиматоры изготовлены из латуни или сплава Вуда, которые являются материалами с высокими атомными массами. Однако количество внешних вторичных нейтронов увеличивается с ростом атомной массы облучаемого материала [83, 84], что делает эти материалы менее безопасными.

4.3. Неопределённости при доставке дозы

В процессе лучевой терапии существует ряд неопределённостей, способных влиять на точность доставки дозы и, как следствие, на риск развития вторичных злокачественных новообразований. Согласно данным исследования [110], эти неопределённости можно классифицировать по нескольким категориям: связанные с оборудованием, состоянием пациента и определением мишени.

К неопределённостям, связанным с оборудованием, относятся вариации точности трёхмерной доставки дозы линейными ускорителями, обусловленные их техническими характеристиками. Как демонстрируют исследования [111], подобные отклонения могут достигать миллиметрового уровня. В работе [112] установлена значительная зависимость ошибок локализации изоцентра в продольном направлении от выбранного угла коллиматора. Эти результаты подчёркивают важность тщательного подбора углов гантри и коллиматора при планировании лечения для минимизации геометрических погрешностей. Дополнительным источником неопределённостей является калибровка других геометрических параметров ускорителя.

Существенное влияние на точность дозового распределения оказывают неопределённости, связанные с состоянием пациента. Как показано в работе [113], в ходе фракционированной лучевой терапии наблюдалось ежедневное уменьшение объёма опухоли в среднем на $0.2 \text{ см}^3/\text{день}$ со смещением её

центра масс на 3 мм/день. Исследование [115] продемонстрировало необходимость повторного планирования для пациентов с опухолями головы и шеи вследствие изменений массы тела. Модельное исследование [116] установило, что при 30 фракциях вклад дополнительной дозы, обусловленной движением мишени, может достигать 1%.

5. ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема повторного канцерогенеза после проведения лучевой терапии становится все более актуальной. Важно отметить, что именно успехи лучевой терапии и существенное улучшение общей выживаемости пациентов в долгосрочной перспективе стали одной из причин повышенного внимания к вопросам вторичного канцерогенеза [27–29]. Рассмотрение биологических эффектов ионизирующего излучения показывает, что линейная передача энергии (ЛПЭ) и относительная биологическая эффективность (ОБЭ) являются ключевыми параметрами, определяющими степень повреждений клеточных структур [4, 5]. В зависимости от вида излучения и его ЛПЭ риск радиационно-индуцированного канцерогенеза может значительно варьироваться. Высокая ЛПЭ, свойственная альфа-частицам и некоторым видам нейтронного излучения, ведет к большему повреждению ДНК, что, в свою очередь, увеличивает вероятность мутаций и развития злокачественных опухолей [3–5]. Это подчеркивает необходимость тщательного выбора типа излучения и его параметров для минимизации риска поздних осложнений, особенно у детей и молодых пациентов, где риск вторичных раков значительно выше [6, 7].

Методы оценки риска, представленные в статье, опираются на использование статистических моделей, таких как линейно-квадратичная модель и её модификации. Эти модели позволяют оценить вероятности канцерогенеза в зависимости от полученной дозы и других факторов [4, 44]. Однако стоит подчеркнуть, что данные модели имеют определенные ограничения, связанные с вариабельностью реакций разных типов тканей и органических систем на радиационное воздействие. К тому же расчеты часто не учитывают индивидуальные особенности пациента, такие как генетическая предрасположенность или особенности иммунной системы, что не позволяет прогнозировать риск для конкретного пациента [47, 52]. Тем не менее развитие этих моделей остается важным направлением, которое может значительно улучшить как планирование терапии, так и минимизацию поздних эффектов облучения.

Интересным является также обсуждение влияния возраста и пола пациента на риск развития вторичных онкологических заболеваний. В исследовании установлено, что женщины и дети особенно подвержены риску. Это связывается с радиочувствительностью определенных тканей, таких как щитовидная железа и молочные железы [27, 29]. Этот

фактор должен учитываться при планировании лечения, особенно в случаях применения фотонной терапии у женщин и детей, где повышенный риск требует применения защитных мер и использования альтернативных методов [4, 44]. Сравнительное рассмотрение различных методов облучения, включая ЛТПП, ЛТМИ и 3D КЛТ, демонстрирует, что применение ЛТПП обеспечивает снижение риска вторичных онкологических заболеваний для ряда локализаций, что может указывать на перспективность данного подхода [3].

Не менее важным является вопрос образования вторичных частиц в процессе облучения. Неучитываемый вклад от них усложняет оценку общей эквивалентной дозы и в некоторых случаях увеличивает риск развития вторичных онкологических заболеваний [58, 59].

Медицинская визуализация также играет значительную роль в процессе лучевой терапии и является одним из факторов, обуславливающих дополнительную дозовую нагрузку. Использование таких методов, как компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяет эффективно планировать терапию, повышая точность доставки дозы к опухоли и минимизируя повреждение окружающих здоровых тканей. Частое применение таких методов визуализации, как КТ и ПЭТ, в процессе планирования и мониторинга лучевой терапии приводит к увеличению общей дозовой нагрузки на пациента, что потенциально повышает риск вторичного канцерогенеза [85–88]. Для снижения этого риска рекомендуется ограничение частоты использования таких методов, особенно в случаях, когда возможно применение альтернативных технологий. Магнитно-резонансная томография (МРТ) также используется в процессе планирования и мониторинга, позволяя улучшить точность локализации опухолей и минимизировать радиационное воздействие. Однако, несмотря на отсутствие ионизирующего излучения, планирование терапии с использованием МРТ может приводить к уменьшению точности лучевой терапии, связанной с возможными геометрическими искажениями [97].

Несмотря на все обсуждаемые риски, важным выводом является тот факт, что развитие вторичных злокачественных новообразований становится более значимой проблемой именно благодаря успешности современной лучевой терапии. Улучшение первичных результатов лечения позволяет продлить жизнь пациентов, что, в свою очередь, увеличивает время для развития радиационно-индуцированных осложнений, которые ранее просто не успевали развиваться ввиду низкой выживаемости [2, 3]. Это подчеркивает важность не только оптимизации методов лечения, но и совершенствования методов мониторинга и ранней диагностики вторичных онкологических заболеваний, что позволит минимизировать негативные последствия для пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучевая терапия остаётся важнейшим методом в лечении онкологических заболеваний, позволяя существенно улучшить показатели выживаемости пациентов. Вместе с тем, увеличение продолжительности жизни повышает вероятность долгосрочных осложнений, таких как вторичные злокачественные новообразования. Эти осложнения представляют значительный вызов, но они также являются результатом успешного лечения и демонстрируют прогресс, достигнутый в онкологии.

Обозначенные в работе направления исследований и усовершенствования технологий, такие как оптимизация методов лечения, развитие коллективных и персонализированных моделей оценки рисков и улучшение мониторинга состояния пациентов, являются важными шагами на пути к снижению числа вторичных осложнений. Снижение неучтенной дозовой нагрузки при диагностике, планировании и проведении лучевой терапии является важной задачей для медицинской физики. Дальней-

шая работа в этих направлениях будет способствовать лучшему пониманию и контролю долгосрочных последствий, связанных с радиационным воздействием, что является ключевым аспектом повышения безопасности терапии.

Хотя проблема вторичного канцерогенеза остаётся серьёзной, реалистичный подход, ориентированный на совершенствование существующих методик и внедрение новых методов, позволит значительно снизить риски развития вторичных заболеваний. Дальнейшие исследования, направленные на улучшение технологий и мониторинг состояния пациентов, ведут к тому, что терапия сможет стать не только успешным, но и безопасным методом лечения в долгосрочной перспективе.

Работа выполнена в рамках программы развития Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина», проект № 23-Ш06-22.

- [1] Abdel-Wahab M., Sochartati S., Accioly A. et al. // *JCO Glob Oncol.* **7**, 827–842 (2021).
- [2] Morton L.M., Onel K., Curtis R.E. et al. // *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* **34**, e57–e67 (2014).
- [3] Xiang M., Chang D.T., Pollom E.L. // *Cancer.* **126**, 3560–3568 (2020).
- [4] Schneider U., Lomax A., Pelmer P. et al. // *Strahlentherapie und Onkologie.* **182**, 647–652 (2006).
- [5] De Gonzalez A.B., Curtis R.E., Kry S.F. et al. // *Lancet Oncol.* **12**, N 4 (2011).
- [6] Friedman D.L., Whitton J., Leinsering W. et al. // *J Natl Cancer Inst.* **102**, N 14 (2010).
- [7] Reulen R.C., Frobisher C., Winter D.L. et al. // *JAMA.* **305**, N 22 (2011).
- [8] Armstrong G.T., Sklar C.A., Hudson M.M., Robison L.L. // *J Clin Oncol.* **25**, 3695–3701 (2007).
- [9] Bhatia S., Sklar C. // *Nat Rev Cancer.* **2**, 124–132 (2002).
- [10] Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al. // *Radiat Res.* **168**, 1–64 (2007).
- [11] Krueger S.A., Joiner M.C., Weinfeld M. et al. // *Radiat Res.* **167**, 319–329 (2007).
- [12] Grodzinsky D.M. // *Ann N Y Acad Sci.* **1181**, 303–356 (2009).
- [13] Narendran N., Luzhna L., Kovalchuk O. // *Front Genet.* **10**, 260 (2019).
- [14] Burt L.M., Ying J., Poppe M.M. et al. // *Breast.* **35**, 1–7 (2017).
- [15] Grantzau T., Overgaard J. // *Radiother Oncol.* **110**, 199–203 (2015).
- [16] Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. // *CA Cancer J Clin.* **60**, 277–300 (2010).
- [17] Sountoulides P., Koletsas N., Kikidakis D. et al. // *Ther Adv Urol.* **2**, 127–137 (2010).
- [18] Sandhu J.S., Vickers A.J., Bochner B. et al. // *BJU Int.* **98**, 773–777 (2006).
- [19] Cooper J.S., Pajack T.F., Rubin P. et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **17**, 449–456 (1989).
- [20] Brook I. // *Radiat Oncol J.* **38**, 85–92 (2020).
- [21] Han C., Wu Y., Kang K., Wang Z. et al. // *J Thorac Dis.* **13**, 5880–5891 (2021).
- [22] Schaapveld M., Alerman B.M.P., van Eggermond A.M. et al. // *N Engl J Med.* **373**, 2499–2511 (2015).
- [23] Guan X., Wei R., Yang R. et al. // *JAMA Netw Open.* **4**, e2031661 (2021).
- [24] Miyasaka Y., Sato H., Okano N. et al. // *Cancers (Basel).* **14**, 203 (2022).
- [25] Lee B., Lee S., Sung J., Yoon M. // *J Radiol Prot.* **34**, 325–331 (2014).
- [26] Suit H. et al. // *Radiat Res.* **167**, 4–18 (2007).
- [27] Storer J.B., Mitchell T.J., Fry R.J.M. // *Radiat Res.* **114**, 331–339 (1988).
- [28] Ullrich R.L., Jernigan M.C., Cosgrove G.E. et al. // *Radiat Res.* **68**, 115–131 (1976).
- [29] Ullrich R.L., Preston R.J. // *Radiat Res.* **109**, 165–173 (1987).
- [30] Covelli V., Di Majo V., Coppola M., Rebessi S. // *Radiat Res.* **113**, 231–243 (1989).
- [31] Maisin J.R., Wambersie A., Gerber G.B. et al. // *Radiat Res.* **113**, 186–201 (1988).
- [32] Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D., Ainsworth E.J. // *Radiat Res.* **86**, 573–585 (1981).
- [33] Di Majo V., Coppola M., Rebessi S. et al. // *J Natl Cancer Inst.* **77**, 803–815 (1986).
- [34] Di Majo V., Rebessi S., Pazzaglia S. et al. // *Radiat Res.* **159**, 102–111 (2003).
- [35] Maisin J.R., Gerber G.B., Vankerkom J., Wambersie A. // *Radiat Res.* **146**, 482–488 (1996).
- [36] Sasaki S., Fukuda N. // *J Radiat Res.* **40**, 229–235 (1999).
- [37] Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D. // *Radiat Res.* **104**, 307–318 (1985).
- [38] Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D. // *Radiat Res.* **108**, 165–172 (1986).

- [39] Lorenz E., Hollcroft J.W., Miller E. et al. // *J Natl Cancer Inst.* **15**, 1049–1058 (1955).
- [40] Caratero A., Courtade M., Bonnet L. et al. // *Gerontology.* **44**, 325–329 (1998).
- [41] Tanaka S., Tanaka I.B., Sasagawa S. et al. // *Radiat Res.* **160**, 376–379 (2003).
- [42] Broerse J.J., Bartstra R.W., Bekkum D.W. et al. // *Radiother Oncol.* **54**, 269–275 (2000).
- [43] Hollander C.F., Zurcher C., Broerse J.J. // *Toxicol Pathol.* **31**, 159–166 (2003).
- [44] Spillane J.D., Richards R.L. // *Postgrad Med J.* **42**, 795–808 (1966).
- [45] Boice J.D., Engholm G., Kleinerman R.A. et al. // *Radiat Res.* **116**, 3–55 (1988).
- [46] Tucker M.A., Stovall M., Stone B.J. et al. // *Cancer Res.* **51**, 2885–2888 (1991).
- [47] Davis R.H. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **59**, 916–917 (2004).
- [48] Schneider U. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **61**, 312–313 (2005).
- [49] Dasu A., Toma-Dasu I., Olofsson J., Karlsson M. // *Acta Oncol (Madr).* **44**, 339–347 (2005).
- [50] Timlin C., Warren D.R., Rowland B. et al. // *Med Phys.* **42**, 654–664 (2015).
- [51] Sachs R.K., Brenner D.J. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* **102**, 13040–13044 (2005).
- [52] Schneider U., Sumila M., Robotka J. // *Theor Biol Med Model.* **8**, 27 (2011).
- [53] International Commission on Radiation Units and Measurements // *ICRU Report 85* (2011).
- [54] ICRP // *ICRP Publication 103* (2007).
- [55] Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека // *НПБ-99/2009: Санитарные правила и нормы* (2009).
- [56] Paganetti H. // *Phys Med Biol.* **47**, 747–764 (2002).
- [57] Paganetti H. // *Health Phys.* **103**, 537–547 (2012).
- [58] Expósito M.R., Sánchez-Nieto B., Terrón J.A. et al. // *Radiother Oncol.* **107**, 96–103 (2013).
- [59] Takam R., Bezak E., Marcu L.G., Yeoh E. // *Radiat Res.* **176**, 461–477 (2011).
- [60] Chernyaev A., Belikhin M., Lykova E., Shcherbakov A. // *Quantum Beam Science.* **7**, 27 (2023).
- [61] Pena J., Franco L., Gómez F. et al. // *Phys Med Biol.* **50**, 5503–5513 (2005).
- [62] Howell R.M., Kry S.F., Burgett E. et al. // *Med Phys.* **36**, 4171–4176 (2009).
- [63] Mahmoudi F., Haghighi M., Alirezai Z. et al. // *PLoS One.* **18**, e0280433 (2023).
- [64] Kase K.R., Mao X.S., Nelson W.R. et al. // *Health Phys.* **74**, 15–22 (1998).
- [65] Hamidi A.M., Gandji A.H., Moghaddam M.R.A. // *Int J Adv Biol Biomed Res.* **4**, 48–55 (2016).
- [66] Vega-Carrillo H.R., Martinez-Ovalle S.A., Lallena A.M. et al. // *Appl Radiat Isot.* **71**, 5–8 (2012).
- [67] Brenner D.J., Hall E.J. // *Radiother Oncol.* **86**, 285–288 (2008).
- [68] Binns P.J., Hough J.H. // *Radiat Prot Dosimetry.* **70**, 617–620 (1997).
- [69] Mesoloras G., Sandison G.A., Stewart R.D. et al. // *Med Phys.* **33**, 2700–2705 (2006).
- [70] Roy S.C., Sandison G.A. // *Radiat Phys Chem.* **71**, 575–578 (2004).
- [71] Schneider U., Agosteo S., Pedroni E., Besserer J. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **53**, 237–242 (2002).
- [72] Schneider U., Fiechtner A., Besserer J., Lomax A. // *Phys Med Biol.* **49**, N131–N137 (2004).
- [73] Tayama R., Fujita Y., Tadokoro M. et al. // *Nucl Instrum Methods Phys Res A.* **564**, 598–602 (2006).
- [74] Wroe A., Rosenfeld A., Schulte R. // *Med Phys.* **34**, 3722–3727 (2007).
- [75] Yan X., Titt U., Koehler A.M., Newhauser W.D. // *Nucl Instrum Methods Phys Res A.* **476**, 538–541 (2002).
- [76] Kellerer A.M., Ruhm W., Walsh L. // *Health Phys.* **90**, 616–626 (2006).
- [77] Little M.P. // *Int J Radiat Biol.* **72**, 695–706 (1997).
- [78] Zheng Y., Newhauser W., Fontenot J. et al. // *Phys Med Biol.* **52**, 4137–4148 (2007).
- [79] ICRP // *Ann ICRP.* **33**, 1–117 (2003).
- [80] International Commission on Radiation Units and Measurements // *ICRU Publications* (1986).
- [81] C. 1 on R.E.I.C. on R.P. Task Group on Radiation Quality Effects in Radiological Protection // *Ann ICRP.* **33**, 1–117 (2003).
- [82] National Council on Radiation Protection and Measurements // *NCRP Report 112* (1991).
- [83] Meier M.M., Amian W.B., Goulding C.A. et al. // *Nucl Sci Eng.* **110**, 255–264 (1992).
- [84] Maurer R.H., Kinnison J.D., Roth D.R. // *Radiat Prot Dosimetry.* **116**, 369–375 (2005).
- [85] Kim T.J., Lee Y.C., Min Y.W. et al. // *Cancers (Basel).* **13**, 1144 (2021).
- [86] Chernyaev A.P., Lykova E.N., Shcherbakov A.A. // *Nanotechnol Russia* **18**, 617–623 (2023). (А.П. Черняев, Е.Н. Лыкова, А.А. Щербаков // *Рос. нанотехнол.* **18**, № 4, 540–546 (2023).)
- [87] Cao C.-F., Mao K.-L., Shan H. et al. // *BMC Cancer.* **22**, 1238 (2022).
- [88] Chamie K. // *Urology.* **79**, 1192–1198 (2011).
- [89] Schultz C.H., Fairley R., Murphy L.S.-L., Doss M. // *Prehosp Disaster Med.* **35**, 3–16 (2020).
- [90] Nievelestein R.A.J., Quarles van Ufford H.M.E., Kwee T.C. et al. // *Eur Radiol.* **22**, 1941–1948 (2012).
- [91] Schöder H., Gönen M. // *J Clin Oncol.* **25**, 3276–3280 (2007).
- [92] Lynch R.C., Advani R.H. // *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* **36**, e583–e588 (2016).
- [93] Grewal R.K., Tuttle R.M., Fox J. et al. // *J Nucl Med.* **51**, 1361–1367 (2010).
- [94] Lykova E.N., Shcherbakov A.A., Strelkovskaya A.P. et al. // *Moscow Univ Phys Bull.* **79**, 524–532 (2024). (Лыкова Е.Н., Щербаков А.А., Стрелковская А.П. и др. // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон.* **79**, № 4, 524–532 (2024).)
- [95] Wang D., Doddrell D. // *Curr Med Imaging Rev.* **1**, 81–86 (2005).
- [96] Lu L., Yang X., Raterman B. et al. // *J Appl Clin Med Phys.* **24**, e13843 (2023).
- [97] Jezzard P. // *Neuroimage.* **62**, 748–756 (2012).
- [98] Torfeh T., Hammoud R., Perkins G. et al. // *Magn Reson Imaging.* **34**, 553–559 (2016).
- [99] Walker A., Liney G., Metcalfe P., Holloway L. // *Australas Phys Eng Sci Med.* **37**, 93–101 (2014).
- [100] Jonsson J.H., Karlsson M.G., Karlsson M., Nyholm T. // *Radiat Oncol.* **5**, 62 (2010).
- [101] Weygand J., Fuller C.D., Ibbott G.S. et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **95**, 1304–1316 (2016).
- [102] Pappas E.P., Alshangity M., Georgiou E. et al. // *Technol Cancer Res Treat.* **16**, 744–751 (2017).
- [103] Upadhyay R., Yadav D., Venkatesulu B.P. et al. // *Front. Oncol.* **12**, (2022).

- [104] Doyen J., Falk A.T., Floquet V. et al. // *Cancer Treat. Rev.* **43**, 1-4 (2016).
- [105] Lomax A.J., Bortfeld T., Goitein G. et al. // *Radiother. Oncol.* **50**, 199-216 (1999).
- [106] Chen Z., Dominello M.M., Joiner M.C. et al. // *Front. Oncol.* **13**, 1133909 (2023).
- [107] Baumann B.C., Mitra N., Harton J.G. et al. // *JAMA Oncol.* **6**, 237 (2020).
- [108] Paganetti H., Depauw N., Johnson A. et al. // *Radiother. Oncol.* **149**, 212-218 (2020).
- [109] Langendijk J.A., Boersma L.J., Rasch C.R.N. et al. // *Semin. Radiat. Oncol.* **28**, 79-87 (2018).
- [110] Yock A.D., Mohan R., Flampouri S. et al. // *Pract. Radiat. Oncol.* **9**, 200-207 (2019).
- [111] Takahashi Y., Oshika R., Tachibana R. et al. // *Sci Rep.* **15**, 3608 (2025).
- [112] Du W., Johnson J.L., Jiang W., Kudchadker R.J. et al. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **17**(1), 167-178 (2016).
- [113] Kinoshita N., Shimizu M., Motegi K. et al. // *Radiol. Phys. Technol.* **18**, 58-77 (2025).
- [114] Barker J.L., Jr, Garden A.S., Ang K.K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.*Biol.*Phys.* **59**, 960-970 (2004).
- [115] Hansen E.K., Bucci M.K., Quivey J.M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.*Biol.*Phys.* **64**, 355-362 (2006).
- [116] Bortfeld T., Jokivarsi K., Goitein M. et al. // *Phys. Med. Biol.* **47**, 2203-2220 (2002).
- [117] Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. // *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2.* // National Academies Press, 2006.

Some Physical Factors in the Development of Secondary Cancers in Patients Who Have Undergone Radiation Therapy

A. A. Shcherbakov^{1,2,a}, I. V. Khramov^{1,b}, E. N. Lykova², S. A. Gavrilova³, F. R. Studenikin^{1,2}, A. P. Chernyaev^{1,2}

¹Department of Accelerator Physics and Radiation Medicine, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University Moscow 119991, Russia

²Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University. Moscow 119991, Russia

³Department of Physiology and Pathology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University Moscow 119991, Russia

E-mail: ^ascherbakov.aa15@physics.msu.ru, ^bkhramoviv@my.msu.ru

The paper presents a systematic analysis of physical factors influencing the development of secondary malignant neoplasms in patients who have undergone radiation therapy. Based on clinical data, animal experiments, and epidemiological studies (Hiroshima, Chernobyl), key aspects are considered: the biological effects of ionising radiation, age- and gender-related differences (increased risks in children and women), localisation of the primary tumour (breast, prostate, head and neck), as well as radiation therapy methods (photon, proton). Special attention is paid to the role of secondary particles (neutrons, protons) and medical imaging (CT, PET), which increase the cumulative radiation dose. Mathematical models for risk assessment are discussed, taking into account dose, fractionation, and tissue radiosensitivity. The results highlight the need to optimise radiation therapy methods, limit the frequency of diagnostic procedures involving ionising radiation, and develop personalised approaches to reduce long-term risks.

PACS: 87.19.xj.

Keywords: Secondary cancer, secondary particles, medical imaging, risk models.

Received 24 March 2025.

English version: *Moscow University Physics Bulletin.* 2025. **80**, No. 4, pp.

Сведения об авторах

1. Щербakov Алексей Александрович — мл. науч. сотрудник, программист первой категории; e-mail: scherbakov.aa15@physics.msu.ru.
2. Храмов Иван Владимирович — студент; e-mail: khramoviv@my.msu.ru.
3. Лыкова Екатерина Николаевна — канд. физ.-мат. наук, доцент; e-mail: iv-kate@yandex.ru.
4. Гаврилова Светлана Анатольевна — доктор мед. наук, доцент; e-mail: sgavrilova@mail.ru.
5. Студеникин Феликс Рикардович — канд. физ.-мат. наук, ассистент, зав. лабораторией; e-mail: f.studenikin@gmail.com.
6. Черняев Александр Петрович — доктор физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой, зав. отделом; e-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru.