Рисунок 6 – Схема получения неларабина **3** из araG **19**

Ацетилирование araG **19** укусным ангидридом в ацетонитриле, в присутствии триэтиламина и диметиламинопиридина в качестве катализаторов давало триацетат **20**, который выделяли в кристаллическом состоянии с выходом 90%. Обработка триацетата **20** хлорокисью фосфора в ацетонитриле в присутствии бензилтриэтиламмоний хлористого при 100-110°C и последующая стандартная обработка реакционной смеси (нейтрализация и обработка смесью хлороформ-вода) приводили к 6-хлорпроизводному (**21**), которое без дополнительной очистки деацетилировали действием раствора карбоната калия в метаноле при 50-60°C. Последующая обработка реакционной смеси ионообменной смолой Дауэкс 50х8 (H⁺-форма) и активированным углём приводили к деацетилированному 6-хлорпроизводному (**22**) в виде аморфного порошка. Действием раствора метилата натрия в метаноле на хлорпроизводное **22** получали неларабин **3**, который выделяли колоночной хроматографией на силикагеле и последующей перекристаллизацией из воды с суммарным выходом 50% в расчёте на исходный araG.

Структура синтезированного неларабина подтверждена данными УФ- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и сравнением с образцом неларабина.

Разработанный химический метод синтеза получения неларабина не требует выделения промежуточных продуктов реакции в чистом виде, что упрощает процесс синтеза и позволяет получать продукт в препаративных количествах.

ЛИТЕРАТУРА

1. 6-Methoxypurine arabinoside as a selective and potent inhibitors of varicella-zoster virus / D. V. Averett [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1991. – Vol. 35, № 5. – P. 851–857.
2. 2-Amino-6-methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies / C. U. Lambe [et al.] // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55. – P. 3352–3356.
3. Nelarabine: a novel purine antimetabolite antineoplastic agent / L. W. Buie [et al.] // Clinical Therapeutics. – 2007. – Vol. 29, № 9. – P. 1887–1899.
4. Xia, R. Synthesis of nelarabine with pure β -anomer through late-stage C-H nitration / nitro-reduction / R. Xia, Li-Ping Sun, Gui-Rong Qu // Heterocycles. – 2015. – Vol. 91, № 12. – P. 2386–2393.
5. Xia, R. Efficient and green synthesis of purine arabinosides via CuO catalyzed dehydrazination in tap water / R. Xia, Li-Ping Sun // ARKIVOC. – 2015. – (vii). – P. 284–292.
6. A chemo-enzymatic synthesis of β -D-arabinofuranosyl purine nucleosides / I. D. Konstantinova [et al.] // Synthesis. – 2011. – № 10. – P. 1555–1560.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ГИСТОГРАММ ДОЗА-ОБЪЕМ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ПЛАНОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ QUANTITATIVE ANALYSIS OF DOSE-VOLUME HISTOGRAMS' PARAMETERS OF THE PROSTATE CANCER RADIATION THERAPY

Е. П. Ковальская, М. Н. Петкевич, Е. В. Тумович
E. Kovalskaya, M. Piatkevich, E. Titovich

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
kowalskaya.ekaterina@yandex.ru

Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Оценка конформности и гомогенности дозового распределения по облучаемому объему мишени (в общем случае опухоли) является неотъемлемой процедурой анализа плана лучевой терапии и обязателен к проведению перед его одобрением радиационным онкологом. На сегодняшний день существует несколько методов расчета индексов конформности и гомогенности, применяемых специалистами в отделениях

лучевой терапии различных стран мира. Цель работы – произвести сравнительный анализ методов расчета индексов конформности и гомогенности используя параметры гистограмм доза-объем, для оценки дозиметрических планов лучевого лечения рака предстательной железы у онкологических пациентов, в том числе при осуществлении планирования с использованием каждой из наиболее применяемых в клинической практике онкологических отделений современных методик лучевого лечения (3Д, ЛТМИ, СЛТМИ) по критериям конформности и гомогенности.

The assessing of conformity and homogeneity of the dose distribution over the irradiated volume of the target (in the general case it is the tumor) is an essential procedure for the analysis of the radiation treatment plan quality and is required to be carried out before treatment is approved by the radiation oncologist. Today, there are several methods for calculating the indices of conformity and homogeneity used by specialists in radiation therapy departments in different countries of the world. The purpose of the work is to carry out a comparative analysis of methods for calculating the conformity and homogeneity indices using dose-volume histogram parameters to evaluate dosimetric plans for radiation treatment of prostate cancer in cancer patients, including when planning using each of the oncological departments most used in clinical practice modern methods of radiation treatment (3D, IMRT, VMAT) according to the criteria of conformity and homogeneity.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, гистограмма доза-объем, индекс гомогенности, индекс конформности.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, DVH, homogeneity index, conformity index.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-76-80>

В настоящее время рак предстательной железы (далее – РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения всего мира, в том числе и в Республике Беларусь. В нашей стране начиная с 2014 г. РПЖ доминирует в списке онкологических заболеваний мужского населения и в 2018 г. составил 21,0% от общего числа выявленных случаев злокачественных новообразований [1]. Следует отметить, что количество новых пациентов с раком предстательной железы увеличилось за последние 10 лет на 203,3 %. Рост заболеваемости раком предстательной железы, помимо старения населения, обусловлен проведением кампании ранней диагностики данного заболевания и, в частности, широкого применения теста на простат-специфический антиген (далее – ПСА), что позволило достоверно выявлять ранние, скрыто и длительно протекающие формы таких новообразований. По заболеваемости в различных странах и регионах мира рак предстательной железы занимает 4-е место в структуре онкологической патологии. Чаще других им болеют лица в возрасте 65-70 лет. Прогноз тяжести течения заболевания и тактика лечения при РПЖ определяются на основании разделения пациентов на группы риска прогрессирования заболевания. Лучевая терапия (далее – ЛТ), наряду с радикальной простатэктомией (далее – РПЭ), является наиболее часто применяемым методом, используемым при лечении РПЖ [2].

Целью лучевой терапии является необходимость доставить максимальную дозу до целевого объема однородно, при этом избегая чрезмерного облучения нормальных окружающих тканей. Достижения в области медицинской визуализации и медико-физического программного обеспечения позволили приблизиться к достижению этой цели путём визуализации пространственного распределения доставляемой поглощенной дозы в мишени. В результате этих разработок теперь возможно легко и быстро получить значительное количество различных дозиметрических планов лечения для одного и того же пациента. Распределение дозы в этих планах может затем быть визуализировано с использованием гистограмм доза-объем (DVH) и линий изодозы, что позволит установить такие важные параметры качества лучевой терапии, как максимальная доза (D_{max}), минимальная доза (D_{min}), средняя доза ($D_{среднее}$) и модальная доза для каждого интересующего объема. К сожалению, большой объем данных, содержащихся в данных гистограммах может усложнить поиск решения задачи лучевой терапии, а не упростить ее. Это приводит к необходимости иметь инструмент, который позволит интегрировать эти данные более простым способом для проведения последующей количественной оценки качества всех полученных вариантов плана лечения. Используя такой инструмент, представляется возможным обоснованный выбор в пользу плана, который обеспечивает максимальное и однородное покрытие опухоли предписанным значением дозы и в то же время позволяет защитить здоровые ткани. Индекс гомогенности (HI) и индекс конформности (CI) могут стать такими инструментами для анализа плана лечения при конформной лучевой терапии, что несомненно делает использование необходимым для повышения качества проводимой лучевой терапии.

Концепция HI была первоначально разработана как дополнительный инструмент для количественного анализа дозиметрических планов лучевого лечения онкологических пациентов. Группа по радиационной терапии онкологии (RTOG) предложила руководящие принципы для рутинной оценки планов на основе нескольких параметров, что было представлено в работе [2], где HI был описан как:

$$HI_{RTOG} = \frac{I_{max}}{RI}, \quad (1)$$

где I_{max} – максимальная изодоза в мишени, а RI – эталонная изодоза.

Были даны следующие рекомендации, по оценке результатов данного индексирования дозиметрических параметров. В случаях, когда $HI \leq 2$, лечение следует оценивать, как соответствующее требованиям протокола

облучения, если значение индекса оказывается между 2 и 2,5 – это является незначительным несоответствием идеальной клинической картине. При превышении индексом 2,5 нарушение протокола облучения следует признать серьезным, что, тем не менее, в некоторых клинических случаях, может считаться приемлемым.

В ряде других работ предложены и другие показатели для проведения анализа данного индекса [3]:

$$HI = \frac{D_5}{D_{95}}, \quad (2)$$

где D_5 – минимальная доза в 5% от планового целевого объема (PTV), указывающая «максимальную дозу», и D_{95} – минимальная доза в 95% PTV, указывающая «минимальную дозу». Чем ниже (ближе к единице) показатель, тем лучше однородность дозы.

Еще один метод расчета представлен в следующей формуле:

$$HI = \frac{(D_2 - D_{98})}{D_p} \cdot 100, \quad (3)$$

где D_2 – минимальная доза до 2% от целевого объема, указывающая «максимальную дозу», D_{98} – минимальная доза до 98% целевого объема, указывающая «минимальную дозу», и D_p – предписанная доза. Это наиболее часто используемая формула в литературе.

Причиной выбора D_{98} и D_2 для представления минимальной и максимальной дозы в данном случае является то, что вычисление истинной минимальной или максимальной дозы может быть чувствительным к параметрам расчета дозы. Следовательно, точечное значение минимальной и максимальной дозы, как правило, не является репрезентативным показателем. Таким образом, во всех определениях HI в основном указывает соотношение между максимальной и минимальной дозой в целевом объеме, а более низкое значение указывает на более однородное распределение дозы в этом объеме.

Несмотря на то, что различные определения и формулы были представлены различными авторами и организациями, ни одно из них не было признано единственно верным для осуществления расчета HI. Кроме того, этому параметру уделяется значительно меньше внимания по сравнению с другими параметрами планирования лучевой терапии. В литературе недостаточно данных о факторах, влияющих на HI, и степени такого влияния. Установление таковых факторов поможет улучшить понимание HI, что позволит лучше проанализировать трехмерные распределение доз в планах лечения. Это, в свою очередь, поможет найти средства, используя которые представляется возможным повысить качество планов облучения онкологических пациентов.

В данном исследовании авторами рассмотрены и проанализированы значения для различных способов определения формулы HI, известные на сегодняшний день и описанные в более ранних научных работах [2,3]. Все формулы были использованы для расчета HI для каждого пациента и проанализированы уровни соответствия между полученными значениями HI с каждой формулой. Также связь между HI и предписанной дозой, объемом мишени и расположением мишени в организме.

Авторами был проведен выборочный анализ планов облучения 30 пациентов с раком предстательной железы. Все планы были составлены в соответствии с клиническими протоколами, применяемыми в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Для определения целевых объемов, органов, подверженных риску и других структур, представляющих интерес, использовался набор снимков компьютерной томографии. Целевые объемы, такие как общий объем опухолевого распространения (GTV), клинический целевой объем (CTV) и PTV, были оконтурены в соответствии с их определениями в Отчете 50 Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU). Был проведен анализ органов риска с использованием данных QUANTEC [4] для оценки терапевтически приемлемых распределений доз.

Целевые объемы облучения и доза лечения были предписаны врачом-радиационным онкологом, ответственным за проведение лучевой терапии для каждого конкретного пациента. В большинстве случаев использовались следующие условия для планирования лучевой терапии: минимальная доза, превышающая или равная 95%, и максимальная доза меньшая или равная 107% от предписанной дозы. Нормализация каждого плана следовала рекомендации отчета 50 ICRU. Целевой объем, выбранный для расчета HI, был PTV.

HI был рассчитан с использованием пяти различных формул, приведенных ниже:

$$HI = \frac{D_{5\%}}{D_{95\%}}, \quad (4)$$

где D_5 – минимальная доза в 5% от целевого объема и D_{95} – минимальная доза в 95% от целевого объема. Идеальное значение равно 1, и оно увеличивается по мере того, как план становится менее однородным.

$$HI = \frac{D_{\max}}{D_{\min}}, \quad (5)$$

где $D_{\max}$ и $D_{\min}$ представляют максимальную и минимальную точечную дозу в целевом объеме соответственно. Эта формула не использовалась в литературе, но она представляет классическое определение HI, то есть соотношение максимальной и минимальной дозы. Эта формула была использована для представления определения HI. С технической точки зрения может оказаться неправильным использовать эту формулу на практике, поскольку дозы могут быть очень высокими или очень низкими, если рассматривать только точечные дозы. Идеальное значение равно 1, и оно увеличивается по мере того, как план становится менее однородным.

$$HI_{95\%} = \frac{(D_{2\%} - D_{98\%})}{D_p} \cdot 100\%, \quad (6)$$

где D_2 и D_{98} – минимальная доза в 2% и 98% от целевого объема, а D_p – предписанная доза. Идеальное значение ноль и увеличивается, как однородность уменьшается.

$$HI = \frac{(D_{5\%} - D_{95\%})}{D_p} \cdot 100\%, \quad (7)$$

где D_5 и D_{95} – минимальная доза в 5% и 95% от целевого объема, а D_p – предписанная доза. Идеальное значение равно нулю, когда D_5 и D_{95} равны.

$$HI = \frac{D_{\max}}{D_p}, \quad (8)$$

где $D_{\max}$ – максимальная точечная доза, а D_p – предписанная доза до целевого объема, т. е. линия изодозы, выбранная для покрытия края опухоли. Впервые это было описано RTOG, и идеальное значение 1.

Три группы пациентов были сформированы на основании выбранного врачом для них плана лечения.

Индекс конформности был рассчитан по формуле:

$$ИК = \frac{V_{95\%}}{V_{PTV}} \quad (9)$$

В таблице приведены расчеты индексы гомогенности по всем пяти формулам и конформности. Результаты расчета индексов гомогенности согласно формулам 4-8 и индекса конформности также представлены в таблице.

Таблица – Расчётные значения индексов гомогенности и конформности

Пациент №	Методика	Формула 4 (ИГ)	Формула 5 (ИГ)	Формула 6 (ИГ)	Формула 7 (ИГ)	Формула 8 (ИГ)	ИК
1	ЗД	1.10	1.20	0.11	0.09	1.03	0.96
2		1.05	1.20	0.08	0.04	1.04	0.98
3		1.10	1.25	0.11	0.09	1.02	0.94
4		1.02	1.21	0.05	0.02	1.03	0.97
5		1.07	1.22	0.10	0.06	1.05	0.99
6		1.04	1.17	0.05	0.04	1.02	0.93
7		1.09	1.14	0.07	0.09	1.06	0.98
8		1.07	1.04	0.11	0.06	1.02	0.96
9		1.09	1.20	0.11	0.08	1.03	0.94
10		1.10	1.22	0.11	0.09	1.03	0.95
11	ЛТМИ	1.01	1.20	0.05	0.01	0.99	0.99
12		1.01	1.18	0.05	0.01	0.98	0.96
13		1.06	1.54	0.11	0.06	1.01	0.97
14	ЛТМИ	1.02	1.24	0.08	0.02	1.02	0.92
15		1.01	1.15	0.07	0.01	0.94	0.99
16		1.01	1.55	0.05	0.01	0.98	0.97
17		1.03	1.17	0.10	0.03	0.97	0.99
18		1.02	1.59	0.08	0.02	1.01	0.97
19		1.01	1.24	0.05	0.01	1.01	0.95
20		1.03	1.26	0.10	0.03	1.01	0.90
21		1.04	1.22	0.06	0.04	1.02	0.94
22	СЛТМИ	1.06	1.22	0.08	0.06	1.02	0.98
23		1.05	1.53	0.07	0.05	1.02	0.92
24		1.10	1.23	0.11	0.09	1.03	0.92
25		1.11	1.14	0.12	0.10	0.96	0.96
26		1.02	1.54	0.08	0.02	0.98	0.98
27		1.01	1.17	0.07	0.01	0.98	0.95
28		1.01	1.57	0.04	0.01	1.02	0.93
29		1.03	1.23	0.10	0.03	1.02	0.92
30		1.01	1.25	0.08	0.01	1.02	0.95

В результате анализа полученных результатов были сделаны следующие заключения.

Индекс конформности для всех планов лечения находится в допустимых пределах, описанных RTOG, что позволяет заключить, что все рассчитанные сотрудниками РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова планы облучения являются клинически допустимыми.

Каждая из используемых формул может быть использована при расчете ИГ в клинической практике отделения лучевой терапии. Наиболее репрезентативным вариантом является вычисление ИГ согласно формуле 6, поскольку точечные значения минимальной или максимальной дозы чувствительны к параметрам расчета дозы, и, таким образом, как правило, не является репрезентативным показателем.

Минимальные значения HI (наилучшей гомогенности) были получены для планов облучения по методикам IMRT и VMAT. Несмотря на то, что индекс гомогенности в 3D планировании не имеет существенного отличия

при сравнении с другими методиками облучения, и, соответственно, не дает значительного преимущества в выборе плана лечения с помощью IMRT или VMAT.

Таким образом, в данной работе авторами был произведен сравнительный анализ методов расчета индексов конформности и гомогенности с использованием параметров гистограмм доза-объем, для оценки дозиметрических планов лучевого лечения рака предстательной железы у онкологических пациентов, в том числе при осуществлении планирования с использованием каждой из наиболее применяемых в клинической практике онкологических отделений современных методик лучевого лечения с учетом конформности и гомогенности. Все рассчитанные сотрудниками РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова планы облучения были оценены как клинически допустимые, что говорит о высоком качестве оказываемой онкологическим пациентам медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов, А. И. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009 - 2018гг./ Океанов А.Е. и др.; под ред. Суконого О.Г.// Минск: Национальная библиотека Беларуси, 2019. – 422 с.
2. Kutcher, G.J. and al., «Histogram reduction method for calculation complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluation», Int.J. Radiation oncology.
3. Tejinder, K., Kuldeep, S. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments / Tejinder K., Kuldeep S. – 2012.
4. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (Проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей / Пер. с англ.; под об. ред. проф., д-ра мед. наук С.И. Ткачева и к.т.н. Т.Г. Ратнер. – М.: АМФР, 2016. – 250 с.
5. Drjumala, R.E., Mjhan, R., Brewser, L. et al., Dose-Volume Histograms / Drjumala R.E., Mjhan R., Brewser L. et al. – 2015.

РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛОВ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ БРАХИТЕРАПИИ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ

HIGH DOSE RATE BRACHYTHERAPY PLANNING PROTOCOLS DEVELOPMENT

Ю. И. Козловская, Д. И. Козловский, А. Ю. Плышевская
Yu. Kazlouskaya, D. Kazlouski, A. Plysheuskaya

*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
yu.kzlvsk@gmail.com*

N. N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Republic of Belarus

Планирование брахитерапии является длительным процессом и в большинстве случаев происходит непосредственно перед лечением пациента. Компьютерное дозиметрическое планирование происходит после установки излучающей системы перед сеансом лечения, зачастую с использованием анестезии. Таким образом, время планирования играет немаловажную роль при проведении сеанса брахитерапии. Доза облучения подводится в пораженную область с помощью специальных аппликаторов. При этом за свою историю развития в брахитерапии были созданы и переработаны множество техник, использующихся при дозиметрическом планировании. В данной работе будут разработаны наиболее оптимальные методики планирования брахитерапии высокой мощностью дозы для каждого аппликатора и локализации опухоли.

Brachytherapy planning is a lengthy process and in most cases perform immediately before the dose delivery. Computer dosimetry planning is performing after applicator insertion before treatment session usually occurs under spinal anesthesia. Thus, planning time plays an important role in performing brachytherapy procedure. The dose is delivered to the target volume using special applicators. In its history of development in brachytherapy, many dosimetry planning techniques have been created and changed. In this article, the most optimal high dose rate brachytherapy planning methods will be developed for each applicator and localization.

Ключевые слова: брахитерапия ВМД, планирование брахитерапии.

Keywords: HDR brachytherapy, brachytherapy planning.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-80-83>

Термин «брахитерапия» применяется для описания специального вида лучевой терапии, при котором облучение мишени проводится с короткого расстояния с помощью небольших герметично упакованных источников. При проведении брахитерапии источники либо размещаются в непосредственной близости от опухоли, либо