

*А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Е.А. Арсеньев, С.А. Тарков, А.А. Барчук,
Ю.С. Мельник, А.О. Нефедов, Р.В. Новиков, К.Э. Гагуа, Н.Ю. Аристидов, Н.Д. Ильин,
Ф.Е. Антипов, Ю.О. Мережко, А.Ю. Зозуля*

Линейно-квадратичная модель в описании механизмов высокодозной лучевой терапии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Обзор посвящен основным проблемам радиобиологии, определяющей основы лучевой терапии, описывающей реакции нормальных и патологических тканей на облучение и их механизмы. Внедрение различных вариантов гипофракционирования, высокодозного облучения, в том числе стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии показало, что радиобиология опухолей и нормальных тканей при использовании этих методов не соответствует традиционным представлениям, характерным для классического фракционирования, а традиционная линейно-квадратичная модель не может адекватно объяснить возникающие эффекты. Непрерывно предпринимаются попытки модифицировать линейно-квадратичную модель, однако пока ни одна из них не смогла обеспечить точную оценку выживаемости клеток в диапазоне высоких доз, что во многом связано с радиационно-индуцированными повреждениями эндотелия сосудов, активацией иммунных и немишенных процессов. Модифицированные линейно-квадратичные модели нуждаются в дальнейшей проверке, и их следует с осторожностью использовать в клинической практике, совместно с инструментами QUANTEC. Основные понятия радиобиологии можно свести к нескольким взаимосвязанным моделям: линейно-квадратичной, сосудистой, иммунной и немишенной. Назрела необходимость создания единой комплексной модели, объединяющей предыдущие.

Ключевые слова: обзор, радиобиология, высокодозное облучение, стереотаксическая лучевая терапия, изоэффекты, модифицированные линейно-квадратичные модели, сосудистые, иммунные и немишенные модели облучения

Введение

Радиобиология обеспечивает концептуальный базис лучевой терапии (ЛТ), формулируя и описывая механизмы реакции опухолевых и

нормальных тканей на радиацию и ее ионизирующий эффект. Особенность действия ионизирующих излучений на биологические ткани — беспрецедентное несоответствие малой величины энергии, поглощенной живым объектом, и высокой степени выраженности эффекта, вплоть до его гибели (основной радиобиологический парадокс) [1–3].

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) и радиохирургия (РХ) — виды дистанционной ЛТ, позволяющие в короткие сроки производить точную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Важным аспектом, обеспечивающим возможность реализации современной ЛТ, является облучение, контролируемое по изображениям — IGRT (image-guided techniques radiation therapy). Термин «радиохирургия» был впервые предложен нейрохирургом Ларсом Лескелем (L. Leskel) в 1951 г., а сама технология внедрена в практику в 1967 г. Долгое время РХ использовалась только при лечении интракраниальных опухолей. В 90-е годы XX в. начато использование стереотаксического облучения для лечения экстракраниальных новообразований, а в настоящее время они включены в мировые стандарты лечения. Под РХ обычно понимают вариант СТЛТ с подведением к мишени однократной большой дозы (20 Гр и более). СТЛТ, иногда называемая стереотаксической абляционной лучевой терапией (stereotactic ablative radiotherapy — SABR) обычно проводится в виде 1–5 фракций по 7–20 Гр каждая. Обозначение «body — тело» в этом термине акцентирует экстракраниальный характер облучения. Более безопасно использование СТЛТ/РХ в параллельных органах, таких как легкие, печень, поджелудочная железа, почки и простата, поскольку это позволяет их отношению доза/объем. Последовательные органы (пищевод, желудок, кишечник), как правило, не подходят для этих режимов [1–3].

После высокодозного облучения (СТЛТ) в отличие от обычного (ДЛТ) клетки погибают чаще по пути не апоптоза, а некроптоза, который сопровождается сильным иммунным ответом: по-

гибающая клетка высвобождает молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (damage-associated molecular pattern — DAMP), которые активируют иммунитет. Именно этим обусловлены многие радиобиологические процессы, сопровождающие высокодозное облучение [4, 5].

Принципы «четырёх R» (4R) в радиобиологии были описаны H.R. Withers (1975 г.) для обычной фракционированной ЛТ, став краеугольным камнем радиобиологической теории. Основными постулатами принципа 4R были: 1) репарация (repair), 2) реоксигенация (reoxygenation), 3) перераспределение (redistribution) и 4) реопуляция (repopulation) [10, 11]. Позже был предложен пятый важный аспект (5R) — радиочувствительность (radiosensitivity), сформулированный G.G. Steel и соавт. (1989 г.) и во многих отношениях неразрывно связанный с репарацией [4–6]. В условиях обычной ДЛТ «реоксигенация» и «перераспределение» увеличивают радиочувствительность опухолевых клеток и способствуют их уничтожению, а «репарация» и «реопуляция», наоборот, связаны с возникновением радиационной устойчивости и снижением радиочувствительности. Достаточно быстро пришло понимание, что 4R/5R концепции не могут адекватно объяснить эффекты СТЛТ/РХ. Так, при реализации СТЛТ/РХ количество фракций значительно сокращается, ограничивая дифференцированный ответ, при этом возможности восстановления клеток опухоли (репарации) уменьшаются, а токсичность доставленной дозы увеличивается. В публикации Z. Fuks и R. Kolesnick (2005) было показано, что крупные фракции (>10 Гр) активируют быстрый эндотелиальный апоптоз, а массивное разрушение сосудов в опухоли после облучения высокими дозами предотвращает реоксигенацию гипоксических клеток [5, 6]. Ускоренная доставка тумороцидных доз предотвращает опухолевую экспансию и реопуляцию, что особенно характерно для быстро делящихся опухолей. После высокодозного облучения (особенно 20 Гр и более за фракцию) клеточный цикл полностью блокируется на всех фазах, следовательно, перераспределение опухолевых клеток невозможно, поскольку как чувствительные, так и нечувствительные опухолевые клетки погибают. Крупные фракции и короткое время облучения предотвращают селекцию стволовых клеток, а в экспоненциальной части кривой доза-ответ влияние индивидуальной радиочувствительности стирается [2, 6].

Цель. Провести анализ данных литературы, относящихся к основным проблемам радиобиологии и биологическому воздействию ионизирующих излучений, определяющих основы лучевой

терапии, описывающих механизмы и процессы реакции нормальных и патологических тканей на обычное фракционированное и высокодозное облучение в парадигме эффективности линейно-квадратичной модели, а также ее взаимосвязи с сосудистой, иммунной и немишенной моделями.

Материалы и методы

Поиск литературы был проведен в марте-июне 2022 г. с использованием медицинских баз данных: Medline/PUBMED/EMBASE/Cochrane Library/Scopus/Web of Science/Global Health/Cyber Leninka/РИНЦ. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных.

Результаты и обсуждение

При использовании фракционированной ЛТ давно были замечены различия в эффективности лечения в зависимости от количества фракций, времени между ними, общей дозы и продолжительности лечения, что привело к разработке различных моделей выживания клеток и формулированию проблемы изоэффекта. До появления линейно-квадратичной модели использовались 3 основные линейные гипотезы:

1. Модель Страндквиста (M. Strandqvist, 1944 г.) — зависимость толерантности кожи к дозе облучения для конкретного времени лечения рака кожи построена с использованием логарифмической кривой. Наклон этой кривой постоянен и равен 0,22 для рака кожи и 0,33 для эритемы [5, 6].

2. Модель NSD Эллиса (F. Ellis, 1966 г.) — учитывает зависимость номинальной стандартной дозы от количества фракций и общего времени лечения. $D=NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$; $NSD=D \times N^{-0,24} \times T^{-0,11}$, где D — суммарная доза за весь курс лечения на уровне кожи; NSD — номинальная стандартная доза; N — фракционная доза и T — общее время лечения в днях, 0,11 и 0,24 — факторы восстановления, характеризующие скорость репарации, рассчитанные экспериментально (угол наклона кривых Strandquist). Толерантность всех органов и тканей признавалась F. Ellis равноценной толерантности соединительной ткани, а ее предел достигается при $NSD=1800 \pm 200$, когда вероятность риска лучевых повреждений здоровых тканей не превышает 5% при площади облучения 100 см² [5, 7].

3. Модель Ортон—Эллиса (C. Orton, 1970–1973 гг.) — это модифицированная NSD модель, известная как модель TDF, или ВДФ (time-dose

factor; фактор время—доза—фракционирование): $TDF = d^{1.538} \times X^{-0.169} \times 10^{-3}$, где X — время лечения; d — количество фракций. Было установлено, что графики выживаемости клеток имеют характерный вид S-образных кривых, а ответная реакция на облучение у разных видов тканей проявляются в отличающееся время после облучения, на основании чего их разделили на рано и поздне реагирующие. Главная идея состояла в том, что если полная толерантность тканей не исчерпана, то при альтернативных режимах фракционирования, при расщепленных курсах и при брахитерапии можно пользоваться понятием частичной толерантности. Модели НСД и ВДФ долго широко использовались в мире, но в настоящее время имеют преимущественно историческое значение [6, 7].

Линейно-квадратическая модель базируется на предположении о существовании 2 компонентов (α/β), определяющих гибель клеток — один из них пропорционален дозе (линейная компонента — αD), другой (квадратическая — βD^2) — квадрату дозы. При этом оба компонента могут быть обусловлены одними и теми же клеточными повреждениями и зависят от дозы, типа и интенсивности облучения, а не являются следствием сосуществования двух независимых процессов повреждения [6, 8].

Первыми основные положения линейно-квадратической модели (LQ-модель) в 1942 г. описали D.E. Lea и D.G. Catcheside [5, 8]. Модель LQ вначале заложила основу для исследования изоэффектов облучения, а затем была расширена для моделирования эффектов 4R/5R. Для большей наглядности и простоты определения параметров кривую дозовой зависимости выживаемости клеток обычно представляют в полулогарифмических координатах: по оси абсцисс — доза в линейном масштабе, по оси ординат — доля выживших в логарифмическом масштабе клеток, не потерявших клоногенной (колониобразующей) способности. В общем случае кривая выживаемости клеток в полулогарифмическом масштабе состоит из двух участков: так называемого «плеча репарации» и линейного участка — простой экспоненты, как логарифма выживаемости в зависимости от дозы. «Плечо» сигмоидной кривой — это мера способности клеток к репарации, оно отражает: 1) период накопления сублетальных повреждений до уровня, необходимого для потери репродуктивности; 2) наличие процессов репарации после радиационного воздействия. Кривые доза-эффект при действии плотноионизирующего и высокодозного излучения не имеют плеча [1, 2, 6]. При упрощенном описании значения параметров α и β определяются по кривым выживаемости стволовых клеток. Определить величину

этих параметров отдельно для клеток в составе ткани невозможно, но возможна оценка отношения α/β при равноэффективных режимах. Отношение α/β измеряется в Грех (Гр) и численно соответствует дозе, при которой линейная функция, характеризующая гибель клеток αD , эквивалентна квадратичной βD^2 . На практике отношения α/β получены не по кривым выживаемости, а из мультифракционных экспериментов *in vivo*. Более крутой начальный наклон в области низких доз для тканей с высоким соотношением α/β (ранние реагирующие нормальные ткани и большинство опухолей) объясняет их невысокую чувствительность к изменениям дозы за фракцию. И наоборот, меньший начальный наклон для поздно реагирующих нормальных тканей и немногих опухолей с низким соотношением α/β объясняет их высокую чувствительность к изменениям дозы за фракцию. В модели LQ кривая отклика должна «изгибаться» вниз по мере увеличения дозы, и именно в этом изгибе получается соотношение α/β или доза, при которой вклад каждого компонента (линейный и квадратичный) равен. Выделение в формуле двух членов опирается на фундаментальный молекулярный механизм воздействия ионизирующего излучения на биообъекты. Линейная компонента [$\exp(-\alpha D)$] могла бы быть обусловлена одноклеточными (или одноударными) событиями, в то время как квадратичную компоненту [$\exp(-\beta D^2)$] можно связать с двухклеточными (или многоударными) событиями. Считается, что гибель клеток, обусловленная одномоментными двойными разрывами ДНК, характеризуется линейной функцией (α), а квадратичная часть уравнения (β) описывает связь гибели клеток с разрывами спиралей ДНК за счет накопления одиночных разрывов, что согласуется с известными летальными молекулярными абберрациями, вызванными ионизирующим излучением. Различия в радиочувствительности клеточных линий практически целиком связано с линейной компонентой [1, 2, 4, 6].

Лучевые повреждения поздно реагирующих тканей (соединительная ткань, головной и спинной мозг, легкие, сердце) в значительной степени зависят от дозы за фракцию, а для рано реагирующих тканей и большинства опухолей более существенную роль играет общая длительность курса лучевой терапии и суммарная доза. Отношение α/β для конкретной ткани, демонстрирует большие доверительные границы. Со временем было установлено, что соотношения α/β , как правило, были низкими для тканей с поздним ответом (от 1 до 6 Гр, в среднем около 3 Гр) и высокими для тканей и опухолей с ранним ответом (от 7 до 20 Гр, в среднем около 10 Гр). При расчетах часто используют усредненные значе-

ния: 1) 10 Гр — для ранних повреждений и 2) 2,5 Гр для поздних повреждений. Некоторые соотношения α/β для нормальных тканей человека показаны в таблице.

Некоторые соотношения α/β
(адаптировано и дополнено из M.C. Joiner и A.J. van der Kogel, 2018) [7]

Тип ткани и эффект	$\alpha/\beta \pm 95\% \text{ CI}$ (Гр)	
Рано реагирующие нормальные ткани	Кожа	
	Эритема	10,6 (1,8; 22,8)
	Десквамация	11,2 (8,5; 17,6)
	Легкое: пневмонит ≤ 90 дней после ЛТ	$> 8,8$
	Мукозит полости рта	8–15
Поздно реагирующие нормальные ткани	Кожа	
	Телеангиоэктазии	$\sim 2,7 (-0,1; 8,1)$
	Фиброз	1,7 (0,6; 3,0)
	Молочная железа	
	Косметические дефекты	3,4 (2,3; 4,5)
	Фиброз	3,1 (1,8; 4,4)
	Легкое	
	Пневмонит > 90 дней после ЛТ	4,0 (2,2; 5,8)
	Фиброз	3,1 (-0,2; 8,5)
	Кишечник	
	Перфорации/стриктуры	3,9 (2,5; 5,3)
	Другие осложнения	4,3 (2,2; 9,6)
	Спинальный мозг: миелопатия	$< 3,3$ Гр
Опухоли	Голова и шея	
	Голосовые связки	$\sim 9,9-13$
	Миндалина	7,2 (3,6; ∞)
	Гортань	14,5 (4,9; 24)
	Ротоглотка	16
	Слизистая полости рта	6,6–25
	Носоглотка	10,5–16
	Глиобластомы	8,3
	Дифференцированные	4,4
	Недифференцированные	17,8
	Легкое:	
	Немелкоклеточный рак	$\sim 50-90$
	Мелкоклеточный рак	8
	Шейка матки: плоскоклеточный рак	$> 13,9$
	Кожа: плоскоклеточный рак	8,5 (4,5; 11,3)
	Злокачественные лимфомы	8,8
	Меланома	0,6(0; 2,5)
	Саркома	
	Липосаркома	0,4 (-1,4; 5,4)
	Другие варианты	7–8 (4,6–10,3)
	Предстательная железа	1,8 (3,3; 5,6)
	Молочная железа	
	Дифференцированные	4,6 (1,1; 8,1)
Недифференцированные	23,3	
Аденокарцинома прямой кишки	7–12	

Технологии IGRT, СТЛТ/РХ за счет увеличения размеров фракций и лучшего распределения дозы в опухолевых и нормальных тканях привели к несоответствиям при попытке идентифицировать биологически эквивалентные дозы обычного и высокодозного облучения. С одной стороны, клиническая эффективность высокодозного облучения существенно превосходит ожидания, построенные на классической LQ-модели и традиционных радиобиологических принципах, а с другой, происходит неприемлемая переоценка токсичности лечения. Не существует согласованного мнения о том, до какого уровня дозы радиобиологические эффекты адекватно описываются LQ-моделью. Диапазон таких доз, по данным разных авторов, составляет 3,25–5–6–10 Гр за фракцию. Все же наиболее авторитетные исследователи в качестве «порога» при котором биологические эффекты перестают согласовываться с классической LQ-моделью используют дозу за фракцию более 10 Гр [1, 3, 4, 6].

Модифицированные линейно-квадратичные модели при высокодозном облучении. Для устранения несоответствия BED обычного фракционирования и высокодозной ЛТ неоднократно предпринимались попытки создания модифицированных моделей отношения доза-эффект (Dose-Effect Relationship Models) или модифицированных LQ-моделей [1, 2, 6, 9, 10].

1. Кубическая модель (линейно-квадратично-кубическая — linear-quadratic-cubic model — LQC). В классическую формулу включен компонент, зависящий от дозы, возведенной в третью степень (кубический): $n(S) = \alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3$.

2. Экстраполяционная доза ответа (Extrapolated Response Dose — ERD), G.W. Barendsen, 1982 г. Вычисляется величина RE — relative effectiveness per unit dose — относительная эффективность единичной дозы, которая зависит от α/β по формуле: $RE = 1 + d/(\alpha/\beta)$, где d — доза за фракцию.

3. Фактор дозирования фракционирования (Fractionation dosage factor — FDF), H.D. Thames и J.H. Hendry, 1987 г. Эффект фракционированной ЛТ описывался уравнением $E = D \cdot (\alpha/\beta + d)$, где D — суммарная доза, названная авторами дозовым фактором, а $(\alpha/\beta + d)$ — фактор фракционирования.

4. Линейно-квадратичная эквивалентная доза для фракций 2 Гр (Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions — LQED2), J.W. Fowler, C. Steel, 2002 г. Предполагается, что режимы ЛТ изозффективны между собой, если им соответствует одинаковое значение BED. Итоговая формула имеет вид: $E_{QD_2} = D(d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta)$, где E_{QD_2} — полная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквива-

лентна полной дозе D , передаваемой в режиме с фракционной дозой, равной d_1 .

5. Модель потенциально летального смертельного исхода (lethal-potentially lethal — LPL), S.B. Curtis, 1986 г., дополненная Y. Fan и B. Paliwal, 2003 г. Модель предполагает использование поправки λ — среднего расстояния между ионными кластерами или биохимическими структурами на треке. LPL можно охарактеризовать четырьмя параметрами: η_L и η_{PL} (количество смертельных и потенциально смертельных поражений клеток в единицу времени), $T_{1/2} = \ln 2 / \lambda$ (период полувыведения для восстановления) и ε (соотношение $\lambda / \varepsilon_{2PL}$ с ε_{2PL} — скорость, с которой потенциально смертельные поражения взаимодействуют, образуя смертельное поражение). Режим низкой дозы/низкой мощности дозы LPL может быть описан LQ-моделью с $\alpha = \eta_L$ и $\beta = \eta_{PL}^2 / 2\varepsilon$.

6. Модифицированная LQ-модель M. Guerrero (modified LQ model — MLQ), M. Guerrero и X.A. Li, 2004 г. — по существу отображает модель LPL как при высоких, так и при низких дозах. Авторы рассматривали LQ-модель при воздействии постоянной мощности дозы с коэффициентом удлинения дозы. Был введен сдвиг в коэффициенте задержки дозы $G(\lambda T) \rightarrow G(\lambda T + \delta D)$, где δ — новый параметр, который рассчитывается путем корректировки областей низкой и высокой дозы с целью воспроизведения поведения LPL для бесконечных доз. MLQ эквивалентен модели LQ, если скорость восстановления линейно возрастает с мощностью дозы D . При расчётах изоэффекта используются Fe-графики, с помощью которых строится обратная зависимость суммарной дозы изоэффекта D_{tot} от дозы за фракцию для различных режимов фракционирования [11].

7. Универсальная модель кривой выживаемости (Universal Survival Curve — USC model), C. Park и соавт., 2008 г. — интегрирует классическую модель с многоцелевой, включающей эффекты как для низких, так и для высоких доз излучения на основе концепции «точки перегиба дозы» ниже которой облучение адаптируется к LQ-модели, а выше — к модели USC. Важным аспектом модели является использование понятия асимптоты — прямой, обладающей тем свойством, что расстояние от точки кривой до этой прямой стремится к нулю при удалении точки вдоль ветви в бесконечность. BED в этой модели определяется как общая доза, доставленная в бесконечном количестве в виде бесконечно малых фракций дозы, которая имеет тот же биологический эффект, что и рассматриваемая схема фракционирования дозы. Графически BED определяется пересечением линии, касательной к кривой выживаемости модели LQ при $d=0$, с

горизонтальной линией, представляющей биологический эффект, равный эффекту дозы D . Модель USC может использоваться для получения изоэффектных отношений любого произвольно фракционированного облучения [12].

8. Обобщенная линейно-квадратичная модель (Generalized LQ model — gLQ), J.Z. Wang и соавт., 2010 г. — включает в себя весь диапазон доз, учитывает скорость возникновения сублетальных повреждений β_1 , а в традиционное LQ уравнение включается параметр β_2 — соответствующий процессу восстановления сублетальных повреждений и вероятности превращения их превращения в летальные [10].

9. Унифицированная мультиактивационная модель (unified multi-activation model — UMA), S. Li и соавт., 2021 г. работает во всем диапазоне доз, на основе формулы выживаемости клеток $S = n / (eD/D_0 + n - 1)$, использующая только экстраполяционное число n и наклон дозы D_0 , коэффициент детерминации, относительные остатки и относительные экспериментальные ошибки, нормированные на долю выживаемости в каждой точке дозы [13].

Заключение

Несмотря на важное значение модифицированных LQ-моделей следует признать существенные погрешности при их использовании. Ни традиционная LQ-модель, ни одна из модифицированных моделей не могут обеспечить исчерпывающе точную оценку выживаемости клеток в диапазоне высоких доз, используемых при СТЛТ/РХ/высокодозной брахитерапии, поскольку они не учитывают сосудистые, иммунные и другие факторы, выходящие на первый план при этих вариантах лучевой терапии. Кривые выживаемости клеток, на которые влияют эти факторы, значимо отклоняются от прогноза модифицированных LQ-моделей, что во многом связано с косвенными эффектами, например, радиационно-индуцированными повреждениями эндотелия сосудов и активацией иммунных процессов. Для тестирования и улучшения модифицированных LQ-моделей необходимо больше экспериментальных и клинических данных, и их следует с осторожностью использовать в клинической практике, совместно с инструментами QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic). Очевидно, что назрела необходимость создания единой комплексной модели, объединяющей линейно-квадратичную, сосудистую, иммунную и немишенную.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaidar-Person O, Chen R. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. A Practical Guide / Zeman

- E.M. The History and Radiobiology of Hypofractionation // Springer International Publishing AG. 2018:1-32.
2. Qiu B, Aili A, Xue L et al. Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy // Front Oncol. 2020;10:1165. doi:10.3389/fonc.2020.01165
 3. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Перспективы использования стереотаксической лучевой терапии при первичных и олигометастатических опухолевых поражениях лёгких // Вопросы онкологии. 2021;67(3):323-331. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-323-331 [Arsenyev AI, Novikov SN, Kanaev SV et al. Perspectives of stereotactic radiotherapy in primary and oligo-metastatic pulmonary tumors // Voprosy oncologii. 2021;67(3):323-331 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-323-331
 4. Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy // Springer Nature Switzerland AG. 2019.
 5. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology // Springer, Berlin, Heidelberg. 2020. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-642-11666-7
 6. Sethi RA, Barani IJ, Larson DA, Roach M. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy // Springer. 2016:11-19. doi:10.1007/978-3-319-21897-7
 7. Joiner MC, Kogel AJ. Basic Clinical Radiobiology // Taylor & Francis Group. Ed. 5th. 2018. doi:https://doi.org/10.1201/9780429490606
 8. Kirkpatrick JP, Soltys SG, Lo SS et al. The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? // Neuro-Oncology. 2017;19(2):38-49.
 9. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. Dose escalation, not «new biology», can account for the efficacy of stereotactic body radiation therapy with non-small cell lung cancer. In reply to Rao et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014;89(3):693-694.
 10. Wang JZ, Huang Z, Lo SS et al. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy // Sci. Transl. Med. 2010;2:39-48. doi:10.1126/scitranslmed.3000864
 11. Guerrero M, Li XA. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy // Phys. Med. Biol. 2004;49:4825-4835. doi:10.1088/0031-9155/49/20/012
 12. Park C, Papiez L, Zhang S et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;70:847-852.
 13. Li S, Miyamoto C, Wang B et al. A unified multi-activation (UMA) model of cell survival curves over the entire dose range for calculating equivalent doses in stereotactic body radiation therapy (SBRT), high dose rate brachytherapy (HDRB), and stereotactic radiosurgery (SRS) // Med. Phys. 2021;48(4):2038-2049. doi:10.1002/mp.14690

Поступила в редакцию 27.06.2022 г.

*A.I. Arsenyev, S.N. Novikov, S.V. Kanaev,
E.A. Arsenyev, S.A. Tarkov, A.A. Barchuk,
Yu.S. Melnik, A.O. Nefedov, R.V. Novikov,
K.E. Gagua, N.Y. Aristidov, N.D. Ilyin, F.E. Antipov,
Yu.O. Merezko, A.Yu. Zozulya*

The linear-quadratic model in the description of the mechanisms of high-dose radiation therapy

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

The literature review is dedicated to the main problems of radiobiology which defines the basics of radiation therapy and describes reactions of normal and pathological tissues to radiation and their mechanisms. The implementation of different variants of hypofractionation, and high-dose radiation, including stereotactic radiation therapy and radiosurgery, has shown that the radiobiology of tumors and normal tissues, with these methods applied, does not correspond to traditional concepts specific to classical fractionation, and the traditional linear-quadratic model cannot adequately explain the effects that occur.

Attempts are continuously being made in order to modify the linear-quadratic model, however, none of them has so far been able to provide an accurate assessment of cell survival in the high dose range, which is largely due to radiation-induced vascular endothelial damages, activation of immune and non-target processes. Modified linear-quadratic models need further verification, and they should be used with caution in clinical practice, together with QUANTEC tools. The basic concepts of radiobiology can be reduced to several interrelated models: linear-quadratic, vascular, immune and non-target. There is a need to create a single integrated model that combines the previous ones.

Key words: review, radiobiology, high-dose radiation, stereotactic radiation therapy, isoeffects, modified linear-quadratic models, vascular, immune and non-target radiation models

Сведения об авторах

**Арсеньев Андрей Иванович*, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-код: 9215-6839, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, andrey.arsenyev@mail.ru

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-код: 7346-0687, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Канаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>; SPIN-код:1602-5672, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kanaev37@mail.ru

Арсеньев Евгений Андреевич, медицинский физик, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgenarsen6@gmail.com

Тарков Сергей Александрович, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>. SPIN-код: 9125-4953, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tarkov.s.a@mail.ru

Барчук Антон Алексеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>. SPIN-код: 3599-5665, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, barchuk.anton@gmail.com

Мельник Юлия Сергеевна, медицинский физик, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, juliemeln@gmail.com

Нефедов Андрей Олегович, канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>; SPIN-код: 2365-9458, herurg78@mail.ru

Новиков Роман Владимирович, д-р мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, novikov-spb@mail.ru

Гагуа Кетеван Элгуджаевна, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, SPIN-код: 3282-5532, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kety87@mail.ru

Аристидов Николай Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, SPIN-код: 5739-6973, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nik.aristidov@mail.ru

Ильин Николай Дмитриевич, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ilinnd@rambler.ru

Антипов Филипп Евгеньевич, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, antipovmd@gmail.com

Мережко Юрий Олегович, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, shihtmaht@mail.ru

Зозуля Антон Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-код: 3344-5337, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, antonzozulya@yandex.ru

**Andrey Ivanovich Arsenyev*, MD, Ph.D, D.Sc, Professor, Leading researcher of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>. SPIN code: 9215-6839, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, andrey.arseniev@mail.ru

Sergey Nikolaevich Novikov, MD, PhD, D.Sc, Head and Leading researcher of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>. SPIN code: 7346-0687, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, krokon@mail.ru

Sergey Vasilyevich Kanaev, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>. SPIN code: 1602-5672, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, kanaev37@mail.ru

Evgeny Andreevich Arsenyev, medical physicist, Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, 68 Leningradskaya str, Pesochny, St. Petersburg, 197758, evgenarsen6@gmail.com

Sergey Alexandrovich Tarkov, MD, PhD, thoracic surgeon, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>. SPIN code: 9125-4953, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, tarkov.s.a@mail.ru

Anton Alekseevich Barchuk, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>. SPIN code: 3599-5665, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, barchuk.anton@gmail.com

Yulia Sergeevna Melnik, medical physicist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, juliemeln@gmail.com

Andrey Olegovich Nefedov, MD, PhD, head of the Oncology Department, SPb NIIF, <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>. SPIN code: 2365-9458, herurg78@mail.ru

Roman Vladimirovich Novikov, MD, PhD, D.Sc, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>, novikov-spb@mail.ru

Ketevan Elgudzhaevna Gagua, MD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, SPIN-code: 3282-5532, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, kety87@mail.ru

Nikolay Yuryevich Aristidov, MD, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, SPIN-code: 5739-6973, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, nik.aristidov@mail.ru

Nikolay Dmitrievich Ilyin, MD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>. SPIN-код: 6530-9161, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, ilinnd@rambler.ru

Philip Evgenievich Antipov, MD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, antipovmd@gmail.com

Yuri Olegovich Merezhko, MD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, shihtmaht@mail.ru

Anton Yuryevich Zozulya, MD, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>. SPIN code: 3344-5337, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, antonzozulya@yandex.ru