

Сравнение методов тотального облучения тела с использованием *TomoTherapy* и ротационной лучевой терапии, модулированной по объему на ускорителе *Elekta*: опыт одного Центра

А.А. Логинова¹, Д.А. Кобызева¹, Д.А. Товмасын^{1,2}, А.П. Черняев², А.О. Лисовская¹,
М.А. Масчан¹, А.В. Нечеснюк¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

В работе представлен опыт НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России по разработке и внедрению двух способов тотального облучения тела (TOT), основанных на лучевой терапии с модуляцией по интенсивности, а именно спиральной томотерапии (*Helical Tomotherapy*) и технологии ротационной лучевой терапии, модулированной по объему, – VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), осуществляемой на классическом линейном ускорителе *Elekta Synergy*. Цель работы: дозиметрическое сравнение двух методов тотального облучения тела – с использованием *TomoTherapy* и линейного ускорителя *Elekta*, реализуемых в одном Центре. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Тотальное облучение тела провели 156 пациентам детского возраста, страдающим различными гематологическими заболеваниями. Режим облучения: разовая очаговая доза – 2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 12,0 Гр за 3 дня облучения (2 фракции в день с интервалом не менее 6 ч). На этапе предлучевой подготовки были оконтурены все тело и ребра в качестве мишеней, а также легкие, почки и передний отрезок глаза как критические структуры. При планировании облучения взяты за основу следующие параметры: не менее 95% PTV (*Planning Target Volume*) должно получать дозу 11,4 Гр; не менее 95% объема ребер должно получать 10,0 Гр; объем каждого легкого, получающего 8,0 Гр, не должен превышать 40%; средняя доза в каждой из почек не должна превышать 9,0 Гр; доза в переднем отрезке глаза должна быть максимально снижена при сохранении дозы в PTV. Всего в период с июля 2014 по декабрь 2018 года TOT проведено 156 пациентам, в том числе 128 – на аппарате *TomoTherapy* и 28 – на линейном ускорителе *Elekta*. В отделении лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были разработаны и внедрены в практику четко сформулированные дозиметрические критерии принятия плана облучения. Стандартизированный подход к TOT был реализован при облучении 17 пациентов на линейном ускорителе *Elekta* и 91 пациента – на *TomoTherapy*. В обеих методиках качество покрытия мишеней удовлетворяло предписанным критериям. В стандартизированном варианте TOT 95% объема ребер получило в соответствии с предписанием не менее 10,0 Гр (как на *TomoTherapy*, так и на *Elekta*); 95% PTV получило соответственно $11,7 \pm 0,2$ Гр и $11,6 \pm 0,1$ Гр. Средняя доза в почках не превышала 8,0 Гр в обеих методиках; объем легких, получающих дозу 8,0 Гр, не превышал 40%. Минимальная доза в легких составила $6,2 \pm 0,2$ и $5,1 \pm 0,4$ Гр для *TomoTherapy* и *Elekta* соответственно. Облучение мишени проводится более равномерно при использовании *TomoTherapy*, что подтверждают меньшие значения индексов гомогенности для *TomoTherapy* ($16 \pm 4\%$) по сравнению с *Elekta* ($19 \pm 3\%$). Разработанные методики TOT позволяют подводить предписанную дозу к мишени при сохранении заданных уровней доз в органах риска. Планы *TomoTherapy* показывают лучшее покрытие мишени и гомогенность, чем VMAT планы для *Elekta*. Использование стандартизированного подхода позволяет количественно оценить планы лучевой терапии и в дальнейшем сравнить результаты лечения для отдельных групп пациентов, получавших TOT в различных вариантах.

Ключевые слова: тотальное облучение тела (TOT), ротационная лучевая терапия, модулированная по объему, спиральная томотерапия, гистограммы доза–объем (ГДО), органосохраняющее облучение

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 01.10.2019

Принята к печати 28.10.2019

Контактная информация:

Логинова Анна Анзоровна, старший медицинский физик отделения лучевой терапии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1.

E-mail: aloginovaa@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Received 01.10.2019

Accepted 28.10.2019

Comparison of total body irradiation using *TomoTherapy* and volume-modulated rotational radiation therapy Elekta. A single center experience on pediatric patients

A.A. Loginova¹, D.A. Kobzyeva¹, D.A. Tovmasyan^{1, 2}, A.P. Chernyaev², A.O. Lisovskaya¹, M.A. Maschan¹, A.V. Nechesnyuk¹

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Lomonosov Moscow State University, Moscow

Correspondence:

Anna A. Loginova, Senior Medical Physicist in radiation therapy department of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: aloginovaa@gmail.com

This study presents the experience of one center in the development and implementation of two different methods of total body irradiation (TBI) based on radiation therapy with intensity modulation, namely, Helical TomoTherapy (HT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), implemented on the classic linear accelerator Elekta Synergy. The aim of the work is the comparison of two TBI methods, as well as a description of the process of introducing these methods into the routine practice of the radiotherapy department. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Prescribed total doses: PTV – 12.0 Gy with a single fraction of 2.0 Gy twice per a day, at least 95% of PTV should have received a dose of 11.4 Gy, the volume of each lung receiving 8.0 Gy should not exceed 40%, the average dose in each of the kidneys should not exceed 9.0 Gy, the dose in the anterior segment of the eye should be reduced as much as possible while maintaining the dose in surrounding part of PTV. In total, from July 2014 to December 2018, 156 patients received TBI, 128 of which on TomoTherapy and 28 on Elekta. The use of a standardized approach to TBI from July 2015 to December 2018 made it possible to introduce TBI into the routine practice of the radiotherapy department. A standardized approach to TBI was implemented with the irradiation of 17 on Elekta and 91 on TomoTherapy. It allowed us to obtain uniform reproducible results in terms of dosimetric criteria. The volume of lungs receiving a dose of 8.0 Gy did not exceed 40% for TomoTherapy and for Elekta, the average dose in the kidneys did not exceed 8.0 Gy for both modalities. In the standardized versions of TBI, 10.0 Gy cover at least 95% of the ribs volume, in accordance with the prescription. In both cases, the quality of PTV coverage met the prescribed criteria, namely, at least 95 percent of the volume of PTV received at least 95% of the prescribed dose (11.4 Gy). The minimum dose in the lungs was 6.2 ± 0.2 Gy and 5.1 ± 0.4 Gy, for TomoTherapy and Elekta respectively. The presence or absence of the clinical significance of this criterion is to be assessed. The developed TBI methods allow to deliver the prescribed dose to the target while maintaining the specified dose levels in the organs at risk. However, TomoTherapy plans have better target coverage and homogeneity than VMAT-based plans for Elekta. The use of a standardized approach makes it possible to quantify treatment plans for these techniques.

Key words: Total body irradiation (TBI), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), Helical TomoTherapy (HT), Dose Volume Histograms (DVH), organ sparing irradiation

Loginova A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 49–57.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-49-57

Тотальное облучение тела (TOT) широко используется в рамках программ кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у гематологических пациентов детского возраста группы высокого риска и в рецидиве болезни. Считается, что миелоабляция более эффективна при использовании TOT, чем при химиотерапии [1]. Кроме того, тотальным облучением тела достигается необходимая иммуносупрессия, тем самым предотвращая отторжение донорских гемопоэтических клеток. В то же время нет сомнений в токсичности этого метода лечения, сопряженной с развитием тяжелых, в том числе угрожающих жизни острых и поздних осложнений, связанных с полученной дозой облучения [2–6].

В последнее время появились новые технические возможности, современные ускорители дали импульс к развитию новых технологий TOT. Все больше клиник по всему миру совершенствуют и развивают методики TOT и тотального облучения костного мозга (ТОКМ) с модуляцией интенсивности с целью однородного облучения тела пациента при снижении дозы в органах риска [7–20].

Цель работы: представить опыт НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России по разработке и

внедрению двух различных способов TOT, основанных на лучевой терапии с модуляцией по интенсивности: спиральной Томотерапии (*Helical TomoTherapy* – HT) и технологии ротационной лучевой терапии, модулированной по объему, – VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ).

Предлучевую разметку выполняли на компьютерном томографе GE *LightSpeed* RT16: толщина среза – 5–7,5 мм; напряжением на рентгеновской трубке – 120 кВ. Для обеспечения воспроизводимости укладки применяли методы индивидуальной фиксации – термопластические маски, подголовники и вакуумные матрасы; пациенты располагались в удобном положении лежа на спине.

Оконтурирование мишени и органов риска проводили в системе *MonacoSim* 5.10 (*Elekta*). Органы риска: правое и левое легкое (Lung_R, Lung_L), правая и левая почки (Kidney_L и Kidney_R), правый и левый хрусталики (передний отрезок глаза; Lens_R

и Lens_L). Мишень (*Planning Target Volume* – PTV) – голова, тело и конечности пациента, за исключением органов риска.

Предписываемые дозы: PTV – суммарная очаговая доза (СОД) 12,0 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 2,0 Гр; не менее 95% PTV должно получать дозу 11,4 Гр; объем каждого легкого, получающего 8,0 Гр, не должен превышать 40%; средняя доза в каждой из почек не должна превышать 9,0 Гр; доза в переднем отрезке глаза должна быть максимально снижена при сохранении дозы в PTV.

Расчет лечебных планов проводили с использованием систем планирования *TomoTherapy 4.2* (Accuray) и *Monaco 5.10* (Elekta). В обоих случаях для пациентов ростом больше 120 см при сканировании на компьютерном томографе происходило разделение на две серии изображений: верхняя часть тела пациента (голова, тело и верхняя часть бедер) и нижняя часть тела (нижняя часть бедер, голени и ступни). С учетом спиральной доставки дозы при расчете в системе планирования *TomoTherapy* стыковок полей внутри каждой серии не было. Для получения заданного распределения дозы в системе планирования *Monaco* использовалась одновременная оптимизация нескольких полных (360°) VMAT-арок с разными изоцентрами, частично перекрывающихся, с энергией пучков 6 и 10 МэВ, что создает дополнительные стыковки полей внутри серий. При облучении нижних конечностей использовалось статическое положение гантри и несколько полей с модуляцией по интенсивности и поворотом лечебного стола.

Контроль качества включал в себя индивидуальную дозиметрическую проверку каждого лечебного плана. На *TomoTherapy* измеряли

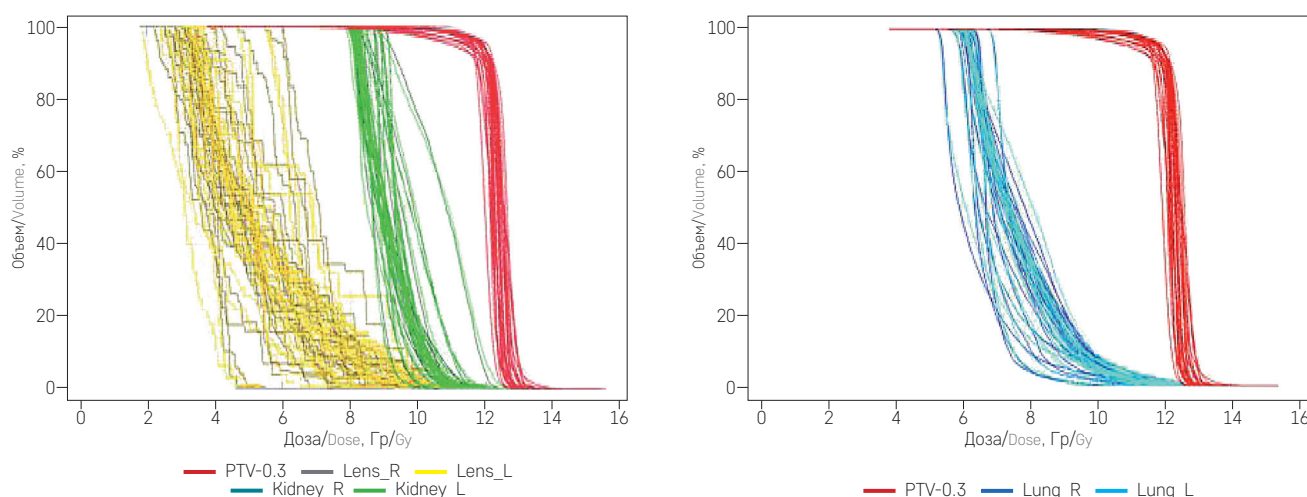
абсолютную дозу с использованием ионизационных камер (*ExtraDIN Chambers*, A1SL), 8-канального электрометра (*Tomo Electrometer* от *Standart Imaging*) и тканезквивалентного фантома (*Cheese Phantom*). Измерения проводили как минимум в 4 случайно выбранных точках, две из которых соответствовали по расположению и распределению дозы органам риска (легкие или почки), а две другие располагались в области мишени. Максимально допустимое отклонение измеренной дозы от расчетной в подавляющем большинстве случаев (95%) не превышало 3%. На ускорителе *Elekta* индивидуальная проверка планов включала измерение двумерных распределений дозы с помощью массива ионизационных камер *MatrixXX* (IBA). Количество точек, удовлетворяющих выбранному дозиметрическому критерию, – не менее 95%. В случае превышения отклонения измеренной дозы от расчета повторно оптимизировали планы.

Перед началом лечения с целью верификации положения пациента выполняли процедуры визуализации на основе мегавольтной компьютерной томографии на *TomoTherapy* или компьютерной томографии в коническом пучке на *Elekta*. Сначала проводили сканирование области головы, затем регистрацию изображений; полученные смещения применялись к текущему положению пациента. Следующий шаг – последовательное сканирование области груди и живота. Если результат регистрации изображений был удовлетворительным, начинали подведение лечебной дозы; если неудовлетворительным, положение пациента корректировали и выполняли повторное сканирование.

Рисунок 1

Гистограммы «доза–объем» для пациентов, получавших TOT на аппарате *TomoTherapy* в период с июля 2014 по июль 2015 года

Figure 1
Dose–Volume Histograms for the patients, received Total Body Irradiation using TomoTherapy from June 2014 to July 2015



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в первый год применения методики TOT (с июля 2014 по июль 2015 года) на *TomoTherapy* при стандартном фракционировании 12,0 Гр, по 6 фракций дважды в день, получили 37 пациентов (рисунки 1). Несмотря на удовлетворение условиям предписания, доза в органах риска у разных пациентов отличалась. Таким образом, первый опыт применения *TomoTherapy* для TOT показал необходимость внедрения стандартизации на всех этапах TOT, включая укладку и иммобилизацию пациента, подбор фиксирующих приспособлений, оконтуривание, планирование, процедуры оценки и принятия планов, гарантии качества, верификации положения пациента перед началом терапии. Внедрение стандартизированного подхода необходимо для проведения в будущем анализа результатов терапии, а это возможно только в случае однородного распределения дозиметрических критериев в рассматриваемой группе пациентов.

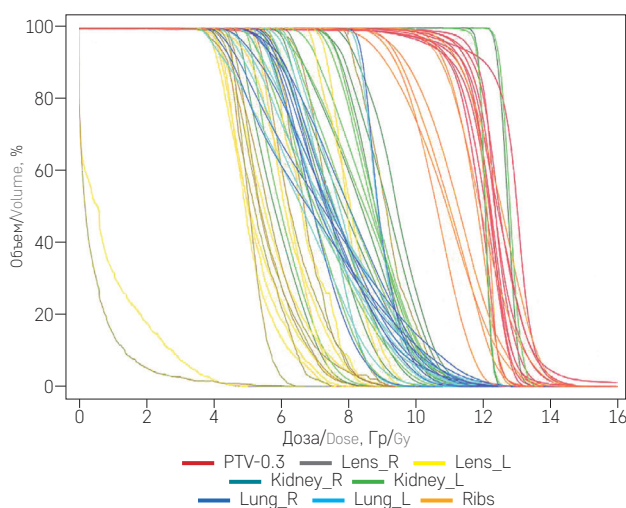
Важная задача отделения лучевой терапии, где проводится TOT, – обеспечение непрерывности курса лечения для пациентов, несмотря на возможные технические сбои работы аппаратуры. Таким образом, разработка методики TOT на альтернативном оборудовании, а именно на линейном ускорителе *Elekta*, стала следующей приоритетной задачей. Линейный ускоритель *Elekta* в силу технических особенностей менее приспособлен к проведению TOT, чем аппарат *TomoTherapy*. Для обеспечения единообразия результатов при разработке метода TOT на *Elekta* были использованы критерии, установленные для

Рисунок 2

Гистограммы «доза–объем» первых 11 пациентов, получавших TOT на аппарате *Elekta*

Figure 2

Dose–Volume Histograms for the first 11 patients, received TBI using *Elekta*



TomoTherapy. Оработка методики TOT на *Elekta* потребовала определенных усилий при планировании лучевой терапии, направленных на создание заданного распределения дозы, а также на физико-техническое обеспечение гарантии качества такого вида лечения. На рисунке 2 представлены гистограммы «доза–объем» первых 11 пациентов, получивших TOT на *Elekta*.

Следующим шагом стала разработка критериев оценки планов лучевой терапии, на основании которых можно делать вывод об их приемлемости и соответствии принятым стандартам. При разработке данных критериев было решено разделить исследуемые дозиметрические параметры на две группы. Первая группа содержит целевые значения параметров, по достижении которых качество плана считается оптимальным, и работа над дальнейшей оптимизацией плана может быть прекращена. Вторая группа содержит значения параметров, которые считаются минимально приемлемыми для принятия плана в работу. Стоит отметить, что планы, оптимальные с точки зрения дозиметрических критериев, не всегда являются таковыми с точки зрения практического применения и здравого смысла. В частности, индивидуальные анатомические особенности некоторых пациентов делают труднодостижимым гомогенное распределение дозы в PTV (требования целевых значений по минимальной и максимальной дозе). Достижение целевых значений в данном случае означает большие временные затраты, а также неоправданное техническое усложнение плана, приводящее к существенному удлинению сеанса облучения и возможным сбоям в работе радиотерапевтического оборудования. В таких случаях принятие в работу планов, удовлетворяющих приемлемым критериям, вполне оправдано.

Международная комиссия радиационных единиц и измерений в своем докладе № 83 [21] рекомендует при оценке качества планов лучевой терапии, помимо средней дозы в мишени, фиксировать также дозы, близкие к минимальным – D_{min} (доза, которую получает не менее 98% объема мишени) и к максимальным значениям – D_{max} (максимальная доза, которую получает не менее 2% объема мишени), а также индекс гомогенности, описывающий степень равномерности облучения мишени HI:

$$HI = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{50}} \times 100\%;$$

где D_{50} – медиана поглощенной дозы (доза, которую получает 50% объема PTV).

Было решено также контролировать минимальную дозу в ребрах (*Ribs*) и легких, изменить ограничение средней дозы в почках с 9,0 до 8,0 Гр. Доза в хрусталиках не нормируется, но снижается до

Таблица 1

Дозиметрические критерии принятия планов TOT

Table 1

Dosimetric criteria for acceptance of TBI plans

Структура Structure	Целевое значение Objective value	Приемлемое значение Acceptable value
PTV PTV	$D_{mean} (12,0 \text{ Гр}) \pm 2\%$ $D_{mean} (12,0 \text{ Gy}) \pm 2\%$	$D_{mean} (12,0 \text{ Гр}) \pm 5\%$ $D_{mean} (12,0 \text{ Gy}) \pm 5\%$
	$D_{min} > 11,4 \text{ Гр}$ $D_{min} > 11,4 \text{ Gy}$	$D95\% > 11,4 \text{ Гр}$ $D95\% > 11,4 \text{ Gy}$
	$D_{max} < 13 \text{ Гр}$ $D_{max} < 13 \text{ Gy}$	$D5\% < 13,0 \text{ Гр}$ $D5\% < 13,0 \text{ Gy}$
Ребра Ribs	$D95\% > 10,0 \text{ Гр}$ $D95\% > 10,0 \text{ Gy}$	$D90\% > 10,0 \text{ Гр}$ $D90\% > 10,0 \text{ Gy}$
Легкие Lungs	$D99\% > 6,0 \text{ Гр}$ $V6 > 99\%$ $V8 < 40\%$ $D99\% > 6,0 \text{ Gy}$ $V6 > 99\%$ $V8 < 40\%$	$D90\% > 6,0 \text{ Гр}$ $V6 > 90\%$ $V8 < 40\%$ $D90\% > 6,0 \text{ Gy}$ $V6 > 90\%$ $V8 < 40\%$

Примечание: D_{mean} – средняя доза; $D95\%$; $D5\%$; $D90\%$; $D99\%$ – значение дозы, которую получает не менее указанного объема структуры (%); $V6$ и $V8$ – объем структуры, получающий 6 и 8 Гр соответственно.

Notes: D_{mean} – average dose; $D95\%$, $D5\%$, $D90\%$, $D99\%$ – dose, that covers a specified structure volume; $V6$ and $V8$ – volume of structure, received 6 and 8 Gy.

минимального уровня, зависящего от анатомических особенностей каждого пациента, при сохранении качественного покрытия мишени в области орбит. В таблице 1 представлены разработанные дозиметрические критерии принятия планов для TomoTherapy.

Таблица 2

Данные о средней (D_{mean}), минимальной (D_{min}) и максимальной (D_{max}) дозах в объеме мишеней

Table 2

Information about average (D_{mean}), minimal (D_{min}), maximum (D_{max}) doses in volume of following structures

Структура Structure	Модальность Modality	D_{mean} , Гр D_{mean} , Gy	D_{min} , Гр D_{min} , Gy	D_{max} , Гр D_{max} , Gy	D90, %	D95, %	HI, %
PTV_Body	TomoTherapy	$12,1 \pm 0,1$	$11,0 \pm 0,3$	$12,9 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,1$	$11,6 \pm 0,1$	16 ± 4
	Elekta	$12,3 \pm 0,1$	$11,0 \pm 0,3$	$13,3 \pm 0,2$	$11,7 \pm 0,1$	$11,5 \pm 0,2$	19 ± 3
	p	< 0,01	0,53	< 0,01	0,26	0,19	< 0,01
PTV_Legs	TomoTherapy	$12,2 \pm 0,2$	$11,9 \pm 0,1$	$12,6 \pm 0,2$	$12,0 \pm 0,1$	$11,9 \pm 0,1$	6 ± 2
	Elekta	$12,3 \pm 0,2$	$11,0 \pm 0,5$	$13,1 \pm 0,4$	$11,8 \pm 0,3$	$11,5 \pm 0,3$	17 ± 5
	p	0,16	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Ribs	TomoTherapy	$11,6 \pm 0,3$	$10,5 \pm 0,4$	$12,4 \pm 0,3$	$10,9 \pm 0,4$	$10,7 \pm 0,4$	18 ± 5
	Elekta	$11,6 \pm 0,2$	$10,0 \pm 0,3$	$12,6 \pm 0,2$	$10,7 \pm 0,3$	$10,4 \pm 0,30$	23 ± 5
	p	0,54	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01

Примечание: тело – PTV_Body; ноги – PTV_Legs; ребра – Ribs; D90 и D95 – дозы, которые получает не менее 90 и 95% мишени соответственно; HI – индекс гомогенности.

Notes: PTV_Body, PTV_Legs, Ribs. D90 and D95 – the dose, that covers at least 90 and 95% of target volume. HI – Homogeneity Index.

Применение стандартизированного подхода к TOT в период с июля 2015 по декабрь 2018 года позволило внедрить TOT в рутинную практику отделения лучевой терапии. Разработка шаблонов оконтуривания, планирования и оценки планов упростила процесс проведения TOT в целом, что позволило получить единообразные воспроизводимые результаты с точки зрения дозиметрических критериев.

Стандартизированный подход к TOT удалось внедрить при облучении 17 пациентов на Elekta и 91 пациента на TomoTherapy. В таблицах 2, 3 представлено сравнение результатов анализа планов вышеуказанных групп пациентов; на рисунках 3, 4 – гистограммы групп пациентов, получивших стандартизированный TOT на TomoTherapy и Elekta. Для удобства сравнения двух методов на рисунке 5 показаны усредненные гистограммы «доза–объем» для двух групп пациентов, получивших стандартизированное TOT на TomoTherapy (n = 91) и Elekta (n = 17).

Для сравнения результатов был выбран U-критерий Манна–Уитни – непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух выборок, независимых по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Суть метода состоит в определении, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем

Таблица 3

Результаты анализа планов групп пациентов, получивших TOT на TomoTherapy (n = 91) и Elekta (n = 17)

Table 3

Results of plan analysis for two groups of patients, received Total Body Irradiation using TomoTherapy (n = 91) и Elekta (n = 17)

Структура Structure	Модальность Modality	D_{mean} Гр D_{mean} Gy	D_{min} Гр D_{min} Gy	D_{max} Гр D_{max} Gy	V8, %	V6, %
Lung_L Lung_R	TomoTherapy	$7,7 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	$11,4 \pm 0,4$	$33,4 \pm 4,3$	$99,1 \pm 1,8$
	Elekta	$7,7 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,4$	$11,2 \pm 0,4$	$38,3 \pm 3,1$	$80,8 \pm 5,8$
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Kidney_L Kidney_R	TomoTherapy	$7,7 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,4$	$10,1 \pm 0,6$		
	Elekta	$7,5 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,7$	$9,9 \pm 0,3$		
	p	< 0,01	< 0,01	0,14		
Lens_L Lens_R	TomoTherapy	$4,9 \pm 1,0$	$3,3 \pm 0,8$	$7,7 \pm 1,7$		
	Elekta	$5,8 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,7$		
	p	0,08	< 0,01	0,16		

Примечание: средняя (D_{mean}), минимальная (D_{min}) и максимальная (D_{max}) дозы в органах риска – левом и правом легких (Lung_L и Lung_R), левой и правой почках (Kidney_L и Kidney_R), левом и правом хрусталиках (Lens_L и Lens_R); V8 – объем легкого, получающий дозу 8,0 Гр; V6 – объем легкого, получающий дозу 6,0 Гр.

Notes: D_{mean} – average dose, D_{min} – minimum dose, D_{max} – maximum dose in following organs at risk: left and right lungs (Lung_L Lung_R), left and right kidneys (Kidney_L and Kidney_R), left and right lens (Lens_L and Lens_R); V8 and V6 – volume of lung, covered dose 8 Gy and 6 Gy.

Рисунок 3

Гистограммы «доза–объем» 91 пациента, получившего стандартизированное TOT на TomoTherapy

Figure 3

Dose-Volume Histograms for 91 patients received standardized Total Body Irradiation using TomoTherapy

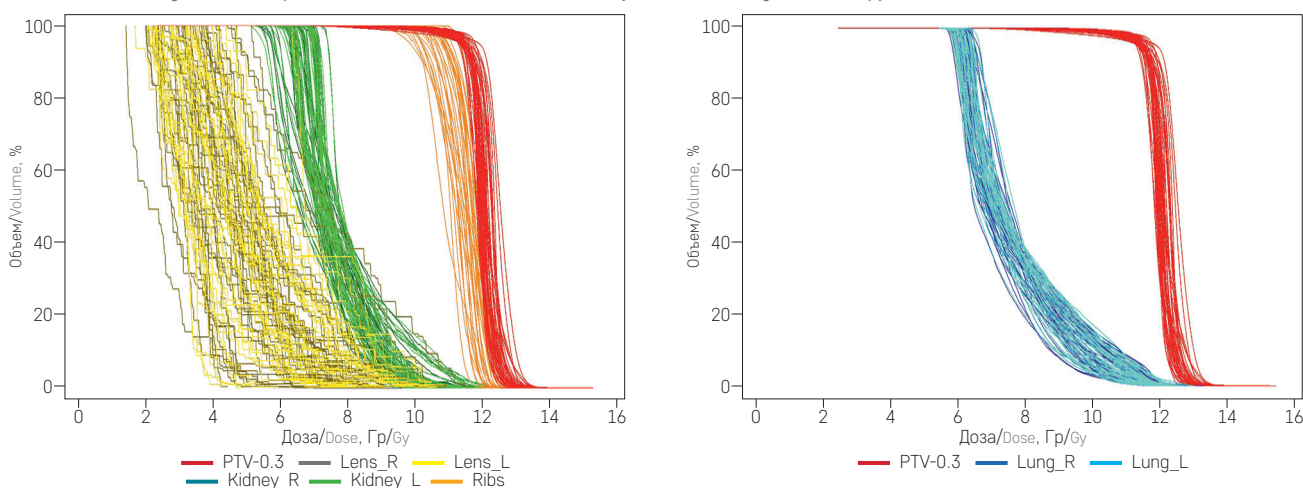
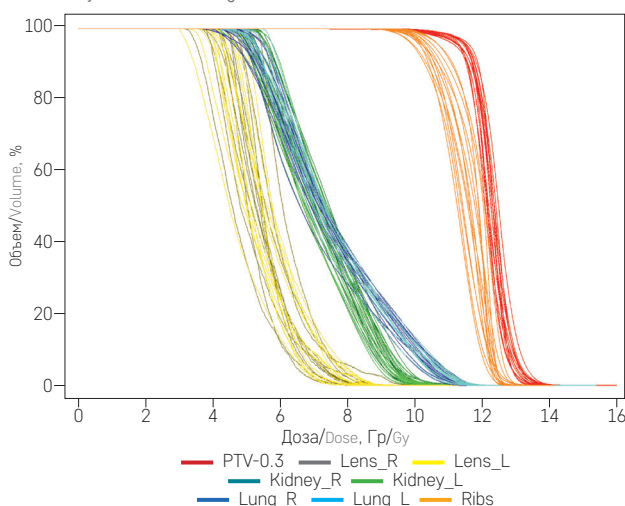


Рисунок 4

Гистограммы «доза–объем» 17 пациентов, получивших стандартизированное TOT на Elekta

Figure 4

Dose-Volume Histograms for 17 patients received standardized Total Body Irradiation using Elekta



более вероятно, что различия между значениями параметра в выборках достоверны. В таблицах 2, 3 приведено значение p – уровня статистической значимости. Этот показатель присутствует при расчете всех статистических критериев и отражает степень точности вывода о наличии различий. При $p \leq 0,05$ с вероятностью ошибки 5% можно утверждать, что два распределения существенно различаются.

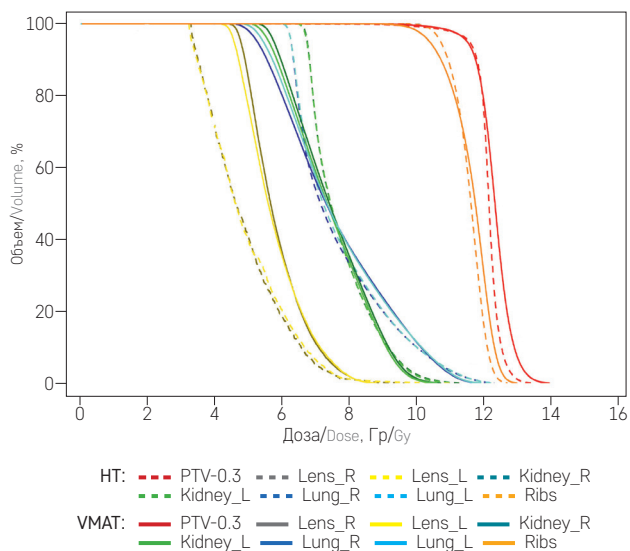
При внедрении подхода к TOT, разработанного для TomoTherapy, к TOT на ускорителе Elekta мы столкнулись со следующей проблемой: выполнение обязательного критерия $V8 < 40\%$ для легких оказалось возможным только в случае нарушения другого критерия приемлемости плана: покрытие дозой 6,0 Гр не менее 90% объема легких. Таким образом, 6,0 Гр получает $99,1 \pm 1,8\%$ объема легких в случае TomoTherapy и $80,8 \pm 5,8\%$ в случае Elekta, при этом минимальная доза в легких составляет $6,2 \pm 0,2$ Гр и $5,1 \pm 0,4$ Гр соответственно.

Рисунок 5

Усредненные гистограммы «доза–объем» для двух групп пациентов, получивших стандартизированное TOT на *TomoTherapy* (HT, n = 91) и *Elekta* (VMAT, n = 17)

Figure 5

Averaged Dose–Volume Histograms for two groups of patients received standardized Total Body Irradiation using *TomoTherapy* (HT, n = 91) and *Elekta* (VMAT, n = 17)



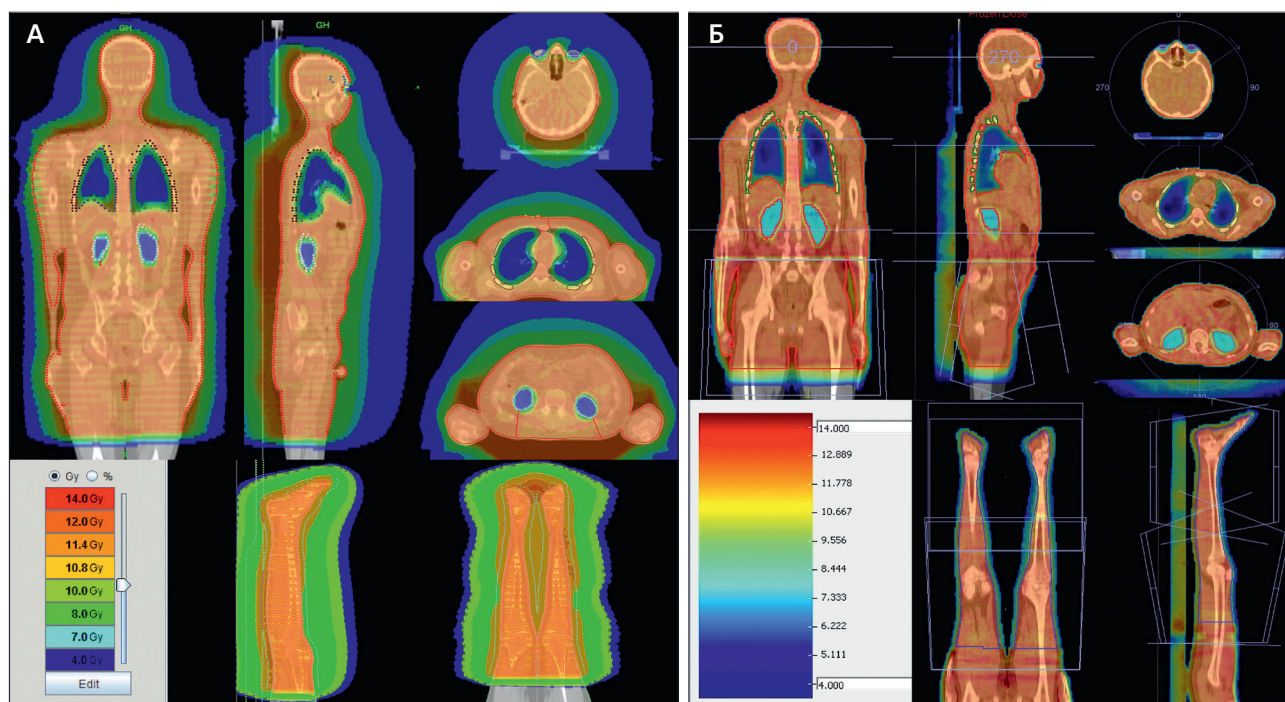
Вышеуказанные дозиметрические критерии имели статистически значимое отличие в двух рассматриваемых группах. Объем легких, получающий дозу 8,0 Гр, не превышал 40% и для *TomoTherapy*, и для *Elekta* – $33,4 \pm 4,3\%$ и $38,3 \pm 3,1\%$ соответственно; средняя доза в почках не превышала 8,0 Гр – $7,7 \pm 0,3\%$ и $7,5 \pm 0,4\%$ соответственно;

Рисунок 6

Распределение дозы в системе дозиметрического планирования при TOT, выполненном на *TomoTherapy* (А) и *Elekta* (Б)

Figure 6

Dose distribution in Treatment Planning System for Total Body Irradiation using *TomoTherapy* (А) и *Elekta* (Б)



95% объема ребер получает в соответствии с предписанием не менее 10,0 Гр для обеих рассматриваемых модальностей (*TomoTherapy* – $10,7 \pm 0,4$ Гр; *Elekta* – $10,4 \pm 0,30$ Гр). В обоих случаях качество покрытия PTV удовлетворяло предписанным критериям, а именно не менее 95% объема PTV получало не менее 95% от предписанной дозы (11,4 Гр). Доза, покрывающая 95% объема PTV-Body, составила $11,6 \pm 0,1$ Гр для *TomoTherapy*; $11,5 \pm 0,2$ Гр для *Elekta*; для PTV-Legs – $11,9 \pm 0,1$ и $11,5 \pm 0,3$ Гр. Облучение мишени проводится более равномерно при использовании *TomoTherapy*, что подтверждается более высоким значением индексов гомогенности для *Elekta*, чем для *TomoTherapy*. Наличие или отсутствие клинической значимости статистически значимых отличий дозиметрических критериев предстоит оценить в будущем.

Переносимость процедур TOT в обеих группах пациентов существенно не отличалась. У большинства пациентов наблюдались умеренные головная боль, сиалоаденит, энтерит (1–2-й степени).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спиральная доставка дозы, используемая в *TomoTherapy*, позволяет проводить облучение протяженных мишеней без необходимости стыковки лечебных полей. На рисунке 6 представлено распределение дозы в системе дозиметрического планирования.

Мы разработали и внедрили в клиническую практику способ планирования TOT с использованием *TomoTherapy*, обеспечивающий при выбранной геометрии планов удовлетворительную гетерогенность распределения дозы в области стыковки полей между «верхней» и «нижней» областями облучения пациента, что было подтверждено измерениями *in-vivo* [22]. Для *Elekta*, помимо расчета распределения дозы в области стыковки между «верхней» и «нижней» областями облучения пациента, требуется также проводить расчет области стыковки между различными изоцентрами плана с помощью стандартных средств системы планирования *Monaco 5.10*.

Время непосредственной доставки дозы зависит прежде всего от роста пациента и приблизительно одинаково для обеих систем – в среднем 30 мин (от 16 до 50 мин). В то же время предлучевая подготовка, расчет планов лучевой терапии, их дозиметрическая верификация более ресурсоемки при выполнении TOT на стандартном линейном ускорителе *Elekta*. Длительность одного сеанса TOT, включая процедуры укладки и верификации положения пациента на каждом изоцентре, отличается в обеих системах: около 60 мин для *TomoTherapy* и 90 мин для *Elekta*.

Важное преимущество современного подхода к TOT, реализованного в нашем отделении, – возможность проводить лечение пациентов в положении лежа на спине, которое наиболее комфортно и обеспечивает хорошую воспроизводимость укладки пациента, а также возможность применения анестезиологического пособия у пациентов младшего возраста. Разработка шаблонов оконтуривания, планирования и оценки планов упростила процесс проведения TOT в целом, что позволило получить единообразные воспроизводимые результаты с точки зрения дозиметрических критериев.

Необходимость использования множества перекрывающихся полей может создавать дополнительную неопределенность относительно реально доставляемой дозы в области их стыковки. Все эти факторы свидетельствуют, что современные подходы требуют уточнения и накопления новых клинических данных, которые позволят доказать эффективность, надежность и безопасность современных методов TOT.

Применение современных методик TOT на разных этапах требует участия высококвалифицированных специалистов – лучевых терапевтов, медицинских физиков, гематологов и трансплантологов и должно обеспечиваться высокотехнологичным радиотерапевтическим оборудованием. Необходимое условие успешной реализации методики TOT – хорошая

коммуникация и грамотно налаженное взаимодействие между всеми специалистами, задействованными в программном лечении пациента. Выход из строя оборудования и невозможность проведения запланированного TOT в момент, когда кондиционирование уже началось, ставит под вопрос успешность проведения всей процедуры трансплантации. В связи с этим каждому отделению лучевой терапии, осуществляющему TOT, необходимо иметь в арсенале альтернативное оборудование и разработанные методики TOT, которые можно использовать в случае необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как для *TomoTherapy*, так и для *Elekta* был разработан и внедрен в клиническую практику ряд стандартизированных протоколов TOT, включающих процедуры сканирования на компьютерном томографе, позиционирование пациента, оконтуривание мишеней и органов риска, дозиметрическое планирование с использованием стандартных шаблонов, критерии оценки планов и дозиметрическую проверку индивидуальных планов пациентов.

Планы, созданные на основе обеих рассмотренных методик, имеют приемлемое качество покрытия PTV при сохранении заданных уровней доз в органах риска. Однако планы *TomoTherapy* показывают лучшее покрытие мишени и гомогенность по сравнению с планами на основе VMAT для *Elekta*. Внедрение и выполнение TOT на *Elekta* более ресурсозатратно. Время доставки дозы сопоставимо для обоих методов, однако время, затраченное на предлучевую подготовку, планирование, укладку пациента и ее контроль, больше для *Elekta*, чем для *TomoTherapy*. В задачи данной работы не входила оценка и сравнение токсичности проведенной терапии, однако очевидно, что сама возможность количественной оценки и анализа распределения дозы для заданных групп пациентов – несомненное преимущество разработанных методик TOT.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Loginova A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6609-6071>

Kobyzeva D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7743-8380>

Tovmasyan D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2381-3894>

Lisovskaya A.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2678-8468>

Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Nechesnyuk A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Литература

- Wong J.Y., Filippi A.R., Dabaja B.S., Yahalom J., Specht L. Total body irradiation: guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2018; 101 (3): 521–9.
- Chen C.I., Abraham R., Tsang R., Crump M., Keating A., Stewart A.K. Radiation-associated pneumonitis following autologous stem cell transplantation: predictive factors, disease characteristics and treatment outcomes. *Bone marrow transplantation* 2001; 27 (2): 177–82.
- Bölling T., Kreuziger D.C., Ernst I., Elsayed H., Willich N. Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults. *Strahlentherapie und Onkologie* 2011; 187 (5): 311–5.
- Sampath S., Schultheiss T.E., Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 63 (3): 876–84.
- Cheng J.C., Schultheiss T.E., Wong J.Y. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 71 (5): 1436–43.
- Kelsey C.R., Horwitz M.E., Chino J.P., Craciunescu O., Steffey B., Folz R. J., et al. Severe pulmonary toxicity after myeloablative conditioning using total body irradiation: an assessment of risk factors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (3): 812–8.
- Кобызева Д.А., Масчан М.А., Виллих Н.А., Логинова А.А., Нечеснюк А.В. Первый российский опыт применения Томо-терапии для проведения тотального облучения тела у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 2: 64–7.
- Stein A., Palmer J., Tsai N.C., Al Malki M.M., Aldoss I., Ali H., et al. Phase I trial of total marrow and lymphoid irradiation transplantation conditioning in patients with relapsed/refractory acute leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23 (4): 618–24.
- Penagaricano J.A., Chao M., Van Rhee F., Moros E.G., Corry P.M., Ratanatharathorn V. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone marrow transplantation* 2011; 46 (7): 929–35.
- Gruen A., Ebell W., Włodarczyk W., Neumann O., Kuehl J.S., Stromberger C., et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiation Oncology* 2013; 8 (1): 92.
- Wong J.Y., Rosenthal J., Liu A., Schultheiss T., Forman S., Somlo G. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 73 (1): 273–9.
- Hui S.K., Kapatoes J., Fowler J., Henderson D., Olivera G., Manon R.R., et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Medical Physics* 2005; 32 (10): 3214–24.
- Aydogan B., Kavak G.O., Koshy M., Ozturk N., Yeginer M., Smith B., et al. Initial Clinical Experience with Linac-based Intensity Modulated Total Marrow Irradiation (IM-TMI). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S200.
- Patel P., Aydogan B., Koshy M., Mahmud D., Oh A., Saraf S.L., et al. Combination of Linear Accelerator-Based Intensity-Modulated Total Marrow Irradiation and Myeloablative Fludarabine/Busulfan: A Phase I Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20 (12): 2034–41.
- Jensen L.G., Stiller T., Wong J.Y., Palmer J., Stein A., Rosenthal J. Total Marrow Lymphoid Irradiation/Fludarabine/Melphalan Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24 (2): 301–7.
- Fogliata A., Cozzi L., Clivio A., Ibatici A., Mancosu P., Navarria P., et al. Preclinical assessment of volumetric modulated arc therapy for total marrow irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 80 (2): 628–36.
- Wong J.Y., Liu A., Schultheiss T., Poplewell L., Stein A., Rosenthal J., et al. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12 (3): 306–15.
- Springer A., Hammer J., Winkler E., Track C., Huppert R., Böhm A., et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: dosimetric data and first clinical experience. *Radiation Oncology* 2016; 11 (1): 46.
- Chakraborty S., Cheruliyil S., Bharathan R., Muttath G. Total body irradiation using VMAT (RapidArc): A planning study of a novel treatment delivery method. *Int J Cancer Ther Oncol* 2015; 3: 03028.
- Sarradin V., Simon L., Huynh A., Gilhodes J., Filleron T., Izar F. Total body irradiation using Helical Tomotherapy®: Treatment technique, dosimetric results and initial clinical experience. *Cancer/Radiothérapie* 2018; 22 (1): 17–24.
- The International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report № 83.
- Логинова А.А., Товмасын Д.А., Черняев А.П., Варзарь С.М., Кобызева Д.А., Нечеснюк А.В. Методика стыковки полей при тотальном облучении тела с использованием технологии Томотерапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2018; 63 (2): 55–61.