

Первый российский опыт применения томотерапии для проведения тотального облучения тела у детей

Д.А. Кобызева, М.А. Масчан, Н.А. Виллих, А.А. Логинова, А.В. Нечеснюк
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Дарья Алексеевна Кобызева daria.kobyzeva@gmail.com

Введение. Комбинация тотального облучения тела (TOT) с химиотерапией широко используется во всем мире в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных гемобластомами. Она продемонстрировала лучшие результаты выживаемости пациентов в сравнении с режимами кондиционирования, включающими только химиотерапию.

Цель — разработка методики TOT у детей на аппарате TomoTherapy и включение его в протокол кондиционирования перед проведением аллогенной трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. В период с июля 2014 по февраль 2016 г. лучевая терапия проведена 38 пациентам. Лечение проводилось ежедневно, 2 раза в день с разовой очаговой дозой на протяженную мишень PTV (Planned Target Volume — планируемый объем облучения) 2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 12,0 Гр.

Учитывая потенциальную чувствительность здоровых органов и основываясь на литературных данных, были выбраны следующие органы риска: легкие, почки и передняя камера глаза.

Результаты. Все больные закончили планируемую программу лечения. Период наблюдения составил от 0 до 21 мес (средний период — 7,2 мес). За это время развития явлений поздней лучевой токсичности со стороны критических органов (легкие, почки, хрусталики) не наблюдалось ни у одного из пациентов.

Выводы. Проведение TOT на аппарате TomoTherapy дает возможность обеспечить максимальный контроль над распределением дозы облучения в PTV с одновременным снижением дозы на критические органы. Это позволяет добиться уменьшения вероятности развития серьезных последствий лучевой терапии и высокой эффективности лечения.

Ключевые слова: томотерапия, тотальное облучение тела, трансплантация костного мозга, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-64-67

The first Russian experience of TomoTherapy for total body irradiation in children

D.A. Kobyzeva, M.A. Maschan, N.A. Willich, A.A. Loginova, A.V. Nechesnyuk

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Background. Combination of total body irradiation (TBI) with chemotherapy is widely used technique for conditioning before hematopoietic stem cell transplantation for patient with hematological malignancies worldwide. Best results of patient's survival were showed in comparison with conditioning regimen included only chemotherapy.

Aim — development of TBI technique at children with the help of TomoTherapy equipment and including it to the conditioning protocol before allogeneic bone marrow transplantation.

Materials and methods. During the period between July 2014 and February 2016 radiation therapy was made for 38 patients. Treatment was performed daily, 2 times per day with single basic dose on extended target (PTV) 2 Gr to total focal dose 12 Gr.

Taking into account potential sensitivity of healthy organs and based on literature data, the following risk organs were chosen: lungs, kidneys and anterior eye chamber.

Results. All patients successfully passed the planned program of treatment. Follow-up period was from 0 to 21 months (average — 7.2 months). No one of the patients did not showed any toxic episodes from the critical organs (lungs, kidneys, eye lens).

Conclusions. TBI on TomoTherapy equipment allows to provide maximal control on irradiation dose distribution in PTV with the decreasing of radiation for critical organs. This allows achieving the decreasing of possibility of serious complications of radiation therapy and high effectiveness of treatment.

Key words: tomotherapy, total body irradiation, bone marrow transplantation, children

Введение

Тотальное облучение тела (TOT) в сочетании с химиотерапией широко используется во всем мире в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластомами.

Основными эффектами TOT являются элиминация опухолевых клеток, а также иммуносупрессия.

Комбинация TOT с химиотерапией продемонстрировала лучшие результаты выживаемости пациентов в сравнении с режимами кондиционирования, включающими только химиотерапию [1–5]. Следует подчеркнуть, что данные современных рандомизированных исследований отсутствуют.

Основной задачей данного вида лучевой терапии (ЛТ) является максимально равномерное облучение всего тела человека в заданной дозе. Однако облучение здоровых органов и тканей, обладающих высокой чувствительностью к ионизирующему излучению (легкие, почки), может приводить к развитию серьезных и частую смертельных осложнений [6–11].

С развитием клинического использования высокотехнологичных методик проведения ЛТ, таких как радиационная терапия модулированной интенсивности (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT), а также появлением возможности подведения дозы к протяженным мишеням (PVT) при появлении аппарата Helical TomoTherapy, во многих центрах по всему миру происходит активное исследование этих методик для TOT, облучения костного мозга (TMI) и тотального лимфоидного облучения (TLI), прежде всего для взрослых пациентов. Опыт применения вышеперечисленных методик в когорте педиатрических пациентов резко ограничен [11–18].

Цель исследования — разработка методики TOT у детей на аппарате TomoTherapy и включение его в протокол кондиционирования перед проведением аллогенной трансплантации костного мозга. Основная задача методики — максимально равномерное облучение мишени (PTV, Planned Target Volume — планируемый объем облучения) с одновременным снижением дозы на критические органы.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

В период с июля 2014 по февраль 2016 г. ЛТ в миелоаблативном режиме проведена 38 пациентам. Соотношение по полу: мальчики — 26 (68 %), девочки — 12 (32 %). Возраст пациентов составил от 3,2 до 20,3 года. Медиана возраста — 10,3 года.

В группу вошли пациенты со злокачественными гематологическими заболеваниями: острым лимфобластным лейкозом ($n = 27$), острым миелоидным лейкозом ($n = 5$), острым билинейным лейкозом ($n = 4$), ювенильным миеломоноцитарным лейкозом ($n = 1$),

миелоидной саркомой ($n = 1$). Все больные были включены в группу высокого риска по основному заболеванию.

Гаплоидентичная трансплантация была проведена 28 пациентам, аллогенная трансплантация от неродственного ($n = 8$) и родственного ($n = 4$) доноров соответственно — 12 больным.

Сразу после ЛТ в объеме TOT большинству пациентов продолжено кондиционирование по схеме: флуарабин 150 мг/м^2 + тимоглобулин 5 мг/кг + этопозид (VP16) 60 мг/кг , велкейд $1,3 \text{ мг/м}^2$ + ритуксимаб 100 мг . Некоторые пациенты получили полихимиотерапию по индивидуальной схеме с учетом тяжелого соматического статуса и/или этиологии основного заболевания.

Подготовка и планирование лучевой терапии

Всем пациентам приблизительно за 1,5–2 нед до начала лечения проводилась КТ-разметка с использованием индивидуальных средств фиксации.

Иммобилизация пациентов проводилась в положении лежа на спине при помощи вакуумных матрасов BodyFix (для фиксации тела и конечностей пациента) и термопластических масок HeadStep (для фиксации головы и шеи). После выполнения индивидуальной фиксации пациентам проводилось сканирование всего тела на компьютерном томографе (General Electric) с толщиной среза от 5 до 7,5 мм. Если рост пациента превышал 130 см, сканирование проводилось дважды — сначала верхняя часть тела до коленного сустава, затем ноги от кончиков пальцев стоп до верхней трети бедра. Стыковка выполнялась на середине бедра и маркировалась рентгеноконтрастной меткой.

Четырем пациентам младшего возраста КТ-разметка, а также весь последующий курс ЛТ были проведены под наркозом.

Для оконтуривания мишени и критических органов использовалась система Focal (Elekta). Учитывая потенциальную радиочувствительность здоровых органов и основываясь на литературных данных [6–11], были выбраны следующие органы риска: легкие, почки и передняя камера глаза.

Мишень (PTV) — тело пациента за исключением критических структур (органов риска) + 1 см, выходящий за пределы контура тела для учета смещений пациента, его дыхания, а также для адекватного облучения кожи (рис. 1).

Предписанная доза на PTV — $12,0 \text{ Гр}$ с разовой очковой дозой $2,0 \text{ Гр}$.

Предписанная доза на легкие — D_{\min} (минимальная доза) $6,0 \text{ Гр}$, $V8 \text{ Гр} < 40 \%$ легкого.

Предписанная доза на почки — $8 \text{ Гр} < D_{\text{mean}}$ (средняя доза) $> 10 \text{ Гр}$.

Предписанная доза на передний отрезок глаза — $D_{\text{mean}} \leq 4 \text{ Гр}$.

Расчет лечебного плана проводился в планирующей системе TomoTherapy.



Рис. 1. Поперечный КТ-срез с контурами PTV и структурой PTV + 1 см, выходящей за пределы тела пациента

Контроль качества включал в себя дозиметрическую проверку каждого лечебного плана, а именно измерение дозы с использованием ионизационных камер (ExtraDIN IND Chambers, AISL), 8-канального электрометра (Tomo Electrometer от Standart Imaging) и тканезквивалентного фантома (Cheese Phantom).

Доза на поверхности кожи и в области стыковки (в тех случаях, когда длина тела пациента превышала 130 см) контролировалась при помощи самопроявляющейся радиохромной пленки (EBT-2) и сканера (Scan Maker 9800XL).

Лечение проводилось дважды в день, с перерывом между сеансами 5–6 ч, в течение 3 дней. Контроль положения тела пациента выполнялся во время каждого лечебного сеанса посредством получения мегавольтных изображений (MV-CT) и последующей коррекцией (рис. 2).

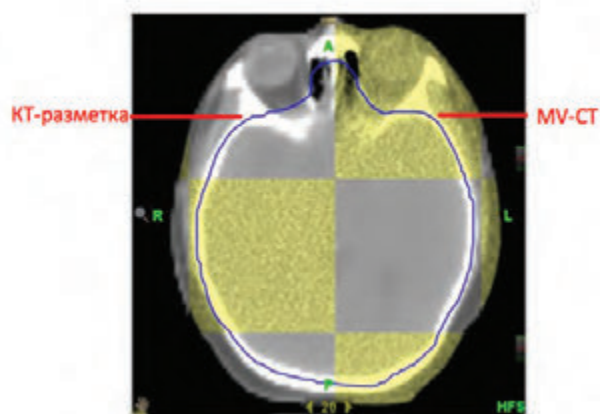


Рис. 2. Коррекция укладки пациента путем совмещения мегавольтного снимка (MV-CT) с КТ-сканированием, полученным во время разметки

Результаты

После расчета лечебного плана в системе TomoTherapy были получены следующие результаты. Средняя доза для PTV (D_{mean}) составила от 11,95 до 12,7 Гр (средняя для всех — $12,27 \pm 0,03$ Гр). Дозы на критические органы были следующими:

- легкие — D_{min} от 5,7 до $6,95 \pm 0,04$ Гр;
- V8 составила от 5,5 до 40 % (средняя для всех — 25 ± 5 %);
- почки — от 8,39 до 10,71 Гр (средняя для всех — $9,15 \pm 0,07$ Гр);
- хрусталики — от 1,43 до 7,71 Гр (средняя для всех — $5,2 \pm 0,23$ Гр) (рис. 3, 4).

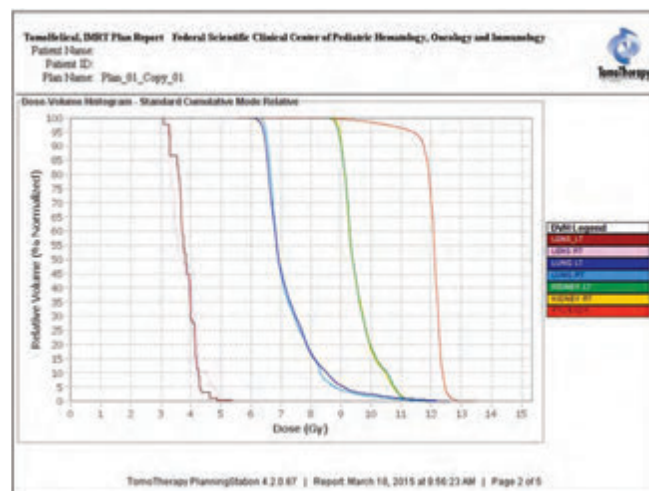


Рис. 3. Гистограмма доза—объем в системе планирования TomoTherapy

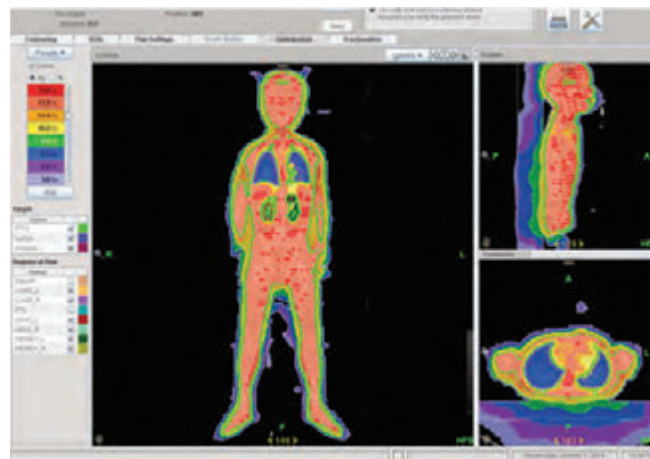


Рис. 4. Готовый лечебный план в системе планирования TomoTherapy

Все пациенты закончили планируемую программу лечения. ЛТ проводилась на фоне планового назначения антиэметогенной терапии (антагонисты 5-НТЗ-рецепторов). Острая токсичность наблюдалась у 37 (97 %) пациентов в виде тошноты, рвоты (у 20 (54 %) больных — I степени, у 16 (41 %) — II степени, у 2 (5 %) — III степени по шкале RTOG). Также у 19 (50 %) из 38 пациентов во время лечения отмечалось течение острого паротита, проявления которого не требовали специфической терапии и нивелировались самостоятельно после завершения ЛТ. Также у 1 больного гепатитом С сразу после окончания ЛТ была диагностирована веноокклюзионная болезнь печени.

Период наблюдения составил от 0 до 21 мес (средний период — $7,2 \pm 0,9$ мес). За это время развития явлений поздней лучевой токсичности со стороны критических органов (легкие, почки, хрусталики) не наблюдалось ни у одного из пациентов. За представленный период наблюдения у 6 (16 %) больных констатирован рецидив основного заболевания, 10 (26 %) умерли в раннем посттрансплантационном периоде (1 — прогрессия основного заболевания; 1 — массивное эндотелиальное повреждение, веноокклюзионная болезнь печени; 1 — кровоизлияние в желудочки головного мозга; 7 — сепсис). Наблюдаются в ремиссии основного заболевания 22 (58 %) пациента.

Выводы

Проведение TOT на аппарате TomoTherapy дает возможность обеспечить максимальный контроль над распределением дозы облучения в протяженной мишени (PTV) с одновременным снижением дозы на критические органы. Это позволяет добиться уменьшения

вероятности развития серьезных последствий ЛТ и высокой эффективности лечения.

Учитывая долгосрочный период наблюдения у детей в ремиссии с хорошим ответом на терапию, развитие поздних лучевых осложнений (гормональная дисфункция, гипогонадизм, когнитивные нарушения, вторичные опухоли) имеет большое влияние на качество жизни этих пациентов.

Возможным развитием методики TOT является ее сочетание с ТМІ и/или ТЛІ, которое позволит перераспределить дозу в теле пациента таким образом, чтобы уменьшить ее в критических органах и структурах (гиппокамп, гипофиз, гонады, щитовидная железа, печень и проч.), и одновременно эскалировать дозу облучения в костном мозге. При этом необходимо учитывать вероятность развития экстрамедуллярных рецидивов у этих пациентов, так как уменьшение дозы на критические органы может привести к недостаточному облучению необходимого объема и снижению эффекта ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davies S.M., Ramsay N.K., Klein J.P. et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(2):340–7.
2. Blume K.G., Forman S.J., Snyder D.S. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Transplantation* 1987;43(3):389–92.
3. Glasgow G.P., Wang S., Stanton J. A total body irradiation stand for bone marrow transplant patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(3):875–7.
4. Mody R., Li S., Dover D.C. et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008;111(12):5515–23.
5. Ozsahin M., Pene F., Touboul E. et al. Total-body irradiation before bone marrow transplantation. Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer* 1992;69(11):2853–65.
6. Barrett A., Nicholls J., Gibson B. Late effects of total body irradiation. *Radiation Oncol* 1987;9(2):131–5.
7. Borg, M., Hughes T., Horvath N. et al. Renal toxicity after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1165–73.
8. Esiashvili N., Chiang K.Y., Hasselle M.D. et al. Renal toxicity in children undergoing total body irradiation for bone marrow transplant. *Radiation Oncol* 2009;90(2):242–6.
9. Carruthers S.A., Wallington M.M. Total body irradiation and pneumonitis risk: A review of outcomes. *Br J Cancer* 2004;90(11):2080–4.
10. Cheng J.C., Schultheiss T.E., Wong J.Y.C. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1436–43.
11. Chou R.H., Wong G.B., Kramer J.H. et al. Toxicities of total-body irradiation for pediatric bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(4):843–51.
12. Hui S.K., Kapatoes J., Fowler J. et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Med Phys* 2005;10:3214–24.
13. Wong J.Y., Liu A., Schultheiss T. et al. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:306–15.
14. Schultheiss T.E., Wong J., Liu A. et al. Image-guided total marrow or total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1259–67.
15. Corvò R., Zeverino M., Vagge S. et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiation Oncol* 2011;98(3):382–6.
16. Shueng P.W., Lin S.C., Chong N.S. et al. Total marrow irradiation with helical tomotherapy for bone marrow transplantation of multiple myeloma: first experience in Asia. *Tech Canc Res Treat* 2009;8:29–37.
17. Peñagaricano J.A., Chao M., Van Rhee F. et al. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:929–35.
18. Gruen A., Ebell W., Włodarczyk W. et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat Oncol* 2013;8:92.