

DOI 10.12737/article_59f2fe1f592407.71438587

Е.В. Филатова, О.Н. Ламанова, П.В. Филатов, А.А. Жеравин**КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗОЙ НА ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ И ДОЗОЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ ДЫХАНИЯ ПАЦИЕНТА**

Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Минздрава РФ, Новосибирск. E-mail: e_filatova@meshalkin.ru

Е.В. Филатова – мед. физик; О.Н. Ламанова – врач-радиолог; П.В. Филатов – мед. физик; А.А. Жеравин – к.м.н., рук. центра онкологии и радиотерапии

Реферат

Цель: Найти взаимосвязь между предписанной дозой на область облучения (опухоль) и дозой, которую получают сердце и грудной отдел аорты при использовании метода «на задержке дыхания» при проведении классического курса лучевой терапии для пациентов с ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами средостения.

Материал и методы: Для когорты пациентов репродуктивного возраста с диагнозами ходжкинская и неходжкинская лимфомы области средостения была проведена лучевая терапия с оконтуриванием области облучения и критических структур, а также грудного отдела аорты. Облучение производилось на задержке дыхания при вдохе (АВС) для минимизации доз на сердце, аорту и легкие. Произведен расчет длины и диаметра оконтуренной аорты, дозы на нее и сердце, произведен корреляционный анализ взаимосвязи предписанной дозы на область облучения и доз, получаемых сердцем и аортой при номинальной энергии фотонов 6 и 10 МВ.

Результаты: Проведена оценка лучевой нагрузки на сердце согласно протоколам RTOG 1005 и RTOG 0623. Превышение порогового уровня для $V_{20} < 5\%$ наблюдалось в 11 случаях из 21, причем 8 случаев из них приходится на фотоны 10 МВ. Коэффициент корреляции между предписанной дозой и дозой на сердце $V_{10} < 30\%$ согласно протоколу RTOG 1005 составил 0,71 и показал самое высокое значение. Тот же показатель ниже на 13 % для протокола RTOG 0623 (V_{67}) – 0,58 и у него наиболее слабый коэффициент корреляции (V_{33}) – 0,45. При этом значение коэффициента корреляции для аорты падает с ростом объема, на который попадает предписанная доза области облучения, следовательно, 10 и 20 % объема грудного отдела аорты получают максимальное значение предписанной дозы.

Выводы: Исследование показало, что оконтуривание грудного отдела аорты является обязательным, так как средняя доза на нее составила 10,73 Гр для фотонов 10 МВ и 6,50 Гр для фотонов 6 МВ. Очевидно, что применение фотонов 6 МВ является более органосохраняющим методом радиотерапевтического лечения при использовании таких методик, как АВС. Очень важным остается исследование вопроса допустимой дозы, приходящейся на объем аорты, без критических последствий для здоровья сердечно-сосудистой системы пациента. И это особенно важно, если принять во внимание, что все пациенты до лучевой терапии прошли курс химиотерапии, которая также вызывает кардиотоксичность.

Ключевые слова: медиастинальная лимфома, лучевая терапия, система контроля дыхания пациента, кардиотоксичность, сердечно-сосудистая система, сердце, грудной отдел аорты

Поступила: 20.07.2017. Принята к публикации: 21.09.2017

Введение

Опухоли средостения составляют менее 1 % всех опухолей человека, но большую часть из них представляют лимфопролиферативные заболевания, поддающиеся системному лечению. Заболеваемость классической лимфомой Ходжкина (ЛХ) составляет 2–4 случая на 100 тыс. человек в год. Согласно данным источника World Cancer Research Fund International, за 2012 г. зарегистрировано около 66 тыс. новых случаев с диагнозом ЛХ.

Впервые об этом заболевании было написано в 1832 г. в журнале Medical Chirurgical Transactions под названием “On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen” Томасом Ходжкиным (Thomas Hodgkin, 1778–1866). В заболеваемости болезнью Ходжкина наблюдаются два возрастных пика: первый приходится на возраст 15–35 лет, а второй наблюдается после 50–60 лет. У женщин подобная патология наблюдается примерно в два раза реже, чем у мужчин. Причины возникновения ЛХ указываются разные, среди которых могут быть инфекции (мононуклеоз), канцерогены (гербициды, пестициды), ВИЧ, поражения иммунной системы, наследственная и генетическая предрасположенности [1].

Наиболее распространенным лимфопролиферативных заболеваний взрослых другого вида – неходжкинского типа является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ), которая составляет

30 % от всех неходжкинских лимфом. Заболеваемость ДВКЛ составляет 4–5 случаев на 100 тыс. населения в год, а за 2012 г. зарегистрировано около 386 тыс. новых случаев с диагнозом неходжкинской лимфомой. Риск развития болезни увеличивается с возрастом (медиана 63 года). Мужчины и женщины болеют ДВКЛ с почти равной частотой. При этом медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома отличается массивным опухолевым поражением средостения, приводящим к сдавлению его органов и структур [2].

ДВКЛ наиболее часто встречается среди агрессивных видов неходжкинских лимфом, течение которой характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность больных: 5-летняя выживаемость составляет в среднем 38 %, а медиана выживаемости нелеченных больных не превышает одного года [3].

Поражение области средостения выявляется у 60–80 % первичных больных. Выявить это позволяют рентгенологические методы исследования органов грудной клетки – рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и мультисрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. Типичной локализацией опухолевого процесса является передне-верхнее средостение. Изолированное поражение лимфоузлов корня легкого отмечается достаточно редко. Основным диагностическим призна-

ком поражения лимфоузлов является увеличение их размера более чем на 1 см. При анализе изображений, полученных с помощью МСКТ, особое внимание следует обратить на диагностику изменений в паракардиальных, парастернальных лимфоузлах, перикарде, бифуркационных и прикорневых лимфоузлах.

В брюшной полости и малом тазу магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет дифференцировать лимфоузлы от прилежащих сосудистых стволов, дополняя возможности КТ. Существенное значение придается изучению информативности МРТ при дифференциальной диагностике остаточных опухолевых масс, которые выявляются после завершения стандартного противоопухолевого лечения у 40–60 % больных с поражением средостения.

Для диагностики используют также ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором пораженные лимфоузлы визуализируются в качестве гипоехогенных образований диаметром более 1 см. Особенно хорошо доступны обследованию поверхностно расположенные лимфоузлы: шейно-надключичные, подмышечные, паховые, бедренные. При УЗИ брюшной полости хорошо видны лимфатические коллекторы, расположенные в воротах печени и селезенки.

Самым современным диагностическим методом является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ.

ЛХ очень хорошо подвергаются лучевой терапии вследствие высокой радиочувствительности трансформированных лимфоидных клеток. В настоящее время установлено, что как при ЛХ, так и при неходжкинских лимфомах опухолевой трансформации подвергается В-лимфоцит. Кроме того, лимфоидные опухоли характеризуются относительно быстрым ростом. Так, для ЛХ время удвоения опухолевого объема находится в пределах 30–70 сут (медиана 50 сут). В последнее время считается, что терапевтическая эффективность ионизирующего излучения формируется как за счет прямого повреждения ядерной ДНК опухолевых клеток, так и посредством воздействия на цитоплазматические мембраны, повреждение которых инициирует многоступенчатый метаболический путь сигнальной трансдукции, ведущий к различным биологическим реакциям, включая программированную клеточную гибель (апоптоз).

Большинством центров Европы и Северной Америки принято, что при проведении только лучевой терапии с облучением пораженных зон в суммарной очаговой дозой (СОД) 20 Гр обеспечивается локальный контроль 50 %, 30 Гр – 90 %, 36 Гр – 95 % и 40 Гр – 98 % от всего локального контроля опухоли. Для субклинических зон поражения 90 %-ый локальный контроль обеспечивает уже 20 Гр, а 95 % – 30 Гр. Для опухолевых лимфоузлов размерами более 5 см в диаметре большинство центров используют по-прежнему 40–44 Гр. При профилактическом облучении легкого, сердца, печени рекомендуется соответственно 15–17, 15 и 22–24 Гр. Рекомендуются разовые дозы на лимфоузлы при обычном фракционировании составляют 1,5–1,8 Гр,

на сердце – 1,5 Гр, на легкое – 0,75–1,5 Гр, на печень – 1–1,5 Гр. Пятнадцатилетний опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ, Санкт-Петербург) по использованию мультифракционирования дозы при крупнопольном облучении показал эквивалентность режима 1,2–1,35 Гр два раза в день через 4 ч до 40 Гр обычному фракционированию, поэтому суммарные очаговые дозы при этом остаются такими же, как указано выше. Разовые дозы на лимфоузлы при облучении два раза в день составляют 1–1,4 Гр, на сердце – 1 Гр, на печень – 1–1,2 Гр; на легкое 1–1,3 Гр; если легкое облучается целиком (при его поражении), то проводится только один сеанс в день [4].

Поскольку лимфомы в области средостения окружены такими жизненно важными органами, как легкие, пищевод, сердце, восходящий отдел аорты, дуга аорты, нисходящий отдел аорты, то они частично либо целиком (в зависимости от размера и расположения планируемого объема облучения) входят в область облучения. В результате этого получают такую лучевую нагрузку, которая впоследствии приводит к появлению осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), т.е. так называемой кардиотоксичности.

По опыту Стэнфордского университета, именно заболевания ССС у пациентов с ЛХ, находящихся в состоянии ремиссии, в 16 % случаев являются причиной летальных исходов среди всех умерших больных. Согласно различным исследованиям, в Европе и США из 12 829 больных ЛХ, пролеченных за последние полвека, абсолютный риск гибели от осложнений ССС колеблется от 5,4 до 28 на 10 тыс. больных в год [5, 6].

Отмечено синергическое влияние ССС облучения области средостения в сочетании с химиотерапией антрациклинами. По данным голландских исследователей, полученным на основании изучения историй болезни 2 689 больных, пролеченных в период 1965–1995 гг., из 1474 больных, медиана наблюдения 18 лет в возрасте до 41 года на момент постановки диагноза ЛХ и проживших 5 лет и более, только лучевую, только химиотерапию или комбинированное лечение получили примерно равные доли больных. Выявлено 35-кратное увеличение риска инфарктов миокарда, ишемической болезни сердца и поражения клапанного аппарата сердца, которое непосредственно связано с облучением средостения, особенно у молодых, получавших лечение в молодые годы, а также увеличение риска этих заболеваний в группе больных, получавших химиотерапию с антрациклинами [7, 8].

В исследовании [9], из 972 пациентов с диагнозом ЛХ 42 % пациентов погибли в первые 10 лет после ЛТ от инфаркта миокарда, а 27 % пациентов погибли от заболеваний коронарных артерий в возрасте менее 40 лет. Также риск от внезапной смерти был зарегистрирован у 6,7 % пациентов из группы 352 человек, средний период жизни которых составил 11 лет. Отмечено, что риск инфаркта миокарда после ЛТ лимфомы Ходжкина

выше у пациентов, получавших ЛТ в возрасте моложе 20 лет [9].

На 88 смертей по причине кардиологических осложнений приходится 55 случаев смерти от инфаркта миокарда, причем средний возраст пациентов составил 49 лет, 22 случая смерти пациентов старше 49 лет, а 6 % пациентов имели аортальную регургитацию в возрасте до 20 лет, причем у 15 % зарегистрированы тяжелые случаи аортальной регургитации [10]. Далее, в группе из 2 232 пациентов с диагнозом ЛХ (средний возраст 29 лет) риск смертности от заболеваний ССС составил 3,9 % за 9,5 лет, согласно авторам другого исследования [11].

Кардиотоксичность в лучевой терапии при облучении области средостения приводит к повреждению сердечной мышцы, что обуславливает возникновение ряда таких заболеваний как перикардит, ишемия миокарда, хроническая сердечная недостаточность, поражение клапанов сердца, инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, диастолическая дисфункция, повреждение коронарных артерий, рестриктивная кардиомиопатия, тахикардия, фиброз, нарушения проводимости сердца, аортальный стеноз, изменения проводимости пучка Гиса, полная атриовентрикулярная блокада, лабильная или ортостатическая гипертензия, аортальный кальциноз, стенотическое поражение подключичной артерии, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, склероз коронарных артерий (при дозе более 10 Гр). Перикардит может возникнуть уже спустя год после ЛТ, острый перикардит может наблюдаться уже через 6–12 мес. 80 % поражений сосудов после ЛТ приходится на коронарные артерии, чаще всего наблюдается атеросклероз левой передней нисходящей и правой коронарных артерий, который проявляется спустя 10–15 лет после ЛТ. Дефекты перфузии регистрируются через 6–12 мес после ЛТ, уплощение зубца Т – спустя 6 мес после ЛТ [11–14].

Ярко выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка была зарегистрирована у пациентов, получивших 35 Гр на медиастинальную область, а при дозах свыше 30 Гр были выявлены случаи развития интерстициального фиброза. При подведении дозы 35 Гр у 6 % пациентов клинически была выявлена дисфункция ССС, у 26 % – аортальная регургитация второй степени [10–15].

Конкретных данных о том, при какой дозе, полученной разными отделами сердца или аорты, начинаются необратимые последствия, нет. По общепринятому мнению авторов многочисленных исследований, средняя доза в 30 Гр на область всего сердца является допустимой, но есть стандарты, так называемые протоколы, на которые опираются многие врачи и медицинские физики при планировании курса ЛТ. Одним из них является протокол RTOG 0623 (Radiation Therapy Oncology Group), согласно которому, 33 % объема сердца должно получить не более 60 Гр, 67 % объема – не более 45 Гр, все сердце (100 % объема) не более – 40 Гр.

Как следует из литературных данных, определение дозы на сердце и ССС является очень трудоемкой зада-

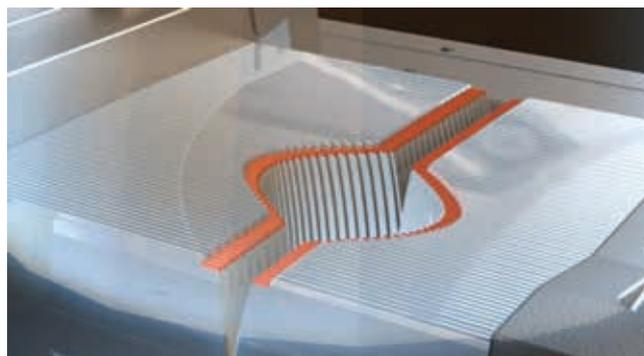


Рис. 1. Общий вид многолепесткового коллиматора для ускорителя Agility (Elekta Ltd.)

чей, требующей четкого понимания, какая часть органа попадает в область облучения, какую дозу она получает, что, в свою очередь, влияет на процесс составления и расчета модели фракционирования и т.д. Вследствие этого данные по осложнениям в аорте очень сильно разнятся между собой, что обуславливает необходимость проведения дополнительных и более углубленных исследований по данному вопросу.

Современное радиотерапевтическое оборудование позволяет подводить дозу прецизионно и отказаться от крупнопольного метода облучения. Это достигается благодаря многолепестковому коллиматору (MLC – multi leaf collimator), который состоит из 80–160 тонких вольфрамовых «полосок» шириной 0,25–1 см, способных защищать здоровые органы и ткани от облучения (см. рис. 1).

Применение метода контроля дыхания пациента повышает качество лечения за счет иммобилизации подвижного места облучения, что характерно для области средостения. Для этого в клиниках используют систему Active Breathing Coordinator (ABC) компании Elekta Ltd (см. рис. 2).

Информация о снижении дозной нагрузки на сердце при применении систем респираторного контроля приводится во многих работах [16–19]. Согласно им, среднее значение дозы на сердце при задержке дыхания составило 0,7–5 Гр [19], также приводятся значения 3 Гр [18], а на левую переднюю нисходящую аорту – до 13,8 Гр. В другом исследовании [20] рассматривалась когорта 16-ти летних пациентов женского пола, среднее значение дозы на сердце составило 16,44 Гр для 3DCRT



Рис. 2. Система контроля дыхания

(3 Dimensional Conformal Radiotherapy Treatment) плана и 11,38 Гр для планирования спиральной томотерапии. Но почти все исследования проводились при облучении левой молочной железы у женщины. В исследовании норвежских авторов были получены средние значения дозы на сердце (1,8 Гр), левый желудочек (2,3 Гр), правый желудочек (2,1 Гр), левое предсердие (1,6 Гр), правое предсердие (1,4 Гр) когорты пациенток возрастной группы 47–64 года с предписанной дозой 50 Гр на область мишени [21].

Очевидно, что данная тема актуальна, поскольку исследования дозной нагрузки на ССС при облучении лимфом средостения нельзя считать исчерпывающими и, в первую очередь, среди больных репродуктивного возраста (16–45 лет).

Цель настоящей работы – найти взаимосвязь между предписанной дозой на область облучения (опухоль) и дозой, которую получают сердце и грудной отдел аорты при использовании метода «на задержке дыхания» при проведении классического курса лучевой терапии для пациентов с ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами средостения.

Материал и методы

В группе исследования был 21 пациент, из них 15 женского и 6 мужского пола, средний возраст составил 31 год. Предписанная доза в область облучения составляла 20, 30, 36 и 40 Гр. У семи человек была диагностирована ДВКЛ, а у 17 человек – ЛХ. Практически все пациенты предварительно прошли курс химиотерапии.

После приема в отделение онкологии и радиотерапии СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, всем пациентам на этапе топометрической подготовки была проведена МСКТ (мультисрезовая компьютерная томография) грудной клетки на томографе Toshiba Aquilion LB с контрастным усилением путем введения йодсодержащего препарата Везипак в расчете 10 мл на 10 кг массы тела и с применением респираторной системы ABC (Elekta Ltd.). На полученных снимках производилось оконтуривание области облучения, так называемой мишени CTV (clinical target volume), с созданием PTV (planning target volume) и отступом PTV от CTV на 0,3–0,4 см. Оконтуривались критически важные структуры – такие, как легкие, пищевод, спинной мозг, щитовидная железа (при необходимости), сердце с правым и левым предсердием и с правым и левым желудочком, также были оконтурены левая восходящая дуга аорты, корень аорты, аортальный клапан и дуга аорты.

Локализации мишени облучения были в области средостения, с разным расположением относительно сердца. Средний объем облучения составил 72,9 см³. Радиотерапевтический план был выполнен по методике VMAT (volumetric modulated arc therapy) с номинальной энергией пучка фотонов 6 и 10 MV. Были произведены расчеты и проведен анализ планов (планирующие системы ERGO, MONACO) как для области облучения, так и для критических структур. Для исследования воздействия дозной нагрузки на сердце были выбраны два протокола, на основе которых были проанализи-

Таблица 1

Доза на сердце для фотонов номинальной энергии 6 и 10 MV, Гр

Среднее значение дозы	RTOG 1005		RTOG 0623	
	*RTOG V ₂₀ <5 %	*RTOG V ₁₀ <30 %	**V ₃₃ < 60 Гр	**V ₆₇ <45 Гр
3,54	7,01	10,92	5,04	1,55

Примечание: * – означает, что не более 5 % тканей от объема сердца должно получить не более 20 Гр от предписанной дозы в мишени; либо 30 % тканей – не более 10 Гр

** – означает, что 33 % тканей от объема сердца должно получить не более 60 Гр, а 67 % – не более 45 Гр

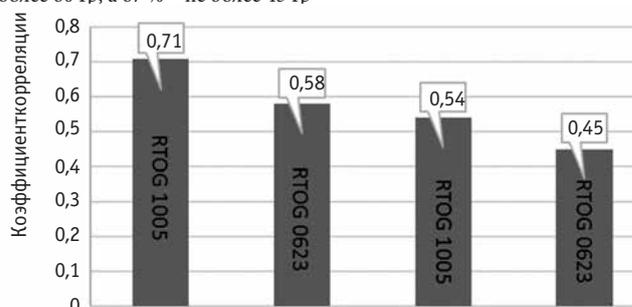


Рис. 3. Корреляция между предписанной дозой и полученной сердцем дозой (критическая структура)

рованы полученные результаты – RTOG 1005 и RTOG 0623. Хотя данные протоколы относятся к облучению молочной железы, так RTOG 1005 – «A phase III trial of accelerated whole breast irradiation with hypofractionation plus concurrent versus standard whole breast irradiation plus sequential boost for early stage breast cancer», а RTOG 0623 – «A phase II trial of combined modality therapy with growth factor support patients with limited stages small cell lung cancer», но в них приведены подробные описания ограничений полученной дозы для сердца.

В табл. 1. представлены результаты полученных оценок по обоим протоколам.

Следует отметить, что для протокола RTOG 1005 превышение порогового уровня для V₂₀ < 5 % наблюдалось в 11 случаях из 21, из них 8 случаев приходится на фотоны 10 MV, а V₁₀ < 30 % – в 9 случаях из 21, из них 7 случаев приходится на фотоны 10 MV. Коэффициент корреляции Пирсона между предписанной дозой и полученной для RTOG 1005 V₁₀ < 30 % составил 0,71, т.е. показал самое высокое значение, чуть ниже – для RTOG 0623 V₆₇ – 0,58, потом следует

Таблица 2

Полученная критическими структурами доза для фотонов 6 и 10 MV

	Сердце	Левое легкое	Правое легкое	Спинной мозг	Пищевод
x, Гр	3,54	5,82	5,05	2,45	9,03
σ	2,66	2,466	1,98	1,18	4,71
p	1,11	1,03	0,82	0,49	1,97
Max, Гр	14,40	11,30	10,47	8,27	25,10
Min, Гр	0,61	2,36	1,75	0,72	2,04
R	-0,10	0,13	0,06	0,07	-0,02
R, %	10,7	13,2	6,6	7,5	-2,2

Примечание:

x – среднеарифметическое значение; σ – стандартное отклонение; Max/ Min – максимальное и минимальное значение; p – доверительный интервал; R – коэффициент корреляции между предписанной дозой в область облучения и полученной органом дозой

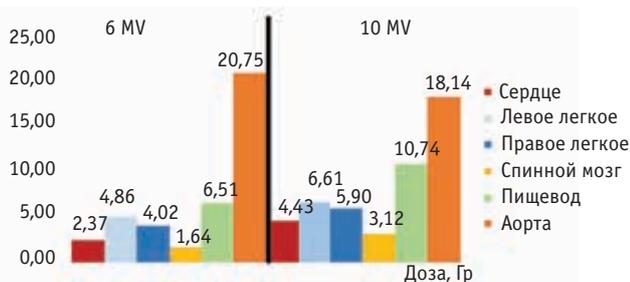


Рис. 4. Средние значения дозы на сердце, аорту и другие критические органы при облучении опухоли фотонами с номинальной энергией 6 и 10 MV

RTOG 1005 $V_{20} < 5\%$, коэффициент корреляции которого составил 0,54 и самый слабый коэффициент корреляции – у RTOG 0623 $V_{33} = 0,45$. Наглядно результаты представлены на рис. 3. Значение коэффициента корреляции для аорты падает с ростом объема, на который попадает предписанная доза области облучения, следовательно, 10 % и 20 % объема аорты получает максимальное значение предписанной дозы.

Статистический анализ данных также был проведен для легкого, пищевода, спинного мозга, который показан в табл. 2. В виде графика результаты представлены на рис. 4.

Помимо сердца в область облучения входили грудной отдел и дуга аорты, которые располагались в непосредственной близости к опухоли. Восходящий отдел и дуга аорты находятся в переднем средостении и проходят косо снизу вверх, слева направо и сзади наперед. Длина восходящей аорты у взрослых колеблется в пределах 4–8 см (чаще 5–5,5 см), диаметр на уровне середины ее длины достигает 1,5–3 см (чаще 2–2,5 см). У мужчин восходящая аорта длиннее и шире, чем у женщин. Чем больше длина сердца, тем длиннее восходящий отдел аорты [22].

Поскольку в настоящее время нет стандартов по определению дозы, полученной различными отделами аорты, то и эта задача легла в основу нашего исследо-

вания. Нами было произведено оконтуривание аорты, определение через приложение Measure tool (Monaco) ее длины, объема и расчет диаметра за счет приближения органа к геометрии цилиндра:

$$V = \pi R^2 h, \tag{1}$$

где V – объем, R – радиус цилиндра, h – длина. Поскольку $2R = d$, а d – диаметр, то

$$d = 2 \sqrt{\frac{V}{\pi h}}. \tag{2}$$

Результаты и обсуждение

Значение дозы на восходящий отдел и дугу аорты разбили на четыре области исходя из покрытия дозой объема, то есть 10, 20, 50 и 70 % изодозного покрытия. Полученные данные приведены в табл. 3, а в табл. 4 представлены результаты статистического анализа.

В табл. 4. приведены усредненные значения по двум номинальным энергиям фотонов пучка излучения. Видно, что значение коэффициента корреляции Пирсона падает с ростом объема, на который попадает предписанная доза области облучения. Следовательно, 10 и 20 % оконтуренного объема, который включает в себя корень аорты, аортальный клапан, восходящий отдел аорты и дугу аорты, получают максимальное значение от предписанной дозы – 28,37 и 27,26 Гр соответственно.

Таким образом, показано, что имеет место воздействие радиотерапевтического излучения на ССС. Были проанализированы дозы на сердце, как орган в целом, корень аорты, аортальный клапан, восходящий отдел аорты и дугу аорты. В результате проведенного нами исследования показано, что среднее значение дозы, полученной сердцем, составило 3,54 Гр, а среднее значение дозы, полученной грудным отделом аорты, составило 19,25 Гр. Среднее значение дозы на сердце с применением респираторной системы по контролю за дыханием близко к этому значению, согласно исследо-

Таблица 3

Покрывание дозой восходящего отдела и дуги аорты для фотонов с номинальной энергией 6 и 10 MV

$V, \text{ см}^3$	$h, \text{ см}$	$d, \text{ см}$	$\bar{D}, \text{ Гр}$	$D_{V10\%}, \text{ Гр}$	$D_{V20\%}, \text{ Гр}$	$D_{V50\%}, \text{ Гр}$	$D_{V70\%}, \text{ Гр}$	$E, \text{ MV}$
36,04	6,53	1,85	20,75	30,21	29,06	22,47	15,04	6
34,72	6,32	1,83	18,14	27,01	25,93	20,55	16,31	10

Примечание: V – объем аорты; h – длина аорты; \bar{D} – средняя доза, приходящаяся на аорту; $D_{V10,20,50,70}$ – доза, покрывающая 10, 20, 50 и 70 % объема аорты; E – энергия фотонов

Таблица 4

Статистический анализ данных для восходящего отдела и дуги аорты при облучении фотонами 6 и 10 MV

	$\bar{V}, \text{ см}^3$	$\bar{h}, \text{ см}$	$\bar{d}, \text{ см}$	$\bar{x}, \text{ Гр}$	$\bar{D}_{V10\%}, \text{ Гр}$	$\bar{D}_{V20\%}, \text{ Гр}$	$\bar{D}_{V50\%}, \text{ Гр}$	$\bar{D}_{V70\%}, \text{ Гр}$
σ	35,28	6,49	1,77	19,25	28,37	27,26	21,37	15,76
p	9,99	1,62	0,48	6,23	6,78	6,84	6,82	6,79
p	4,17	0,67	0,20	2,60	2,83	2,85	2,84	2,83
Max, Гр	70,35	11,32	3,24	33,17	38,80	36,36	35,64	34,92
Min, Гр	6,62	3,10	0,57	0,72	6,25	5,79	3,20	1,50
R				0,31	0,50	0,44	0,23	0,13
$R, \%$				31,71	50,56	44,74	23,69	13,23

Примечание: \bar{x} – среднее арифметическое значение; σ – стандартное отклонение; Max/Min – максимальное и минимальное значение; p – доверительный интервал; R – коэффициент корреляции между предписанной дозой в область облучения и полученной органом дозой; \bar{V} – средний объем аорты; \bar{d} – средний диаметр аорты; $\bar{D}_{V10,20,50,70\%}$ – среднее значение дозы, покрывающее 10, 20, 50 и 70 % объема аорты

ваниям [21, 22]. Но для различных отделов аорты нет никаких конкретных данных о толерантном значении дозы, о чем свидетельствует множество данных, приведенных выше из разных источников. Дополнительно, доза должна также быть еще исследована на предмет вероятности риска возникновения заболеваний ССС, таких, как, например, фиброзные изменения.

Далее, получено, что 10 и 20 % объема аорты получают среднюю дозу 28,37 и 27,26 Гр соответственно, что объяснимо близким расположением ее к мишени облучения (опухоли). Наблюдается очевидная корреляционная взаимосвязь: чем больше предписанная доза на опухоль и чем она ближе к грудному отделу аорты, тем больше дозную нагрузку несет аорта. Данная проблема требует детального изучения в силу того, что данные, представленные в табл. 4, указывают на необходимость обязательного оконтуривания аорты как критического органа, так как доза, которая приходится на грудной отдел аорты, является значительной по сравнению с сердцем. Помимо этого, важным остается исследование допустимого объема органа (аорты), на который может приходиться подобная доза (19,25 Гр) без последствий для здоровья пациента.

Это расширяет границы исследования и оставляет вопрос оконтуривания аорты открытым. Для регистрации изменений, которые могут происходить во время и после процедур лучевой терапии, необходимо использовать следующие диагностические методы: электрокардиография, эхокардиография, МСКТ органов грудной клетки, ангиография, анализ биомаркеров повреждения сердечной мышцы.

Заключение

Принимая во внимание, что подавляющее большинство пациентов с лимфомой средостения – это лица молодого и репродуктивного возраста с хорошим прогнозом по продолжительности жизни, имеется большая вероятность того, что эти пациенты перейдут в ряды кардиологических пациентов. И здесь важнейшей задачей врача остается обеспечение надлежащего качества жизни пациентов, своевременная диагностика и коррекция состояний, связанных с лучевым повреждением сердца, и, конечно же, снижение риска возникновения этих проявлений путем уменьшения лучевой нагрузки на сердце.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина // Практическая онкология. 2007. Т. 8. №2. С. 53–56.
- Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России. 2014.
- Поддубная И.В. Факторы прогноза при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме [Электронный ресурс] / И.В. Поддубная, Л.Г. Бабичева // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М. 2004. URL: <http://www.rosoncweb.ru/library/journals/practical.../arh019/> (дата обращения: 26.05.2017).

- Ильин Н.В. Место в лучевой терапии в лечении злокачественных лимфом // Материалы конгрессов и конференций [Электронный ресурс] / Н.В. Ильин // V Российская онкологическая конференция. Источник: RosOncoWeb.Ru (дата обращения: 27.04.2017).
- Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина // Практическая онкология. 2007. Т.8. №2. С. 96–101.
- Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Late toxicity in patients treated for Hodgkin's lymphoma // Hematology. 2006. Vol. 2. № 1. P. 172–179.
- Aleman B.M., Belt-Dusebout A.W., de Bruin M.L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma // Blood. 2007. Vol. 109. № 5. P. 1878–1886.
- Aleman B.M., Belt-Dusebout A.W., Klokmann W.J. et al. Longterm cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 3431–3439.
- Groarke J.D., Nguyen P.L., Nohria A. et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease // Europ. Heart J. 2014. Vol. 35. P. 612–623.
- Byrd B.F., Mendes L.A. Cardiac complications of mediastinal radiotherapy. The other side of the coin // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. № 4. P. 750–751.
- Yusuf S.W., Sami S., Daher I.N. Radiation-induced heart disease: a clinical update // Cardiol. Res. Practice. 2011. Article ID 317659. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/317659>, 9 pp.
- Gagliardi G., Constine L.S., Moiseenko V. et al. Radiation dose-volume effects in the heart // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76. № 3. P. 77–85.
- Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. P. 277–282.
- Moreira L.A.R., Silva E.N., Ribeiro M.L. Cardiovascular effects of radiotherapy on the patient with cancer // Rev. Assoc. Med. Bras. 2016. Vol. 62. № 2. P. 192–196.
- Cooper B.T., Li X., Shin S.M. et al. Preplanning prediction of the left anterior descending artery maximum dose based on patient, dosimetric, and treatment planning parameters // Adv. Radiat. Oncology. 2016. Vol. 1. P. 373–381.
- Beck R.E., Kim L., Yue N. J. et al. Treatment techniques to reduce cardiac irradiation for breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy: a review // Front. Oncol. 4:327. doi: 10.3389/fonc. 2014. 00327.
- Jagsi R., Moran D.J.M., Marc L.P., Marsh R.B. et al. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 68. № 1. P. 253–258.
- Sung K., Lee K.C., Lee S.H. et al. Cardiac dose reduction with breathing adapted radiotherapy using self-respiration monitoring system for left-sided breast cancer // Radiat. Oncol. J. 2014. Vol. 32. № 2. P. 84–94.
- Latty D., Stuart K.E., Wang W. et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer // J. Med. Radiat. Sci. 2015. Vol. 62. № 1. P. 74–81.
- Vlachaki M.T., Kuma S. Helical tomotherapy in the radiotherapy treatment of Hodgkin's disease – a feasibility study // J. All Appl. Clin. Med. Phys. 2010. Vol. 11. № 1. P. 3042.
- Johansen S., Tjessens K.H., Fosså K. et al. Dose distribution in the heart and cardiac chambers following 4-field radiation therapy of breast cancer: a retrospective study // Breast Cancer: Basic and Clin. Res. 2013. Vol. 7. P. 41–49.
- Большая медицинская энциклопедия. Том 2. Под ред. Б.В. Петровского. – М.: Сов. энциклопедия. 1975. 608 с.

DOI 10.12737/article_59f2fe1f592407.71438587

A Correlation between Radiotherapy Dose on the Mediastinal Lymphoma and Cardiovascular Dose with Using Respiratory Control System

E.V. Filatova, O.N. Lamanova, P.V. Filatov, A.A. Zheravin

E.N. Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center, Novosibirsk, Russia. E-mail: e_filatova@meshalkin.ru

E.V. Filatova – Medical Physicist; O.N. Lamanova – Radiologist; P.V. Filatov – Medical Physicist;

A.A. Zheravin – PhD Med., Head of Oncology and Radiology Center

Abstract

Purpose: To find a correlation between prescribed dose on the irradiation area and dose on heart and ascending aorta, using the breath holding method in classical radiotherapy course for patients with Hodgkin and non-Hodgkin mediastinal lymphomas.

Material and methods: For patients of reproductive age with diagnose Hodgkin, non-Hodgkin mediastinal lymphomas we conducted radiotherapy with contouring of tumor and critical structures, include heart and ascending aorta. Radiotherapy was conducted on breath holding (ABC) for shielding radiation dose from heart, ascending aorta and lungs. We did calculations of length and diameter of the contoured aorta and dose that it and heart took. Also, we did correlation calculation of relationship between prescribed dose on the tumor and doses cover to the heart and aorta on 6 and 10 MV nominal energies.

Results: According to the protocol RTOG 1005 for the heart zone, exceeding the threshold level for $V_{20} < 5\%$ occurred in 11 cases out 21, and 8 cases from them are for 10 MV energy. For $V_{10} < 30\%$ it happened in nine cases from 21, and seven cases from them are for 10 MV energy too. The correlation coefficient between the prescribed dose and the received dose for protocol RTOG 1005 $V_{10} < 30\%$ was 0.71 and it showed the highest value. This index is lower on 13 % for protocol RTOG 0623 (V_{67}) – 0.58, and it has the weakest coefficient correlation (V_{33}) – 0.45. The value of the correlation coefficient for the aorta decreased with an increase in the volume to which the prescribed dose of the irradiation area falls and, consequently 10 and 20 % of the aorta volume is getting a maximum value from the prescribed dose.

Conclusion: Our research showed what contouring of ascending aorta is obligatorily procedure, because the average dose on it was 10.73 Gy for 10 MV and 6.50 Gy for 6 MV energies. It is obvious that using 6 MV energy is more organ-preserving method of the radiotherapy treatment when using such techniques as ABC. It is a very important to study the issue of the permissible dose per volume of ascending aorta without critical consequences for cardiovascular system. In addition, it particularly important if we take into account that all patients had a chemotherapy course before radiation therapy which also caused cardiotoxicity.

Key words: mediastinal lymphoma, radiation therapy, respiratory control system, cardiotoxicity, cardiovascular system, heart, ascending aorta

REFERENCES

1. Imyaninov E.N. Epidemiology and biology of Hodgkin lymphoma // Practical oncology. – 2007. Vol. 8. № 2. P. 53–56. (in Russ/abstr. In Engl.)
2. Al-Radi L.S., Baryakh E.A., Belousova I.E., et al. Clinical recommendation for diagnostic and treatment lymphoproliferative diseases // All-Russian Union of Public Associations Association of Oncologists Russia. 2014. (in Russ/abstr. In Engl.)
3. Poddubnaya I.V. Prognosis factors in diffuse large-cell B-cell lymphoma [Available at] / I.V. Poddubnaya, L.G. Babicheva // Materials of the VIII Russian Cancer Congress. M. 2004. URL: <http://www.rosoncweb.ru/library/journals/practical.../arh019/> (accessed 26.05.2017) (in Russ.)
4. Ilin N.V. A Place in radiotherapy in the treatment of malignant lymphomas // Materials of congresses and conferences / N.V. Ilin // V Russian Cancer Conference. [Available at]: RosOncoWeb. Ru (accessed: 27.04.2017).
5. Ilin N.V., Vinogradova Ya.N. Late complications of therapy with patients with Hodgkin's lymphoma // Practical oncology. 2007. Vol. 8. № 2. P. 96–101. (in Russ/abstr. In Engl.)
6. Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Late toxicity in patients treated for Hodgkin's lymphoma // Hematology. 2006. Vol. 2 (issue 1). P. 172–179.
7. Aleman B.M., Belt-Dusebout A.W., de Bruin M.L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma // Blood. 2007. Vol. 109. № 5. P. 1878–1886.
8. Aleman B.M., Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J. et al. Longterm cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 3431–3439.
9. Groarke J.D., Nguyen P.L., Nohria A. et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease // Europ. Heart J. 2014. Vol. 35. P. 612–623.
10. Byrd B.F., Mendes L.A. Cardiac complications of mediastinal radiotherapy. The other side of the coin // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. № 4. P. 750–751.
11. Yusuf S.W., Sami S., Daher I.N. Radiation-induced heart disease: a clinical update // Cardiol. Res. Practice. 2011. Article ID 317659. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/317659>, 9 pp.
12. Gagliardi G., Constine L.S., Moiseenko V. et al. Radiation dose-volume effects in the heart // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76. № 3. P. 77–85.
13. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. P. 277–282.
14. Moreira L.A.R., Silva E.N., Ribeiro M.L. Cardiovascular effects of radiotherapy on the patient with cancer // Rev. Assoc. Med. Bras. 2016. Vol. 62. № 2. P. 192–196.
15. Cooper B.T., Li X., Shin S.M. et al. Preplanning prediction of the left anterior descending artery maximum dose based on patient, dosimetric, and treatment planning parameters // Adv. Radiat. Oncology. 2016. Vol. 1. P. 373–381.
16. Beck R.E., Kim L., Yue N. J. et al. Treatment techniques to reduce cardiac irradiation for breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy: a review // Front. Oncol. 4:327. doi: 10.3389/fonc.2014.00327.
17. Jagsi R., Moran D.J.M., Marc L.P., Marsh R.B. et al. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 68. № 1. P. 253–258.
18. Sung K., Lee K.C., Lee S.H. et al. Cardiac dose reduction with breathing adapted radiotherapy using self-respiration monitoring system for left-sided breast cancer // Radiat. Oncol. J. 2014. Vol. 32. № 2. P. 84–94.
19. Latty D., Stuart K.E., Wang W. et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer // J. Med. Radiat. Sci. 2015. Vol. 62. № 1. P. 74–81.
20. Vlachaki M.T., Kuma S. Helical tomotherapy in the radiotherapy treatment of Hodgkin's disease – a feasibility study // J. All Appl. Clin. Med. Phys. 2010. Vol. 11. № 1. P. 3042.
21. Johansen S., Tjesssem K.H., Fosså K. et al. Dose distribution in the heart and cardiac chambers following 4-field radiation therapy of breast cancer: a retrospective study // Breast Cancer: Basic and Clin. Res. 2013. Vol. 7. P. 41–49.
22. Big medical encyclopedia. Vol. 2. Ed. by B.V. Petrovsky. – M.: Soviet Encyclopedia. 1975. 608 pp.