

Г.П. Фролов<sup>1</sup>, К.Н. Мелкова<sup>2</sup>, Т.И. Гимадова<sup>1</sup>, Е.И. Клименко<sup>1</sup>

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ТОТАЛЬНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва.<sup>2</sup> ООО «Компас здоровья», Москва.

Контактное лицо: Геннадий Павлович Фролов. E-mail: frolov63@bk.ru

### РЕФЕРАТ

Рассмотрен исторический опыт внедрения в практику клиники Института Биофизики МЗ СССР метода облучения всего тела пациента перед трансплантацией костного мозга в дозе 10 – 12 Гр на аппарате с источником гамма-излучения <sup>137</sup>Cs. Для обеспечения безопасности метода тотального терапевтического облучения (ТТО), а также для поддержания заданных параметров облучения использовалась система контроля дозы с помощью термолюминесцентных дозиметров (ТЛД), зафиксированных на теле пациента при каждой фракции облучения. Помимо терапевтической процедуры, на модели ТТО изучались аспекты верификации аварийного облучения и другие вопросы сопровождения случаев острой лучевой болезни человека. Обсуждается метод контроля дозы облучения с помощью размещенных на теле пациента ТЛД, изменение методики проведения ТТО на ускорителе 6 МэВ с большей мощностью дозы фотонного излучения с номинальной энергией 6 МэВ и, соответственно, сокращением времени облучения пациента с 40 до 20 мин за фракцию облучения в дозе 2 Гр. Приведены параметры облучения пациентки по модифицированной методике и данные термолюминесцентной дозиметрии. Показано соответствие и неравномерности облучения заданным параметрам (менее 10 %), отмечена эффективность применения защиты лёгких при снижении дозы с 12 до 8 Гр. Указанные измерения с помощью ТЛД следует проводить при изменении методики при первом фактическом применении, особенно при отсутствии предварительных фантомных измерений. По мнению гематологов-трансплантологов, точная уверенность в соответствии расчетной и фактической дозы облучения позволяет обеспечить успешность подготовки к сложнейшей процедуре трансплантации аллогенного костного мозга. Полученные результаты также полезны при лечении редко возникающих случаев острой лучевой болезни при аварийном (неконтролируемом) облучении как на радиационно-опасных предприятиях, так и при возможных ошибках планирования терапевтического облучения.

**Ключевые слова:** тотальное терапевтическое облучение, термолюминесцентный дозиметр, трансплантация костного мозга, установка для облучения тела человека, контроль дозы облучения, облучение при радиационной аварии

**Для цитирования:** Г.П. Фролов, К.Н. Мелкова, Т.И. Гимадова, Е.И. Клименко. Исторические аспекты и практика применения тотального терапевтического облучения человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №3. С.40–47

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-40-47

### Исторические аспекты

Воздействие ионизирующего излучения на живой организм принято называть облучением, хотя это не совсем точно, ибо облучение организма может осуществляться и любым другим видом неионизирующего излучения (видимым светом, инфракрасным, ультрафиолетовым, высокочастотным и др.).

Наибольшая опасность, характерная для выраженных радиобиологических эффектов у биологических объектов, наблюдается при однократном остром облучении всего тела с высокой мощностью дозы (например, при мощности поглощённой дозы 1 Гр/ч и выше) ионизирующего излучения.

Пролонгированное хроническое или прерывистое (фракционированное) облучение при той же дозе оказывает меньшее биологическое действие благодаря процессам пострадиационного восстановления.

Различают несколько видов облучения: внешнее облучение, когда источник ионизирующего излучения располагается вне организма и внутреннее облучение от радионуклидов, поступивших внутрь организма. В свою очередь внешнее облучение может быть односторонним, когда один источник находится на расстоянии от объекта, сравнимом по размеру с размером объекта, многосторонним, когда излучение от нескольких источников воздействует на различные поверхности объекта с разных сторон. Кроме того, существует статическое облучение (с постоянными параметрами при неподвижном источнике излучения) и подвижное, которое может быть однозонным или многозонным, конвергентным, ротационным, маятниковым и др.

Облучение также может быть локальным (синоним местное или частичное), когда облучению подвергается

ограниченная часть организма или органа, при котором возможно возникновение эффектов от местных лучевых реакций, например кожи в виде небольшой и преходящей гиперемии, до местных лучевых поражений (от буллезной формы до некротической).

Если в поле облучения попадает весь организм, то такое облучение называют тотальным (облучение всего тела и, как следствие, красного костного мозга как наиболее чувствительного критического органа), которое может привести к развитию костномозговой и других форм острой лучевой болезни (ОЛБ).

В онкологической практике, как правило, используется локальное терапевтическое облучение области размещения новообразования и достаточно редко облучение всего тела человека (тотальное облучение).

В случае возникновения аварийной ситуации и потери контроля над источником излучения возможно аварийное и неконтролируемое облучение, которое также бывает локальным (чаще), тотальным, а также сочетанным.

Используемый в статье термин «тотальное терапевтическое облучение» (ТТО) – исторический термин, принятый в русскоязычной литературе, для определения одной из форм лучевой терапии, а именно статического многостороннего облучения живого организма высоко проникающим излучением в заданной дозе определенной мощности со следующими характеристиками:

- тотальное или субтотальное облучение всего тела объекта;
- относительно равномерное облучение, при котором значения поглощенной дозы во всех точках облучаемого объекта практически одинаковы (разброс не превышает 10–15 %);

- одномоментное (облучению подвергается весь организм одновременно);
- запланированная доза ТТО может быть реализована как за один сеанс, так и за несколько сеансов (фракционированно);
- облучение выполняется с терапевтической целью, в отличие облучения со схожими параметрами, но в результате аварийного облучения при чрезвычайной ситуации (ЧС) радиационного характера (например, в случае относительно равномерного бета-гамма-облучения всего тела персонала и пожарных при аварии на ЧАЭС 26 апреля 1986г.).

Одновременное (одномоментное) облучение всего организма позволяет избежать вероятности:

- миграции и репопуляции необлученных стволовых клеток, например, в уже облученный красный костный мозг;
- ответного радиозащитного эффекта, индуцируемого облученными (любыми) клетками при их миграции в очаги кроветворения, которые только предполагается облучить;
- радиозащитного действия общих реакций на облучение в виде «цитокиновой бури» и других нейрогуморальных регуляторных эффектов на популяции клеток, которые еще не облучены (при неодномоментном облучении всего тела, например при методике облучения, когда тело перемещается относительно источника или источник относительно тела и в поле облучения попадает только часть тела в конкретный момент времени сеанса облучения).

При одновременном облучении достигается полный общий регуляторный ответ организма на афферентную импульсацию и гуморальную реакцию из облучаемых органов и тканей организма.

В России первые разработки по тотальному облучению животных и человека проводились в Институте биофизики Минздрава СССР (ИБФ). Применявшееся облучение по своим характеристикам было аналогично используемому в протоколе E.D. Thomas et al. 15.03.1973 (не опубликованные данные), источником излучения являлась спроектированная установка с четырьмя источниками  $^{137}\text{Cs}$ .

К одному из вариантов тотального облучения относится субтотальное (облучение всего организма с экранированием отдельных его областей), использовавшееся для терапевтического облучения пациентов с гемобластомами в клинике ИБФ в 1975 – 2003 гг. в качестве метода миелоабляции перед трансплантацией костного мозга (КМ) или периферических стволовых клеток (ПСК).

Тогда же для определения конкретного понятия тотального облучения, используемого при трансплантации КМ или ПСК, был введен термин «тотальное терапевтическое облучение (ТТО)». В настоящее время более часто используется термин «тотальное облучение тела» (ТОТ), что позволяет относить этот термин к любому, в т.ч. аварийному и экспериментальному облучению.

Именно благодаря общему ответу организма (аналогично ОЛБ) обеспечивается максимальный радиобиологический эффект. При дозах ТТО (максимально 14–15 Гр фракциями порядка 2 Гр), несопоставимо меньших, чем уровни доз, достижимые при локальной лучевой терапии (более 60 Гр) происходит радиационная стерилизация диссеминированных злокачественных, особенно лейкозных клеток [1].

Впервые в СССР тотальное терапевтическое облучение человека в дозе 1000 рад<sup>1</sup> было произведено 12 февраля 1979 г. в отделении острой лучевой патологии отдела №4 ИБФ (зав. отд. А.Е. Баранов). Это облучение было предпринято с целью лечения острого лейкоза у больного 34 лет. Непосредственно после облучения была выполнена пересадка

КМ от однойяйцового близнеца. Больной удовлетворительно перенес период постлучевой аплазии КМ: тяжелых внекостномозговых осложнений, в том числе со стороны кишечника, не наблюдалось. К 28–30 дню в анализах периферической крови и КМ отмечалась нормализация состава как по клеточности, так и по формуле лейкоцитарного ростка. Была получена полная клинико-гематологическая ремиссия, которой не удавалось добиться в течение многих месяцев интенсивной полихимиотерапии. Эта ремиссия продолжалась три месяца, однако больной погиб от рецидива лейкоза через 5,5 мес после облучения.

Первый российский «Протокол по использованию тотального гамма-терапевтического облучения для лечения гемобластозов» после многочисленных обсуждений и согласований был утвержден 28.09.1981 и положил начало внедрению метода ТТО в практику клиники ИБФ. Утверждению протокола предшествовали многочисленные согласования: приказ МЗ СССР №149 от 07.02.1979 г., решение бюро Президиума ученого медицинского совета МЗ СССР от 21.06.1979 г., протокол изучения эффективности гистосовместимых трансплантаций аллогенного КМ», утв. МЗ СССР 05.06.1979 г., решение Ученого Совета ИБФ от 25.05.1980 г. о разворачивании работ в отделе № 4 ИБФ с применением тотального гамма-терапевтического облучения в больших дозах с целью подготовки к пересадке КМ, а также в средних дозах (200–400 рад) для лечения гемобластозов, не требующих пересадки кроветворной ткани.

Сложность согласований была обусловлена еще и тем, что в данном протоколе имелись существенные отклонения от стандартных нормативов, регламентируемых существовавшими в то время инструкциями МЗ СССР для лечебно-профилактических учреждений, касающиеся максимально допустимой дозы эксфузии КМ, возможности и сроках проведения последующего цитафереза у донора КМ. Обосновывалась необходимость этих отклонений в интересах лечения больного методом ТТО и допустимость их осуществления в условиях специализированной клиники и ограниченной научно-исследовательской программы, которая предусматривала исследование реакций организма на тотальное облучение тела человека как модели изучения ОЛБ (от оценки дееспособности и работоспособности человека до разработки программ лечения ОЛБ).

Существовали разные мнения и о величине применяемой мощности дозы излучения. Согласно литературным данным, 9 институтов США и Англии в 1978 г. применяли ТТО с различной мощностью дозы как подготовку к пересадке костного мозга [2]. В 7 институтах применяли мощность дозы от 2,5 до 12 рад/мин, в одном учреждении – 26 рад/мин, в другом – 42 рад/мин. В последнем случае через каждую минуту облучение прерывали на 6 мин. Источниками излучения являлись либо радионуклеидные источники  $^{60}\text{Co}$  и  $^{137}\text{Cs}$ , либо линейные ускорители с номинальной энергией тормозного излучения 6, 10 и 25 МэВ [3].

Величина выбранной дозы облучения 1000 рад основана на предыдущем экспериментальном и клиническом опыте, который показал, что равномерное однократное гамма-облучение в такой дозе при мощности 25 рад/мин не вызывает у человека кишечной формы ОЛБ с летальным исходом, что имеет место при аварийных облучениях в той же дозе, но с большей мощностью. При больших дозах (фракционированной дозе 1600 рад, однократной дозе 1200 рад) наблюдались фатальные осложнения со стороны легких.

Эти данные послужили основанием для того, чтобы вести дальнейшую работу по использованию ТТО по двум направлениям:

<sup>1</sup> Здесь и далее по тексту при описании исторического опыта использована система регистрации и единицы дозы, применяемые в тот период – рад.

1. Трансплантация КМ в ремиссии гемобластоза (лучший вариант пересадки). Для подготовки применяют только циклофосфан (60 мг/кг) с последующим ТТО в дозе 1000 рад.
2. Трансплантация КМ в рецидиве гемобластоза (худший вариант пересадки). Для подготовки применяют более жесткий режим: диметилмилеран (5 мг/кг), циклофосфан и ТТО в дозе 1000 рад.

Режимы ТТО, с одной стороны, должны обеспечить максимально полное подавление костномозгового кроветворения, с другой стороны, облучение не должно приводить к тяжелым осложнениям. Для интенсификации миелоабляции доза ТТО 1000 рад (за одну фракцию) может быть увеличена при фракционировании облучения до 1200-1400 рад (по 200 рад ежедневно в течение 6–7 дней). Полученные результаты применения фракционированного режима (6 фракций по 200 рад за 3 дня) у 30 больных показали хорошую переносимость [4].

В дальнейшем, параллельно с зарубежными исследователями, в России стал применяться режим кондиционирования, ставший впоследствии «классическим»: фракционирование ТТО в дозе 12 Гр + циклофосфамид (Су) 120 мг/кг. Кроме ИБФ, в России метод ТТО использовался при трансплантации КМ в Гематологическом научном центре РАН (источником ионизирующего излучения являлся  $^{137}\text{Cs}$ ).

Однако ряд объективных причин существенно ограничил применение ТТО как в мире, так и в России. Прежде всего, это техническая сложность выполнения методики ТТО, требующая наличия дорогостоящего оборудования, мощной квалифицированной радиологической службы, обеспечение строгого и персонализированного дозиметрического контроля каждой фракции облучения пациента с оценкой неравномерности облучения по телу и методов защиты критических органов дополнительным экранированием для коррекции дозы на органы (лёгкие, щитовидная железа, яички у детей). Однако по сравнению с цитостатическими препаратами, также вызывающими иммуносупрессию и циторедукцию, ТТО имеет некоторые преимущества, а именно:

- легко проникает в анатомические образования, часто недоступные для химиопрепаратов (в т.ч. ЦНС, яички);
- обеспечивает возможность гомогенного цитостатического воздействия на опухоль, не зависящего от интенсивности кровоснабжения органа; кроме того, всегда существует возможность экранирования отдельных частей тела (органов) при необходимости уменьшения цитостатического воздействия на них;
- отсутствуют проблемы индивидуального всасывания, метаболизма, экскреции;
- отсутствует перекрестная резистентность с другими цитостатическими агентами.

Однако наряду с непосредственными осложнениями, опасения относительно отдаленных побочных эффектов ТТО в миелоаблативных режимах могут ограничивать использование данного эффективного метода лечения. Спектр возможных отдаленных эффектов облучения включает развитие катаракты, гипопункцию гипофиза, нарушения фертильности и риск развития вторичных (радиационно-индуцированных) опухолей.

Несмотря на то, что ТТО – самый «старый» режим кондиционирования при трансплантации КМ и ПСК, он и до настоящего времени остается одним из основных (базовых) компонентов кондиционирования при ряде гемобластозов, таких как острый лейкоз, как и любой другой метод на стыке дисциплин (радиобиология, радиология, гематология и др.), остается, как ни странно, плохо изученным. Субъективные оценки ТТО противоречивы, что во многом объясняется отсутствием проспективных

многоцентровых исследований и ограниченным количеством центров, имеющих возможность применения этого метода.

Упомянутое выше первое облучение больного на гамма-установке ИБФ (17-ое сооружение, 1979 г.) было выполнено в поле излучения, создаваемом 4 источниками гамма-излучения  $^{137}\text{Cs}$ , которые были расположены по два с каждой стороны стола для укладки пациента (использовался рентгенонегативный стол) на расстоянии 2,7 м от центральной точки продольной оси тела условного человека в виде линии и отметки, нанесённых на станке (столе). Высота размещения источников при дистанционном извлечении из контейнеров соответствовала плоскости, проходящей через центр тела в положении на боку. При необходимости источники с защитными контейнерами перед процедурой могли быть перемещены на большее или меньшее расстояние от центра тела, также регулировалась и высота подъёма источников. Мощность поглощенной дозы в центре тела при первом облучении составила 8,5 рад/мин. Неравномерность распределения дозы по телу не превышала 15 % от заданной. Облучение продолжалось 140 мин для достижения дозы 1000 рад. Во время сеанса пациенту периодически подавались команды по громкой связи на смену позиции на столе «левый бок»/«правый бок». Осуществлялось видеонаблюдение по защищенному телеканалу.

«Протокол по использованию тотального гамма-терапевтического облучения для лечения гемобластозов» регламентировал правила отбора больных для лечения при помощи ТТО, используемые методы ТТО, порядок проведения контроля дозы облучения как расчетными методами, так и с помощью 22 индивидуальных термомюлюминесцентных дозиметров (ТЛД), размещенных на теле пациента, проекция которых на теле пациента показана на рис. 1.

Особенно волновала врачей реакция кожи больных на выступающих частях тела в виде гиперемии с последующей гиперпигментацией и даже с эрозиями в области локтей и коленей, которую первоначально связывали с дозой облучения. Для точного определения дозы на кожу этих областей использовались специальные дозиметры, однако поглощенная доза облучения в этих областях, как оказалось, не выходила за пределы заданных. Впоследствии эти реакции были отнесены, в большей степени, к особой морфологии кожи над коленными и локтевыми суставами при облучении на установке ИБФ. Осложнение встречалось нечасто и для его профилактики использовался препарат лиоксазол. В дальнейшем при проведении ТТО на ускорителе подобные реакции наблюдались значительно реже. При выполнении серии ТТО были получены данные, которые позволили разработать эффективный комплекс противорвотной терапии и коррекции других симптомов первичной реакции на ТТО, что впоследствии использовалось при лечении случаев ОЛБ.

В последующем данный протокол использовался в разных вариантах ТТО для лечения гемобластозов, а также и для совершенствования систем контроля доз облучения с помощью ТЛД в диапазоне аварийного и клинически значимого (опасного для жизни) облучения. Так, в одном из последних сообщений из клиники ИБФ (А.Е. Баранов, А. Колганов, 2002 г.) рассматриваются режимы и особенности проведения ТТО у 84 пациентов клиники (дозы облучения от 2 до 12 Гр).

В рамках сотрудничества ИБФ и Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) было выполнено ТТО у 4 пациентов РДКБ (г. Москва). Все случаи применения ТТО у детей имели стандартное дозиметрическое сопровождение по 22 точкам на теле для каждой фракции облучения с целью определения суммарной поглощенной дозы и коррекции времени облучения (дозы) последней фракции

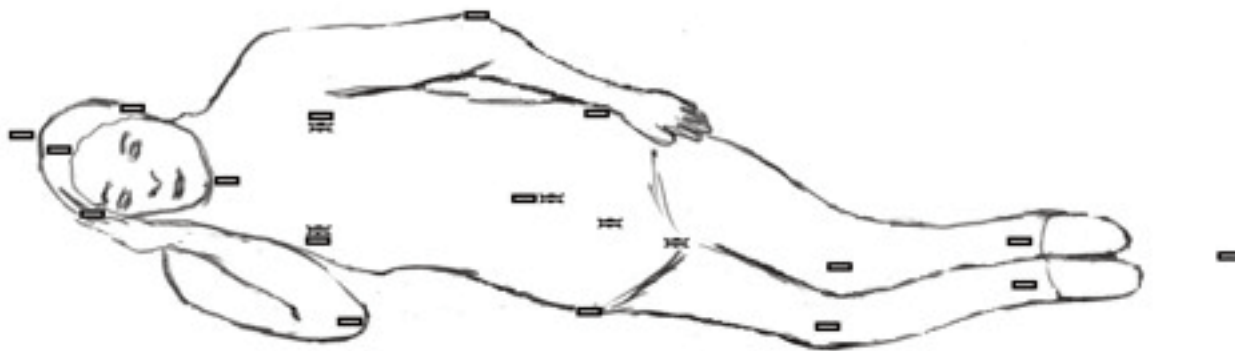


Рис. 1. Расположение сборок ТЛД на теле пациентки на передней поверхности тела, обращенной к ускорителю (дозиметры отмечены фигурой «прямоугольник») и на задней поверхности тела (дозиметры отмечены фигурой «корончатый прямоугольник»)   
 Fig. 1. The location of the TLD assemblies on the patient's body on the front surface of the body facing the accelerator (dosimeters are marked with the «rectangle» figure) and on the back surface of the body (dosimeters are marked with the «crown rectangle» figure)»

облучения для точного соответствия заданным параметрам. Работа по оценке накопленной дозы в индивидуальных ТЛД все эти годы выполнялась Т.И. Гимадовой.

Технические сложности выполнения ТТО привели к прекращению использования этой методики в ИБФ. Последнее ТТО было выполнено в апреле 2002 г. Далее, до 2007 г. данный метод лечения не применялся.

### Современная практика

В работе, опубликованной группой авторов в 2012 г. [4], помимо исторических аспектов применения ТТО человека в клинике ИБФ представлена работа радиологического отделения и отделения трансплантации КМ (ОРИТ № 3) Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (РОНЦ) по возобновлению ТТО в РФ в 2007 г. Авторами подробно описано дозиметрическое и технологическое обеспечение ТТО, а также предшествующая облучению предварительная подготовка: моделирование условий облучения с использованием фантома и регистрацией дозы с помощью термолюминесцентных дозиметров (ТЛД) на этапе финальной проверки методики. Кроме этого, дозы облучения первых пациентов, которым применялось ТТО, были измерены с помощью ТЛД, фиксированных на теле, а также данных, полученных методом электронного парамагнитного резонанса по эмали зуба для первого случая ТТО. Последнее являлось инициативой врачей-трансплантологов для полной уверенности в соответствии дозы заданным величинам в начале выполнения методики. Методическую помощь в отработке методики оказали старейшие квалифицированные работники ИБФ (Е.Д. Клещенко, В.И. Цветков, Т.И. Гимадова).

С 2007 по 2012 гг. на ускорителе РОНЦ проведено тотальное облучение 24 пациентов. Статистика результатов *in vivo* дозиметрии указанной группы пациентов показала, что среднее значение дозы на кожу (поверхность тела) в открытом поле пациентов составило 10,56 Гр. Среднее значение дозы, поглощенной в легких, защищенных специальными блоками, составило 8,47 Гр, что укладывается в требуемый диапазон толерантности (от 8 до 9 Гр) [4].

В 2017 г. по инициативе радиологов РОНЦ и с согласия врачей онкогематологов было предложено модифицировать методику проведения ТТО с целью сокращения времени фракции облучения 2 Гр и увеличения мощности дозы в 2 раза (с 5 до 10 сГр/мин). Для чего были выполнены расчеты [5], размер поля увеличен до 40×40 см, расстояние до пациента сокращено с 5,5 до 4 метров от из-

лучающей головки ускорителя электронов 6 МэВ (установка, на которой ранее проводились сеансы ТТО [4]). При этом новые параметры облучения (длительность фракции и мощность дозы), приблизились к наиболее часто используемой в зарубежных центрах мощности дозы 15 сГр/мин. Предполагалось, что увеличения неравномерности облучения по телу пациента по сравнению с методикой, использованной ранее [4], не произойдет, а суммарная погрешность в точке (центр тела) не превысит 5 % с вероятностью 95 %. Все это, а также желание врачей-трансплантологов быть уверенными в соответствии дозы облучения заявленной, привели к консенсусу о необходимости (врачи) и возможности (физики) проведения дополнительных дозиметрических исследований с помощью ТЛД. Консенсус был достигнут только после первых двух сеансов облучения и контроль с помощью ТЛД и в лабораториях ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (ФМБЦ) был выполнен с 3-ей по 6-ую фракцию ТТО.

Главная задача исследования, представленного ниже, заключалась в объективном дозиметрическом контроле первого случая облучения в режиме с увеличенной мощностью дозы при модифицированной геометрии поля облучения. Помимо контроля дозы облучения предполагалось оценить неравномерность облучения как по отношению к центру тела и по глубине (на этапе предварительной подготовки к изменению методики использование фантома не осуществлялось), а также неравномерность облучения левой и правой половины тела (облучение во всех 6 сеансах проводилось в положении тела в фиксирующем матрасе на левом боку).

Кроме контрольной функции при изменении методики ТТО, данные, полученные в ходе исследования, можно обсудить как частный случай, моделирующий оценку дозы аварийного кратковременного облучения (по ТЛД) в поле коллимированного точечного источника ионизирующего излучения, находящегося на незначительном расстоянии от человека. Для рассмотрения этого вопроса дополнительно использованы кариологические методы оценки острого аварийного облучения.

В рамках исследования подготовлены ТЛД из одной серийной партии детекторов:

- опытная группа ТЛД 200 шт. предназначена для закрепления на теле пациентки перед 3, 4, 5 и 6 сеансом ТТО;
- контрольная группа ТЛД 20 штук была облучена на ускорителе ФМБЦ 6МэВ в аттестованном поле;
- дополнительные 4 ТЛД были использованы для оценки накопленной дозы за несколько фракций.

Пациентка М. ОРИТ № 3 РОНЦ с диагнозом острый миелобластный лейкоз, M<sub>0</sub> по FAB классификации. Группа высокого риска (группа плохого прогноза). Первая клинико-гематологическая ремиссии. Аллогенная трансплантация костного мозга от HLA-идентичного родственного донора проходила 29.09.17 г., а облучение – 26–28 сентября 2017 г. в отделении радиологии РОНЦ на ускорителе SL 75-5 (установка не имеет специальной программы для проведения ТТО). Облучение выполнялось по усовершенствованной методике – модификация методики от 2007 г. с увеличенной мощностью дозы до 0,1 Гр/мин, шестью фракциями по 2 Гр и расчетным временем облучения 24 мин. Легкие пациентки были экранированы защитными блоками для ограничения суммарной дозы 8 Гр, которые фиксировались на экране из оргстекла в проекциях обоих легких, предварительно уточненных рентгеновскими методами.

ТЛД для определения дозы внешнего излучения представляли собой сборки из 2 находящихся рядом термолюминесцентных детекторов цилиндрической формы на основе алюмо-фосфатного стекла, активированного марганцем, размером 8×1 мм. Детекторы без кассет упакованы в тонкую алюминиевую фольгу во избежание загрязнения и для защиты от света. Считывание показаний дозиметров проводили в течение 12–24 ч после облучения для четной и нечетной фракции соответственно. Оперативность определения доз требовалась для возможности коррекции суммарной дозы облучения (времени облучения - количества мониторинговых единиц) в случае существенных отклонений от заданных параметров.

Облучение 3, 4, 5 и 6-ой фракцией проводилось с фиксацией ТЛД по телу пациентки, топическое расположение которых показано на рис. 1 при статичном положении пациентки и дозиметров. Поскольку консенсус о проведении дополнительного контроля с применением ТЛД был достигнут после уже проведенных в первый день 2 фракций облучения, дозиметрический контроль на этих сеансах не осуществлялся.

Забор крови для кариологического исследования выполнялся в отделении ОРИТ № 3 26, 27, 28 сентября (Д0, Д+2, Д+3).

Методическая помощь и анализ показаний индивидуальных дозиметров облученных на сеансах (фракциях) ТТО по методу, используемому ранее в ИБФ [6], выполнен в лаборатории ФМБЦ Т.И. Гимадовой. Техническая работа по обеспечению работы проведена специалистами Аварийного медицинского дозиметрического центра ФМБЦ (научным сотрудником И.К. Тесновым, С.И. Уманец, врачом радиологом Г.П. Фроловым), кариологические исследования крови планировались выполнить в лаборатории ФМБЦ (В.Ю. Нугис). Все работы в ФМБЦ выполнены в инициативном порядке.

В целом ТТО пациентки М. прошло без существенных симптомов первичной реакции, профилируемой по программе: дексаметазон, эменд, с Д0 по Д+3 облучения. Кондиционирование включало ТТО 12 Гр (6 фракции по 2 Гр) и циклофосфан. Посттрансплантационный период прошел без осложнений. На 01.04.2021 сохраняется полная ремиссия основного заболевания.

Показания индивидуальных дозиметров представлены в табл. 1.

### Обсуждение

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют, что доза на центр тела (околопупочная область) соответствует заданной дозе 12 Гр с погрешностью не более чем 5 % (в сторону превышения), Доза, оцененная по ТЛД за 6-ую фракцию, не учитывалась, поскольку дозиметр сме-

стился за границы экранируемого участка и доза соответствовала скорее дозе на соседние области, где наблюдались идентичные значения на уровне 2 Гр. Доза на область легких составила 7,8 на левое легкое и 8,6 Гр на правое легкое (в среднем 8,2 Гр, с отклонением от заданной менее 5 %).

Неравномерность облучения по телу (голова/нижние конечности), как и предполагалось, незначительно превышает 10 % относительно центра тела, однако левая сторона имеет большие дозовые нагрузки по сравнению с правой – возможно вследствие постоянной позиции тела на левом боку при всех фракциях облучения; в некоторых точках неравномерность превысила 10 %. Объяснение данного факта не может быть связано с различным расстоянием ТЛД от источника (возможные отклонения при размещении ТЛД на уровне составили 10 см по отношению к расстоянию до источника 4 м).

Доза, оцененная как «доза в воздухе от фотонного излучения» на 20–30 % превышает поглощенные дозы для различных частей тела, на которых находились дозиметры. За границей расчетного поля облучения (на расстоянии 45 см от точки тела наиболее удаленной от центральной оси пучка, или при росте пациента свыше 210 см) доза в воздухе существенно (в 2 раза) может отличаться от дозы в воздухе на периферии, но в поле облучения. Эту разницу необходимо учитывать при моделировании условий облучения на основании измеренных параметров поля облучения и сопоставлении этих показателей с данными индивидуальных ТЛД, в т.ч. при аварийном облучении.

При аварийном облучении человека применение метода термолюминесцентной дозиметрии и оценка значений поглощенной дозы может существенным образом отличаться от данных моделирования (по результатам оценки радиационной обстановки) в случае потери контроля над точечными источниками ионизирующего излучения, приближенными к телу облучаемых лиц на расстоянии 3–5 м, особенно в случае частичного экранирования источников. В случае облучения от источников, отдаленных на значительные расстояния (десятьки метров – из облака выброса, от загрязнения территорий в результате выпадений радиоактивных веществ и др.), ТЛД будут более точно отражать поглощенные дозы.

К сожалению, в данном исследовании не удалось осуществить цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови для целей биологической индикации дозы в связи с отсутствием клеточного роста, что, по-видимому, обусловлено предшествующим облучением курсом высокодозной полихимиотерапии.

Однако, ранее при проведении ТТО (сеансы гамма-облучения от источника <sup>137</sup>Cs) в ИБФ подобный анализ aberrаций хромосом удалось осуществить после однократного облучения больных гемобластомами *in vivo* в дозах 1,5; 2,0; 3,0 и 5,0 Гр «на центр тела» [7]. Полученные данные позволили продемонстрировать относительную (именно относительную, а не абсолютную) равномерность терапевтического облучения, исходя из распределения клеток по числу содержащихся в них дицентриков согласно распределению Пуассона.

### Заключение

Проведение ТТО по модернизированной методике, предложенной в отделении радиологии РОНЦ на ускорителе SL 75-5, следует считать более эффективной и соответствующей задачам ТТО при трансплантации КМ, поскольку получена доза облучения 12 Гр за 6 фракций при большей мощности дозы и соответственно при сокращении времени сеанса облучения. Неравномерность облучения может считаться приемлемой для тела чело-

Таблица 1

**Распределение дозовых нагрузок по телу пациентки**  
**Distribution of dose loads on the patient's body**

	Точка расположения ТЛД на теле	Измеренная доза, Гр						
		3	4	5	6	Среднее	Отклонение	Аппроксимация ТТО 12 Гр
1.1	Воздух, на уровне (ионизационной камеры, +45 см от ступней)	–	–	1,65	–	–	–	–
1.2		–	–	165,8	–	–	–	–
2.1.	Воздух-уровень затылочной части головы	3,30	–	–	–	–	–	19,80
2.2.		3,35	–	–	–	–	–	20,10
3.1	Ушная раковина левая	–	–	2,35	2,48	2,42	0,08	14,52
3.2.		–	–	2,35	2,43	2,39	0,05	14,37
3.1.	Ушная раковина правая	–	–	1,92	2,11	2,02	0,13	12,13
3.2		–	–	1,92	2,00	1,96	0,05	11,81
4.1.	Лобная часть головы	2,20	2,15	2,13	2,22	2,17	0,04	13,06
4.2		2,24	2,05	2,03	2,32	2,16	0,14	12,99
5.1.	Над щитовидным хрящом (горло)	2,26	2,30	2,04	2,11	2,18	0,12	13,09
5.2.		2,21	2,25	1,95	2,16	2,14	0,13	12,87
6.1.	Молочная железа слева, 5 м/р средне-ключичная	1,30	1,30	1,27	2,11**	1,29	0,41**	7,73+15R*
6.2		1,35	1,20	1,26	1,90**	1,43	0,32**	7,63+15R*
7.1.	Молочная железа справа 5м/р средне-ключичная	1,46	1,37	1,28	1,58	1,42	0,13	8,53+15R*
7.2		1,56	1,37	1,26	1,38	1,39	0,12	8,36+15 R*
8.1.	Над углом лопатка слева	2,15	2,13	2,13	2,16	2,14	0,18	12,88
8.2.		1,81	2,23	1,87	***	1,97	0,22	11,85
9.1.	Над углом лопатка справа	1,27	1,62	1,33	1,42	1,41	0,15	8,49
9.2.		1,37	1,62	1,43	1,48	1,47	0,11	8,87
10.1.	В области пупочного кольца	2,19	2,08	1,65	1,90	1,96	0,23	11,75
10.2.		2,09	2,03	2,09	1,90	2,03	0,09	12,19
11.1	Над позвонком L1	2,17	2,23	1,95	2,11	2,11	0,12	12,70
11.2		2,16	2,18	2,09	1,90	2,08	0,12	12,52
12.1.	Над крестцом (середина, сзади)	2,01	2,13	1,88	2,00	2,01	0,10	12,06
12.2.		2,26	2,13	1,93	1,96	2,07	0,16	12,42
13.1.	Над крылом таза слева, по средне-подмышечной линии	2,10	2,58	2,15	2,06	2,22	0,02	13,35
13.2.		2,25	2,53	2,05	2,27	2,27	0,02	13,67
14.1.	Над крылом таза справа, по средне-подмышечной линии	2,36	2,18	2,53	2,11	2,29	0,19	13,79
14.2.		2,16	2,38	1,95	2,27	2,19	0,18	13,16
15.1.	Промежность	2,36	2,13	2,05	1,90	2,12	0,19	12,67
15.2.		2,27	2,23	2,25	2,11	2,21	0,07	13,30
16.1.	Надколенник слева	2,11	2,18	***	2,22	2,17	0,05	13,04
16.2		2,02	2,18	1,85	2,16	2,05	0,15	12,33
17.1.	Надколенник справа	2,25	1,92	2,13	2,27	2,14	0,15	12,87
17.2.		2,05	2,18	2,13	2,37	2,18	0,14	13,11
18.1.	Лодыжка справа	1,97	2,43	1,95	2,11	2,11	0,22	12,71
18.2.		1,87	2,48	1,95	2,32	2,15	0,29	12,95
19.1.	Лодыжка слева	2,49	2,48	2,09	2,32	2,35	0,18	14,11
19.2.		1,96	2,43	2,14	2,16	2,17	0,19	13,06
20.1.	Локоть справа	2,54	2,18	2,19	2,32	2,31	0,17	13,87
20.2.		2,74	2,23	2,24	2,11	2,33	0,28	14,00
21.1.	Локоть слева	2,34	2,38	2,14	2,32	2,29	0,10	13,79
21.2.		2,48	2,38	2,09	2,27	2,31	0,16	13,86
22.1	Затылок	–	–	1,99	2,06	2,03	0,04	12,18
22.2	Затылок	–	–	2,09	2,16	2,13	0,05	12,79

**Примечания:**

- \* учитывается дополнительное облучение при рентгенографии грудной клетки для позиционирования блоков экранирования легких
- \*\* ИД прикреплен на точку «молочная железа», которая сместилась за пределы зоны экранирования легких (значение в расчет не берется)
- \*\*\* Стекло ИД повреждено при перемещении

века с ростом 180 см. Пациентка М на 01.04.2021 пребывает в полной ремиссии, кровотворение донорское, отдаленных последствий облучения не регистрировалось.

Использование второго анатомического фиксирующего устройства (вакуумного матраца) либо переворачивание пациента на другой бок по четным фракциям позволит нивелировать разницу по дозе левой и правой сторон тела, что некоторым образом, возможно, сдempфирует неравномерность облучения сторон тела.

Опыт применения данной методологии ТТО показывает, что возобновление или изменение ее следует выполнять с учетом оценки доз и параметров облучения с использованием, помимо расчетных, так же и отработанных инструментальных методов, включая ТЛД по методике ИБФ, особенно при отсутствии предварительных фантомных измерений.

По мнению гематологов-трансплантологов, точная уверенность в соответствии расчетной и фактической дозы облучения позволяет не столько пребывать в «психологической компенсации» [5], сколько аналогично случаям применения высокодозной химиотерапии работать на пределе переносимости методов кондиционирования перед сложнейшей процедурой трансплантации аллогенного костного мозга.

Полученные результаты лучевой терапии по методике ТТО могут быть использованы при лечении редко возникающих случаев острой лучевой болезни в результате аварийного (неконтролируемого) облучения, как на радиа-

ционно-опасных предприятиях, так и при известных ошибках в расчетах при планировании терапевтического облучения.

Применение методов термолуминесцентной дозиметрии при аварийном облучении обеспечивает точную идентификацию доз облучения при равномерном и относительно равномерном облучении (не более 10 %).

К сожалению, кариологическую оценку доз ТТО не позволяют выполнить ограничения метода, связанные с предшествующей высокодозной химиотерапией и/или при терапевтическом или аварийном облучении в анамнезе.

Метод ТТО сложился исторически и обусловлен техническими средствами, которые имелись в распоряжении лучевых терапевтов на момент зарождения метода. Классические подходы к ТТО изменились с появлением новой техники для облучения пациентов – медицинских ускорителей, обеспечивающих проведение лучевой терапии с модуляцией интенсивности, и динамических способов терапевтического облучения. Наиболее современным типом облучательных установок являются таковые, реализующие способ подвижной лучевой терапии с объемной модуляцией интенсивности (VMAT), и установки томотерапии (Helical Tomotherapy – HT), которые, как правило, применяются в совокупности с другим оборудованием (компьютерный томограф, система планирования, рентгеновский симулятор и т.д.). Тем не менее, классические способы проведения ТТО и методы контроля заданных параметров облучения могут быть актуальны и в настоящем.

## Historical Aspects and Practice of the Use of Total Therapeutic Human Exposure

G.P. Frolov<sup>1</sup>, K.N. Melkova<sup>2</sup>, T.I. Gimadova<sup>1</sup>, E.I. Klimenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>ALC Kompas Zdorovya, Moscow, Russia

Contact person: Gennady Pavlovich Frolov: frolov63@bk.ru

### ABSTRACT

The article discusses the historical experience of introducing into practice the clinic of the State Research Center Institute of Biophysics, Ministry of Health of the USSR, the method of irradiation of the whole patient's body on a device containing <sup>137</sup>Cs at a dose of 10–12 Gy before bone marrow transplantation. To ensure the safety of the total therapeutic irradiation method (TTI, total body irradiation – TBI in the world literature), as well as to maintain the specified irradiation parameters, a dose control system was used using thermoluminescent dosimeters (TLD) attached to the patient's body at each irradiation fraction to correct the total dose to the last fraction. In addition to the therapeutic procedure, the TTO model was used to study aspects of verification of emergency exposure and other issues of supporting cases of acute radiation disease. The practical part of the article illustrates the method of radiation dose control using TLD at 22 points when changing the TTI (TBI) technique to a linear accelerator for radiotherapy 6 MeV to perform the procedure with a more preferable dose rate and reduce the patient's exposure time for a fraction of radiation at a dose of 2 Gy for 40 to 20 minutes. The article presents the parameters of the irradiation according to the method and the data obtained on the basis of TLD during the irradiation of the patient according to the modified method. The correspondence of the radiation dose, as well as the irregularity of the irradiation to the specified parameters (less than 10 %), as well as the effectiveness of the use of lung protection with dose reduction from 12 to 8 Gy, is shown. The specified measurements using TLD should be carried out when changing the method at the first actual application, especially in the absence of preliminary phantom measurements. A clear understanding of the principles of radiation therapy in the case of TTI (TBI) is an invaluable experience of doctors, which is used in the treatment of rare cases of acute radiation sickness as a result of emergency (uncontrolled) exposure, both at radiation-hazardous enterprises and with known calculation errors in planning therapeutic radiation.

**Key words:** radiation therapy, total body irradiation, thermoluminescent dosimeter, bone marrow transplant, equipment for irradiation of the human body, radiation dose control, exposure in a radiation accident.

**For citation:** Frolov GP, Melkova KN, Gimadova TI, Klimenko EI. Historical Aspects and Practice of the Use of Total Therapeutic Human Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(3):40-47.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-40-47

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wheldon TE. The Radiological Basis of Total Body Irradiation // Br J Radiol. 1997. V.70, P.1204-1207.
2. Tae HK, Faiz MK, Galvin JM. A Report of the Work Party: Comparison of Total Body Irradiation Techniques for Bone Marrow Transplantation // Intern. J Radiol. Oncol. Biol. Phys. 1980. V.6, P.779-83.
3. Bortin MM. A Compendium of Reported Human Bone Marrow Transplants // Transplantation. 1970. V.9, No.6. P.571-83.
4. Мелкова К.Н., Горбунова Н.В., Чернявская Т.З. и др. Тотальное облучение организма человека при трансплантации костного мозга // Клиническая онкогематология. 2012. Т.5, №2. С.96-116.
5. Горлачев Г.Е., Трофимова О.П., Зайченко О.С., Крылова Т.А., Гутник Р.А., Язгунович И.П. Правила и техника тотального облучения всего тела // Медицинская физика. 2018. №1. С.17-18.
6. Бочвар И.А., Гимадова Т.И., Кеирим-Маркус И.Б., Кушнерев А.Я., Якубик В.В. Метод дозиметрии ИКС. М.: Атомиздат, 1977. 222 с.
7. Нугис В.Ю. // Медицинская радиология. 1986. №9. С.30-35.

## REFERENCES

1. Wheldon TE The Radiological Basis of Total Body Irradiation. Br. J Radiol. 1997;70:1204-1207.
2. Tae HK, Faiz MK, Galvin JM A Report of the Work Party: Comparison of Total Body Irradiation Techniques for Bone Marrow Transplantation. Int. J Radiol. Oncol. Biol. Phys. 1980;6:779-83.
3. Bortin MM. A Compendium of Reported Human Bone Marrow Transplants. Transplantation. 1970;9(6):571-83.
4. Melkova KN, Gorbunova NV, Chernyavskaya TZ, et al. Total Body Irradiation for Bone Marrow Trasplantation. Journal of Clinical Oncohematology. 2012;5(2):96-116 (In Russian).
5. Gorlachev GE, Trofimova OP, Zaychenko OS, Krylova TA, Gutnik RA, Yazhgunovich IP. Rules and Technique in Total Body Irradiation. Journal of Medical Physics. 2018;1:17-18 (In Russian).
6. Bochvar IA, Gimadova TI, Keirim-Markus IB, Kushnerev AY, Yakubik VV. IKS Method of Dosimetry. Moscow, Atomizdat Publ., 1977. 222 p. (In Russian).
7. Nugis V.Yu. Medical Radiology. 1986;(9):30-35 (In Russian).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 23.12.2020. **Принята к публикации:** 20.01.2021.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 23.12.2020. **Accepted for publication:** 20.01.2021.