

ОЦЕНКА ДОЗОВОЙ НАГРУЗКИ НА ПЛОД ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННОЙ ПАЦИЕНТКИ

Е.О. Санникова, И.М. Лебедеко, С.С. Хромов, Г.Е. Горлачёв
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

Рассмотрен клинический случай облучения беременной пациентки.

Цель: Оценить дозовую нагрузку на плод при облучении опухоли ротоглотки на разных расстояниях от границы поля облучения, в том числе и на уровне, соответствующем положению плода.

Материал и методы: Облучение осуществляли на линейном ускорителе электронов ClinacX (Varian, США) с номинальной энергией фотонного излучения 6 МэВ. Для оценки дозовой нагрузки на плод использовали тканеэквивалентный фантом "Aldersonrando". Для расчета плана облучения использовали систему планирования "ECLIPSE".

Результаты: Показано, что суммарная поглощённая доза на уровне и ниже диафрагмы (уровень расположения плода) на расстоянии более 40 см от границы поля облучения за весь курс лучевой терапии оказалась существенно меньше допустимых и указанных в литературе пределов и составила от 41,71 мГр до 14,03 мГр.

Ключевые слова: лучевая терапия, дозовая нагрузка, плод, беременная пациентка, рак ротоглотки, измерения в фантоме

Введение

Возможность проведения облучения в терапевтических дозах во время беременности пациентки требует специального рассмотрения в связи с радиационной чувствительностью развивающегося плода. Основным документом по дозам, которые получает плод ребёнка в утробе матери, является доклад ААРМТГ 36 [1]. Перед проведением лучевой терапии (ЛТ) и некоторых абдоминальных интервенционных процедур крайне важно установить, не является ли пациентка беременной. Для беременных пациенток ЛТ обычно оказывается применимой, если опухоль локализована далеко от тазовой области. Ожидаемую дозу в плоде, включая её рассеянную компоненту, следует обязательно оценить. Частота и тя-

жесть неблагоприятного влияния на плод возрастает с увеличением суммарной дозы. Поскольку невозможно полностью избежать облучения плода во время ЛТ, то лучше всего планировать такие методы и режимы облучения, которые максимально снизят дозу, что уменьшит потенциальный риск.

Лечение беременных пациенток требует расширенных консультаций онкологов, акушеров и физиков. В результате планирования может потребоваться создание специального защитного оборудования. Обычно в больших клиниках в год проходит 1–2 беременные пациентки. Специальное оборудование можно эффективно разместить в определенном регионе, чтобы все беременные пациентки направлялись из других клиник для лечения в одно специализированное учреждение [1].

При дистанционной ЛТ облучение плода осуществляется из трёх источников: в результате утечки излучения через головку аппарата, рассеяния в коллиматоре и формирующих устройствах, рассеяния в теле самой пациентки. Последние два фактора существенны на небольших расстояниях (сантиметры) от источника излучения. На больших расстояниях доминирует вклад от утечек, которые могут меняться от аппарата к аппарату вдвое. Физические клиновидные фильтры могут увеличивать периферическую дозу в 2–4 раза, защитные блоки – в 2–5 раз [2–4].

При энергиях фотонного излучения более 10 МэВ существенную роль в суммарной дозе начинает играть нейтронная составляющая, которая генерируется в ускорителях с такими энергиями. Стенки волновода, мишень, фильтры, коллиматоры и тело пациента являются потенциальными источниками фотонейтронов [5–7]. Внутри и вблизи первичного пучка фотонов вклад нейтронов в суммарную дозу мал. На больших расстояниях от пучка суммарная доза будет гораздо меньше, но вклад нейтронов может достигать до 40 %. Вклад фотонейтронов в общую дозу возрастает при увеличении номинальной энергии излучения от 10 до 20 МэВ, но остаётся приблизительно постоянным при энергии выше 20 МэВ. Хотя значение относительной биологической эффективности нейтронов остаётся спорным, имеются радиобиологические данные, которые полагают, что фактор качества для поздних эффектов может быть выше 20 [8]. Национальный совет по радиационной защите США [9] считает, что риском отдаленных биологических эффектов от нейтронов из ЛУЭ для большинства пациентов можно пренебречь. Данных, относящихся специально к риску для плода, не существует; однако разумно облучать беременных пациенток фотонами с максимальной энергией ниже 10 МэВ, если это излучение подходит для лечения опухоли. Поэтому энергии фотонного излучения выше 10 МэВ в ЛТ беременных использовать не рекомендуется.

Планирование ЛТ должно базироваться на оценке размера и положения плода к началу лечения, а также на ожидаемом изменении за время курса лечения. Следует выбирать такие точки оценки, которые будут отражать диапазон доз, получаемых разными точками плода. Обычно используют три точки: дно матки (fundus), лонное сочленение (symphysis pubis) и пупок (или средняя точка между дном и лон-

ным сочленением). Врачу нужна информация, касающаяся дозы, получаемой плодом за период беременности. С увеличением срока беременности увеличивается высота дна матки относительно лонного сочленения. Поскольку можно ожидать большую разницу в положении пупка, эту точку следует использовать только для грубой оценки. При этом крайнее положение плода очерчивают основание матки и лонное сочленение.

Для дополнительной защиты плода можно использовать самое простое устройство половинного ослабления, которое содержит “мост” над животом пациентки, на который кладется четыре или пять слоев свинца, что соответствует 5–7 см свинца или 6–8,5 см церробенда [9, 10].

Имеется мало информации о летальных эффектах от облучения в ранние сроки беременности у человека из-за неопределенности в наличии оплодотворенного яйца во время первого месяца после зачатия и, естественно, высокой частоты потери эмбриона в это время. Это заключение было сделано из экспериментов на клетках животных *in vitro* и на животных *in vivo*, чаще всего на крысах и мышах. Потеря жизнеспособности является главным, если не единственным, эффектом облучения в этот период. Данные для зародышевой смертности у людей относятся в первую очередь к женщинам, получившим большие терапевтические дозы облучения на живот во время эмбрионального или органобразующего периода (8–56 дни беременности). Так, 3,6 Гр [11] и 5 Гр [12], полученные в это время, в большинстве случаев вызывали выкидыш.

Характеристики радиационных эффектов для беременных содержатся в литературе [1, 13]. Эффекты зависят от дозы и возраста плода. Среди неонкологических эффектов доминируют мальформации развития нервной системы, формирование которой заканчивается к 25-й неделе. До Второй мировой войны данные по мальформациям у женщин, после облучения области живота во время беременности, были получены в период органогенеза. Данные для людей отличаются от данных для животных. Мальформации у людей часто проявляются после дозы, превышающей 0,5 Гр, исключая влияние на ЦНС, особенно при малом размере головы. Размер головы определяли у выживших после атомного взрыва в Хиросиме и Нагасаки [14], как окружность головы, которая (а) в одном или нескольких исследованиях

детей в возрасте 10–19 лет имела отклонения. Отклонения составляли, по крайней мере, на 2σ ниже средней величины для пациентов такого же возраста и пола в каждом городе, и во всех предыдущих и последующих исследований на 1σ ниже среднего. В работе [15] отмечается, что во всех сообщениях о морфологических мальформациях, вызванных облучением людей, индивидуальность также влияет на замедление роста и отклонения ЦНС. В частности, это доказано в обзоре [16] на более чем 200 опубликованных случаев облучения тазовой области у женщин в большинстве на ранней стадии беременности и дозах, превышающих 2,5 Гр. По многим источникам информации, жители Хиросимы и Нагасаки, которые облучились *in utero*, также отмечали значительное увеличение частоты уменьшения размера головы у плода (УРГ) после облучения во время первой половины беременности. Частота УРГ была гораздо выше в Хиросиме, что было показано на распределении наблюдаемых случаев в зависимости от срока беременности и кермы в воздухе [17]. В 1976 г. с помощью дозиметрической системы T65DR [18] изучили значительное повышение риска УРГ в интервале значений кермы 0,10–0,19 Гр. Самый большой риск от облучения выявлен в эмбриональный период, меньше во второй триместр, и еще меньше в третий триместр беременности. Частота УРГ среди выживших после взрыва атомной бомбы для всех доз суммарно составила 28 % для всех облученных в период 4–13 недель беременности и только 7 % облученных в оставшийся период беременности [17].

Первым источником информации о тяжелой умственной отсталости (ТУО) были люди, облученные *in utero* в Хиросиме и Нагасаки [18, 19]. Эта когорта из 1544 человек включала 30 человек с ТУО, по сравнению с 13, ожидаемых в необлученном контроле. Риск на 1 Гр от облучения между 8 и 15 нед был в 4 раза больше, чем для облучения между 16 и 25 нед беременности. Было показано соотношение между числом ТУО и дозой в матке для всех субъектов, облученных в сроки 8–15 и 16–25 нед беременности, за исключением 4 случаев, которые, вероятно, не относились к облучению (2 случая синдрома Дауна, один с энцефалитом). В сроки 8–15 нед наблюдали два случая при дозах, меньших 0,1 Гр и один случай в интервале доз 0,1–0,5 Гр, в то время как в группе 16–25 нед не было ни одного случая в интервале доз 0–0,99 Гр. Вопрос о присутствии или отсут-

ствии порога возникновения ТУО в период 8–15 нед нельзя решить без проведения эпидемиологических или экспериментальных исследований [19, 20]. Факторы среды, включая плохое питание и заболевания, вызванные последствиями бомбардировки, могут влиять на частоту ТУО и запутывать вопрос. Тем не менее, поскольку ТУО, как и мальформации, проявляются как феномен, возникающий из клеточного повреждения, то их чаще рассматривают как детерминированный, а не стохастический эффект, в котором вероятно наличие порога.

Другим индикатором повреждения коры головного мозга является влияние пренатального облучения на уровень интеллекта у детей. В работе [21] проанализировали этот показатель для детей в возрасте 10–11 лет, которые облучились *in utero*. У этих пациентов, облучившихся в период 8–15 или 16–25 нед, уменьшение коэффициента IQ подтверждает риск при дозах, больших 0,5 Гр. Прогрессивный сдвиг вниз IQ около 30 баллов на Гр оказывается в группе 8–15 нед. Однако этот сдвиг статистически незначим для доз меньших 0,1 Гр.

Дозы до 1 мГр соответствуют естественным фоновым дозам и считаются пренебрежимо малыми. При 10 мГр появляется повышенный риск лейкемии и канцерогенеза. Четких данных о зависимости канцерогенеза от возраста плода нет. Порогом появления мальформаций нервной системы считается доза 100 мГр. Серьезно риски радиационных эффектов возрастают при дозах выше 500 мГр [18, 19].

Считается, что при дозах в плоде менее 100 мГр радиационные эффекты не должны влиять на решение о назначении ЛТ. При больших дозах пациентка должна участвовать в принятии решения. При этом необходимо учитывать тот факт, что при дозе в плоде до 1000 мГр абсолютная величина рисков пренебрежимо мала [1]. Доза, получаемая плодом при КТ грудной стенки матери, не превышает 1 мГр. Поэтому в ЛТ на диагностической дозе можно не концентрировать внимание. Доза до 80 мГр получается только при сканировании зоны расположения самого плода.

Доза экспоненциально падает в зависимости от расстояния до границы поля, однако мало зависит от энергии излучения и глубины. Доза сильно зависит от размера поля до расстояний, где на первый план выходит утечка излучения. Вклад рассеяния в теле пациента и

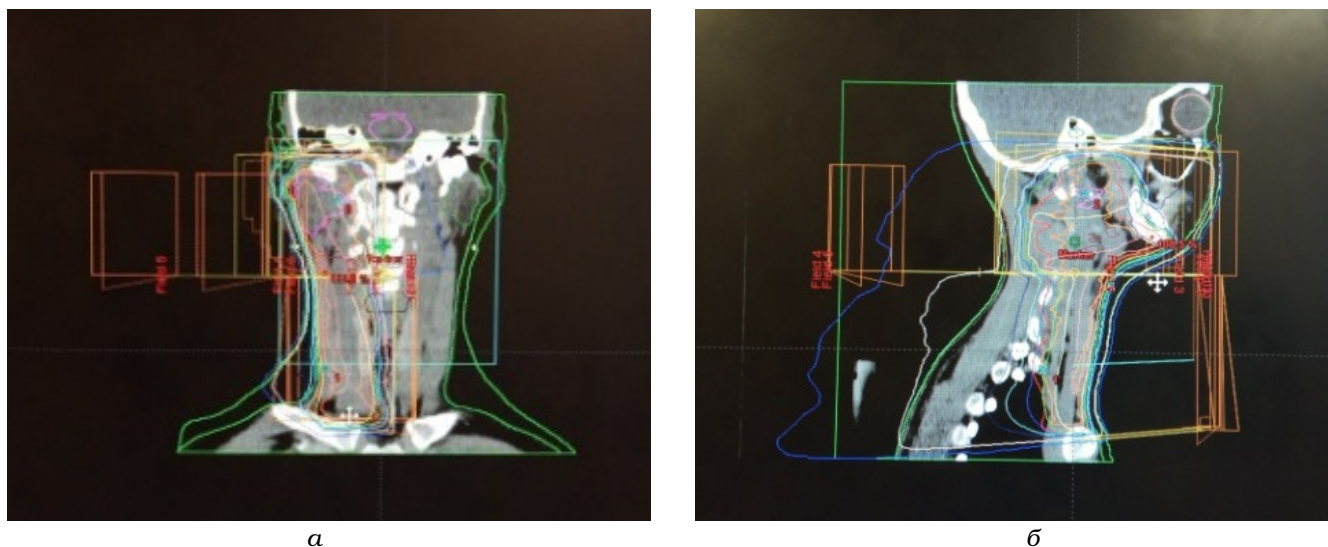


Рис. 1. План облучения беременной пациентки. Рак ротоглотки справа: а – фронтальная и б – сагиттальная проекции

утечек выравнивается примерно на расстоянии 30 см от границы поля. Таким образом, в случаях, когда плод находится на расстояниях от границы поля облучения более 40 см, доза в основном определяется утечками и не зависит ни от размера поля, ни от расстояния. По величине она составляет около 0,05–0,08 % от дозы в центре поля излучения. Например, для 35 сеансов и стандартного фракционирования дозы она составит 45–70 мГр.

Целью данной работы является оценка дозовой нагрузки на беременную пациентку при облучении опухоли ротоглотки на разных расстояниях от границы поля облучения, в том числе и на уровне, соответствующем положению плода, для конкретного случая облучения.

Материал и методы

Исследовали план облучения больной Щ. Рак ротоглотки справа с прорастанием в наружные отделы шеи. РД=2 Гр, СД=50 Гр. Для расчёта плана облучения использовали систему планирования Eclipse (Varian, США) с алгоритмом AAA. Был создан 3D-конформный план облучения с семью статическими полями с использованием динамических клиньев (рис. 1). Облучение пациентки осуществляли на линейном ускорителе электронов Clinac iX (Varian, США) с номинальной энергией фотонного излучения 6 МэВ. Для оценки дозовой нагрузки использовали верификационный план, создан-

ный на основании лечебного. Для проведения эксперимента использовали тканеэквивалентный фантом Alderson Rando (рис. 2). Измерения проводили с помощью дозиметра UNIDOSE в комплекте с ионизационной камерой (ИК) Farmer. При этом адаптерная пластина устанавливалась в вертикальном положении и закреплялась между пластинами фантома. После центрации фантома (рис. 3) по меткам, аналогичным меткам на пациентке, были проведены измерения дозы на разных расстояниях от границы поля облучения. В ходе эксперимента были измерены и рассчитаны поглощенные дозы на разных расстояниях от границы поля



Рис. 2. Общий вид тканеэквивалентного фантома Alderson Rando с установленной адаптерной пластиной и ионизационной камерой Farmer

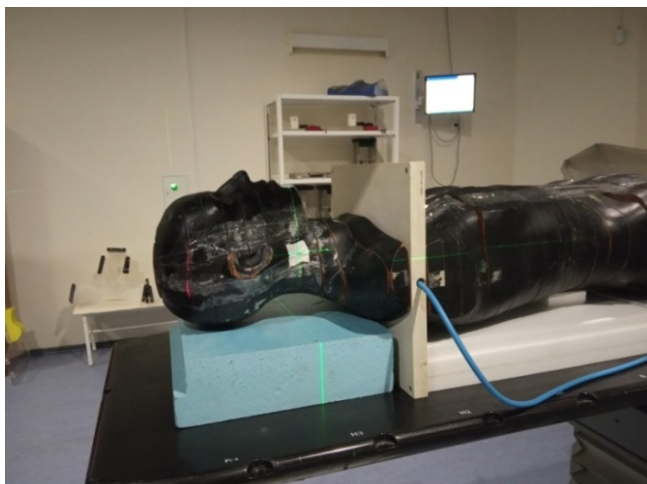


Рис.3. Центрация фантома по лазерам и световым полям во фронтальной и сагиттальной плоскостях



Рис. 4. Фантом Alderson Rando с адаптерной пластиной, вставленной на уровне низа живота

облучения: 10 см от края поля соответствуют средней части легкого (рис. 3), 20 см – нижней части легкого, 40 см – верхней части матки, 57,5 см – низ живота (рис. 4). Для расчета поглощённой дозы использовали выражение [22, 23]:

$$D = M \times N_{D,w,\theta_0} \times k_{p,t} \times k_{elec} \times k_s \times k_{pol} \times k_{\theta\theta_0},$$

где M – нескорректированные показания ИК; $K_{p,t}$ – поправочный коэффициент на температуру и давление. Для температуры $T=23,4^\circ\text{C}$, атмосферного давления $P=98,44$ кПа, $K_{p,t}=1,041$. Калибровочный коэффициент для ИК $N_{D,w,\theta_0}=5,365 \times 10^7$ Гр/Кл, поправочный коэф-

Таблица 1
Поглощенная доза D за весь курс в зависимости от расстояния от границы поля L

№ измерения	L , см	M , нКл	D , мГр	D_{sum} , мГр
1	10	0,153	8,51	212,75
2	20	0,046	2,56	64,0
3	40	0,03	1,67	41,71
4	57,5	0,01	0,56	14,03

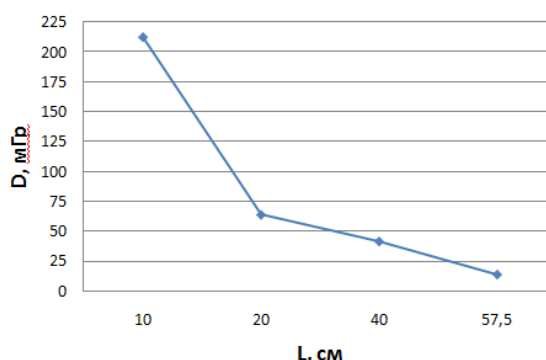


Рис. 5. Зависимость поглощенной дозы за курс облучения от расстояния от границы поля

фициент на чувствительность электрометра $k_{lec}=1$, на рекомбинацию $k_s=1,003$, на поляризацию $k_{pol}=1,001$, на качество пучка $k_{\theta\theta_0}=0,9917$.

Результаты

Результаты измерений приведены в табл. 1 и на рис. 5. Как видно из графика, доза в зависимости от расстояния от границы поля убывает с увеличением расстояния. Полученная зависимость и значения доз на уровне диафрагмы соответствуют литературным данным и составляют величину, меньшую 100 мГр. Суммарная доза на уровне плода на расстоянии 40 см и более от границы поля за весь курс облучения является приемлемой для проведения ЛТ у беременной пациентки и составляет от 41,71 до 14,03 мГр.

Заключение

Допускается проведение облучения беременных пациенток с учётом результатов фан-

томных измерений по методике, описанной выше или схожей с ней. Доза в плоде должна составлять менее 100 мГр за весь курс облучения.

Список литературы

1. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J. et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med. Phys.* 1995; 22(1): 63–82. DOI: 10.1118/1.597525.
2. McParland BJ. Peripheral doses of two linear accelerators employing universal wedges. *Br J Radiol.* 1990; 63: 295-8. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-63-748-295>.
3. Sherazi S, Kase KR. Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment fields: effects of wedges and blocks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985; 11: 2171-6. DOI: 10.1016/0360-3016(85)90100-2.
4. Fraass BA, Robertson PL, Lichter AS. Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 485-97. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.049.
5. Almond PR. Neutron leakage from current machines. In *Proc. of a Conf. on Neutrons from Electron Accelerators* (Natl. Bur. Stand., Washington DC. 1979). Spec. Publ. 554. P. 129-38.
6. Ing H, Nelson WR, Shore J. Unwanted photon and neutron radiation resulting from collimating photon beams interacting with the body of radiotherapy patients. *Med Phys.* 1982; 9: 27-33. DOI: 10.1118/1.595137.
7. Ing H, Shore R. Unwanted radiation produced by leakage neutrons from medical electron accelerators. *Med Phys.* 1982; 9: 34-6. DOI: 10.1118/1.595067.
8. Nath R, Epp ER, Laughlin JS, et al. Neutrons from high-energy x-ray medical accelerators: an estimate of risk to the radiotherapy patient. *Med Phys.* 1984; 11: 231-41. DOI: 10.1118/1.595497.
9. National Council on Radiation Protection. Influence of dose and its distributions in time on dose-response relationships for low-LET radiations. *NCRP Rep. No. 64.* 1980.
10. Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkins disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23(2): 407-412. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90761-6.
11. Mayer M, Harris W, Wimpfheimer J. Therapeutic abortion means of x-ray. *Am J Obstet Gynecol.* 1936; 32: 945-57.
12. Harris W. Therapeutic abortion produced by the roentgen rays. *Am Roentgenol.* 1932; 27: 415-.
13. Owrangi AM, Roberts DA, Covington EL, et al. Revisiting fetal dose during radiation therapy: evaluating treatment techniques and a custom shield. *J Appl Clin Med Phys.* 2016; 17: 34-46. DOI: 10.1002/acm2.12191.
14. Otake M, Scull WJ. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 63:255-70. <https://doi.org/10.1080/09553009314550341>.
15. Brent RL. The effects of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves and ultrasound. *Clin.Obstet.* 1983; 26: 484-510. DOI: 10.1097/00003081-198306000-00030.
16. Decaban. Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation. I. Tentative timetable of radiation injury to the human fetus. *Int J Nucl Med.* 1968; 9: 471-7.
17. Miller RW, Mulvihill JJ. Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 1976; 14: 355-7. <https://doi.org/10.1002/tera.1420140311>
18. Kerr GD. Organ dose estimates for the Japanese atomic-bomb survivors. *Health Phys.* 1979; 37: 487-508. DOI: 10.1097/00004032-197910000-00002.
19. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ. Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry system. *Radiation Effects Research Foundation. Tech. Rep.* 1987. 16-87. Hiroshima.
20. Schull WJ. Report of Risk ICRP Task Group of Committee I. Ionization Radiation and the Developing Human Brain. *Ann ICRP.* 1991. [https://doi.org/10.1016/0146-6453\(91\)90038-I](https://doi.org/10.1016/0146-6453(91)90038-I).
21. Schull WJ, Otake M. Effects on intelligence of prenatal exposure to ionization radiation. *Radiation Effects Research Foundation. Tech. Rep.* P. 7-86. Hiroshima. 1986.
22. IAEA TRS 398. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on standards of Absorbed Dose to Water. IAEA. 2001.
23. Лебедеенко ИМ, Крылова ТА. Методическое пособие по определению поглощенной дозы

при дистанционной лучевой терапии для энергий фотонного (1–50 МэВ) и электронного излучений (4–50 МэВ). М. 2016:48. [Lebedenko IM, Krylova TA. Methodological

guide for determining the absorbed dose during external beam therapy for the energies of photon (1–50 MeV) and electron radiation (4–50 MeV). М. 2016. 48 p.].

ESTIMATION OF THE DOSE LOAD ON THE FETAL DURING RADIOTHERAPY OF A PREGNANT PATIENT

*E.O. Sannikova, I.M. Lebedenko, S.S. Khromov, G.E. Gorlachev
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia*

Purpose: The assessment of the dose load on a pregnant patient during irradiation of the oropharyngeal tumor at different distances from the border of the irradiated field, including at the level corresponding to the position of the fetus, based on phantom measurements.

Material and methods: To calculate the exposure plan, the ECLIPSE planning system with the AAA algorithm was used. Irradiation was performed on a linac ClinacIX (Varian, USA) with a nominal photon energy of 6 MeV. The tissue equivalent phantom “Aldersonrando” was used to assess the dose load on the fetus.

Results: It was shown that the total absorbed dose at the level and below the diaphragm (the level of the fetus) at a distance of more than 40 cm from the border of the irradiation field for the entire course of radiation therapy turned out to be significantly less than the permissible limits indicated in the literature and amounted from 41.71 to 14.03 mGy.

Key words: radiation therapy, dose loading, fetus, pregnant patient, oropharyngeal cancer, phantom measurements

E-mail: imlebedenko@mail.ru