

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ РАДИОТЕРАПИИ КАК ТОЧНАЯ НАУКА

*Алмурадова Д.М¹, Хамидов Х.Х²**¹PhD. Доцент кафедры онкологии, детской онкологии и паллиативной помощи Ташкентского Государственного Медицинского Университета, Узбекистан
ORCID:0009-0002-4147-9460**²Ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и паллиативной помощи Ташкентского Государственного Медицинского Университета, Узбекистан
ORCID: 0009-0005-1685-5825*

Аннотация. Развитие технологий лучевой терапии в онкологии от истоков до наших дней связано со стремлением обеспечить высокую точность доставки дозы к опухоли для получения наибольшего эффекта с минимальной токсичностью. Развитие радиобиологии определило возможности выбора оптимальных схем и режимов облучения с учетом радиобиологических особенностей новообразований. Успехи современной радиотерапии—это итог много летних трудов, исследований и открытий, результат реализации смелых идей нескольких поколений ученых и инженеров, физиков и врачей. В статье отражены наиболее значимые события в истории применения различных видов ионизирующего излучения, ставшие основополагающими для становления современной дистанционной и контактной лучевой терапии.

Ключевые слова: радиотерапия, линейные ускорители электронов, брахитерапия, фракционирование дозы.

Введение. История радиотерапии началась 8 ноября 1895г. В этот день Вильгельм Конрад Рентген обнаружил таинственные X- лучи, исходящие от катодной трубки. Незамедлительно приступив к изучению свойств этих лучей, В.К.Рентген уже 28 декабря 1895г. Сделал первое сообщение «О новом виде лучей» на заседании Физико-медицинского общества Вюрцбурга. Ученый, ставший в одночасье всемирно известным, отказался от патента и величайшее открытие столетия стало достоянием всего человечества. Всего лишь 7 месяцев спустя в журнале «MedicalRecord» за 1986 г. Виктор Деспень, французский врач, сообщило первом во Франции успешном опыте облучения пациента с раком желудка. Другие источники приписывают первенство в лечении рака X-лучами студенту-медику из Чикаго Эмилю Груббе. Последующая история радиотерапии тесно связана и с историей физики элементарных частиц. В 1896 г. Антуан Анри Беккерель, профессор физики в Париже, открывает явление

естественной радиоактивности солей урана, а в 1898 г. супруги Мария Склодовская-Кюри и Пьер Кюри сообщают о новом радиоактивном элементе радии, ставшем первым радиоактивным элементом, примененным для лечения рака в начале XX века. Впереди еще был долгий путь проб и ошибок, побед и поражений, прежде чем радиотерапия превратилась из эмпирического метода в точную науку. История лучевой терапии описана в многочисленных публикациях, но с позиции сегодняшнего дня важно проследить, как зарождались основные принципы и технологии современной высокопрецизионной и высоко технологичной радиотерапии.

Эволюция технологий лучевой терапии

Трубка Крукса, применявшаяся В.К.Рентгеном для физических исследований, была усовершенствована американским физиком Вильямом Кулиджем в 1913г. В дальнейшем трубка Кулиджа с «горячим» катодом нашла широкое применение в лечении и диагностике вплоть до 1950-х гг. Но низкая энергия фотонов первых рентгеновских установок, ограничивающая глубину их проникновения в ткани, не позволяла эффективно облучать опухоли внутренних локализаций. Предпринятые в начале XX в. усилия по увеличению энергии X-лучей до 200 кэВ, а позднее до 700 кэВ и более, многопольное облучение и решетчатые фильтры позволили улучшить распределение дозы, но не решили проблему точной доставки дозы к опухоли принципиально. Вместе с тем стремление увеличить энергию фотонов привело к появлению нового принципа ускорения частиц с использованием высокочастотного переменного потенциала, предложенного в 1929г. Эрнестом Лоуренсом в Калифорнийском университете в Беркли, что позволило уже в 1930 г. испытать первый линейный ускоритель. Затем после до вало изобретение нового поколения циклических ускорителей электронов, основанных на индукционном принципе ускорения. В 1940г. Дональд Керст создает первый надежно функционирующий бетатрон, советский физик Владимир Векслер в СССР и Эдвин Макмиллан в Лос-Аламосской национальной лаборатории США изобретают синхротрон. Бетатроны стали первыми ускорителями, приспособленными для медицинских целей, но значительные габариты и большой вес установок, а также низкая интенсивность излучения стали причиной того, что с развитием технологии линейного ускорения бетатроны были вытеснены линейными ускорителями электронов (ЛУЭ). Микроволновая технология и принцип бегущей волны, применявшиеся в радарах во времена Второй Мировой войны в Великобритании, были использованы в линейных ускорителях, а первый ЛУЭ с энергией 8МэВ был установлен в Госпитале Хаммерсмит (Лондон) в 1953 г. В 1954 г. в Стэнфорде установлен линейный ускоритель мощностью 6МэВ; к1989г.в

США функционировало уже около 1000 ЛУЭ. Совершенствование ЛУЭ определило весь последующий прогресс дистанционного облучения, но потребовалось несколько десятилетий, прежде чем удалось создать современное поколение высокотехнологичных установок. Еще в конце 1940г. Группой ученых Стэнфордского университета была образована компания «Varian Associates». Среди основателей компании были братья Рассел и Сигурд Варианы – изобретатели клистрона, генератора микроволн, основного элемента современного медицинского ЛУЭ. С конца 1960-х гг. Компания «Varian» наладила выпуск медицинских ЛУЭ, постепенно вытеснивших гамма-терапевтические аппараты.

Гамма-терапия зародилась еще в начале XX в., когда изотоп радия-226 впервые был использован для так называемой «teleradium therapy», но лишь с получением искусственного изотопа Co-60, испускающего фотоны со средней энергией 1,26 МэВ, появилась возможность эффективно облучать опухоли внутренних локализаций с ограничением дозы в коже. Первый гамма-терапевтический аппарат с Co-60 был создан в Канаде в 1952 г. Относительная дешевизна кобальтовых установок, простота конструкции, принципиальные преимущества перед киловольтной рентгенотерапией, способствовали тому, что гамма-терапия с Co-60 на несколько десятилетий стала самым применяемым методом дистанционного облучения в онкологии, заполнив исторический промежуток между рентгенотерапией и конформной ЛТ фотонами высоких энергий ЛУЭ. Новая эпоха высоко точной лучевой терапии началась с оснащения ускорителей много лепестковым коллиматором (МЛК). Сегодня сложно сказать, кто первым предложил использовать для коллимации пучка множество отдельно управляемых пластин, способных независимо перемещаться и формирующих однородный объем облучения, соответствующий форме и размерам опухоли, но дальнейшее совершенствование МЛК позволило реализовать самые прецизионные технологии ЛТ. Развитие лучевой терапии напрямую связано с появлением и совершенствованием таких методов визуализации, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). КТ с объемной визуализацией, ставшая доступной с 1982 г., в комбинации с МЛК обеспечила качественный переход от двухмерной к объемной 3D-конформной лучевой терапии. Быстро развивающиеся компьютерные технологии позволили эффективно управлять параметрами излучения для создания оптимального распределения дозы и обеспечения защиты нормальных тканей [10].

Еще одно направление высоко прецизионной ЛТ основано на изменении интенсивности излучения за счет перемещения лепестков

коллиматора в пучке. Шведский медицинский физик Андерс Бrame в 1982г. стал первооткрывателем модулированной по интенсивности лучевой терапии (IntensityModulated Radiation Therapy – IMRT), но реализовать эту идею и обеспечить широкую доступность технологии удалось лишь к концу прошлого столетия. Сегодня облучение с модуляцией интенсивности в статическом (IMRT) или ротационном варианте (Volumetric modulated arc therapy, VMAT) достигло высокого уровня совершенства и стало наиболее применяемой технологией ЛТ в лечении опухолей различных локализаций. Системы визуализации положения пациента и опухоли во время сеанса облучения, основанные на сканировании коническим киловольтным или мегавольтным пучком, системы контроля дыхания при облучении смещающихся с дыханием образований стали обязательным компонентом современных ускорительных комплексов.

История стереотаксической лучевой терапии

Поиск все более точных технологий сопровождал всю историю лучевой терапии. Основоположниками радиохирургии–неинвазивной, несопоставимой по эффективности и точности с операцией технологией ЛТ, стали нейрохирурги, первыми оценившие возможности высокодозного и высокопрецизионного облучения образований головного мозга. В 1951 г. Ларс Лекселл, шведский профессор нейрохирургии, предложил принцип облучения новообразований головного мозга с высокой точностью с использованием разработанной им же стереотаксической рамки, направляющей излучение рентгеновской трубки, и ввел понятие стереотаксической радиохирургии (SRS). Принцип точного подведения энергии был основан на достижении максимальной дозы с высоким градиентом по периферии при пересечении большого количества пучков излучения в изоцентре; при этом прецизионное позиционирование головы пациента, соответственно, облучаемого новообразования относительно источника излучения обеспечивалось стереотаксической рамкой. Эта идея была реализована Лекселлом совместно с физиком Ларссоном на основе Со-60, поскольку энергия фотонов рентгеновской трубки была слишком мала. Первая модель «Гамма-ножа» имела 179 источников Со-60 и была установлена в 1967 г. в больнице Софиакхеммет в Стокгольме. В 1989г. Нейрохирург из Буэнос-Айреса Освальдо Бетти опубликовал результаты своего опыта проведения радиохирургии на ускорителе у 66 пациентов с артериовенозными мальформациями [12]. На линейных ускорителях вместо стереотаксической рамки использовались различные системы рентгеновской навигации для визуального контроля. Такой подход позволил расширить возможности радиохирургии для облучения внечерепных новообразований и проводить

несколько сеансов гипофракционной стереотаксической ЛТ. Американский нейрохирург Джон Адлер в 1990 г. предложил для стереотаксического облучения компактный ускоритель с энергией 6МэВ, установленный на роботизированной руке, направляющей энергию излучения в любом направлении, на любую часть тела под непрерывным контролем положения опухоли двумя рентгеновскими камерами. Эта технология получила название «Кибернож» [13]. В 2002 г. Р. Тиммерман с соавторами впервые применили стереотаксическое аблативное облучение раннего рака легких, ставшее впоследствии альтернативой операции у неоперабельных пациентов [14]. Стремясь к единообразию в терминологии среди специалистов, Б.В.Луссо авторами предложили в 2011г. концепцию стереотаксической аблативной радиотерапии (Stereotactic ablative radiotherapy, SABR), включающей высокодозное облучение интракраниальной патологии (stereotactic radiosurgery, SRS) и стереотаксическое облучение экстракраниальных образований (stereotactic body radiotherapy, SBRT) [15]. За последние 20 лет наряду с техническим совершенствованием претерпела значимые изменения и эффективность ЛТ. SABR с высокой дозой за фракцию позволяет получить биологический эффект, недостижимый при фракционном, мелко-протяженном облучении, благодаря чему стереотаксические технологии находят все более широкое применение в онкологии [16,17]. Вместе с тем, достижение высокого градиента дозы по краю мишени при всех высокопрецизионных технологиях фотонного облучения сопровождается увеличением объема тканей, получающих малые дозы, что несет в себе риски возникновения второй опухоли и других поздних осложнений. Эти последствия еще предстоит оценить по мере накопления опыта [18].

История брахитерапии

Начало контактному облучению или брахитерапии положили супруги Мария и Пьер Кюри, передавшие в 1901г. Пробирку с радием в St.Louis Hospital (Париж, Франция). Первоначально радий использовали для контактного облучения образований кожи. Одно из первых успешных облучений двух пациентов с базальноклеточным раком кожи было проведено в Санкт-Петербурге в 1903 г. [15]. В 1903г. Американский врач Маргарет Кливес первой применила 700 мг бромида радия, помещенного в пробирку, для контактного облучения пациентки с неоперабельным раком шейки матки [6]. В 1909г. На конгрессе урологов в Париже впервые сообщили о лечении рака предстательной железы радием, запаянным в трубку и имплантируемым через уретру [5]. В первой половине XXв. Ra-226, открытый супругами Кюри, был единственным радиоактивным изотопом для

контактного облучения, но ряд физических свойств этого изотопа затрудняли его практическое применение. Из-за низкой удельной активности Ra-226 сеансы облучения были длительными, при этом в связи с сопутствующим альфа-излучением значительных усилий требовало обеспечение безопасности. После открытия в 1934г. Супругами Ирен Жолио- Кюри и Фредериком Жолио явления искусственной радиоактивности в истории лучевой терапии начался новый период. Был получен целый ряд искусственных изотопов, применение которых для дистанционного и контактного облучения оказалось более успешным. Так, в 1950-х гг. на смену радио пришли искусственные изотопы Co-60, Cs-137 и Ir-192, используемые в современных брахитерапевтических системах. Революционным событием в истории брахитерапии стала технология афтелодинга (afterloading*) с последовательным введением в опухоль или просвет пораженного органа полых эндостатов и источника излучения, предложенная в 1960 г. У.К. Хеншке с соавторами [27]. Первоначально радиоактивный источник вводился в установленный и закрепленный в опухоли эндостат вручную, но уже в 1960-е гг. появились установки для автоматического введения источника излучения. Технология автоматизированного афтелодинга (remote afterloading) исключила облучение медицинского персонала, а объемная КТ- или МРТ-визуализация положения эндостатов и программное дозиметрическое планирование обеспечили конформное распределение дозы в мишени. Брахитерапия стала неотъемлемым компонентом лечения рака шейки и тела матки; внутритканевая брахитерапия – один из альтернативных методов лечения локализованного рака предстательной железы и опухолей других локализаций.

История терминов и понятий

В 1922 г. на Международном онкологическом конгрессе в Париже ЛТ была впервые выделена в новую самостоятельную медицинскую клиническую дисциплину [4]. В 1925 г. Международный конгресс радиологии учредил Международную комиссию по радиационным единицам измерения (МКРЕ). В 1928г. На Втором международном конгрессе радиологов в Стокгольме была официально принята единица измерения ионизирующего излучения в воздухе – Рентген(Р), что дало возможность количественно оценивать радиационное воздействие. В 1953 г. МКРЕ заменил единицу измерения дозы Рентген на иную – Поглощенную глубинную дозу, иначе «Рад» (radiation absorbed dose, rad), – она применялась до 1985 г. В дальнейшем основной системной единицей измерения поглощенной глубинной дозы стал Грей (Гр), эквивалентный 100 радам и названный в честь английского физика Льюиса Грея. За почти столетний период своей деятельности МКРЕ опубликовала целый ряд докладов, определивших для специалистов всего мира общие подходы и единые принципы обозначения

облучаемых объемов, основные принципы планирования дистанционной и контактной лучевой терапии, требования к дозиметрии (ICRU Reports 38, 50, 62, 83 и др.).

Развитие технологий радиотерапии потребовало объединения усилий специалистов разных направлений и разных стран, что позволило к концу XX в. сформировать условия для проведения многоцентровых рандомизированных исследований. Началась эпоха доказательной медицины, а радиотерапия получила признание как точная наука.

Эволюция представлений о фракционировании дозы в истории радиобиологии

Понятие фракционирования дозы излучения имеет фундаментальное значение для ЛТ. Величина дозы и ее распределение во времени тесно связаны с технологиями доставки энергии излучения, за время развития радиотерапии претерпевшими существенные изменения. В начале прошлого века лечение заключалось, как правило, в однократной длительной экспозиции излучением катодной трубки или помещенного в пробирку радия. Такое облучение сопровождалось тяжелым повреждением кожи, а эффективность его оставалась низкой [1]. В 1911 г. Клод Реге, французский врач и биолог, обнаружил, что можно избежать повреждения кожи, если подводить дозу не однократно, а за несколько сеансов в течение нескольких дней [20]. Генри Кутард, работавший под его руководством в Парижском институте радия в 1920-х гг., развил концепцию фракционного облучения, длящегося несколько недель, успешно применял фракционное облучение при лечении опухолей головы и шеи и всячески способствовал распространению данной концепции среди международного научного сообщества. В 1934г. Генри Кутард предложил схему фракционирования с дозой 200 Рентген за фракцию с 5 фракциями в неделю [12]. Такое конвенциональное фракционирование с подведением 25–35 фракций в течение 5–7 недель остается до настоящего времени основой радикального лучевого лечения различных новообразований, позволяя достичь наибольшего повреждения опухоли с низким риском осложнений со стороны здоровых тканей.

Ранние клинические наблюдения продемонстрировали преимущество фракционного облучения над однократным, но лишь в 1975 г. Х.Р. Уитерс сформулировал «правило 4R» (reoxygenation, redistribution, repair, repopulation), ставшее краеугольным камнем обоснования биологического преимущества фракционного облучения [20]. Вместе с тем, длительно-протяженное облучение продолжительно во времени, что может снизить эффективность лечения из-за радиорезистентности выживших опухолевых клеток. Последнее обстоятельство предопределило интерес к применению

режимов гипофракционирования с укрупненными разовыми дозами, ставших возможными после появления современных технологий облучения с модуляцией интенсивности и стереотаксичной ЛТ, обеспечивающих высокий уровень защиты при лежащих к опухоли критических структур и нивелирующих риск осложнений при увеличении дозы[3].

Различные режимы фракционирования с дневным дроблением дозы или с укрупнением разовой дозы первоначально разрабатывались эмпирически [2], но с развитием радиобиологии появились и математические модели, позволяющие сравнить биологический эффект в зависимости от значения дозы, количества фракций, времени лечения и оценить риск ранних и поздних лучевых повреждений. В 1930-е гг. швейцарский врач Магнус Страндквист, изучая развитие дерматита в процессе рентгенотерапии опухолей кожи, определил зависимость наблюдаемых эффектов от общей дозы и времени лечения. Опираясь на эти исследования, Ф. Эллис позже предложил формулу номинальной стандартной дозы (Nominal Standard Dose, NSD) для сравнения различных схем лечения в зависимости от суммарной дозы, количества фракций и времени лечения. Производная величина ВДФ (время-доза-фракционирование), представляющая собой количественную оценку эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи, многие годы применялась в клинической практике для расчетов. Дальнейшее развитие данная концепция получила в рамках линейно-квадратичной модели (LQ-модель), основанной на параметрах α и β , характеризующих соотношение погибших и выживших клеток после однократного облучения (α/β). С помощью линейно-квадратичной модели стало возможно выявлять различия в соотношениях доза-время для опухолей и тканей быстро и медленно пролиферирующих и в этой связи рано или поздно реагирующих на облучение. Уитерс с соавторами в 1983 г. предложили уравнение $(D_2/D_1) = d_1 + (\alpha/\beta)/d_2 + \alpha/\beta$, позволяющее сравнить биологический эффект различных режимов облучения с учетом разовой (d) и суммарной (D) дозы и коэффициента α/β для различных опухолей и структур. Данная формула легла в основу расчета дозы, эквивалентной традиционному фракционированию (EQD_2), и биологической эффективной дозы (BED) для нестандартных режимов фракционирования. В клинической практике для оценки риска поздних осложнений, что особенно важно при применении укрупненных доз, математические расчеты используются совместно с клиническими данными о риске поздних осложнений. Они обобщены в анализе QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic), опубликованном в 2010г. Оценка риска поздних осложнений наряду с визуальным контролем (Image-guided radiation therapy, IGRT) стала

необходимым условием гарантии качества лучевой терапии с укрупненными разовыми дозами.

Заключение

Сегодня радиотерапия имеет в своем арсенале различные виды излучения, располагает современными технологиями, обеспечивающими разнообразные способы точной доставки дозы к опухоли. Успехи современной радиотерапии были предопределены усилиями многих специалистов на протяжении десятилетий. История радиотерапии стала примером того, как идеи, высказанные еще в начале прошлого века, удалось реализовать сегодня в результате технического прогресса и развития радиобиологии.

Список литературы

1. *Connell P.P., Hellman S.* Advances in Radiotherapy and Implications for the Next Century: A Historical Perspective // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, № 2. January 15.
2. *Hodges P.C.* The life and times of Emil H. Grubbe // *Chicago: University of Chicago Press.* – 1964. – P. xi, 135.
3. *Hirsch I.S., Holzkecht G.* The principles and practice of Roentgen therapy. With dosage formulae and dosage table // *New York: American X-Ray Pub. Co.* – 1925. – P. xviii, 359.
4. *Lawrence E., Sloan D.* High velocity mercury ions // *Phys Rev.* – 1931. – Vol. 38. – P. 586.
5. *Kerst D.* Acceleration of electrons by magnetic induction // *Phys Rev.* – 1940. – Vol. 58. – P. 841.39.
6. *Hyun Do Huh, Seonghoon Kim.* History of Radiation Therapy Technology // *Progress in Medical Physics 2020, September.* – Vol. 31, № 3. – P. 124–134.
7. *Varian R.H., Varian S.F.* A high frequency oscillator and amplifier // *J Appl Phys.* – 1939. – Vol. 10. – P. 321.
8. *Levene M.B., Kijewski P.K., Chin L.M., Bjarngard B.E., Hellman S.* Computer-controlled radiation therapy // *Radiology.* – 1978. – Vol. 129. – P. 769–75.
9. *Brahme A., Roos J.E., Lax I.* Solution of an integro-differential equation encountered in rotation therapy // *Phys Med Biol.* – 1982. – Vol. 27. – P. 1221–1229.
10. *Betti O., Derechinsky V.E.* Hyperselective encephalic irradiation with a linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations // *Neurosurgery.* – 1989. – Vol. 24. – P. 311–21.
11. *Энгел О.Т., Назаренко А.В.* История развития радиохирургии и ее роль в лечении метастазов в головной мозг // *Опухоли головы и шеи* – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 27–35.
12. *Timmerman R., Papiez L., McGarry R., Likes L., DesRosiers C., Frost S., et al.* Extracranial stereotactic radio ablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1946–55.
13. *Loo B.W., Chang J.Y., Dawson L.A., Kavanagh B.D., Koong A.C., Senan S., et al.*

- Stereotactic ablative radiotherapy: What's in a name? // *Pract Radiat Oncol.* – 2011. – Vol. 1. – P. 38–9.
14. *Qiu B., Aili A., Xue L., Jiang P., Wang J.* Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1165.
 15. *Palma D.A., Olson R., Harrow S., Gaede S., Louie A.V., Haasbeek C., et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 2051–8.
 16. *Hall E.J.* Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1–7.
 17. *Kemikler G.* History of Brachytherapy // *Turk J Oncol.* – 2019. – Vol. 34 (Suppl 1). – P. 1–10.
 18. *Aronowitz J.N., Aronowitz S.V., Robison R.F.* Classics in brachytherapy: Margaret Cleave introduces gynecologic brachytherapy // *Brachytherapy.* – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 293–7.
 19. *Henschke, U.K., Hilaris, B.S., Mahan, G.D.* Afterloading in interstitial and intracavitary radiation therapy // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* – 1963. – Vol. 90. – P. 386–395.
 20. *Regaud C.* Sterilization of the testis by a single dose of X-rays: conditions of realization // *Compt Rend Soc de Biol.* – 1911. – Vol. 70. – P. 202–3.