

**ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ РАДИОТЕРАПИИ КАК ТОЧНАЯ НАУКА
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ**

Курбанкулов У.М Кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Ташкентской Медицинской Академии.,

Исмаилова У.А Ассистент кафедры онкологии Ташкентской Медицинской Академии.,

Хамидов Х.Х Ассистент кафедры онкологии Ташкентской Медицинской Академии

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 1940-х гг. 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 «teloradium therapy», но лишь с получением искусственного изотопа Co-60, испускающего фотоны со средней энергией 1,26 МэВ, появилась возможность эффективно облучать опухоли в внутренних локализациях 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 гомогенный 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 головногомозгасвысокойточностьюиспользованиемразработаннойимжестереотаксическойрамки, 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 и, 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 Софиахеммет в Стокгольме.

В 1989г. Нейрохирург из Буэнос-Айреса Освальдо Бетти опубликовал результаты своего опыта проведения радиохирургии на ускорителе у 66 пациентов с артериовенозными мальформациями. На линейных ускорителях вместо стереотаксической рамки использовались различные системы рентгеновской навигации для визуального контроля. Такой подход позволил расширить возможности радиохирургии для облучения вне черепных

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». В 2002 г. Р. Тиммерман с соавторами впервые применили стереотаксическое аблативное облучение раннего рака легких, ставшее впоследствии альтернативой операции у неоперабельных пациентов. 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). 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, дробно-протяженном облучении, благодаря чему стереотаксические технологии находят все более широкое применение в онкологии. 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 все риски возникновения второй опухоли и других поздних осложнений. Эти последствия еще предстоит оценить по мере накопления опыта.

История брахитерапии

Начало контактного облучению или брахитерапии положили супруги Мария и Пьер Кюри, передавшие в 1901 г. 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. В 1903г. Американский врач Маргарет Кливес первой применила 700 мг бромида радия, помещенного в пробирку, для контактного облучения пациентки с неоперабельным раком шейки матки. В 1909г. На конгрессе урологов в Париже впервые сообщили о лечении рака предстательной железы радием, запаянным в трубку и имплантируемым через уретру. В первой половине XX в. 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. 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 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. 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.

Развитие технологий радиотерапии и 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. В 1911 г. Клод Рего, французский врач и биолог, обнаружил, что можно избежать повреждения кожи, если подводить дозу не однократно, а за несколько сеансов в течение нескольких дней. 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. 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 «правило4R» (reoxugenation, redistribution, repair, geropulation), ставшее краеугольным камнем обоснования биологического преимущества фракционного облучения. Вместе с тем, дробно-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 укрупненным и 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.

Различные режимы фракционирования с дневным дроблением дозы или с укрупнением разовой дозы первоначально разрабатывались эмпирически, 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 $(D_2/D_1)^2 = d_1 + (\alpha/\beta)/d_2 + \alpha/\beta$, 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 укрупненным и 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 XRay 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 integral 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 radioablation: 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). – 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.* After loading in interstitial and intracavitary radiation therapy // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* – 1963. – Vol. 90. – P. 386–395.
20. *Regaud C.* Sterilization rontgenienne totale et definitive, sans radiodermite, de testicules du Belier adulte: conditions de realisation // *Compt Rend Soc de Biol.* – 1911. – Vol. 70. – P. 202–3.