

ФЛЭШ-ЭФФЕКТ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ПОИСКИ ЕГО РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЪЯСНЕНИЯ

А.А. Вайнсон, Е.В. Соловьева

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24.

Контакты: Адольф Адольфович Вайнсон, wainson@ronc.ru

Реферат

Проведен анализ литературы по использованию облучения со сверхвысокой мощностью дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований. В 2014 г. авторы, среди которых самыми упоминаемыми являются Винсент Фаводон и Мари-Катрин Воженин, дали ему название флэш-эффекта. Отметим, однако, что сотрудник нашей лаборатории С.В. Козин совместно с сотрудниками ИТЭФ еще в 1984 г., изучив реакцию перевивной опухоли и кожи мышей после облучения протонами со сверхвысокой и обычной мощностью дозы, сделал вывод, что «... увеличение мощности дозы до сверхвысокой, существенно не изменяя лучевые реакции опухолей, приводит к защите кожи мышей, что связывается с проявлением эффекта радиационно-химического поглощения кислорода. Таким образом, при определенных условиях проведения лучевой терапии можно рассчитывать на получение терапевтического выигрыша за счет облучения с высокой мощностью дозы». Рассмотрению целесообразности и возможности использования однократного облучения с мощностью дозы в десятки Гр/с при лучевой терапии опухолей сейчас уделяется особое внимание. Можно считать установленным, что при этом происходит меньшее повреждение кожи, легких, кишечника и некоторых других тканей, чем при обычных для лучевой терапии мощностях подведения дозы. Более того, ряд исследований указывает на усиление при этом лучевого поражения опухолей, или, по крайней мере, на значительно меньшее снижение степени их поражения. Радиобиологические механизмы остаются неясными. Сам эффект представляет несомненный клинический и экспериментальный интерес и обосновывает проведение экспериментальных и клинических исследований, а также необходимость его учета при разработке новой аппаратуры для облучения и проведения сопровождающей лечебный процесс дозиметрии.

Ключевые слова: лучевая терапия, опухоли, расширение терапевтического интервала, флэш-эффект, лучевое поражение нормальных тканей

Для цитирования: Вайнсон А.А., Соловьева Е.В. Флэш-эффект в лучевой терапии злокачественных новообразований и поиски его радиобиологического объяснения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(4):9-17

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-9-17

Введение

Под флэш-эффектом в лучевой терапии на данный момент понимается снижение поражающего эффекта ионизирующего излучения для нормальных тканей и сохранение уровня поражения опухолей при использовании сверхвысокой мощности дозы — от 40 Гр/с — в сравнении с уровнем поражения при использовании обычных для лучевой терапии мощностей подводимых доз. Флэш переводится и как вспышка, и как моментальный. Сейчас все пользуются

флэш-накопителями — ранее писали флэш-накопители — и это название было дано устройствам за возможность моментального удаления с них большого объема «старой» информации для записи новой, по аналогии с моментальным разрядом конденсатора у вспышки фотоаппарата. В данной статье авторы решили использовать написание «флэш» как относящееся к моментальному накоплению дозы, в отличие от «флешек», которым исходно было дано это название в связи с быстротой их «очистки».

Сейчас в статьях по медицинской проблематике важность рассматриваемой проблемы принято подчёркивать числом публикаций в PubMed. На момент подготовки данной статьи в ноябре 2022 г. поиск на «flash radiotherapy» дал 512 публикаций, из которых на последний год приходится 128, что очень много, учитывая «единичное» количество работ с экспериментальным и клиническим подтверждением значимости данного эффекта для прогресса лучевой терапии. Однако сам эффект облучения со сверхвысокой мощностью дозы столь необычен, полезен с позиций расширения терапевтического интервала при лучевой терапии новообразований, подтвержден в не зависящих от места его открытия лабораториях, при этом всё еще непонятен с позиций классической радиобиологии, что повышенное внимание к нему со стороны лучевых терапевтов, радиационных биологов и медицинских физиков совершенно неудивительно.

Экспериментальные данные

Предложение о переходе при дистанционной лучевой терапии опухолей от использования ионизирующих излучений с мощностью дозы 1,8 Гр/мин (далее для краткости применим термин стандарт, СТ-), к сверхвысокой (флэш) с целью снижения поражения нормальных тканей поступило в 2014 г. в статье Винсента Фаводона с соавторами, из французского Института Кюри [1], последним из которых была Мари-Катрин Воженин из Лаборатории радиоонкологии Университета кантона Во (Лозанна, Швейцария). Здесь отмечены только эти исследователи, потому что именно им принадлежит множество статей о целесообразности использования в лучевой терапии флэш-облучения. Некоторые неточности этой первой работы исправлены позже, в их же статье [2]. Основанием предложения стали результаты сравнения поражения лёгких у мышей линии C57BL при их однократном локальном облучении в дозах до 20 Гр с мощностью дозы более 40 Гр/с, и в дозе 15 Гр при мощности дозы 1,8 Гр/мин. Авторы установили практически полное отсутствие острых лучевых реакций и позднего, через 9 мес, лучевого поражения (развития фиброза) лёгких при переходе к облучению со сверх-

высокой мощностью дозы, в то время как после «обычного» облучения ранние реакции и позднее поражение были ярко выражены. В отличие от наблюдаемого эффекта, при облучении перевивных новообразований — а именно, привитых таким же мышам сингенной для них опухоли линии ТС-1 Luc(+) легких, равно как и ксенографтов опухолей линий HBCx-12A и HEp-2 лёгких человека, пересаженных бестимусным мышам, эффективность облучения с разной мощностью дозы оказалась одинаковой. Таким образом, сопоставляя уровень поражения лёгких после облучения в дозах 20 (флэш) и 15 Гр (СТ), видно, что такое увеличение мощности дозы расширило терапевтический интервал более чем на треть.

Чуть позже авторы уточнили величину расширения терапевтического интервала, отметив, что доза однократного СТ-облучения для развития фиброза равнялась 17 Гр, а для флэш-облучения её было необходимо увеличить до 30 Гр, что свидетельствует о расширении терапевтического интервала более чем в 1,7 раза, что для лучевой терапии является громадным эффектом, недостижимым при использовании всех испробованных способов защиты нормальных тканей или радиосенсибилизации опухолей. Помимо защиты лёгких по критерию фиброза, происходило существенное снижение поражения кожи и клеток гладкой мускулатуры стенок сосудов и бронхов [3]. Такой же эффект группы авторов при участии М-К. Воженин наблюдали в отношении поражения сосудов головного мозга мышей [4], а затем подтвердили на домашних животных — мини-свиньях и больных раком кошках [5].

Этот неожиданный положительный эффект при переходе от обычной к сверхвысокой мощности дозы облучения для снижения тяжести лучевых поражений к настоящему времени подтверждён на разных моделях. Так, группа греческих и американских исследователей изучила поражение кожи и мезенхимальной ткани мышц и костей, а также перевивной саркомы при облучении задней конечности мышей C57BL/6 на обычном ускорителе и медицинском протонном пучке Университета штата Пенсильвания [6]. В условиях флэш-облучения наблюдали гораздо меньшую атрофию мышечной ткани

и костной ткани, волосяных фолликул кожи, снижение ее гиперплазии при равной эффективности подавления роста перевивной саркомы при переходе от СТ- к флэш-облучению. Авторы полагают, что терапия со сверхвысокой мощностью дозы будет полезна при лечении сарком и новообразований, при облучении которых происходит существенное поражение мезенхимальных тканей, а именно опухолей головы и шеи, молочных желез, поражений органов малого таза. Добавим публикацию частично другой группы исследователей, работавших на том же ускорителе [7]. Более низкую тяжесть лучевых реакций при переходе от СТ- к флэш-облучению наблюдалась и при облучении кожи [8].

По поводу поражения кожи особо отметим работу группы авторов из Центра протонной терапии, Отдела экспериментальной клинической онкологии и Отдела онкологии университетского госпиталя в Орхусе (Дания), которые поставили задачу получения точной оценки преимущества перехода от обычной к сверхвысокой мощности дозы с использованием простого, но общепринятого в радиобиологии метода оценки лучевых повреждений [9]. Облучение стопы задних лапок мышей провели на медицинском протонном пучке в пяти дозах (от 23,2 до 39,2 Гр, энергия протонов 244 МэВ, мощность дозы 21–24 Гр/мин при СТ-, и от 35,2 до 50,8 Гр при флэш-облучении протонами с энергией 250 МэВ и мощностью дозы от 65 до 92 Гр/с), от 7 до 21 животного «на точку» в каждом из четырёх последовательных экспериментов. Фиксировали процент животных с данной степенью поражения кожи, которые на 15–17-й день после воздействия оценивали визуально с подразделением на пять градаций (баллов) — от уровня 1,5 (влажный эпидермит на маленьком участке облучённой лапки) до уровня 3,5 — влажный эпидермит всей облученной лапки. Степень различия между однократным флэш- и СТ-облучением определяли по соотношению равноэффективных доз, требовавшихся для проявления данной градации поражения у 50 % животных. Оказалось, что равноэффективные дозы при флэш-облучении были в 1,44–1,58 раза больше при разных градах поражения, что в среднем дало величину снижения степени поражения, эквивалентную снижению дозы

в 1,49 раза. Только для наглядности — в радиобиологии величины модификации всех последствий облучения определяются исключительно по соотношению равноэффективных доз — при дозах, вызывающих после СТ-облучения данный эффект у всех 100 % животных, флэш-облучение не привело к развитию реакции ни у одного животного.

В вышедшей позднее публикации несколько иной группы, но с теми же первыми авторами описано облучение карциномы молочной железы мышей, перевитой под кожу конечности, протонами в дозах от 40 до 60 Гр с регистрацией числа рецидивов в течение трёхмесячного периода наблюдения. Заодно оценивали развитие влажного эпидермита и фиброза тканей конечности [10]. Величины TCD50 (доз, вызывающих полное, без рецидива, излечение опухолей у 50 % животных) составили 49,1 (47,0–51,4) Гр для СТ- и 51,3 (48,6–54,2) Гр для флэш-облучения, т.е. на излечение новообразований мощность дозы излучения не повлияла. В отношении поражения нормальных тканей эффект расширения терапевтического интервала оказался менее выраженным, чем в предыдущей рассмотренной работе, варьируя для флэш-облучения от 1,3 по критерию развития влажного эпидермита и даже снижаясь до 1,14 при оценке равноэффективных доз для развития фиброза у 50 % животных. Авторы не останавливаются на причинах столь значительных различий в величине радиомодифицирующего действия перехода к сверхвысокой мощности дозы, заостряя внимание на очередном подтверждении отсутствия различий в поражении опухолей и отмечая, что в данной ситуации любой эффект уменьшения поражения нормальных тканей, к тому же в условиях более короткого сеанса облучения, оказывается очень полезным для проведения протонной лучевой терапии, значительно увеличивая пропускную способность такой уникальной установки. Добавим, без цитирования публикаций, что меньшее поражение от флэш-облучения по сравнению с СТ-воздействием описано также по критериям развития некроза кожи и мышечной ткани при облучении хвоста крыс, регенерации клеток крипт и сохранения функциональности кишечника при облучении абдоминальной полости мышей.

Начало клинического использования и подготовка к нему в российских учреждениях

Группа под руководством М-К. Воженин, уже из Университетского госпиталя в Лозанне, Швейцария, достигла полного излечения одного из узлов у больного CD30+ Т-клеточной лимфомой с диссеминацией, при меньшем, чем обычно, поражении окружающих тканей [11]. Опухоль исходно была радиорезистентна, и ее отдельные очаги 110 (!) раз подвергались облучению, но без излечения. При флэш-терапии опухоль диаметром 3,5 см облучили на линейном ускорителе с номинальной энергией тормозного излучения 5,6 МэВ в дозе 15 Гр за 90 мс, и в статье сообщается об отсутствии рецидива спустя 5 мес.

К настоящему времени имеется масса физических/технических статей, например в журнале *Medical Physics*, о подготовке к флэш-терапии на различных источниках, чаще на клинических протонных ускорителях. О намерении изучить возможности флэш-терапии сообщили в Москве на Научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» в 2019 г. представители протонного центра Медицинского института имени Березина Сергея (Санкт-Петербург) и представители фирмы Varian. Приведём также выдержки из интервью от 07.12.2020, данным заведующим лабораторией медицинской физики Института ядерных исследований РАН Сергеем Всеволодовичем Акулиничевым о протонных ускорителях и новом уникальном методе ультра-флэш терапии, который позволит быстро и эффективно бороться с опухолями [12].

С.В. Акулиничев отметил несколько моментов. «Буквально в прошлом году мы стали изучать особенности флэш-терапии. Это новое направление в лучевой терапии, когда всю дозу, предписанную врачом, подводят не за минуты или дни, а за полсекунды. Оказалось, что, если так быстро подводить дозу с высокой мощностью в течение короткого периода времени, здоровые и опухолевые клетки реагируют по-разному: опухолевые погибают, а нормальные выживают примерно в два раза лучше, чем при стан-

дартных условиях облучения. ... для подобного флэш-эффекта требуется очень высокая мощность подведения дозы. ... наш ускоритель протонов как раз обладает наибольшими возможностями для быстрого подведения дозы. Более того, он позволяет подвести ее не за полсекунды, как другие протонные ускорители, скажем, те, которые есть в Санкт-Петербурге или в Димитровграде, а за доли миллисекунды. То есть за сто микросекунд можно сразу подвести дозу всего курса лечения — порядка 50 Гр. Мы уже провели первые доклинические исследования на клеточном материале. Специалисты центра облучали нормальные и опухолевые клетки на нашем ускорителе в ультракоротком флэш-режиме. Процесс облучения длится всего одну десятую миллисекунды. Результаты оказались лучше, чем мы ожидали. Опухолевые клетки в данном режиме, который мы называем ультра-флэш-режимом облучения, повреждаются даже не в 2 раза, а в 5 раз эффективнее. Соответственно повреждения нормальных клеток и тканей в 5 раз меньше».

С.В. Акулиничев делает важное заключение: «Однако полученный нами результат позволит при создании новых специализированных медицинских ускорителей учитывать преимущества исследуемого нами ультрафлэш-режима», — с авторами данной статьи разработчики новых ускорителей протонов уже проводили дискуссии по поводу необходимости предусмотреть соответствующую интенсивность пучка ускоренных протонов.

Именно из-за расхождений в понимании физиками, биологами и клиницистами сути полученных в разных экспериментах результатов и возникло желание подготовки данной публикации «незаинтересованными авторами». И сразу отметим, что упоминаемые автором интервью данные о принципиальном различии в результатах облучения в его лаборатории нормальных и злокачественных клеток трудно оценить из-за отсутствия информации о методике постановки экспериментов, так как не сказано, получены ли на ускорителе такие данные в экспериментах *in vitro* или *in vivo*. А эти данные важны, что видно из следующего раздела данной публикации. А этот раздел приходится закончить только упоминанием, что по состоянию на

момент подготовки этой статьи в середине ноября 2022 г. найти в PubMed информацию о результатах клинического применения флэш-облучения, кроме лечения лимфомы у одного пациента, нам не удалось.

Обсуждение радиобиологических механизмов различного поражения нормальных тканей и опухолей при флэш-облучении

Сразу приходится сказать, что природа этого явления остаётся неясной, а высказываемые рядом авторов и рассматриваемые ниже объяснения являются исключительно предположениями, не больше, хотя имеется статья с красноречивым названием 'Special Issue Paper. Radiobiology of the FLASH effect' группы авторов из ведущих университетов Германии, Великобритании, США с участием упомянутого инициатора этого направления В. Фаводона (Институт Кюри, Франция) [13].

При обсуждении одним из первых стоит вопрос о том, насколько наблюдаемые различия в действии излучений с разной мощностью дозы на опухоли и нормальные ткани организма характерны именно для этих двух видов клеток, а не определяются их организацией в принципиально отличные системы в организме. В отношении именно опухолевых клеток ответить на вопрос довольно просто, так как они легко культивируются *in vitro* и уже давно именно на них изучали эффект мощности дозы.

Следует отметить, что результаты весьма противоречивы. Группа исследователей с участием E.J. Hall, автора, выдержавшего 8 изданий учебного руководства *Radiobiology for the Radiologist*, облучала клетки китайского хомячка и клетки HeLa, карциномы шейки матки человека, в культуре в дозах — переведем в единицы СИ — от 5 до 15 Гр гамма-квантами кобальта-60 при мощности дозы 1 Гр/мин и за один импульс длительностью 7 нс (т.е. с мощностью дозы до 2×10^9 Гр/с) рентгеновскими фотонами на установке PLATO [14, 15]. Кривые доза — эффект по выживаемости клеток были одинаковы до дозы 5 Гр, а далее наблюдалось существенное ослабление действия излучения сверхвысокой мощности. Авторы объяснили свое наблюдение поглощением кислорода образующи-

мися радикалами, вследствие чего при недостаточной скорости диффузии кислорода эффективность столь быстрого накопления повреждений постепенно снижалась после его исчерпания при 5 Гр.

Снижение поражения опухолевых клеток в культуре при облучении со сверхвысокой мощностью дозы наблюдали и другие авторы [16].

Интересно, что выполненная уже в настоящее время работа с облучением шести линий опухолевых клеток и нормальных фибробластов лёгкого пучком электронов 10 МэВ при мощности дозы в 14 Гр/мин и более 800 Гр/с также продемонстрировала небольшой, но «защитный» эффект от перехода к флэш-облучению, причем уже при небольших дозах, с различием по равноэффективной дозе от 1,1 раза для пяти линий клеток, и до 1,3 для клеток HeLa [17].

Таким образом, уже при сравнительно небольших дозах, еще не вызывающих недостатка кислорода, обнаружен определенный эффект меньшего поражения опухолевых клеток при флэш-облучении, и их поражение должно ещё больше снижаться при дозах свыше 15 Гр. Эти наблюдения полностью противоречат наблюдаемому *in vivo* отсутствию флэш-эффекта при облучении самих опухолей. На наш взгляд, на уровне самих опухолевых и нормальных клеток в идентичных условиях, *in vitro*, вряд ли можно ожидать принципиальных отличий в их поражении при различной мощности дозы, хотя очевидны громадные различия по всем радиобиологическим параметрам между клетками разных линий, из различных новообразований человека, например, отличия на порядковые величины по выживаемости при облучении в одной и той же дозе.

Чуть более подробно о снижении поражения клеток при уменьшении концентрации кислорода вокруг ДНК и в окружающей ДНК воде. Удивительно, но предположение о меньшем эффекте поражения нормальных тканей за счет радиационного поглощения кислорода периодически рассматривается с приведением именно данных, полученных на опухолевых клетках.

В отношении нормальных тканей объяснение «кислородным эффектом» меньшего поражения от флэш-облучения более подходит, так как такое снижение уже давно опи-

сано при облучении с высокой мощностью кишечника мышей и кожи крыс [18, 19].

Но отсутствие или меньшее поражение опухолей объясняют проявлением развивающейся при флэш-облучении гипоксии, что периодически обсуждается в статьях. С позиций простой логики это вряд ли можно объяснить, так как у них значительная часть клеток исходно находится в состоянии гипоксии различной тяжести, и их радиорезистентность должна была бы возрастать в этом случае даже в большей степени, чем у хорошо оксигенированных нормальных тканей. Но, с другой стороны, наши собственные данные говорят об отсутствии защиты или об ее гораздо меньшей величине, чем у нормальных тканей, при облучении опухолей у мышей, введенных в состояние гипоксической гипоксии (дыхание газовой смесью, содержащей 5–10 % кислорода), и это принципиальное различие между выраженным радиозащитным действием гипоксии *in vitro* и нормальных тканей *in vivo*, что было подтверждено и в ряде зарубежных экспериментальных и клинических работ [20, 21]. Поэтому такое объяснение вполне может быть рассмотрено как одна из гипотез, по крайней мере, мы не можем ее с ходу отвергать, так как сами наблюдали подобное и необъяснимое пока явление.

Более того, в работе [22], выполненной еще в 1984 г., сотрудник нашей лаборатории радиобиологии С.В. Козин, совместно со специалистами Института теоретической и экспериментальной физики, на протонном ускорителе обнаружили эффект, через 30 лет и получивший название флэш-эффекта. Облучение привитой мышам солидной опухоли Эрлиха проводили на пучке протонов диаметром 2 см с энергией 190 МэВ в двух режимах — со сверхвысокой мощностью дозы — за 2, 3 или 4 импульса длительностью 150 нс в суммарной дозе от 20 до 50 Гр (от 10 до 13 Гр в импульсе, т.е. мощность дозы 6×10^7 Гр/с, время между импульсами примерно 3 с), или с обычной мощностью дозы — суммарную дозу набирали за 50–80 импульсов по 0,4–0,7 Гр. Эффект облучения оценивали по стандартным для экспериментальной радиоонкологии критериям — времени задержки роста опухоли и интенсивности кожных реакций над и вокруг опухоли — по шести баллам —

от 1 эритема, начало эпиляции) до 6 (выраженный некротический эпидермит) с погрешностью до 0,5 балла. Результаты работы видны из вывода 3 этой работы (стр. 32 публикации [22]): «Показано, что увеличение мощности дозы до сверхвысокой, существенно не изменяя лучевые реакции опухолей, приводит к защите кожи мышей, что связывается с проявлением эффекта радиационно-химического поглощения кислорода. Таким образом, при определенных условиях проведения лучевой терапии можно рассчитывать на получение терапевтического выигрыша за счет облучения с высокой мощностью дозы». Как говорится, «история возвращается на круги своя».

Детальное обсуждение возможных причин различного поражения нормальных и опухолевых тканей при флэш-облучении представлено в только что проведенном большим авторским коллективом анализе всей относящейся к вопросу литературы [23]. Авторы пришли к выводу, что с позиций поглощения кислорода или особенностей формирования и рекомбинации мгновенно образующихся радикалов при сверхвысокой мощности дозы объяснить наблюдаемое явление не представляется возможным. Среди биологических причин рассматривается отличие в развитии иммунных реакций при облучении с разной мощностью дозы. Такие факторы развития воспалительной реакции и фиброза при облучении легких, как TGF- β и NF- κ B, после флэш-воздействия выделяется в меньшем количестве, чем после СТ-облучения. Установлена меньшая активация гена EGR1, отвечающего за выработку продуктов, усиливающих воспалительную реакцию. При флэш-облучении тонкой кишки мышей на фоне меньшего по сравнению с СТ-облучением снижения физиологической функции установлен меньший выброс в кровяное русло провоспалительных клеток, в первую очередь нейтрофилов, а также цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-10. В этом аналитическом обзоре рассматривается и масса других исследований. В частности, отмечавших особенности старения клеток, облученных при разной мощности дозы, развития нестабильности генома и даже возможных отличий в онкологической трансформации клеток, но эти исследования не объясняют причины

главного эффекта флэш-терапии — меньше-го поражения нормальных тканей.

Заключение

Рассмотрению целесообразности и возможности использования при лучевой терапии опухолей однократного облучения со сверхвысокой мощностью дозы, в десятки Гр/с, уделяется особое внимание. Можно считать установленным, что при этом происходят меньшие повреждения кожи, легких, кишечника и некоторых других тканей, чем при обычных для лучевой терапии мощностях подведения дозы. Наоборот, ряд исследований указывает на усиление при этом лучевого поражения опухолей, или, по крайней мере, значительно меньшего снижения их поражения. Радиобиологические механизмы этого явления остаются неясными. Сам эффект явления, получившего в радиационной онкологии название флэш-радиотерапия, представляет несомненный клинический и экспериментальный интерес и обосновывает проведение экспериментальных и клинических исследований, а также необходимость его учета при разработке новой аппаратуры для облучения и проведения сопровождающей дозиметрии.

Список литературы / References

1. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor. *Sci Transl Med.* 2014;6(245):245ra93. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008973. PMID: 25031268.
2. Erratum for the Research Article: "Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice" by Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. *Sci Transl Med.* 2019;11(523):eaba4525. DOI: 10.1126/scitranslmed.aba4525. PMID: 3185279.
3. Favaudon V, Fouillade C, Vozenin M-C. Radiothérapie «flash» à très haut débit de dose: un moyen d'augmenter l'indice thérapeutique par minimisation des dommages aux tissus sains? *Cancer Radiother.* 2015;19(6-7):526-31. (In French). DOI: 10.1016/j.canrad.2015.04.006.
4. Allen BD, Acharya MM, Montay-Gruel P, et al. Maintenance of tight junction integrity in the absence of vascular dilation in the brain of mice exposed to Ultra-High-dose-rate FLASH irradiation. *Radiat Res.* 2020;194(6):625-35. DOI: 10.1667/RADE-20-00060.1. PMID: 33348373.
5. Vozenin M-C, De Fornel P, Petersson K, Favaudon V. The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2019;25(1):35-42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3375.
6. Velalopoulou A, Gwendolyn M, Cramer GM, et al. FLASH proton radiotherapy spares normal epithelial and mesenchymal tissues while preserving sarcoma response. *Cancer Res.* 2021;81(18):4808-21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1500.
7. Diffenderfer ES, Verginadis II, Kim MM, et al. Design, implementation, and *in vivo* validation of a novel proton FLASH radiation therapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(2):440-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.049. PMID: 31928642.
8. Soto LA, Casey KM, Wang J, et al. FLASH irradiation results in reduced severe skin toxicity compared to conventional-dose-rate irradiation. *Radiat Res.* 2020;194(6):618-24. DOI: 10.1667/RADE-20-00090. PMID: 32853385.
9. Sørensen BS, Sitarz MK, Ankjærgaard C, et al. *In vivo* validation and tissue sparing factor for acute damage of pencil beam scanning proton FLASH. *Radiother Oncol.* 2022;167:109-15. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.12.022.
10. Sørensen BS, Sitarz MK, Ankjærgaard C, et al. Pencil beam scanning proton FLASH maintains tumor control while normal tissue damage is reduced in a mouse model *Radiother Oncol.* 2022;175:178-84. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.05.014. PMID: 35595175.
11. Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2019;139:18-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.
12. <https://scientificrussia.ru/articles/tags/sergej-vsevolodovic-akulinicev>
13. Friedl AA, Prise KM, Butterworth KT, et al. Radiobiology of the FLASH effect. *Med Phys.* 2022;49(3):1993-2013. DOI: 10.1002/mp.15184.
14. Berry RJ, Hall EJ, Forster DW, et al. Survival of mammalian cells exposed to X rays at Ultra-high dose-rates. *Br J Radiol.* 1969;42(494):102-7. DOI:10.1259/0007-1285-42-494-102.
15. Berry RJ, Stedeford JBH. Reproductive survival of mammalian cells after irradiation at ultra-high dose-rates: Further observations and their importance for radiotherapy. *Br J Radiol.* 1972;45(531):171-7. DOI:10.1259/0007-1285-45-531-171.
16. Weiss H, Epp ER, Heslin JM, et al. Oxygen depletion in cells irradiated at Ultra-high dose-rates and at conventional dose-rates. *Int J Radiat Biol Related Stud Phys Chem Med.* 1974;26(1):17-29. DOI 10.1080/09553007414550901.
17. Adrian G, Konradsson E, Beyer S, et al. Cancer cells can exhibit a sparing FLASH effect at low doses

- under normoxic *in vitro* conditions. *Front Oncol* 2021;11:686142. DOI: 10.3389/fonc.2021.686142.
18. Hornsey S, Bewley DK. Hypoxia in mouse intestine induced by electron irradiation at high dose-rates. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1971;19(5):479-83. DOI: 10.1080/09553007114550611.
 19. Field SB, Bewley DK. Effects of dose-rate on the radiation response of rat skin. *Int J Radiat Biol Related Stud Phys Chem Med*. 1974;26(3):259-67. DOI 10.1080/09553007414551221.
 20. Ярмоненко СП, Магдон Э, Вайнсон АА. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей. 1980. Москва, Медицина, 247 с. [Yarmonenko SP, Magdon E, Wainson AA. Oxygen effect and radiotherapy of tumors. Moscow, 1980, 247 p. (In Russian)].
 21. Wainson AA. Oxybaro- and Hypoxyradiotherapy. *Soviet Medical Reviews. Oncology Reviews* v. 3, part. 5. 1991. Harwood Academic Publishers, UK. P.113-42.
 22. Lin B, Huang D, Gao F, et al. Mechanisms of FLASH effect. *Front Oncol*. 2022;12:995612. DOI: 10.3389/fonc.2022.995612. PMID: 36212435.

Вклад авторов

Вайнсон А.А.: общая идея статьи и подготовка текста.
Соловьева Е.В.: подбор литературы и её анализ с радиобиологических позиций.

Authors' contributions

A.A. Vainson: the general idea of the article and the preparation of the text.

Solovyova E.V.: selection of literature and its analysis from radiobiological positions.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Вайнсон Адольф Адольфович — д.б.н., главный научный консультант лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, SPIN-код: 9445-5350; Scopus Author ID: 6602946829.

Сведения об остальных авторах статьи

Соловьева Елена Викторовна — к.м.н., м.н.с. лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e.v.solovieva@gmail.com.

Flash-Effect in Radiotherapy of Tumors and the Problems of its Radiobiological Substantiation

A.A. Wainson, E.V. Solovieva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; wainson@ronc.ru

Abstract

The published data regarding radiation therapy of tumors treatment with ultrahigh dose rate radiation has been analyzed. In 2014, the authors, among whom the most mentioned are Vincent Favaudon and Marie-Catherine Vozenin, named it the flash effect. Note, however, that a member of our laboratory, S.V. Kozin in the collaboration with ITEP researchers, back in 1984, having studied the reaction of a graft tumors and the mice skin after the proton irradiation with the ultrahigh and ordinary dose rates, concluded that: '... an increase in the radiation dose rate to ultrahigh, without significantly changing radiation reactions of tumors, leads to the protection of the mice skin, which is associated with the manifestation of the effect of radiation-chemical absorption of oxygen. Thus, under certain conditions of radiotherapy, one can expect to receive a therapeutic gain due to use the radiation with a high dose rate'. Consideration of the expediency and possibility of using a single irradiation with a dose rate of tens of Gy/s in radiation therapy of tumors is now given a special attention. It can be considered as established that less damage to the skin, lungs, intestines, and some other tissues occurs in this case in comparison with the usual dose rates used for the radiation therapy. Moreover, a number of studies indicate an increase in radiation damage to the tumors, or at least a much smaller decrease in the degree of their damage. The radiobiological mechanisms remain unclear. The effect itself is of undoubted clinical and experimental interest and justifies the conduct of experimental and clinical studies, as well as the need to take it into account when developing new equipment for radiation therapy and dosimetry accompanying the treatment process.

Key words: *radiotherapy, tumors, augmentation of the therapeutic window, flash-effect, normal tissues radiation damage*

For citation: Wainson AA, Solovieva EV. Flash-Effect in Radiotherapy of Tumors and the Problems of its Radiobiological Substantiation. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(4):9-17. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-9-17

Information about the authors:

Wainson A.A., <http://orcid.org/0000-0002-4503-3813>

Solovieva E.V., <http://orcid.org/0000-0002-8082-7854>