

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕРАВНОМЕРНОГО ПРОСТРАНСТВЕННОГО ПОДВЕДЕНИЯ ДОЗЫ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ И ОБСУЖДАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАСШИРЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИНТЕРВАЛА

А.А. Вайнсон, Е.В. Соловьева

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

Контакты: Вайнсон Адольф Адольфович, wainson@ronc.ru

Реферат

Облучение зоны опухолевого очага через т.н. решетчатую диафрагму с целью снижения степени поражения нормальных тканей при сохранении той же степени поражения неопластической ткани, что и при равномерном пространственном распределении дозы, применяется в лучевой терапии в течение многих десятилетий. В последние годы положительный эффект продемонстрирован при использовании синхротронного излучения и пучков ускоренных протонов с полями облучения шириной в доли миллиметра и с такими же расстояниями между ними. Меньшее поражение кожи при сохранении требуемого уровня эрадикации крупных новообразований в случае рентгеновского и гамма-облучения через решетчатые диафрагмы частично может быть объяснено особенностями физического распределения дозы по глубине облучаемой ткани, а именно «слиянием» полей на глубине. А хорошие результаты от использования создаваемой современными источниками излучения «гребенки» из «сверхмалых» по размерам радиационных полей, когда выявляется принципиальное различие между опухолью и любой нормальной тканью, выражающееся в сохранении уровня поражения опухоли при оставлении в ней перемежающихся зон с меньшей поглощенной дозой, чем при равномерном облучении, привлекло внимание к радиобиологическим вопросам. Речь идет о роли т.н. «коммунального эффекта/эффекта свидетеля», влиянии излучения на иммунологические процессы, а также на отличия в поражении и восстановления микрососудистой сети в нормальной и опухолевой ткани. Хотя по экспериментальному изучению эффективности «пространственного фракционирования» дозы и рассмотрению радиобиологических механизмов расширения «терапевтического интервала» имеются многочисленные публикации, ясности в причинах различия между реакциями в нормальных тканях и в опухоли пока нет. Целью данного обзора является систематизация имеющихся данных по клиническому и экспериментальному изучению эффективности «пространственного фракционирования» и различных объяснений его преимуществ перед обычным, равномерным пространственным распределением дозы. Рассмотрены вопросы сочетания неравномерного пространственного облучения с облучением со сверхвысокой мощностью подведения дозы — ФЛЭШ-облучением. Отдельное внимание уделено вопросам пространственного фракционирования при облучении опухолей на установках нового поколения, в том числе с помощью узких пучков на протонных ускорителях, уже используемых и создаваемых в нашей стране.

Ключевые слова: лучевая терапия, опухоли, «пространственное фракционирование», расширение терапевтического интервала

Для цитирования: Вайнсон А.А., Соловьева Е.В. Использование неравномерного пространственного подведения дозы при лучевой терапии опухолей и обсуждаемые механизмы расширения терапевтического интервала. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(1):9-18.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-9-18

Введение

В последнее время в лучевой терапии вновь возрос интерес к рассмотрению т.н. пространственного фракционирования (ПФ) дозы, также называемым неравномерным

пространственным облучением (далее по тексту — НПО), в англоязычной литературе — spatial fractionation radiation therapy (SPRT). Под ним понимается предложенное еще в 1909 г. А. Kohler облучение опухоли и окружающих тканей с периодически изме-

няющейся по полю облучения дозой. Цель такого облучения — расширение терапевтического интервала за счет уменьшения поражения нормальных тканей при сохранении той же степени поражения опухоли, что и при традиционном равномерном облучении.

Для обоснования НПО приводятся особенности формирования дозы по глубине ткани от внешнего источника, когда у нормальных тканей, чаще всего под которыми рассматривается кожа, защищаемых, например, решетчатой диафрагмой, остаются малооблученные зоны. Эти зоны являются источниками неповрежденных клеток для регенерации, тогда как опухоль получает равномерно распределенную по объему дозу за счет стыковки расходящихся при удалении от источника полей. В клинических исследованиях прошлого века именно этот физический принцип лежал в основе использования решетчатых диафрагм с относительно большими, сантиметровыми расстояниями между полями, на коже пациента.

В современных работах большее внимание уделяется радиобиологическим процессам, происходящим в неравномерно облучаемой ткани, причем использование новой техники, например, пучков тяжелых заряженных частиц, синхротронного излучения, равно как и коллиматоров к стандартным ускорителям, позволило проводить неравномерное облучение с расстояниями между полями (между т.н. «горами/пиками и долинами» в подводимой дозе) от нескольких миллиметров до 25–100 микрометров. Предметом изучения является, например, воздействие выделяемых гибнущими облученными клетками биологических факторов на находящиеся рядом необлученные клетки, а также других процессов, которые будут рассмотрены ниже. Важность для радиационной онкологии затрагиваемых вопросов видна на примере организованного Американским национальным институтом по изучению раковых заболеваний в августе 2020 г. двухдневного совещания 28 ведущих специалистов разных стран по клиническому использованию НПО и облучения со сверхвысокой мощностью дозы (ФЛЭШ-облучения) в терапии злокачественных новообразований и обсуждения возникающих при этом радиобиологических и физико-технических вопросов [1, 2].

Облучение опухолей через решетчатые диафрагмы (spatially fractionated GRID radiotherapy, SFGRT; grid — решетка)

На заре развития лучевой терапии предполагалось, что нормальные ткани обладают большим потенциалом к восстановлению, чем злокачественные (вспомним про термин «гомеостаз», отсутствующий у опухолей), и оставление у тех и других части менее облученной ткани будет играть более выраженную роль именно для здоровых тканей. На раннем этапе целью терапии крупных новообразований в большинстве случаев являлось достижение паллиативного эффекта, при этом качество жизни больного могло в большей степени ухудшаться из-за поражения нормальных тканей, чем из-за неполного излечения опухоли. Даже после появления гамма-терапевтических аппаратов задача уменьшения поражения поверхностных тканей не потеряла своей значимости, и для ее решения использовалось облучение через решетчатые диафрагмы.

Полный обзор технологии такого облучения новообразований на рентгеновских и гамма-установках, а также достигаемых результатов был приведен сотрудником нашего учреждения Б.М. Алиевым, имевшим большой опыт такого рода лучевой терапии, в монографии [3] и обзоре, подготовленным совместно с ведущим специалистом страны по лечению лучевой болезни и лучевых поражений нормальных тканей, сотрудником Института биофизики МЗ СССР профессором А.К. Гуськовой [4]. Детали методики облучения крупных опухолей различных локализаций, в основном с паллиативной целью, но и с достижением в ряде случаев полного излечения больных, были представлены Б.М. Алиевым и сотрудниками в многочисленных статьях, из которых рассмотрим только [5–10].

Для облучения авторы использовали гамма-аппараты, диафрагмы которых были дополнены свинцовыми пластинами с квадратными или круглыми отверстиями (хотя и такие рассматривали как «решетки»); толщина пластин варьировала от 25 до 100 мм, в пластинах, — в качестве примера, — располагалось по три ряда из трех круглых отверстий диаметром 5,6–10,4 мм в ряду и соотношением площади отверстий к площади

закрытых участков как $1/2-1/4$. При гамма-облучении соотношение облучаемых и необлучаемых зон на глубине уменьшалось вплоть до двух с половиной раз, т.е. облучение опухоли становилось существенно более равномерным, чем облучение кожи. Итогом стало гораздо меньшее поражение нормальных тканей по сравнению с поражением после воздействия с равномерными полями, что позволило авторам повысить суммарную экспозиционную дозу и довести ее в облучаемых частях кожи и подкожной клетчатки до 3500–4000 Р за 8–10 фракций. Решетки перемещали между сеансами, сглаживая различия в подводимой дозе; после НПО следовал курс с использованием равномерного облучения. Возможность использования более высоких доз облучения опухоли, создаваемая улучшением восстановительного потенциала кожи за счет наличия в ней необлученных зон, приводила к возрастанию продолжительности жизни этих больных по сравнению с теми, лечение которых проводили с использованием только равномерного поля.

Происшедший затем переход к установкам с большей энергией фотонного излучения — линейным ускорителям электронов, позволившим избегать переоблучения поверхностных тканей, привел к уменьшению интереса к НПО, но только на время.

Современное использование НПО

Возродился интерес к НПО в 1990-е гг., уже с использованием ускорителей электронов, синхротронного излучения, а в последние годы — ускоренных протонов и ионов углерода. Техническое обеспечение состоит в применении при работе на ускорителях многолепестковых коллиматоров, но также и решеток, сейчас — из легкоплавкого сплава целлобенда, при облучении на источниках синхротронного излучения и на ускорителях протонов — в формировании очень узких пучков, что привело даже к появлению нового термина в лучевой терапии — облучению микропучками (Microbeam Radio Therapy, MRT). Неравномерное облучение используется сейчас как при однократном воздействии в очень большой дозе, так и при крупнофракционированном воздействии, причем

как в условиях паллиативного лечения, так и для достижения радикальных результатов.

Рассмотрим несколько таких работ. Mohiuddin M et al в течение 30 лет опубликовали три исследования, в которых изучали возможности использования узких полей и облучения через решетки именно на современных линейных ускорителях [11–13]. В одном из них, после исчерпания у 22 больных возможностей паллиативной лучевой терапии крупных новообразований различной гистологии из-за достижения уровня толерантности нормальных тканей, применили однократное облучение опухолей в дозах от 10 до 15 Гр через шестигранные вырезы в решетках. У 21 больного при этом полностью или значительно снизился болевой синдром и существенно уменьшились размеры опухоли, но поражение нормальных тканей осталось вполне допустимым. Положительный эффект первого исследования дал возможность приступить к лечению группы из 61 больного, также повысив у нескольких пациентов разовые дозы до 10–15 Гр и используя диафрагмы, экранировавшие при этом до 50 % поверхности над опухольями. У 27 % больных была получена полная регрессия опухоли, у 64 % — частичная, но с более чем двукратным уменьшением объема через месяц после облучения, и, главное, также без превышения толерантного уровня нормальных тканей. Хорошие результаты получены этой группой также при паллиативном лечении 33 больных саркомами путем однократного облучения через решетки в дозах от 12 до 20 Гр, или НПО в сочетании с фракционированным облучением в дозах от 22 до 70 Гр. В последующем эта группа авторов использовала однократное облучение сарком через решетку в дозе 18 Гр, после чего уже фракционировано подводили 50 Гр, и это давало возможность проводить оперативное удаление новообразований. Авторы также описали итоги лечения фотонами 6 МВ 71 пациента с крупными, по длине более 8 см, новообразованиями. У 16 из этих больных было больше чем по одной опухоли, так что общее количество локализаций было 87: при этом 31 опухоль была локализована в брюшной области и в области малого таза, 30 — в области головы и шеи, 15 — в грудной клетке и 11 опухолей располагались на конечностях. Решетки диафрагм закрывали поло-

вину «облучаемых» тканей, а на открытые участки подвели от 10 до 20 Гр, в среднем 15 Гр, т.е. несколько выше, чем использовано в группе, описанной в предыдущем случае. Шестьдесят три пациента лечили с паллиативными намерениями, а 8 — радикально, дополнительно подводя 50–70 Гр в обычных условиях и проводя затем хирургическое удаление новообразований. При паллиативном лучении у 14 больных использовали только облучение в больших дозах через решетки, у остальных его дополнили обычным облучением. Кровотечения были уменьшены у всех больных, у половины из них полностью прекратились. Одышку удалось ликвидировать у 60 % лечившихся. Ни в одном случае после подведения таких высоких доз не было проявления поздних поражений кожи более чем второй степени, то же самое относится к поражению подкожной клетчатки, слизистой полости рта, кишечника или ЦНС. В 72,5 % случаев после облучения наблюдалось уменьшение объема опухолей, из них в 14,6 % случаев была полная регрессия, причем при лечении опухолей головы и шеи регрессия была полной у 23,3 % из 30 больных. У половины из 8 пациентов, получивших радикальное лечение, в удаленном материале не было опухолевых клеток. По мнению авторов, без применения НПО получение таких результатов было бы невозможно.

Choi JI et al из четырех ведущих клиник США сообщили о лечении 21 больного с опухолями головы и шеи путем подведения 15 или 20 Гр в виде одной фракции электронов 6–18 МэВ с использованием многолепесткового коллиматора или решетчатой диафрагмы, с последующим обычным курсом фотонной лучевой терапии, а у 12 больных — с сопутствующим курсом химиотерапии [14]. Авторы пришли к выводу, что добавление однократного неравномерного облучения в большой дозе к обычному курсу позволило добиться полного излечения части больных, которых исходно лечили с паллиативной целью, и улучшению жизненного статуса остальных больных, при этом не было поражения кожи, вызывающей тревогу. Интерес также представляют данные Edwards J et al, пролечивших 53 больных с опухолями головы и шеи T₄N₃, подводя 15 Гр с использованием решетки плюс 48–79,2 Гр обычным способом. Локальный контроль был получен в

91 % случаев, и только у 4 % больных зарегистрирована поражение нормальных тканей третьей степени [15]. Snider JW et al на основании лечения 26 больных с крупными мягкотканными и остеосаркомами однократным облучением через решетку в дозе 15 Гр плюс облучением с обычным фракционированием в дозах 45,0–50,4 Гр, у 9 из которых был получен полный ответ, хотя у 7 из них он сопровождался развитием лучевых реакций кожи третьей степени, сделали вывод о целесообразности использования при лучевой терапии неравномерного пространственного подведения дозы и сообщили об этом уже в ведущем международном радиобиологическом журнале, призвав экспериментаторов к изучению механизма такого позитивного эффекта [16]. В статье Grams MP et al описан опыт лечения опухоли поджелудочной железы и абдоминальной лейомиосаркомы подведением 20 Гр через решетки с последующим обычным фракционированным облучением в дозах 20–30 Гр, позволившим достигнуть выраженного снижения объема новообразований и уменьшения боли на фоне сохранения нормальных тканей [17].

Среди последних по времени работ упомянем Duriseti S et al, поставивших целью количественно оценить преимущества использования решетки, облучив у 22 пациентов крупные (диаметр 5,6–21,4 см, объем от 54 до 3713 см³) новообразования органов грудной клетки, абдоминальной полости/малого таза, и у одного из них — опухоли конечности [18]. Облучение через решетки провели в виде 5 фракций, подводимых через день, в суммарной дозе до 66,7 Гр, причем за эти дни все поля облучения подвергли стандартному облучению в суммарной дозе 20 Гр. В течение первых трех месяцев после таких высоких доз облучения через решетки только у одного больного было отмечено поражение нормальных тканей, которое отнесли к 4-й степени, у остальных больных лучевые реакции не достигли даже 3-й степени. Но это оценка реакций со стороны нормальных тканей, а результат излечения опухолей потребует еще нескольких лет наблюдения.

Добавим, что в литературе имеются и другие работы с использованием облучения опухолей человека в дозах 10–20 Гр через решетчатые диафрагмы в сочетании с обычным фракционированием и примерно та-

кими же позитивными результатами. Одна из сводок этих работ по состоянию на 2022 г. приведена Maghaddasi L et al, в ней также рассматриваются вопросы расчета толерантных для нормальных тканей суммарных доз и доз, вызывающих определенные степени поражения опухолей, с использованием модифицированной линейно-квадратичной модели [19].

Хотя ряд авторов относят к НПО и случаи с облучением радиорезистентных гипоксических участков опухоли в дополнение к обычному курсу лучевой терапии, обозначая их как PATHY (PArTial Tumour irradiation targeting HYpoxic tumour segments), смысл такого «буста» очевиден и лежит вне рассматриваемой здесь причины расширения при НПО терапевтического интервала, и потому рассматриваться не будет.

Экспериментальные работы на животных позволяют изучать НПО с более точной, быстрой и разнообразной по критериям оценкой повреждения нормальных тканей и опухоли. В качестве примера рассмотрим две работы в этом направлении. Dilmanian FA et al провели однократное облучение перевивной глиосаркомы линии 9L крыс в дозах от 150 до 500 Гр (!) микропучками синхротронного излучения шириной 27 мкм и длиной 3,8 мм, которые позволили создать полосы длиной до 10,4 мм с расстоянием между ними в 50, 75 и 100 мкм (общая ширина поля облучения 9 мм). Авторы установили, что продолжительность жизни животных была значительно выше в случае большего расстояния между полосками облучения, а сравнение с результатами облучения этой опухоли широкими пучками показало, что с помощью «микроНПО», несмотря на столь высокие дозы облучения, удается полностью избежать поражения нервных клеток, а также значительно увеличить время жизни животных [20].

Crosbie JC et al подвергли синхротронному облучению в рентгеновском диапазоне до 125 кэВ перевитые мышам опухоли линии EMT-6.5 и 67NR молочной железы, а также участки кожи, уже у других мышей, используя узкие, 25 мкм площадки облучения с 200 мкм расстоянием между ними. Размеры облучаемых участков были 10 × 10 мм при воздействии на опухоли и 6 × 10 мм при облучении кожи. Результаты сравнили с равно-

мерным рентгеновским облучением таких же полей, и дополнительно с равномерным облучением опухолей на электронном пучке 6 МэВ ускорителя VARIAN 2100 [21]. Интересная деталь организации этой работы — из лаборатории авторов в Австралии животных с перевитыми опухолями возили для синхротронного облучения в Японию. Мощность дозы синхротронного облучения составляла 100 Гр/с (т.е. это было, как сейчас бы сказали, ФЛЭШ-облучение), а подводимые в полосы облучения дозы составляли 560 и 800 Гр (!), с дозой на «необлучаемые» полосы от 8,5 до 12 Гр. При облучении опухолей на электронном пучке использовали дозы в 11, 22 и 44 Гр с мощностью дозы 20 Гр/мин.

Через разные сроки после воздействия образцы опухоли и кожи подвергли гистологическому изучению с определением клеток с двунитевыми разрывами ДНК, выявляемыми присоединением к ним флуоресцирующих молекул гамма-H2AX, а также пролиферирующих клеток и клеток, распадающихся вследствие апоптоза. Благодаря использованию громадных доз на препаратах была хорошо видна разная степень поражения облученных и малооблученных участков опухоли и кожи. Удивительно, но уже через сутки после облучения клетки облученных и необлученных зон опухолевой ткани не отличались между собой, неся признаки одинакового поражения, в то время как в образцах кожи эти зоны были четко разделены по уровню эффекта. Сравнение с результатом равномерного синхротронного облучения в той же дозе выявило одинаковую с НПО степень увеличения продолжительности жизни животных (т.е. поражения неопластической ткани), при существенном меньшем поражении кожи. Ни при одной, даже значительно меньшей дозе равномерного облучения на электронном пучке, не удалось без существенного поражения кожи получить такого же увеличения продолжительности жизни животных. Авторы сделали вывод о значительном преимуществе использования НПО с высокими дозами ФЛЭШ-облучения по сравнению с обычной, «равномерной» лучевой терапией.

Обсуждаемые причины различий в действии НПО на нормальные ткани и опухоли

Большая серия работ по НПО с обсуждением радиобиологии этого вида лучевой терапии выполнена также в Австралии несколькими авторами под руководством физика Наталки Сучоверской на синхротронном источнике рентгеновского излучения и на обычных линейных ускорителях. Радиобиологи облучали *in vitro* монослойные культуры нормальных и опухолевых клеток, создавая чередующиеся зоны воздействия с целью оценки влияния клеток из облучаемых зон на клетки из необлучаемых зон, предполагая их поражение за счет т.н. коммунального эффекта (поражения необлученных клеток, находящихся в контакте или в одной среде с облученными, — эффект свидетеля, bystander effect).

Peng et al на установке Varian Novalis TX™ с многолепестковым коллиматором HD120-MLCs облучали фотонами 6 МВ флаконы с растущими в них нормальными клетками линии HUVEC человека (human umbilical vein endothelial cell) и опухолевыми клетками линий NCI-H460 (немелкоклеточный рак легкого) и HCC-1954 (рак молочной железы), с расстоянием между полосками облучения в 2,5 или 5 мм [22, 23]. Далее клетки из облучаемых и не облучаемых зон высевали для определения их клонообразующей способности (последовательного прохождения шести успешных делений, рассматриваемого как «выживаемость» клеток). Оказалось, что выживаемость нормальных клеток HUVEC, взятых вне зоны облучения, не отличалась от необлученного контроля, тогда как у опухолевых клеток обеих линий, взятых из необлучаемой зоны шириной 2,5 мм, она была существенно ниже, чем в контроле. Авторы пришли к выводу, что эти данные указывают на проявление коммунального эффекта у опухолевых клеток и его отсутствие у нормальных.

Странным представляется второе заключение авторов, что для проявления коммунального эффекта важным является наличие высокого градиента в дозе между облучаемыми и необлучаемыми клетками, который и определил в целом большее поражение клеток после неравномерного об-

лучения, чем после равномерного, когда все клетки во флаконе были облучены в дозах, которые при НПО пришлось только на облучаемые полоски. Одним из факторов поражения при коммунальном эффекте считается выделение из облученных клеток неких веществ, оказывающих влияние на необлученные клетки. Само по себе это представление далеко не ново, упомянем, что еще в 60-х годах идентификацией таких веществ и изучением механизма их действия занималась лаборатория проф. А.М. Кузина в Институте биофизики АН СССР, сотрудниками которой был подготовлен сборник под названием «Радиотоксины» с работами из ведущих радиобиологических учреждений СССР, с двумя статьями одного из авторов (БАА) данного обзора [24].

Также коммунальным эффектом объясняют поражение опухолевых клеток в зоне «долин» при подведении дозы только в зоне «гор-пиков» авторы ряда других публикаций. Asur R et al облучали *in vitro* клетки линии SCK карциномы молочной железы и клетки линии SCCVII саркомы (обе линии получены из опухолей мышей), используя решетку с 9 отверстиями диаметром 12 мм, с расстоянием между центрами отверстий в 18 мм. Доза на поля облучения составляла 10 Гр, на «необлучаемые» зоны приходилось около 1 Гр рассеянного излучения. Образцы клеток также подвергли облучению в дозе 1 Гр. Через разные сроки, в часах, после облучения клетки из зон с разной дозой облучения отбирали для определения их клоногенной способности, а также для изучения экспрессии генов, участвующих в репарации поврежденной ДНК. Оказалось, что клетки обеих линий, взятые из зон под решеткой, получивших около 1 Гр, теряли способность к клонообразованию в гораздо большей мере, чем клетки, подвергнутые равномерному облучению в такой дозе. При исследовании через 4 ч после облучения у них также была более повышена экспрессия генов белков репарации и увеличена гибель вследствие апоптоза по сравнению с клетками, облученными вне контакта/нахождения в одних чашках с клетками, облученными в дозе 10 Гр. Авторы считают, что полученные данные точно указывают на проявление коммунального эффекта при пространственном фракционировании облучения опухолевых

клеток и полагают, что этот эффект играет роль и при НПО новообразований у человека [25].

Pakniyat F et al изучили проявление коммунального эффекта при близком контакте облученных в дозе 10 Гр и необлученных клеток линий HeLa и HN5, а также при добавлении питательной среды от облученных в дозе 10 Гр клеток к клеткам, получившим всего 1,5 Гр [26]. Используя критерии выживаемости клеток, образования в клетках двунитевых разрывов ДНК и микроядер из вызванных такими разрывами «обрывков» хромосом при вступлении клеток в митоз, авторы обнаружили одинаковое поражение при равномерном облучении популяций в дозе 10 Гр и при облучении только части популяции, но находившейся в близком контакте. Также по всем критериям наблюдалось существенное усиление поражения облученных в дозе 1,5 Гр клеток при помещении их в среду от клеток, облученных в дозе 10 Гр. Авторы заключают, что именно коммунальным эффектом у опухолевых клеток объясняются хорошие результаты экспериментальных и многочисленных клинических работ по пространственному фракционированию дозы.

Иммунологические процессы также привлекаются для объяснения гибели опухолевых клеток в зоне «долины» облучения. Eling et al показали, что облучение глиомы L9 крыс микропучками синхротронного рентгеновского излучения приводит к инфильтрации в опухоль гораздо большего числа иммунных макрофагов CD68, чем при равномерном облучении опухоли [27].

Следующим объяснением является указание на различие эндотелия сосудов нормальных тканей и опухоли, полученное группой авторов из Франции и Швейцарии [28]. Авторы полагают, что эндотелий быстрорастущих сосудов опухоли представлен менее зрелыми клетками, чем сосудов здоровой ткани, и в случае облучения опухоли микропучками рентгеновского излучения их гибель приводит к большему оголению сосудистых стенок и поражению капиллярных сплетений по сравнению с нормальными тканями. Используя синхротронное излучение в параллельных пучках шириной 25–100 мкм и шириной 200–800 мкм для облучения регенерирующего заднего плавника

рыбок да́нио-рё́рио, одного из модельных организмов, широко используемых при изучении онтогенеза, авторы наблюдали быстрое развитие в регенерирующей ткани воспалительной реакции, инфильтрацию облученных полосок ткани нейтрофилами и тромбоцитами после облучения пучками шириной до 100 мкм. В зонах облучения нерегенерирующей ткани таких эффектов не наблюдалось. При использовании более широких пучков в первые сутки наблюдения эффект был таким же, но уже через 48 ч наблюдалось такое же поражение нерегенерирующей ткани. Отличался эффект воздействия пучков разной ширины и на сосуды. Даже столь небольшое отличие в ширине пучков излучения, как 100 мкм, может сказаться на различии в степени поражения делящихся и неделящихся клеток, что, по мнению авторов, может быть важным для достижения дифференцированного ответа с нормальными тканями при лечении опухолей с использованием высоких разовых доз на микропучках ускоренных протонов [29]. Добавим, что для объяснения положительного эффекта от применения протонных микропучков все шире привлекаются представления о роли иммунологических процессов [30].

Заключение

На совещании по клиническому использованию неравномерного пространственного облучения крупных новообразований, в том числе его комбинации с высокодозным однократным воздействием со сверхвысокой мощностью дозы (НПО и ФЛЭШ-радиотерапии) участники сошлись во мнении о доказанности положительного эффекта от НПО и необходимости решения многих радиобиологических и технических вопросов для более широкого использования такого подхода [1, 2]. Для составления рекомендаций по техническому осуществлению НПО, в рамках Радиохирургического общества (Radiosurgery Society, RSS) создана отдельная Физическая рабочая группа для разработки технических вопросов использования в лучевой терапии облучения через решетки, микропучков различных видов радиации, а также ФЛЭШ-облучения. Задачей является выработка согласованных рекомендаций по величине используемых доз,

планированию этих видов облучения и их сочетании с обычной фракционированной лучевой терапией, требованиях к точности сообщений о подводимых в таких условиях дозах облучения и критериях оценки достигаемого эффекта [31]. По этим вопросам в таком авторитетном журнале, как *Physica Medica*, ежегодно появляется по несколько публикаций. Но что касается радиобиологического понимания причин различий в действии пространственного фракционированного облучения на опухоли и нормальные ткани, то здесь все находится на самом начальном этапе. Вполне возможно, что роль радиобиологических исследований, как и во многих предыдущих аспектах лучевой терапии, будет состоять не в предсказании клинических эффектов при воздействии на разные виды новообразований и разные нормальные ткани, а в выяснении механизма уже обнаруженного в клинике эффекта и в ответе на вопрос, основан ли он на принципиальных различиях опухолей от любой здоровой ткани, или найденные отличия касаются только конкретных гистологий и локализаций.

Список литературы / References

- Griffin RJ, Ahmed MM, Amendola B, et al. Understanding high-dose, ultra-high dose-rate and spatially fractionated radiotherapy. *Journal Preproof. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; S0360301620309585. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.028.
- Griffin RJ, Prise KM, McMahon SJ, et al. History and current perspectives on the biological effects of high-dose spatial fractionation and high dose-rate approaches: GRID, Microbeam and FLASH radiotherapy. *Br J Radiol.* 2020;93(1113):20200217. DOI: 10.1259/bjr.20200217. PMID: 32706989.
- Алиев БМ. Лучевая терапия запущенных форм злокачественных новообразований. 1978. Медицина. Москва. 176 с. [Aliev BM. Radiotherapy of Bulky Neoplastic Disease. 1978, Moscow. 176 p. (In Russian).]
- Алиев БМ, Гуськова АК. Неравномерное облучение при опухолях (к проблеме защиты нормальных тканей). *Медицинская радиология* 1975;20(2):74-87. [Aliev BM, Gus'kova AK. Uneven irradiation of tumors (the problem of protecting normal tissues). *Medical Radiology.* 1975;20(2):74-87. (In Russian)]. PMID: 805889.
- Алиев БМ, Галина ЛС. Изменение коэффициента неравномерности дозы при фракционированной гамма-терапии с использованием решетчатых диафрагм. *Медицинская радиология.* 1976;21(1):68-71. [Aliev BM, Galina LS. Change of the coefficient of dosage irregularity in fractionated gamma therapy with the use of grid diaphragms. *Medical Radiology.* 1976;21(1):68-71. (In Russian)]. PMID:933738.
- Алиев БМ, Юшков СФ. Экспериментальное изучение эффективности неравномерного облучения. *Медицинская радиология.* 1970;15(8):60-4. [Aliev BM, Iushkov SF. Experimental study of the effect of nonuniform radiation. *Medical Radiology.* 1970;15(8):60-4. (In Russian)]. PMID: 5483892.
- Ольховская ИГ, Алиев БМ. Морфологические изменения саркомы мягких тканей после неравномерного облучения. *Вестник Академии мед. наук СССР.* 1976;(6):22-6. [Ol'khovskaia IG, Aliev BM. Morphological changes in certain types of soft tissue sarcoma under the effect of uneven irradiation. *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 1976;(6):22-6. (In Russian)]. PMID:997847.
- Харитоновна НТ, Алиев БМ. Концентрированное-неравномерное облучение местнораспространенного рака пищевода. *Медицинская радиология.* 1978;22(10):8-13. [Kharitonova NT, Aliev BM. Concentrated-nonuniform irradiation of locally expanding esophageal cancer. *Med Radiol.* 1978;22(10):8-13. (In Russian)]. PMID:703551.
- Ярмоненко СП, Алиев БМ, Вайнсон АА. Терапевтический интервал и защита нормальных тканей. *Медицинская радиология.* 1979;24(12):22-6. [Yarmonenko SP, Aliev BM, Wainson AA. Therapeutic interval and the protection of normal tissues. *Medical Radiology.* 1979;24(12):22-6. (In Russian)]. PMID:513993.
- Алиев БМ, Клименков АА, Пиртузилов МБ, Черкес ВП. Дистанционная гамма-терапия неоперабельных опухолей забрюшинного пространства в условиях неравномерного распределения дозы в тканях. *Вопросы онкологии.* 1980;26(12):53-8. [Aliev BM, Klimenkov AA, Pirtuzilo MB, Cherkes VP. Gamma teletherapy of inoperable retroperitoneal tumors with nonuniform distribution of the dosage in the tissues. *Problems in Oncology.* 1980;26(12):53-8. (In Russian)]. PMID:7467211.
- Mohiuddin M, Curtis DL, Grizos WT, Komarnicky L. Palliative treatment of advanced cancer using multiple noncon-fluent pencil beam radiation. A pilot study. *Cancer.* 1990;66(1):114-8. DOI: 10.1002/1097-0142(19900701)66:1<114::aid-cn-cr2820660121>3.0.CO;2-I.
- Mohiuddin M, Stevens JH, Reiff JE, et al. Spatially fractionated (GRID) radiation for palliative treatment of advanced cancer. *Radiat Oncol Investig Clin Basic Res.* 1996;4:41-7. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6823(1996)4:1<41::AID-ROI7>3.0.CO;2-M. 13.
- Mohiuddin M, Fujita M, Regine WF, et al. High-dose spatially-fractionated radiation (GRID): a new paradigm in the management of advanced cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45(3):721-7. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00170-4. PMID: 10524428.
- Choi JI, Daniels J, Cohen D, et al. Clinical outcomes of spatially fractionated GRID radiotherapy in the treatment of bulky tumors of the head and neck. *Cureus.* 2019;11(5):e4637. DOI:10.7759/cureus.4637. PMCID: PMC6623998. PMID: 31312563.
- Edwards J, Shah P, Huhn J, et al. Definitive GRID and fractionated radiation in bulky head and neck cancer associated with low rates of distant metastasis. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93:E334. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1399.
16. Snider JW, Molitoris J, Shyu S, et al. Spatially fractionated radiotherapy (GRID) prior to standard neoadjuvant conventionally fractionated radiotherapy for bulky, high-risk soft tissue and osteosarcomas: feasibility, safety, and promising pathologic response rates. *Radiat Res.* 2020;194(6):707-14. DOI: 10.1667/RADE-20-00100.1. PMID: 33064802.
 17. Grams MP, Owen D, Park SS, et al. VMAT Grid therapy: a widely applicable planning approach. *Pr Radiat Oncol.* 2021;11:e339-e347. DOI: 10.1016/j.prro.2020.10.007.
 18. Duriseti S, Kavanaugh JA, Szymanski J. LITE SABR M1: A phase I trial of lattice stereotactic body radiotherapy for large tumors. *Radiother Oncol.* 2022;167:317-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.11.023.
 19. Maghaddasi L, Reid P, Bezak E, Marcu LG. Radiobiological and treatment-related aspects of spatially fractionated radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3366. DOI: 10.3390/ijms23063366. PMID: 35328787. PMCID: PMC8954016.
 20. Dilmanian FA, Button TM, Le Duc G, et al. Response of rat intracranial 9L gliosarcoma to microbeam radiation therapy. *Neuro-Oncology.* 2022;4:26-38. DOI: 10.1215/15228517-4-1-26.
 21. Crosbie JC, Anderson RL, Rothkamm K, et al. Tumor cell response to synchrotron microbeam radiation therapy differs markedly from cells in normal tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:886-94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.035.
 22. Suchowerska N, Ebert MA, Zhang M, Jackson M. In vitro response of tumour cells to non-uniform irradiation. *Phys Med Biol.* 2005;50(13):3041-51. DOI: 10.1088/0031-9155/50/13/005. PMID: 15972979.
 23. Peng V, Suchowerska N, Rogers L, et al. Grid therapy using high definition multileaf collimators: realizing benefits of the bystander effect. *Acta Oncol.* 2017;56(8):1048-59. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1299939. PMID: 28303745.
 24. Лебедева НЕ, Вайнсон АА, Кузин АМ. Взаимодействие хинонов с клеточными ядрами. С. 51-57. В кн. Радиотоксины. Под ред. Кузина АМ. Москва. Атомиздат. 1966. 293 с. [Lebedeva NYe, Wainson AA, Kuzin AM. Interaction of quinones with cell nuclei. pp. 51-57. In the book Radiotoxins, ed. by Kuzin AM. Moscow. 1966. 293 p. (In Russian)].
 25. Asur R, Butterworth KT, Penagaricano JA, et al. High dose bystander effects in spatially fractionated radiation therapy. *Cancer Lett.* 2015;356(1):52-7. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.032. PMID: 24246848.
 26. Pakniyat F, Ali Nedaie HA, Mozdarani H, et al. Enhanced response of radioresistant carcinoma cell line to heterogeneous dose distribution of grid; the role of high-dose bystander effect. *Int J Radiat Biol.* 2020;96(12):1585-96. DOI: 10.1080/09553002.2020.1834163.
 27. Eling L, Bouchet A, Ocádiz A, et al. Unexpected benefits of multiport synchrotron microbeam radiation therapy for brain tumors. *Cancers.* 2021;13:936. DOI: 10.3390/cancers13050936.
 28. Bouchet A, Serduc R, Laissue JA, Djonov V. Effects of microbeam radiation therapy on normal and tumoral blood vessels. *Phys Med.* 2015;31:634-64. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.04.014.
 29. Brönnimann D, Bouchet A, Schneider C, et al. Synchrotron microbeam irradiation induces neutrophil infiltration, thrombocyte attachment and selective vascular damage *in vivo*. *Sci Rep.* 2016;19(6):33601. DOI: 10.1038/srep33601. PMID: 27640676.
 30. Bertho A, Iturri L, Brisebard E, Juchaux M, et al. Evaluation of the role of the immune system response after minibeam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;115(2):426-39. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.08.011.
 31. Zhang H, Wu X, Zhang X, et al. Photon GRID radiation therapy: A physics and dosimetry white paper from the radiosurgery society (RSS) GRID/LATTICE, microbeam and FLASH radiotherapy working group. *Radiat Res.* 2020;194:665-77. DOI: 10.1667/RADE-20-00047.1.
- Вклад авторов**
А.А. Вайнсон: общая идея статьи и подготовка текста.
Е.В. Соловьева: подбор литературы и ее анализ с радиобиологических позиций.
- Authors' contributions**
А.А. Wainson: the general idea of the article and the preparation of the text.
Е.В. Solovieva: 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 — главный научный консультант лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.б.н., профессор, SPIN-код: 9445-5350, Scopus Author ID: 6602946829, wainson@ronc.ru.
- Сведения об остальных авторах статьи**
Соловьева Елена Викторовна — м.н.с., к.м.н., e.v.solovieva@gmail.com.

Spatial Fractionation in Tumor Radiotherapy and Discussed Mechanisms of the Therapeutic Window Extension

A.A. Wainson, E.V. Solovieva

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

Abstract

Irradiation of the tumor through the ridge filters in order to reduce the damage of the normal tissues while maintaining the same damage to the neoplastic tissue as with uniform field is used for many decades. In recent years, a positive effect has been demonstrated using synchrotron radiation and beams of accelerated protons with radiation fields diminished to 25-100 micrometers with the same distances between them. Less skin damage achieved while maintaining the required level of large neoplasms eradication in the case of X-ray and gamma irradiation through ridge filters can be partially explained by the features of the physical distribution of the dose over the depth of the irradiated tissue, namely, the “merging” of fields at depth. But the good results from the use of the ‘hills and valleys’ in radiation fields created by the modern radiation sources have attracted attention to radiobiological issues for explaining the principal differences in reaction to spatial fractionation of the absorbed dose between tumor and normal tissues. We are talking about the role of the so-called ‘communal effect/bystander effect’, the effect of radiation on the immunological processes, the differences in damage and restoration of the microvasculature in normal and tumor tissue, etc. Although there is the lot of publications concerning experimental studies of the effectiveness of ‘spatial dose fractionation’, as well as those considering radiobiological mechanisms of the observed expansion of the ‘therapeutic interval’, there is still no clarity in this issue. The purpose of this review is to systematize the available data on the clinical and experimental confirmation of the effectiveness of ‘spatial fractionation’ and the various explanations of its advantages over conventional, uniform dose distribution. Special attention is paid to the issues of combination of spatial fractionation with superhigh dose rate irradiation (FLASH-radiotherapy) on the new radiation facilities, including proton accelerators, which are now in use in this country.

Key words: *radiotherapy, tumors, spatial fractionation, augmentation of the therapeutic window*

For citation: Wainson AA, Solovieva EV. Spatial Fractionation in Tumor Radiotherapy and Discussed Mechanisms of the Therapeutic Window Extension. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(1):9-18. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-9-18

Information about the authors:

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

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