



Зверева Е.Л.✉, Тимофеев Н.С., Ястремский Д.О.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Тотальное облучение тела: история, реальность, перспективы (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Подана: 27.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: alenazvereva24@gmail.com

Резюме

Тотальное облучение тела (ТБИ) остается важнейшим компонентом кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). За последние 70 лет методика претерпела значительную эволюцию: от простого облучения крупными полями до высокоточных таргетных технологий благодаря развитию техники и программного обеспечения. Несмотря на развитие химиотерапевтических режимов, ТБИ сохраняет свое значение благодаря уникальному иммуносупрессивному и циторедуктивному эффекту.

Современный этап характеризуется внедрением принципиально новых подходов, позволяющих преодолеть ключевые ограничения классического ТБИ: высокую токсичность, особенно у пожилых пациентов; невозможность эскалации дозы из-за высокого риска повреждения критических органов; ограниченную эффективность при экстрамедуллярных поражениях.

В данной работе мы систематизировали исторические аспекты развития ТБИ, проанализировали современное состояние методики и перспективные направления ее совершенствования.

Ключевые слова: тотальное облучение тела (ТБИ), таргетное тотальное облучение костного мозга и лимфатической системы (ТМИ/ТМЛИ), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), лучевая терапия с модулированной интенсивностью дозы (IMRT)



Zvereva E.✉, Timofeenko N., Yastremskiy D.

Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
Minsk, Belarus

Total Body Irradiation: History, Reality, Prospects (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: authors contributed equally to the writing of the article.

Submitted: 27.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: alenazvereva24@gmail.com

Abstract

Total Body Irradiation (TBI) remains a crucial component of the conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Over the past 70 years, the technique has undergone significant evolution: from simple large-field irradiation to highly precise targeted technologies, driven by advancements in equipment and software. Despite the development of chemotherapy-based regimens, TBI retains its importance due to its unique immunosuppressive and cytoreductive effects.

The current stage is characterized by the introduction of fundamentally new approaches aimed at overcoming the key limitations of classical TBI: high toxicity, especially in elderly patients; the inability to escalate the dose due to the high risk of damage to critical organs; and limited efficacy against extramedullary lesions.

In this work, we systematized the historical aspects of TBI development, analyzed the current state of the technique, and outlined promising directions for its improvement.

Keywords: total body irradiation (TBI), total marrow irradiation/total marrow and lymphoid irradiation (TMI/TMLI), hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), graft-versus-host disease (GvHD), intensity-modulated radiation therapy (IMRT)

■ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДА ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТЕЛА

В начале XX в. неблагоприятное воздействие ионизирующего излучения на организм человека стало очевидным в результате случайного облучения [1, 2]. Впоследствии, на протяжении 1950-х гг., такие ключевые фигуры, как Леон О. Джейкобсон и Эгон Лоренц, изучая взаимодействие ионизирующего излучения с веществом в поисках способов снижения токсичности, в контролируемых исследованиях на животных отметили, что можно спасти реципиента с помощью клеток костного мозга от животного-донора после радиационного воздействия [3–7]. Затем этот метод был распространен на людей, пострадавших от ядерных аварий [8]. Позже, в 1960-е гг., в Канаде Дж. Тилль и Э. МакКаллох, изучая чувствительность клеток костного мозга мышей к радиации, сделали некоторые из первых наблюдений о том, что «стволовые клетки» могут перепрофилировать систему крови [9].

Эти знания позднее легли в основу методики трансплантации костного мозга, которую можно было применить к людям для лечения заболеваний костного мозга с помощью ионизирующего излучения, таких как острый лейкоз, а затем спасти облученный костный мозг, используя донорский костный мозг. Многие методы и приемы, позволяющие успешно приживить донорские клетки, такие как извлечение «стволовых клеток», профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), сопоставление человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и необходимая поддерживающая помощь, были впервые предложены доктором Э. Донналлом.

В 1975 г. Е.Д. Томас и его коллеги опубликовали свой опыт с использованием тотального облучения тела пациента с последующей трансплантацией костного мозга – работу, за которую он был удостоен Нобелевской премии в 1990 г. [10–15]. На протяжении десятилетия они наблюдали, что высокие дозы ионизирующего излучения продлевают восстановление костного мозга, который можно было спасти в течение 2 недель после подведения дозы облучения около 1000 рентген от противоположных источников ^{60}Co с последующей инфузией донорского костного мозга, и этот процесс не вызывал опасной лучевой болезни у пациентов. Они также отметили, что эта доза могла привести к ремиссии, хотя она и не была длительной. Первые трансплантации не были удачными, так как выполнялись пациентам в терминальном состоянии. Наблюдалась высокая летальность также по причине реакции «трансплантат против хозяина» в связи с отсутствием возможности типирования на совместимость.

В 1977 г. Е.Д. Томас [11] обобщил отдаленные результаты лечения 100 пациентов с острыми лейкозами, которым проводили химиотерапию, тотальное облучение тела и аллогенную трансплантацию костного мозга с добавлением циклофосфида в качестве цитостатического и иммуносупрессивного агента. Выживаемость группы пациентов после тотального облучения по сравнению с группой пациентов, которые получали только полихимиотерапию, оказалась выше. Позже было показано, что гораздо лучшие результаты можно получить у пациентов, находящихся ко времени приживления костного мозга в стадии ремиссии. В 1979 г. Е.Д. Томас сообщил о 60%-й 3-летней выживаемости пациентов с острыми миелоидными лейкозами в первой ремиссии [16].

Однако заболеваемость и смертность были значительными: более половины пациентов страдали интерстициальным пневмонитом, а треть впоследствии умирала. С появлением в наше время новых химиотерапевтических агентов количество комбинаций кондиционирования в сочетании с тотальным облучением тела начало расти в попытке сохранить цитотоксические эффекты тотального облучения, одновременно минимизируя при этом связанную с лечением токсичность [17–20].

■ ОСОБЕННОСТИ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДИК ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТЕЛА

Тотальное облучение тела основано на принципе доставки равномерной дозы ионизирующего излучения, распределенной по всему телу. Ионизирующее излучение вызывает гибель клеток по нескольким механизмам.

Наиболее общепринятый механизм представлен одно- и двухцепочечными разрывами ДНК [21]. Доза облучения и клеточная гибель прямо пропорциональны, без максимального эффекта к уничтожению клеток по мере увеличения дозы [22, 23].



Однако адекватное, безопасное и эффективное проведение тотального облучения тела оказалось сложной и трудоемкой задачей. Даже при наличии современного оборудования и инструментов, доступных сегодня, это требует кропотливого и скоординированного подхода высокоспециализированной команды профессионалов, включая радиационных онкологов, медицинских физиков, инженеров-радиологов и медицинских сестер, которые способны беспрепятственно общаться и работать с командой трансплантации. Обе группы должны понимать основные тонкости своих специальностей, а также гораздо практичнее и удобнее, если отдел лучевой терапии физически находится в том же месте, что и центр трансплантации. Кроме того, в отличие от основной массы специалистов в радиационной онкологии, привыкших доставлять высокие дозы ионизирующего излучения в относительно небольшую мишень у большого количества пациентов с солидными опухолями, тотальное облучение тела ориентировано на доставку низкой дозы облучения равномерно по всему телу у небольшого числа пациентов. Это столкновение философий иногда затрудняет обоснование использования специализированного оборудования, необходимого для проведения тотального облучения тела. Однако, если применяется скоординированный подход и имеются адекватные ресурсы, целесообразно включить тотальное облучение тела в программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для специально отобранных пациентов, которым такое лечение может принести пользу.

Существует несколько основных подходов к лечению пациентов. Все тело можно обработать одним статическим очень большим полем, если расположить пациента настолько далеко от источника излучения, чтобы он полностью поместился в поле облучения, либо использовать несколько достаточно больших полей, перекрывающих друг друга. Пациент может перемещаться через пучок излучения на механизированном столе или пучок излучения может перемещаться вдоль тела пациента. У каждого подхода есть свои преимущества и недостатки, но наиболее важные вопросы связаны с комфортом пациента, воспроизводимостью и надежностью настройки последовательной и однородной доставки дозы по всему организму и возможностью проверки точности подведенной дозы.

Факторы, влияющие на окончательную доставленную дозу, охватывают факторы как пациента, так и оборудования.

Факторы пациента включают размер и плотность тела, состояние работоспособности и способность сохранять вынужденное положение тела в течение длительного периода времени. Задача получения однородного распределения дозы в теле пациента непростая из-за высокой гетерогенности тканей и толщины тела. Применение дополнительных компенсирующих устройств (болюсов) частично позволяет уменьшить неравномерность распределения дозы, вызванную изгибами поверхности тела пациента, однако не решает проблем, обусловленных неоднородностью внутренних органов и костных структур. Например, чтобы уменьшить дозу в легких, обычно используют индивидуальные защитные блоки, располагаемые непосредственно на теле пациента; но добиться точного позиционирования таких блоков относительно органа весьма непростое. Включение компьютерной томографии в фазу планирования и использование методов трехмерного планирования помогли обеспечить более равномерную дозу и дозиметрическую точность. Однако классические методы тотального облучения тела до сих пор требуют использования дополнительного

оборудования, устройств иммобилизации, блоков для защиты легких, оборудования для доставки электронных пучков, болюсов, компенсаторов, специальных устройств для дозиметрии и калибровки, что делает применение всех этих методов достаточно трудоемкой и нетривиальной задачей. Но даже при наличии всего перечисленного оборудования точное подведение планируемой дозы не гарантировано.

Факторы оборудования включают размер процедурного кабинета, имеющегося в центре, программное обеспечение для планирования лечения и дозиметрии, используемые системы записи и проверки лечения, типы оборудования, методы доставки дозы, источник излучения, количество фракций, мощность дозы и модуляцию дозы. Поскольку технологии в лучевой терапии, касающиеся оборудования и программного обеспечения, продолжают развиваться, достижения в области новых методов позволяют точно настроить безопасную доставку дозы при проведении тотального облучения тела посредством усовершенствованных подходов к планированию лечения [24–29]. Сегодня линейные ускорители в значительной степени заменили кобальтовые машины в большинстве центров [30–32]. Линейные ускорители упрощают и сокращают продолжительность доставки дозы при тотальном облучении [33]. Кроме того, вероятность и интенсивность интерстициальных пневмонитов, как наиболее грозного осложнения тотального облучения, были значительно снижены с применением технологий модуляции дозы излучения. Новые аппараты, такие как спиральная томотерапия, созданные при непосредственном сотрудничестве с радиационными онкологами, медицинскими физиками и гематологами, доставляют ионизирующее излучение по всему телу, могут дополнительно концентрировать пучок в зоне интереса, значительно щадя нормальные органы и ткани, что может еще больше свести к минимуму серьезные осложнения от тотального облучения [34]. С появлением томотерапии началась новая эра развития тотального облучения тела – таргетное тотальное облучение костного мозга.

■ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДОСТАВКИ ДОЗЫ

Тотальное облучение тела (TBI) остается критически важным компонентом режима кондиционирования у пациентов, получающих ТГСК, при этом рандомизированные исследования продолжают демонстрировать превосходные результаты при схемах лечения с тотальным облучением в кондиционировании по сравнению с режимами без него [35–40]. Роль TBI заключается в элиминации злокачественных клеток и обеспечении иммуносупрессии для предотвращения отторжения донорских гемопоэтических стволовых клеток. Фракционирование дозы и экранирование органов снижают токсичность и улучшают результаты [41–46].

Однако существуют ограничения при использовании классического тотального облучения. Повышение дозы неосуществимо из-за увеличения токсичности и смертности, связанной с режимом лечения. Тотальное облучение тела также непереносимо пожилыми и коморбидными пациентами с плохим соматическим статусом.

В 2001 г. Дж. Вонг с коллегами из City of Hope (CA, USA) впервые предложили концепцию таргетного тотального облучения костного мозга (TMI). Изучение и разработка методологии завершились лечением первого пациента в 2005 г. [47, 48]. Таргетное облучение костного мозга и лимфатической системы (TMI/TMLI) было первоначально разработано этой группой для удовлетворения потребностей пациентов, получающих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, особенно для пациентов



с запущенными, рефрактерными или рецидивирующими гематологическими злокачественными новообразованиями, которые имеют плохие результаты при стандартных схемах кондиционирования и не могут переносить стандартные методы облучения всего тела, а также в случаях, когда попытки улучшить результаты путем добавления или увеличения дозы классического TBI оказались невозможными из-за сопутствующей токсичности. Первоначальные клинические условия, в которых считалось, что TMI/TMLI имеют потенциальное приложение, были следующие: пациенты старше 60 лет, которые не перенесут стандартное тотальное облучение тела; пациенты, у которых прогнозируются плохие результаты при использовании режимов кондиционирования пониженной интенсивности без добавления тотального облучения тела [49]; пациенты с рецидивным/рефрактерным острым лейкозом, у которых повышение суммарной дозы тотального облучения снизит частоту рецидивов, но также увеличит токсичность, сведя на нет любой прирост в выживаемости [50].

Акцент был сделан на переопределении и расширении использования радиационного компонента схемы кондиционирования для новых групп пациентов, помимо снижения токсичности классического тотального облучения для существующих пациентов.

Большинство пациентов, проходивших лечение в рамках исследований TMLI, имели диагноз острого рецидивного/рефрактерного лейкоза без возможностей стандартных вариантов ТГСК. Результаты в этой популяции оказались обнадеживающими по сравнению с историческими данными и продемонстрировали, что TMLI приводит к снижению частоты случаев токсичности по сравнению с TBI [51]; все пациенты успешно прижились; экстрамедуллярные рецидивы были редкими и сопоставимы с другими режимами кондиционирования [52]; эскалация дозы TMLI до 20 Гр с этопозидом и циклофосфамидом у более молодых пациентов (<60 лет) оказалась безопасной, с однолетней безрецидивной заболеваемостью 6%, двухлетней общей выживаемостью и свободной от прогрессирования выживаемостью 48 и 33% соответственно [53, 54]; у пожилых пациентов (≥60 лет) добавление 12 Гр TMLI к флударабину и мелфалану имело частоту безрецидивной летальности, аналогичную схемам кондиционирования только с флударабином/мелфаланом, и с обнадеживающими результатами пятилетней общей выживаемости и безсобытийной выживаемости 42 и 41% соответственно [55]. Результаты этих исследований требуют проведения более масштабных многоцентровых исследований, чтобы подтвердить, что такие результаты могут быть воспроизведены.

Не так давно стратегии TMLI были распространены и на другие группы пациентов. Эскалированная доза TMLI была добавлена в режим редуцированного кондиционирования с посттрансплантационным циклофосфаном с целью снижения РТПХ у пациентов с рецидивным/рефрактерным острым лейкозом, перенесших ТГСК от гаплоидентичного донора с многообещающе низким уровнем рецидивов, достигнутым без увеличения РТПХ или безрецидивной летальности [56]. Такой подход требует дальнейшего изучения, учитывая первоначальные многообещающие результаты и быстрое распространение гаплоидентичных ТГСК.

Учитывая обнадеживающие результаты при рецидивных/рефрактерных заболеваниях, TMLI в настоящее время оценивается у пациентов с острым миелобластным лейкозом в первой и второй ремиссии, проходящих аллогенную ТГСК от поддонора с результатами, которые выгодно отличаются от аналогичных

пациентов, получающих традиционное TBI и традиционные схемы профилактики РТПХ. В настоящее время этот подход оценивается в более крупном исследовании второй фазы, которое в конечном итоге может привести к рандомизированному исследованию, оценивающему этот режим как возможную альтернативу нынешнему TBI или схемам кондиционирования, не содержащим TBI.

С момента начала исследований TMI многие центры публиковали свои исследования, хотя большая часть опыта остается ограниченной на сегодняшний день. Недавно были опубликованы подробные обзоры клинического опыта TMI [57–60]. В большинстве исследований оценивались миелоаблативные дозы TMI как часть режима кондиционирования перед аллогенной ТГСК. В исследовании первой фазы TMI (University of Chicago) в суммарных дозах от 3 до 12 Гр по 1,5 Гр 2 раза в день с флударабином ($40 \text{ мг/м}^2/\text{день} \times 4$) и бусульфаном (4800 мМ/мин) сообщалось о рациональности использования средней суммарной дозы 9 Гр у пациентов 18–65 лет с высоким риском заболевания. При этом безрецидивная летальность составила 29%, безрецидивная выживаемость – 43% и общая выживаемость – 50% [61]. В настоящее время продолжается вторая фаза этого исследования.

В исследовании первой фазы (University of Minnesota), сочетающем эскалацию дозы TMI от 12 до 18 Гр (3 Гр/день) с флударабином (25 мг/м^2 в дни с 9-го по 7-й) и циклофосфамидом (60 мг/м^2 в дни 8-й и 7-й), была установлена средняя суммарная доза 15 Гр [62].

В исследовании первой фазы (University of Chicago) у пациентов с рецидивирующим гематологическим заболеванием, проходящих повторную аллогенную ТГСК, анализировались дозы TMI от 6 до 12 Гр. Двухлетняя безрецидивная летальность, безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 17, 48 и 50% соответственно. Рекомендуемая доза TMI была 12 Гр у молодых пациентов и 9 Гр у пожилых пациентов [63].

Также имеются первые сообщения о результатах продолжающегося проспективного пилотного исследования (City of Hope, CA) по оценке TMI и циклофосфамида у пациентов с высоким риском ОМЛ, ОЛЛ или МДС старшего возраста (старше 51–65 лет) или с наличием сопутствующих заболеваний, которые не позволяют перенести TBI в стандартном режиме [64]. При среднем времени наблюдения 14 месяцев частота рецидивов составила 0%, медиана выживаемости – 313 дней (20–784).

В пилотном исследовании (IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy) у пациентов с ОМЛ, перенесших аллогенную ТГСК от гаплоидентичного донора, были получены результаты, сочетающие адаптивную иммунотерапию Treg/Tcon для снижения РТПХ с миелоаблативной TBI или TMLI и низкодозной химиотерапией [57]. Режим кондиционирования включал TBI для пациентов моложе 50 лет и TMLI для пациентов в возрасте 51–65 лет. TMLI доставлялся в виде мультифракционирования по 1,5 Гр (TMI) и 1,3 Гр (TLI) (суммарная доза 13,5 и 11,7 Гр соответственно) с последующим введением тиотепа, флударабина и циклофосфана. Безрецидивная выживаемость (без средней и тяжелой РТПХ) составила 75%.

В настоящее время проводятся исследования, в которых оценивается TMI вместо TBI у пациентов с острым лейкозом в ремиссии. Так, в Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, China, режим кондиционирования TMI 12 Гр по 4 Гр в суточной дозе в комбинации с предтрансплантационным циклофосфамидом (60 мг/кг/сут в течение 2 дней) [65], а в University of Genoa, Italy, TMI 12 Гр по 4 Гр



в сутки с симультанным интегрированным бустом на активный костный мозг до 13,5 Гр у возрастных пациентов (40–80 лет). Другие центры комбинируют TBI с TMI для областей-мишеней в качестве локального буста.

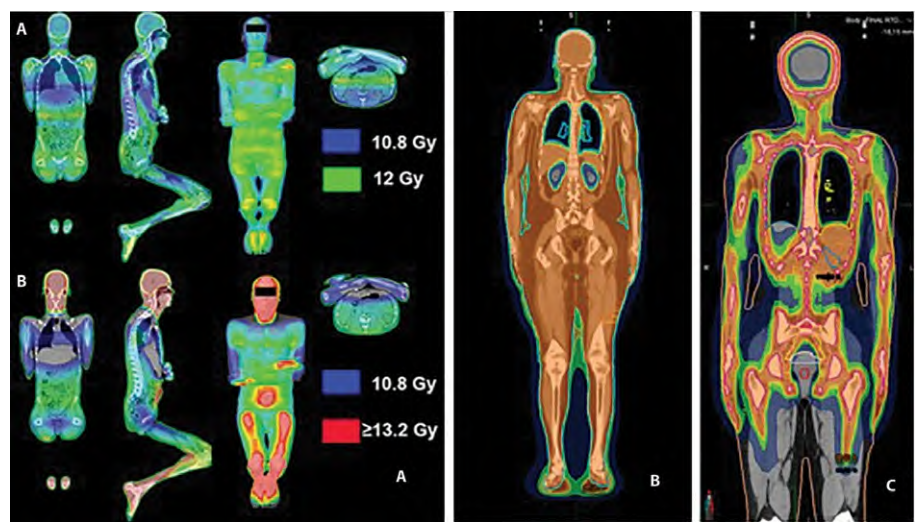
Также сообщалось о применении TMI у пациентов с множественной миеломой. Во второй фазе исследований (Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Poland) сообщалось о результатах лечения 50 пациентов, которым была проведена тандемная аутологичная ТГСК с использованием режима кондиционирования TMI 12 Гр (4 Гр ежедневно) с повторной аутологичной ТГСК с использованием мелфалана 200 мг/м². Дополнительный буст 24 Гр подводился на область активных ФДГ-ПЭТ образований. TMI привело к абсолютной нейтропении у всех пациентов. Инфекции третьей степени были зарегистрированы у 30% пациентов. Другие побочные эффекты были редки. Доля пациентов, достигших, по крайней мере, очень хорошего частичного ответа, увеличилась с 46% при только аутоТГСК до 82% при проведении тандемной трансплантации. Полные показатели ремиссии изменились с 10 до 42% соответственно. Общая и безрецидивная выживаемость в течение 5 лет составило 74 и 55% соответственно [66].

Другие группы (University of Illinois Hospital and Health Sciences System, Chicago) применяли TMI одновременно с мелфаланом до аутологичной ТГСК. Исследование первой фазы комбинировало TMI в дозах 3–9 Гр с мелфаланом (200 мг/м²) у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием [67]. Авторы заключили, что 9 Гр TMI можно безопасно комбинировать с мелфаланом.

Во Франции (Intergroupe Francophone du Myélome [IFM] 9502) завершено рандомизированное исследование 2 наиболее широко используемых режимов кондиционирования перед аутоТГСК у недавно диагностированных пациентов с множественной миеломой моложе 65 лет: 8 Гр TMI плюс 140 мг/м² мелфалана против 200 мг/м² мелфалана. Авторы пришли к выводу, что режим кондиционирования с TMI является менее токсичным и, по крайней мере, таким же эффективным, как монотерапия высокими дозами мелфалана. Этот режим следует рассматривать как стандарт лечения перед аутологичной трансплантацией стволовых клеток при множественной миеломе [68].

Группой по изучению множественной миеломы (City of Hope, CA) опубликованы данные о TMI в монорежиме (14, 16 и 20 Гр 2 раза в день) у 9 пациентов с рецидивирующей множественной миеломой до аутологичной ТГСК. Токсичности, ограничивающей дозу, не наблюдалось. Теми же авторами в исследовании первой фазы оценивается комбинация TMI 9 Гр с редуцированным режимом флударабина и мелфалана у пациентов с распространенной болезнью, получающих аллогенную ТГСК [69].

Внедрение TMI и TMLI привело к использованию IMRT для доставки TBI (IM-TBI) во многих центрах, преимущественно у пациентов с острым лейкозом в полной ремиссии, получающих аллогенную ТГСК [70, 71]. Причинами внедрения IM-TBI явилось желание снизить дозу в легких и точно отслеживать дозу облучения при TBI у пациентов. Спиральная томотерапия является идеальным условием для доставки IM-TBI [72–75] не только для взрослого населения, но и для детей [76]. Преимущества включают в себя улучшенную однородность дозы и улучшенное сохранение критических органов по сравнению с традиционными методами доставки TBI (см. рисунок, таблицу). Наблюдение за пациентами, получившими TBI или TMI, продемонстрировало, что средняя доза в легких ≤ 8 Гр приводит к увеличению общей выживаемости



Сравнительная оценка гомогенности распределения дозы в покрытии мишени и ограничения доз на критические органы: А – классическое TBI; В – IM-TBI; С – TMLI
Comparative evaluation of dose distribution homogeneity in target coverage and dose constraints to critical organs: A – conventional TBI; B – IM-TBI; C – TMLI

Сравнение по основным параметрам методик тотального облучения тела
Comparison of key parameters in total body irradiation techniques

Параметр	TBI (классический)	TMI/TMLI
Однородность дозы	Низкая	Высокая
Токсичность	Высокая	Низкая
Эскалация дозы	Невозможна	Применима
Применение у коморбидных и пожилых пациентов	Невозможно	Применимо

и снижению легочной токсичности соответственно. Важно отметить, что IM-TBI и TMI/TMLI являются неконкурирующими подходами, которые оцениваются у пациентов разных групп. Кроме того, в отличие от TMI или TMLI, миелоаблативные дозы IM/TBI у пожилых пациентов и эскалация дозы невозможны из-за повышенной токсичности. Это будет возможно только при таком распределении дозы, которое сохраняет больше нормальных органов и приближается к распределению TMI и TMLI.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и внедрение TMI и TMLI требуют совместных усилий между онкологами и гематологами для применения технологических достижений в радиационной онкологии с целью удовлетворения потребностей в ТГСК и сдвига парадигмы в сторону более эффективных и безопасных стратегий интеграции лучевой терапии в кондиционирование ТГСК сверх того, что возможно при TBI. TMI и TMLI имеют значительные перспективы в переосмыслении и расширении роли лучевой терапии в трансплантации гемопоэтических клеток.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adams G.E. Lethality from Acute and Protracted Radiation Exposure in Man. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Physics Chem. Med.* 1984;46:209–217.
2. Coggle J.E. *Medical Effects of Ionizing Radiation*. Vol. 50. Wauwatosa, WI, USA: Grune & Stratton; 1986.
3. Cole L.J., Fidler M.C., Ellis M.E., Bond V.P. Protection of Mice against X-Irradiation by Spleen Homogenates Administered after Exposure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1952;80:112–117.
4. Cole L.J., Habermeyer J.G., Bond V.P. Recovery from Acute Radiation Injury in Mice Following Administration of Rat Bone Marrow. *J. Natl. Cancer Inst.* 1955;16:1–9.
5. Lorenz E., Uphoff D., Reid T.R., Shelton E. Modification of Irradiation Injury in Mice and Guinea Pigs by Bone Marrow Injections. *J. Natl. Cancer Inst.* 1951;12:197–201.
6. Jacobson L. Evidence for a Humoral Factor (or Factors) Concerned in Recovery from Radiation Injury: A Review. *Cancer Res.* 1952;12:315–325.
7. Sornberger J. *Dreams and Due Diligence: The Discovery and Development of Stem Cell Science by Till and McCulloch*. Toronto, ON, Canada: University of Toronto Press; 2011.
8. Gale R. The Role of Bone Marrow Transplantation Following Nuclear Accidents. *Bone Marrow Transpl.* 1987;2:1–6.
9. Till J.E., McCulloch E.A. A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiat. Res.* 1961;14:213–222.
10. Thomas E., Storb R., Clift R.A., Fefer A., Johnson F.L., Neiman P.E., Lerner K.G., Glucksberg H., Buckner C.D. Bone-Marrow Transplantation (First of Two Parts). *N. Engl. J. Med.* 1975;292:832–843.
11. Thomas E.D., Buckner C.D., Banaji M., Clift R.A., Fefer A., Flournoy N., Goodell B.W., Hickman R.O., Lerner K.G., Neiman P.E., et al. One Hundred Patients with Acute Leukemia Treated by Chemotherapy, Total Body Irradiation, and Allogeneic Marrow Transplantation. *Blood.* 1977;49:511–533.
12. Thomas E.D., Sanders J.E., Flournoy N., Johnson F.L., Buckner C.D., Clift R.A., Fefer A., Goodell B.W., Storb R., Weiden P.L. Marrow Transplantation for Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission. *Blood.* 1979;54:468–476.
13. Thomas E.D. The Use and Potential of Bone Marrow Allograft and Whole-Body Irradiation in the Treatment of Leukemia. *Cancer.* 1982;50:1449–1454.
14. Thomas E.D., Storb R., Clift R.A., Fefer A., Johnson F.L., Neiman P.E., Lerner K.G., Glucksberg H., Buckner C.D. Bone-Marrow Transplantation (Second of Two Parts). *N. Engl. J. Med.* 1975;292:895–902.
15. Thomas E.D., Lochte H.L., Cannon J.H., Sahler O.D., Ferrebee J.W. Supralethal Whole Body Irradiation and Isologous Marrow Transplantation in Man. *J. Clin. Invest.* 1959;38:1709–1716.
16. Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A., Fefer A., Johnson L., Neiman P. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukaemia in first remission. *New England Journal of Medicine.* 1979;301(11):597–9.
17. Helenglass G., Powles R.L., McElwain T.J., Lakhani A., Milan S., Gore M., Nandi A., Zuible A., Perren T., Forgeson G. Melphalan and Total Body Irradiation (TBI) versus Cyclophosphamide and TBI as Conditioning for Allogeneic Matched Sibling Bone Marrow Transplants for Acute Myeloblastic Leukaemia in First Remission. *Bone Marrow Transplant.* 1988;3:21–29.
18. Blaise D., Maraninchi D., Archimbaud E., Reiffers J., Devergie A., Jouet J.P., Milpied N., Attal M., Michallet M., Ifrah N. Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Remission: A Randomized Trial of a Busulfan-Cytosin versus Cytosin-Total Body Irradiation as Preparative Regimen: A Report from the Group d'Etudes de La Greffe de Moelle Osseuse. *Blood.* 1992;79:2578–2582.
19. Riddell S., Appelbaum F.R., Buckner C.D., Stewart P., Clift R., Sanders J., Storb R., Sullivan K., Thomas E.D. High-Dose Cytarabine and Total Body Irradiation with or without Cyclophosphamide as a Preparative Regimen for Marrow Transplantation for Acute Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1988;6:576–582.
20. Horning S.J., Chao N.J., Negrin R.S., Hoppe R.T., Kwak L.W., Long G.D., Stallbaum B., O'Connor P., Blume K.G. The Stanford Experience with High-Dose Etoposide Cytoreductive Regimens and Autologous Bone Marrow Transplantation in Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma: Preliminary Data. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 1991;2 (Suppl. 1):47–50.
21. Jonathan E.C., Bernhard E.J., McKenna W.G. How Does Radiation Kill Cells? *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1999;3:77–83.
22. Kimler B.F., Park C.H., Yakar D., Mies R.M. Radiation Response of Human Normal and Leukemic Hemopoietic Cells Assayed by in Vitro Colony Formation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985;11:809–816.
23. McMahon S.J., Schuemann J., Paganetti H., Prise K.M. Mechanistic Modelling of DNA Repair and Cellular Survival Following Radiation-Induced DNA Damage. *Sci. Rep.* 2016;6:33290.
24. Harden S.V., Routsis D.S., Geater A.R., Thomas S.J., Coles C., Taylor P.J., Marcus R.E., Williams M.V. Total Body Irradiation Using a Modified Standing Technique: A Single Institution 7 Year Experience. *Br. J. Radiol.* 2001;74:1041–1047.
25. Van Kempen-Harteveld M.L., Brand R., Kal H.B., Verdonck L.F., Hofman P., Schattenberg A.V., van der Maazen R.W., Cornelissen J.J., Eijkenboom W.M.H., van der Lelie J.P., et al. Results of Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Treatment with Different High-Dose Total-Body Irradiation Regimens in Five Dutch Centers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;71:1444–1454.
26. Polednik M., Lohr F., Ehmann M., Wenz F. Accelerating Total Body Irradiation with Large Field Modulated Arc Therapy in Standard Treatment Rooms without Additional Equipment. *Strahlenther. Onkol.* 2015;191:869–874.
27. Härtl P.M., Treutwein M., Hautmann M.G., März M., Pohl F., Köhl O., Dobler B. Total Body Irradiation-an Attachment Free Sweeping Beam Technique. *Radiat. Oncol.* 2016;11:81.
28. Ahmed S., Brown D., Ahmed S.B.S., Kakakel M.B., Muhammad W., Hussain A. Translating Bed Total Body Irradiation Lung Shielding and Dose Optimization Using Asymmetric MLC Apertures. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2016;17:5951.
29. Springer A., Hammer J., Winkler E., Track C., Huppert R., Böhm A., Kasparu H., Weltermann A., Aschauer G., Petzer A.L., et al. Total Body Irradiation with Volumetric Modulated Arc Therapy: Dosimetric Data and First Clinical Experience. *Radiat. Oncol.* 2016;11:46.
30. Jahnke A., Jahnke L., Molina-Duran F., Ehmann M., Kantz S., Steil V., Wenz F., Glatting G., Lohr F., Polednik M. Arc Therapy for Total Body Irradiation-a Robust Novel Treatment Technique for Standard Treatment Rooms. *Radiother. Oncol.* 2014;110:553–557.
31. Giebel S., Miszczyk L., Slosarek K., Mouktari L., Ciceri F., Esteve J., Gorin N.C., Labopin M., Nagler A., Schmid C., et al. Extreme Heterogeneity of Myeloablative Total Body Irradiation Techniques in Clinical Practice: A Survey of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer.* 2014;120:2760–2765.
32. Studinski R., Fraser D., Samant R., MacPherson M. Sci-Fri PM: Radiation Therapy, Planning, Imaging, and Special Techniques – 10: Results from Canada Wide Survey on Total Body Irradiation Practice. *Med. Phys.* 2016;43:4957–4958.
33. Malicki J., Kosicka G., Stryczyńska G., Wachowiak J. Cobalt 60 versus 15 MeV Photons during Total Body Irradiation: Doses in the Critical Organs and Complexity of the Procedure. *Ann. Transplant.* 2001;6:18–22.
34. Wong J.Y.C., Filippi A.R., Scorsetti M., Hui S., Muren L.P., Mancosu P. Total Marrow and Total Lymphoid Irradiation in Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia. *Lancet Oncol.* 2020:e477–e487.

35. Blaise D, Maraninchi D, Michallet M, Reiffers J, Jouet JP, Millpied N, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the combination of cyclophosphamide with total body irradiation or busulfan as conditioning regimen for patients receiving HLA-identical marrow grafts for acute myeloblastic leukemia in first complete remission. *Blood*. 2001;97(11):3669–71. doi: 10.1182/blood.V97.11.3669
36. Dusenbery KE, Daniels KA, McClure JS, McGlave PB, Ramsay NKC, Blazar BR, et al. Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(1):119–28. doi: 10.1016/0360-3016(94)00335-1
37. Ringden O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, et al. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: A report from the Nordic bone marrow transplantation group. *Blood*. 1994;83(9):2723–30. doi: 10.1182/blood.V83.9.2723.2723
38. Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: A pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:543–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704198
39. Davies SM, Ramsay NKC, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell BJ, Cahn JY, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):340–7. doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.340
40. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: A multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol*. 2020;39(4):295–307. doi: 10.1200/JCO.20.02529
41. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Applebaum FR, Clift R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. 1986;1(2):151–7.
42. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, et al. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):981–6. doi: 10.1200/JCO.2000.18.5.981
43. Labar B, Bogdanic V, Nemet D, Msrac M, Vrtar M, Grgic-Markulin L, et al. Total body irradiation with or without lung shielding for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1992;9:343–7.
44. Shank B, O'Reilly RJ, Cunningham I, Kernan N, Yaholom J, Brochstein J, et al. Total body irradiation for bone marrow transplantation: the memorial Sloan Kettering cancer center experience. *Radiother Oncol*. 1990;18 (Suppl 1):68–81. doi: 10.1016/0167-8140(90)90180-5
45. Rhoades JL, Lawton CA, Cohen E, Murray KJ, Horowitz MM, Drobyski WM, et al. Incidence of bone marrow transplant nephropathy (BMT-Np) after twice-daily hyperfractionated total body irradiation. *Cancer J Sci Am*. 1997;3:116.
46. Einsele H, Bamberg M, Budach W, Schmidberger H, Hess CF, Wormann B, et al. A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:593–9. doi: 10.1038/sj.bmt.1704192
47. Wong JYC, Liu A, Schultheiss T, Popplewell L, Stein A, Rosenthal J, et al. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: An alternative to standard total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(3):306–15. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.026
48. Schultheiss TE, Wong J, Liu A, Olivera G, Somlo G. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):1259–67. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.047
49. Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, Madden R, Mahajan A, Choroszy M, et al. Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:463–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1705278
50. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood*. 1998;92(4):1455–6. doi: 10.1182/blood.V92.4.1455
51. Shinde A, Yang D, Frankel P, Liu A, Han C, Del Vecchio B, et al. Radiation related toxicities using organ sparing total marrow irradiation transplant conditioning regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(5):1025–33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.010
52. Kim JH, Stein A, Tsai N, Schultheiss TE, Palmer J, Liu A, et al. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):75–81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.036
53. Stein A, Tsai N-C, Palmer J, Al-Malki M, Aldoss I, Ali H, et al. Total marrow and lymphoid irradiation (TMLI) in combination with cyclophosphamide and etoposide improves the outcome of patients with poor-risk acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jan 10;23(4):618–624.
54. Wong JYC, Tsai N-C, Han C, Palmer J, Liu A, Al-Malki M, et al. Phase II study of dose escalated total marrow and lymphoid irradiation (TMLI) in combination with cyclophosphamide and etoposide in patients with poor-risk acute leukemia. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 108(3):S155.
55. Jensen LJ, Stiller T, Wong JYC, Palmer J, Stein A, Rosenthal J. Total marrow lymphoid irradiation/Fludarabine/Melphalan conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:301–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.09.019
56. Al Malki MM, Palmer J, Tsai NC, Mokhtari S, Hui S, Tsai W, et al. Total marrow and lymphoid irradiation as conditioning in haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2022;6(14):4098–106. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007264
57. Wong J, Hui SK. *Total marrow irradiation*. 1st ed. New York, NY: Springer Nature; 2020.
58. Wong J. Total marrow irradiation: Redefining the role of radiotherapy in bone marrow transplantation. In: Wong J, Hui SK, editors. *Total marrow irradiation*. 1st ed. New York, NY: Springer Nature; 2020. P. 1–28.
59. Wong JYC, Hui SK, Dandapani SV, Liu A. Biologic and image guided systemic radiotherapy. In: Wong JYC, Schultheiss TE, Radany EH, editors. *Advances in radiation oncology. Cancer treatment and research*. Heidelberg: Springer International Publishing; 2017. P. 155–89.
60. Hoebe BAW, Wong JYC, Fog LS, Losert C, Filippi AR, Bentzen SM, et al. Total body irradiation in haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia: Review of the literature and future directions. *Front Pediatr*. 2021;9:774348. doi: 10.3389/fped.2021.774348
61. Patel P, Aydogan B, Koshy M, Mahmud D, Oh A, Saraf AL, et al. Combination of linear accelerator-based intensity-modulated total marrow irradiation and myeloablative Fludarabine/Busulfan: A phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):2034–41. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.005
62. Hui S, Brunstein C, Takahashi Y, DeFor T, Holtan SG, Bachanova V, et al. Dose escalation of total marrow irradiation in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantation*. 2017;23(7):1110–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.04.002



63. Tran MC, Hasan Y, Wang AY, Yenice KM, Partouche J, Stock W, et al. *A phase 1 trial utilizing TMI with fludarabine-melphalan in patients with hematologic malignancies undergoing second allo-SCT*. American Society of Hematology. 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007530
64. Welliver MX, Vasu S, Weldon TE, Zoller W, Addington M, Eiler D, et al. Utilizing organ-sparing marrow-targeted irradiation (OSMI) to condition patients with high-risk hematologic malignancies prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Results from a prospective pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(3S):E370. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.1108
65. Jiang Z, Jia J, Yue C, Pang Y, Liu Z, Ouyang L, et al. Haploidentical hematopoietic SCT using helical tomotherapy for total-body irradiation and targeted dose boost in patients with high-risk/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):438–48. doi: 10.1038/s41409-017-0049-5
66. Giebel S, Sobczyk-Kruszelnicka M, Blamek S, SaduÅ-Wojciechowska M, Najda J, Czerw T, et al. Tandem autologous hematopoietic cell transplantation with sequential use of total marrow irradiation and high-dose melphalan in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(6):1297–304. doi: 10.1038/s41409-020-01181-x
67. Patel P, Oh AL, Koshy M, Weiss K, Saraf SL, Quigley JG, et al. A phase 1 trial of autologous stem cell transplantation conditioned with melphalan 200 mg/ m2 and total marrow irradiation (TMI) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia Lymphoma*. 2018;59(7):1666–71. doi: 10.1080/ 10428194.2017.1390231
68. Patel P, Oh AL, Koshy M, Weiss K, Saraf SL, Quigley JG, et al. A phase 1 trial of autologous stem cell transplantation conditioned with melphalan 200 mg/ m2 and total marrow irradiation (TMI) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia Lymphoma*. 2018;59(7):1666–71. doi: 10.1080/ 10428194.2017.1390231
69. Sahebi F. Total marrow irradiation in multiple myeloma – the city of hope experience. In: Wong J, Hui SK, editors. *Total marrow irradiation*. 1st ed. New York, NY: Springer Nature; 2020. P. 145–54.
70. Dandapani S, Wong J. Modern total body irradiation (TBI): Intensity modulated radiation treatment (IMRT). In: Wong J, Hui SK, editors. *Total marrow irradiation*. 1st. New York, NY: Springer Nature; 2020. P. 177–86.
71. Wong JYC, Filippi AR, Scorsetti M, Hui S, Muren LP, Mancosu P. Supplementary appendix: Total marrow and total lymphoid irradiation in bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet Oncol*. 2020;21:e477–e87. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30342-9
72. Zhuang AH, Liu A, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric study and verification of total body irradiation using helical tomotherapy and its comparison to extended SSD technique. *Med Dosimetry*. 2010;35(4):243–9. doi: 10.1016/j.meddos.2009.07.001
73. Penagaricano JA, Chao M, van Rhee F, Moros EG, Corry PM, Ratanatharathorn V. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46(7):929–35. doi: 10.1038/bmt.2010.237
74. Sarrafin V, Simon L, Huynh A, Gilhodes J, Filleron T, Izar F. Total body irradiation using helical tomotherapy: Treatment technique, dosimetric results and initial clinical experience. *Cancer/Radiotherapie*. 2018;22(1):17–24. doi: 10.1016/j.canrad.2017.06.014
75. Sun R, Cuenca X, Itti R, Nguyen-Quoc S, Vernant JP, Mazon J-J, et al. First French experiences of total body irradiations using helical Tomotherapy. *Cancer/Radiother*. 2017;21(5):365–72. doi: 10.1016/j.canrad.2017.01.014
76. Kobyzeva D., Shelikhova L., Loginova A., Kanestri F., Tovmasyan D., et al. *Front. Oncol*. 11:785916. doi: 10.3389/fonc.2021.785916