

# Эволюция метода тотального облучения тела: от истории к современности

А.А. Логинова<sup>1</sup>, А.А. Нечеснюк<sup>1</sup>, Д.А. Кобызева<sup>1</sup>, А.П. Черняев<sup>2</sup>, С.М. Варзарь<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

В обзоре представлена информация о тотальном облучении тела (TOT): история становления метода, краткое описание классических методик подведения дозы и основные сложности их использования. В последние годы все чаще применяют TOT с использованием лучевой терапии с модуляцией интенсивности (*Intensity Modulated Radiation Therapy* – IMRT). Это предполагает снижение токсичности терапии без увеличения вероятности возникновения рецидивов. Использование IMRT позволяет унифицировать распределение дозы внутри пациентов, а также, что особенно важно, использовать четкие количественные критерии, необходимые для сравнения клинической эффективности и токсичности различных режимов терапии. В статье обсуждаются некоторые радиобиологические аспекты TOT, касающиеся используемой при облучении мощности дозы, облучения кожи и равномерности облучения циркулирующей крови.

**Ключевые слова:** тотальное облучение тела, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, мощность дозы

Логинова А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 133–139.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-133-139

## Контактная информация:

Логинова Анна Анзоровна, старший медицинский физик в отделении лучевой терапии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: aloginovaa@gmail.com

## Development of total body irradiation method. From history to the present

A.A. Loginova<sup>1</sup>, A.A. Nechesnyuk<sup>1</sup>, D.A. Kobzeva<sup>1</sup>, A.P. Chernyaev<sup>2</sup>, S.M. Varzar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

This review provides information on total body irradiation (TBI), including the history of the development of the method, a brief description of the classical dose delivery methods, and the main difficulties of its using. Recent years, TBI based on IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) has been increasingly used. It is assumed that the toxicity of therapy decreases without an increasing of relapse probability. Using IMRT for TBI also allows to unify dose distribution within patients and, most importantly, provides us clear quantitative criteria necessary for assessing the clinical efficiency and toxicity of different regimens of therapy. Some radiobiological issues of TBI concerning the dose rate, skin irradiation necessity and the uniformity of circulating blood irradiation are also discussed.

**Key words:** Total Body Irradiation (TBI), Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), dose rate

Loginova A.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 133–139.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-133-139

© 2018 by NMRC PHOI

## Correspondence:

Anna A. Loginova, Senior Medical Physicist in radiation therapy department of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.

Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1

E-mail: aloginovaa@gmail.com

**Т**отальное облучение тела (TOT) – один из важнейших компонентов в лечении различных злокачественных заболеваний, преимущественно гематологической природы [1]. История применения TOT в медицине насчитывает более 100 лет, однако многие клинические и физико-технические аспекты TOT по-прежнему предмет дискуссий и требуют дополнительного изучения. Технология доставки дозы при TOT эволюционирует вместе с развитием новых клинических подходов к лечению заболеваний и появлением новой радиационно-терапевтической техники. Однако по-прежнему задача однородного облучения всего тела пациента весьма нетривиальна для физиков, а технологии подведения дозы широко варьируются в разных клиниках, что существенно затрудняет анализ результатов лечения.

**История развития метода TOT.** События в области физики конца XIX века – открытие *В. Рентгеном*

в 1895 году X-лучей и *А. Беккерелем* в 1896 году явления естественной радиоактивности – вызвали большой интерес в научной среде. Возникновение ожогов кожи у физиков-экспериментаторов после воздействия радиации навело ученых на мысль о наличии повреждающего действия нового типа лучей и идею использовать этот эффект для уничтожения злокачественных опухолей. Одной из первых попыток рентгенотерапии рака считают работу доктора *J. Gillman* из Чикаго, к которому обратился физик *Grubbe* с сильными ожогами после опытов с X-лучами. Увидев такое действие облучения, *J. Gillman* направил к *Grubbe* больную с неоперабельным раком молочной железы. Сеанс облучения был проведен 29 января 1896 года. Первые случаи базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы были излечены в Стокгольме в 1900 году. В 1901–1902 годах американские врачи *Pusey* и *Senn* проводили одно-

кратные, а затем повторные облучения лимфатических узлов у нескольких больных с лимфомами. В 1901 году *Danlos* прикладывал к поверхности опухолей соли радия, содержащиеся в запаянных стеклянных трубочках. В 1903 году *Abbe* начал проводить активную внутритканевую терапию внедрением таких трубочек в ткань опухоли [2].

В 1903 году *N. Senn* [3] облучал селезенку, грудину, некоторые кости и получил хороший клинический эффект при лечении больной с хроническим лейкозом. Его примеру последовали многие, однако частые и быстрые рецидивы привели исследователей к идее о том, что необходимо тотальное облучение всего тела, что предстояло еще реализовать технически.

К 1905 году немецкий физик *F. Dessauer* [4] разработал схему рентгеновских источников, которая позволила облучать все тело пациента; в том же году *H. Heineke* [5] применил тотальное облучение у больных с лейкозами и саркомой и кратко описал свои наблюдения. В 1925 году *W. Teschendorf* [6] подробно описал метод TOT, примененный с целью лечения гематологических заболеваний, с использованием рентгеновской трубки, расположенной в 1,8 м от пациента. В 1932 году *A.C. Heublein* [7] описал метод лечения лейкемии рентгеновской трубкой, закрепленной под потолком, для одновременного облучения четырех пациентов, находящихся в соседних помещениях. Кровати располагались на расстоянии 5 м от 185 кВ рентгеновской трубки, которая работала непрерывно почти весь день. До 1950-х годов мотивация TOT заключалась в том, чтобы искоренить лейкемические клетки в надежде на то, что иммунная система пациента при этом сама восстановится и болезнь будет излечена [1].

В 1957 году *E.D. Thomas*, впоследствии ставший лауреатом Нобелевской премии, опубликовал свой опыт с использованием TOT с последующей трансплантацией костного мозга (ТКМ) [8]. К этому времени было известно, что радиация убивает лейкемические клетки пациента, а инфузия нормального костного мозга индуцирует восстановление гемопоэза у пациента, получившего смертельную дозу радиации. Лечение заключалось в облучении с последующей ТКМ от здоровых добровольцев. Только у одного пациента было выявлено транзитное приживание трансплантата; все больные вскоре погибли. Первые трансплантации выполняли больным в терминальном состоянии; наблюдалась высокая летальность, аллогенные трансплантации сопровождались реакцией «трансплантат против хозяина», так как типирование на совместимость перед ТКМ не проводилось [9–14].

В 1977 году *E.D. Thomas* [15] обобщил отдаленные результаты лечения 100 больных с острыми лейкозами, которым проводили химиотерапию (ХТ), TOT и аллогенную ТКМ. Выживаемость больных после

TOT по сравнению с пациентами, которые получали только полихимиотерапию, оказалась выше. Позже было показано, что гораздо лучшие результаты можно получить у пациентов, находящихся ко времени приживления костного мозга в ремиссии лейкоза. В 1979 году *E.D. Thomas* сообщил о 60%-й 3-летней выживаемости больных с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в первой ремиссии [16]. С тех пор метод TOT широко используют как часть режима кондиционирования при ТКМ у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями. Реже TOT применяют в лечении пациентов с солидными опухолями [17–18] и неопухолевыми заболеваниями, с апластической анемией, некоторыми врожденными нарушениями метаболизма, а также с целью иммуносупрессии при миастении [19], полимиозите [20].

**Особенности классических методик.** От обычных процедур лучевой терапии TOT отличается тем, что размер мишени существенно превышает размеры стандартных полей, используемых в лучевой терапии, а облучаемый объем имеет очень нерегулярную форму. При этом необходимо обеспечить точную доставку назначенной дозы и достичь как можно более однородного ее распределения в мишени.

Классические методики TOT основаны на облучении тела пациента со встречных передне-задних или латеральных полей при большом расстоянии от источника излучения до поверхности тела (*Source to Surface Distance* – SS). Такой способ облучения тела сложился исторически и обусловлен имеющимися в распоряжении лучевых терапевтов на момент зарождения метода техническими средствами. Для того чтобы облучить такую протяженную мишень, как тело человека, можно расположить пациента настолько далеко от источника излучения, чтобы он полностью поместился в поле облучения, либо использовать несколько достаточно больших полей, перекрывающих друг друга. Основное преимущество использования одного большого поля – это возможность одномоментного облучения всего тела и отсутствие необходимости производить стыковки полей. Для осуществления этой методики необходимо также иметь процедурное помещение достаточного размера, что часто становится непреодолимым препятствием. При ограниченном размере поля возникает необходимость применения нескольких полей для охвата всей мишени, всего тела пациента. При этом в месте стыковки полей образуются нежелательные зоны с избыточной или недостаточной дозой.

Для случаев, когда пространство процедурного помещения ограничено, разработан ряд креативных концепций с использованием источника, движущегося относительно пациента [21–23], а также системы с одним неподвижным источником и перемещающимся столом, на котором располагается пациент

[24–28]. В работе *J.R. Cunningham* и *D.J. Wright* [29, 30] показано, что такое перемещение стола позволяет улучшить однородность распределения дозы по сравнению с использованием стационарных пучков.

Задача получения однородного распределения дозы в мишени не проста из-за гетерогенностей, являющихся результатом изменения толщины тела и плотности тканей пациента. Это приводит к неравномерности распределения дозы внутри пациента, сильно зависящей от его индивидуальных анатомических особенностей. Применение дополнительных компенсирующих средств, введенных в поле излучения, частично позволяет уменьшить неравномерность распределения дозы, вызванную изгибами поверхности тела пациента, однако не решает проблем, вызванных неоднородностью внутренних структур тела. Чтобы уменьшить дозу в легких, обычно используют индивидуальные защитные блоки, но добиться точного позиционирования таких блоков относительно пациента тоже не просто. Кроме того, как правило, не представляется возможным получить равномерный профиль поля на всем протяжении пучка, что вызвано физическими характеристиками самого пучка. Все это приводит к тому, что даже при применении всех возможных компенсирующих приспособлений реальная гетерогенность распределения дозы внутри пациента может оказаться клинически неприемлемой. Классические методы TOT 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.

Ситуация осложняется существующими неопределенностями в расчете абсолютной дозы, а также большими вариациями распределения дозы в объеме мишени у разных пациентов, отличиями применяемых методик в разных центрах. В такой непростой ситуации оценка клинической эффективности и токсичности лечения сильно затруднена.

В идеале врачу должна быть доступна информация о точных дозах, чтобы оптимизировать терапевтический эффект при минимизации осложнений нормальных тканей. В принципе, эта информация может быть получена путем оценки того, как пациенты реагируют на терапию. На практике такую информацию получить трудно [31]. Клиники, имеющие большой клинический опыт, обычно используют узкий диапазон уникально предписываемых доз. При попытках анализа больших выборок пациентов различных центров возникают неопределенности, связанные

с отсутствием точной информации о фактическом распределении дозы внутри тела пациента [32]. Это, в свою очередь, не позволяет проводить объективный анализ эффективности терапии и ее осложнений, прогнозировать их возникновение.

**Актуальность и преимущества TOT на основе лучевой терапии с модуляцией интенсивности (*Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT*).** Благодаря бурному развитию радиационно-терапевтической техники, появлению современных ускорителей электронов следующим этапом развития стало использование в методе TOT многолепестковых коллиматоров и IMRT, позволяющих компенсировать неоднородность толщины тела пациента при облучении противолежащими полями. Применение IMRT позволило избежать необходимости использования физических компенсаторов и связанных с ними проблем, получить дозу более однородную, чем при использовании метода с одним открытым полем, а также уменьшить дозу в легком на 15% [33]. Интересную методику опубликовал в 2000 году *J.T. Keane* [34]: пациент располагался в положении на спине при относительно коротком SSD; использовались модулированные по интенсивности дуги с неполной ротацией, которые позволяли получить достаточно однородный профиль дозы и скомпенсировать дозу в легких.

Тем не менее большой проблемой оставались тяжелые, часто жизнеугрожающие осложнения, с которыми сталкивались пациенты и их лечащие врачи. Радиационно-индуцированный интерстициальный пневмонит (ИП) стал известен на заре использования TOT и до настоящего времени является стимулом совершенствования методов лечения.

С развитием радиационно-терапевтической техники и технологии, в частности с появлением Томо-терапии (*Helical Tomotherapy – HT*) и технологии ротационной лучевой терапии, модулированной по объему VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), началась новая эра развития TOT и тотального облучения костного мозга (ТОКМ), сводящая к минимуму дозу в органах риска при сохранении достаточно однородного ее распределения в мишени. Таким образом, тестируется новая парадигма в зависимости от типа заболевания: нацелить лечение только на костный мозг (ТОКМ) и существенно снизить дозу во многих других тканях; или во избежание экстрамедулярных, в особенности ЦНС-рецидивов у педиатрических пациентов требуется сохранить заданные уровни доз в мишени, включающей в случае TOT как минимум весь костный мозг, лимфоидную и центральную нервную системы, снизив при этом дозовую нагрузку на органы риска до заданного уровня.

Применение этих методик не требует дополнительного оборудования и большого процедурного помещения. Модуляция интенсивности позволяет из-

бежать зон переоблучения и недооблучения в местах перекрытия полей, а также снизить дозу в органах риска при сохранении равномерного покрытия мишени. Результаты исследований, в которых использовали TOT и ТОКМ, основанные на IMRT и выполненные на аппарате Томотерапии, указывают на возможность значительного уменьшения доз в органах риска по сравнению со стандартными методиками TOT, что с точки зрения авторов [35–40] потенциально позволит получить клиническую выгоду. Так, например, авторы [40] показали осуществимость методик TOT и ТОКМ с использованием HT при гомогенности покрытия мишени  $\pm 10\%$  и времени облучения, сравнимом со стандартной техникой (15–30 мин), а доза в органах риска снижена на 35–70%. Авторы [41] сравнивали стандартную методику TOT на большом SSD с TOT на Томотерапии. Результаты показали, что время планирования лечения было сопоставимо, время доставки пучка для HT было больше, чем для стандартной методики, однако планы TBI, основанные на HT, имеют лучшее покрытие мишени при меньшей дозе в легких по сравнению с методикой, в которой применяли компенсаторы, блоки для легких и электронные бусты. В данной работе авторы демонстрируют техническую возможность применения Томотерапии для TOT и отмечают, что клиническая валидация этого подхода будет представлять несомненный интерес. Недавние исследования убедительно продемонстрировали, что ТОКМ и TOT, выполненные на современных классических линейных ускорителях с использованием VMAT, могут обеспечить адекватное покрытие мишени и снижение дозы в органах риска по сравнению со стандартными методиками TOT [42–49].

**Некоторые радиобиологические аспекты TOT с использованием IMRT.** Цель TOT, как и любой другой лучевой терапии, состоит в том, чтобы увеличить терапевтический интервал, то есть максимально повредить клетки-мишени, минимально повредив при этом клетки нормальных тканей [50]. Ранние экспериментальные работы показали, что гемопоэтические стволовые клетки не способны восстанавливать сублетальные радиационные повреждения, и считалось, что лейкозные клетки ведут себя аналогично. Однако в работе *E. J. Hall* [51] в 1972 году на клетках китайского хомячка V79 показано, что эффект облучения зависит от мощности дозы и максимально проявляется в диапазоне 0,50–0,01 Гр/мин. Положительная корреляция между гибелью клеток и мощностью дозы рентгеновского излучения продемонстрирована и в других работах [52–53].

Если фракционировать дозу, то есть подводить ее за несколько сеансов, или использовать достаточно низкую мощность дозы, чтобы все сублетальные повреждения в здоровых тканях восстанавливались в течение фактического периода облучения, вероят-

ность развития осложнений снизится при сохранении туморицидного эффекта [50]. Исходя из этих данных, перед исследователями встал вопрос: целесообразно ли дальнейшее снижение мощности дозы в дополнение к фракционированию, или это приведет к увеличению частоты рецидивов? Возможно ли, что при использовании подходящих режимов фракционирования нет необходимости в снижении мощности дозы или, как альтернатива, при достаточно низкой мощности дозы применение одной фракции безопасно и эффективно? Чтобы ответить на эти вопросы, проведено несколько важных исследований на животных [54–57], которые показали, что фракционирование – более весомый фактор уменьшения токсичности нормальных тканей, чем мощность дозы. Кроме того, процедура TOT при однократном воздействии и сниженной мощности дозы занимает несколько часов, что вызывает организационные трудности и, безусловно, не комфортно для пациента. Недостаток же фракционированного воздействия состоит в увеличении периода, в течение которого пациент подвержен риску инфекционного заражения. Однако считается, что если проводить процедуры облучения дважды в день и завершать лечение в течение 3 дней, то эта задержка приемлема [50].

Таким образом, однократное подведение дозы в 10 Гр с мощностью от 0,025 до 0,5 Гр/мин было стандартом лишь до начала 1980-х годов. Использование относительно низких мощностей дозы обуславливалось необходимостью соблюдения большого расстояния от поверхности тела пациента до источника, обеспечивающего возможность полного покрытия мишени (пациента) полем облучения. Подведение одной фракции было мотивировано не радиобиологическими причинами, а желанием сократить время до трансплантации костного мозга и риском инфекционных осложнений. В целях сокращения лечебного времени использовалась максимально достижимая мощность дозы линейного ускорителя.

Начиная с середины 2000-х годов в клинических испытаниях разрабатывали и использовали методы фракционированного TOT и ТОКМ с IMRT. В настоящее время наиболее распространенные схемы фракционирования TBI – 12 Гр, по 2 Гр за фракцию, или 13,5 Гр, по 1,5 Гр за фракцию. Использование нескольких фракций в день призвано сократить количество дней между абляцией костного мозга излучением и химиотерапией и инфузией трансплантируемых клеток [1].

Мощности дозы, используемые в современных IMRT-методиках TOT, составляют от 4 до 8 Гр/мин – это на два порядка выше, чем при традиционном облучении. Предполагается, что сохранение органов риска достигается резким снижением в них средней дозы и наряду с фракционированием компенсирует высокую мощность дозы [1].

Существует мнение, что если проводить не одновременное облучение тела, а последовательное, циркулирующие в кровяном русле клетки-мишени получают меньшую дозу, что снизит эффективность лечения. Тем не менее нет никаких доказательств того, что для пациентов с TOT последовательные методы доставки дозы дают отличный лечебный эффект от одновременной доставки дозы. Последовательные технологии TOT, когда пациенты при помощи специально разработанных устройств передвигались через пучок с ограниченным размером поля, также являются стандартными и имеют длинную историю применения [25–30]. Более того, одновременное облучение всех частей тела не является обязательным требованием в основных наборах рекомендаций для надежного и успешного применения лучевой терапии, обобщающих понятия, принципы, факты и общие методы облучения всего тела (доклад рабочей группы AAPM TG-29 [31], руководство по TOT [58], совместно подготовленное Немецким обществом радиационной онкологии и Немецкой ассоциацией медицинских физиков).

Предполагая, что в кровообращении присутствуют лейкемические клетки, *J. Molloy* в своей работе [59] аналитически смоделировал движение кровотока и последовательную доставку дозы для Томотерапии. Доза была рассчитана для актуальных вариантов времени лечения, радиобиологических параметров, скорости перфузии крови и схем фракционирования. Модели позволили проанализировать нелинейные последовательные методы доставки дозы, учитывая преднамеренное снижение дозы в критических органах. В работе показано, что при множественных независимых сценариях циркуляция крови не приводит к клинически значимой гетерогенности дозы. Методы последовательной доставки обязательно требуют более высокой мощности дозы, чтобы получить адекватное общее время лечения. Анализ *J. Molloy* [59] показал, что степень гетерогенности дозы в крови – в первую очередь функция общего времени доставки пучка и лишь затем – функция мощности дозы. Влияние обоих параметров уменьшается при использовании более длительного времени доставки и при снижении мощности дозы. Использование фракционированных протоколов лечения и умеренное время облучения (от 20–30 мин) в большинстве случаев обеспечивает приемлемую однородность дозы.

Исторически целью TBI было облучение буквально каждого кубического сантиметра тела пациента. На заре развития TOT даже кожа была частью клинического объема мишени, поскольку считалось, что она может содержать лимфатические сосуды, несущие опухолевые клетки [1, 31]. Потенциально лейкемические клетки, циркулирующие в кровотоке, также

являлись мишенями. Однако с развитием методов лечения гематологических заболеваний эта концепция претерпевает изменения. Пациенты с обнаруживаемыми злокачественными клетками, циркулирующими в русле кровообращения, как правило, не являются кандидатами на TOT и ТОКМ и фактически находятся на стадии ремиссии [40]. Специалисты известного центра *City of Hope* [60] провели исследование частоты экстрамедуллярных рецидивов у пациентов, получающих различные виды облучения TOT и ТОКМ перед трансплантацией костного мозга. Единственным значимым предиктором экстрамедуллярных рецидивов оказалось наличие экстрамедуллярных очагов перед трансплантацией. Основная мотивация для включения TOT в кондиционирование – состояние костного мозга до ТКМ, хотя TOT может также служить агентом для уничтожения опухолевых клеток вне костного мозга, особенно в труднодоступных для лекарственных агентов участках.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение современных методик лучевой терапии с IMRT – одно из решений, позволяющих оптимизировать лечение пациентов, получающих TOT. Использование IMRT дает возможность унифицировать распределение дозы не только в мишени, но и в критических органах пациента, а наличие информации о распределении дозы внутри пациента позволяет оценить это распределение с помощью количественного анализа. Использование количественных критериев распределения дозы – ценный инструмент при оценке клинической эффективности и токсичности различных режимов терапии, позволяющий сравнивать различные программы лечения в рамках мультицентровых исследований. Одно из потенциальных преимуществ конформных методик TOT с использованием IMRT – возможность снижения дозы в органах риска до заданных пределов при сохранении качества покрытия мишени, а также возможность эскалации дозы на определенные участки мишени в случае необходимости. Клиническая валидация TOT с IMRT представляет большой интерес в рамках проспективных мультицентровых исследований при создании и точном соблюдении протоколов терапии.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Loginova A.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6609-6071>

**Nechesnyuk A.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

**Kobyzeva D.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7743-8380>



## Литература

1. Olch A.J. Pediatric radiotherapy. Planning and treatment. Boca-Raton, Florida, USA. Taylor & Francis Group LLC. 2013.
2. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М. Лучевая терапия, т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Senn N. Case of splenomedullary leukemia successfully treated by use of roentgen ray. *Medical Research* 1903; 64: 281–92.
4. Dessauer F. Eine neue Anordnung zur Roentgenbestrahlung. *Archiv für physikalische Medizin und medizinische Technik* 1905; 2: 218–23.
5. Heineke H. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark, nebst einige Bemerkungen über die Röntgentherapie der Leukämie und Pseudoleukämie und des Sarcoms. *Deutsche Zeitschr. für Chirurg* 1905; 78: 196–231.
6. Teschendorf W. Über Bestrahlungen des ganzen menschlichen Körpers bei Blutkrankheiten. *Strahlentherapie* 1925; 26: 720–8.
7. Heublein A.C. A preliminary report on continuous irradiation of the entire body. *Radiol* 1932; 18 (6): 1051–62.
8. Thomas E.D., Lochte H.L., Lu W.C., Ferrebee J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 1957; 257 (11): 491.
9. Thomas E.D., Lochte H.L., Cannon J.H. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *Journal of Clinical Investigation* 1959; 38: 1709–16.
10. Beard A.G., Barnhard H.J., Ross S.W. Acute leukemia treated by irradiation and marrow transplant. *J Pediatr* 1959; 55 (1): 42–50.
11. Haurani F. Attempt of transplantation of human bone marrow in patients with acute leukemia and pother marrow depletion disorder. *Am J Med* 1960; 28: 794–806.
12. Arient M. On the treatment of acute leukemia by massive whole body irradiation combined with subsequent bone marrow transfusion. A case report. *Neoplasma* 1960; 7: 295–304.
13. Thomas E.D., Rudolph R.H., Fefer A., Storb R., Slichter S, Buckner C. Isogeneic marrow grafting in man. *Experimental Hematology* 1971; 21: 16–7.
14. Pegg D.E., Humble J.G., Newton K.A. The clinical application of bone marrow grafting. *British Journal of Cancer* 1962; 16 (3): 417–35.
15. Thomas E.D., Buckner C.D., Banaji M., Clift R.A., Fefer A. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 1977; 49: 511–33.
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. Horovitz M.E., Kinsella T.J., Wexler L.H., Belasco J.B., Triche T.J., Steinberg S.N. TBI and autologous bone marrow transplant in the treatment of high-risk Ewing's sarcoma and rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11 (10): 1911–8.
18. Li R., Polishchuk A.L., Steven G.D., Karen J.M., Hawkins R., Lee W.S., Bagatell R. Patterns of Relapse in High-Risk Neuroblastoma Patients Treated With and Without Total Body Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2017; 97 (2): 270–7.
19. Durelli L., Ferrio M.F., Urgesi A., Poccardi G., Ferrero B., Bergamini L. Total body irradiation for myasthenia gravis: A long-term follow-up. *Neurology* 1993; 43 (11): 2215–21.
20. Engel W.K., Richter A.S., Galdi A.P. Polymyositis: remarkable response to total body irradiation. *The Lancet* 1981; 317 (8221): 658.
21. Jacobs J.P., Pape L. A total body irradiation chamber and its uses. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes* 1960; 8: 141–3.
22. Thomas E.D., Clift R.A., Hersman J., Sanders J.E., Steward P., Bruckner C.D., et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemic in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1982; 8 (5): 817–21.
23. Lutz W.R., Svensson G.K., Bjarngard B.E. Design and beam properties of a 4 MV total body irradiator. *Medical Physics* 1983; 10: 539.
24. Quast U. Physical treatment planning of total-body irradiation: Patient translation and beam-zone method. *Medical Physics* 1985; 12 (5): 567–74.
25. Sarfaraz M., Yu C., Chen D.J., Der L. A translational couch technique for total body irradiation. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2001; 2 (4): 201–9.
26. Gerig L.H., Szanto J., Bichay T., Genest P. A translating-bed technique for total-body irradiation. *Physics in Medicine and Biology* 1994; 39 (1): 19–35.
27. Chretien M., Cote C., Blais R., Brouard L., Roy-Lacroix L., Larochelle M., et al. A variable speed translating couch technique for total body irradiation. *Medical Physics* 2000; 2 (5): 1127–30.
28. Umek B., Zwitter M., Habič H. Total body irradiation with translation method. *Radiotherapy and Oncology* 1996; 38 (3): 253–5.
29. Cunningham J.R., Wright D.J. A simple facility for whole-body irradiation. *Radiology* 1962; 78: 941–9.
30. Lavallee M.C., Aubin S., Larochelle M., Vallieres I., Beaulieu L. 3D heterogeneous dose distributions for total body irradiation patients. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2011; 12 (3): 3416.
31. Van Dyk J., Galvin J.M., Glasgow G.P., Podgorsak E.B. The physical aspects of total and half body photon irradiation. Task Group 29, Radiation Therapy Committee report. American Association of Physicists in Medicine Report No. 17, 1986.
32. Herring D.F. Methods for extracting dose response curves from radiation therapy data – A unified approach. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1980; 6 (2): 225–32.
33. Hussain A., Villarreal-Barajas J.E., Duncombe P., Brown D.W. Aperture modulated, translating bed total body irradiation. *Medical Physics* 2011; 38 (2): 932–41.

34. Keane J.T., Fontenla D.P., Chui C.S. Applications of IMAT to total body radiation (TBI). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 48 (3): 239.
35. Peñaricano J.A., Chao M., Van Rhee F., Moros E.G., Corry P., Ratanatharthorn V., et al. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (7): 929–6.
36. Gruen A., Ebell W., Włodarczyk W., Neumann O., Kuehl J.S., Stromerger C., et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *BioMed Central Radiation Oncology* 2013; 15: 8–92.
37. Jeffrey Y., Wong C., Rosenthal J., Schultheiss T., Forman S., Somlo G. Image-guided total-marrow irradiation using helical Tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009; 73 (1): 273–6.
38. Кобызева Д.А., Масчан М.А., Виллих Н.А., Логинова А.А., Нечеснюк А.В. Первый российский опыт применения Томотерапии для проведения тотального облучения тела у детей. *Российский Журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (2): 64–3.
39. Corvò R., Zeverino M., Vagge S., Agostinelli S., Barra S., Taccini G., et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiotherapy and Oncology* 2011; 98 (3): 382–4.
40. Hui S.K., Kapatoes J., Fowler J., Henderson D., Olivera G., Manon R., et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Medical Physics* 2005; 32 (10): 3214–10.
41. Zhuang A.H., Liu An, Schultheiss T.E., Wong J.C. Dosimetric study and verification of total body irradiation using helical tomotherapy and its comparison to extended SSD technique. *Medical Dosimetry* 2009; 35 (4): 243–9.
42. Aydogan B., Kavak G., Koshy M., Ozturk N., Yeginer M., Smith B., et al. Initial Clinical Experience with Linac-based Intensity Modulated Total Marrow Irradiation (IM-TMI). *Journal Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011; 81 (2): 200.
43. Patel P., Aydogan B., Koshy M., Mahmud D., Oh A., Saraf S., 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): 2034–7.
44. Chunhui Han, Schultheiss T.E., Wong J.C. VMAT in total marrow irradiation: Dosimetric study of volumetric modulated arc therapy fields for total marrow irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 2012; 102: 315–5.
45. Fogliata A., Cozzi L., Clivio A., Ibatici A., Mancosu P., Navarria P., et al. Preclinical assessment of volumetric modulated arc therapy for total marrow irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 2011; 80 (2): 628–8.
46. Wong J.C., An L., Schultheiss, Popplewell L., Stain A., Rosenthal J., et al. Total Marrow Irradiation Using Three-Dimensional Image-Guided Tomographic Intensity-Modulated Radiation Therapy: An Alternative to Standard Total Body Irradiation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012; 12: 306–9.
47. Springer A., Hammer J., Winkler E., Truck C., Happert R., Bohm A., et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience. *Radiation Oncology* 2016; 11: 1.
48. Chakraborty S., Cheruliyil S., Bharthan R.K., Muttath G. Total body irradiation using VMAT (RapidArc): A planning study of a novel treatment delivery method. *International Journal of Cancer Therapy and Oncology* 2015; 3 (2).
49. Nalichowski A., Don G. Eagle, Burmeister J. Dosimetric evaluation of total marrow irradiation using two different planning system. *Medical dosimetry* 2016; 41 (3).
50. Lester P. Discussion: The radiobiological bases of Total body irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1980; 6: 785–6.
51. Hall E.J. Radiation dose-rate: A factor of importance in radiobiology and radiotherapy. *British Journal of Radiology* 1972; 45 (530): 81–16.
52. Bedford J.S., Hall E.J. Survival of HeLa cells cultured in vitro and exposed to protracted gamma irradiation. *International Journal of Radiobiology* 1963; 7: 377–83.
53. Hall E.J., Bedford J.S. Dose-rate: Its effect on the survival of HeLa cells irradiated with gamma-rays. *Radiation Research* 1964; 22: 305–15.
54. Depledge M.H., Barrett A. Dose-rate dependence of lung damage after total body irradiation in mice. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine* 1982; 41 (3): 325–34.
55. Travis E.L., Peters L.J., McNeill J., Thames H.D., Karolis C. Effect of dose-rate on total body irradiation: Lethality and pathologic findings. *Radiotherapy and Oncology* 1985; 4 (4): 341–51.
56. Tarbell N.J., Amato D.A., Down J.D., Mauch P., Hellman S. Fractionation and dose rate effects in mice: A model for bone marrow transplantation in man. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1987; 13 (7): 1065–9.
57. Deeg H.J., Flournoy N., Sullivan K.M., Sheehan K., Buskner C.D., Sanders J.E., et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: A sparing effect of dose fractionation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1984; 10 (7): 957–64.
58. Quast U. Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. *Journal Medical Physics* 2006; 31 (1): 5–12.
59. Molloy J.A. Statistical analysis of dose heterogeneity in circulating blood: Implications for sequential methods of total body irradiation. *Medical Physics* 2010; 37 (11): 5568–78.
60. Kim J.H., Stein A., Tsai N., Schultheiss T.E., Palmer J., An L., et al. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology* 2014; 89 (1): 75–81.