

**В.С. Хорошков**

## ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Москва. E-mail: Khoroshkov@itep.ru.

В.С. Хорошков – начальник отдела, д.т.н.

### Реферат

**Цель:** Представление истории, статуса и перспектив развития протонной лучевой терапии.

**Материал и методы:** Представлены обоснования, в т.ч. клинически доказанные, высокой эффективности протонной лучевой терапии (ПЛТ). Изложена история развития ПЛТ, ее быстрое внедрение в мировую клиническую практику, кардинальное расширение сферы использования и прогноз развития. Показан вклад российских исследователей в проблему и критическое отставание российского здравоохранения от общемировых тенденций использования и развития ПЛТ.

**Результаты:** Выполнен анализ состояния ПЛТ в мире и в России и представлены возможные пути оснащения российского здравоохранения средствами ПЛТ.

**Заключение:** Российское здравоохранение со временем, несомненно, будет оснащено средствами ПЛТ либо зарубежного, либо отечественного производства, причем последний вариант предпочтительней.

**Ключевые слова:** протонная лучевая терапия, лучевая установка, циклотрон, синхротрон, гантри, кривая Брэгга, злокачественное новообразование, локальный контроль опухоли

Поступила: 01.02. 2019. Принята к публикации: 27.02.2019

### Введение

Вся история протонной лучевой терапии (ПЛТ) делится на два этапа: первый экспериментальный (1954–1990 гг.) и второй – начавшийся с 1990 г. этап быстрого внедрения ПЛТ в практическое здравоохранение. Первый больной был облучен протонами в 1954 г. в Беркли в США. Россия была третьей страной, где с 1968 г. после США и Швеции начались клинические исследования в этой области. В прошлом году минуло 50 лет с момента облучения протонным пучком первого больного в России. Вклад российских ученых в протонную терапию, особенно на первом экспериментальном этапе исследований, неоспоримо велик. Пионерам протонной лучевой терапии – выдающимся российским клиницистам, радиобиологам и физикам посвящается эта статья. Вот их имена: Н.Н. Блохин, А.И. Рудерман, В.П. Джелепов, И.Я. Померанчук, А.И. Алиханов, Л.Л. Гольдин, К.К. Оносовский, Б.А. Коннов, Дж.Л. Карлин, О.В. Савченко, М.И. Вайнберг, В.Н. Киселева, Г.В. Макарова, Е.И. Минакова, Е.И. Марова, Г.Д. Монзуль, А.Ф. Бровкина, Г.Д. Зарубей, Б.В. Астрахан, Т.Г. Ратнер, М.Ф. Ломанов, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон.

### Предпосылки использования пучков протонов в лучевой терапии

Впервые достоинства пучков ускоренных протонов при их использовании в дистанционной лучевой терапии были сформулированы Робертом Вильсоном в 1946 г. [1] и сводились к трем особенностям взаимодействия тяжелых заряженных частиц с веществом:

- заметному возрастанию линейных потерь энергии (ЛПЭ) частиц и, соответственно, поглощенной дозы к концу их пробега в веществе (рис. 1);
- полной остановке всех частиц монохроматического пучка на одной и той же глубине и жесткой связи места остановки с энергией пучка (рис. 1);
- слабому боковому рассеянию частиц в веществе.

Эти особенности при облучении больного позволяют заметно уменьшить поглощенную дозу в транзитных (по пути к опухоли) тканях, практически исключить

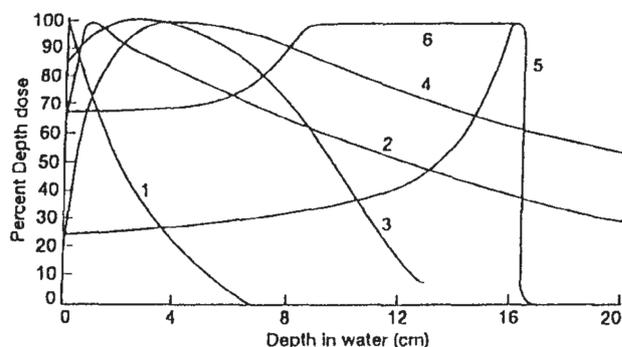


Рис. 1. Глубинные дозные распределения различных типов излучения: 1 – рентгеновское излучение, E = 140 кэВ; 2 – гамма-излучение 60Co, E = 1,17 кэВ и E = 1,33 кэВ; 3 – пучок электронов, E = 25 МэВ; 4 – тормозное гамма-излучение, E = 25 МэВ; 5 – монохроматический протонный пучок, E = 160 МэВ (кривая Брэгга); 6 – модифицированная кривая Брэгга, энергетический спектр модифицирован для облучения мишени протяженностью по глубине от 9 до 16 см

облучение здоровых тканей сбоку от опухоли и, правильно выбрав энергию частиц, равномерно облучить опухоль во всем ее объеме и полностью исключить облучение здоровых тканей за опухолью. Все это, в конечном итоге, дает возможность примерно вдвое по сравнению с гамма- и электронным облучением уменьшить дозу в здоровых тканях и организме в целом, которая всегда лимитирует дозу в опухоли. Поэтому уменьшение дозы на здоровые ткани позволяет заметно поднять дозу в опухоли без риска увеличения частоты и степени тяжести постлучевых реакций и осложнений. Повышение дозы в опухоли обеспечивает соответствующее повышение шансов ее резорбции (повышение вероятности локального контроля опухоли). Кроме того, высокие краевые градиенты дозного распределения позволяют облучать опухоли, в т.ч. малых размеров, расположенные вплотную к критическим органам и структурам. Резкий обрыв дозного распределения на задней и боковых границах мишени открывал новую нишу применения лучевой терапии – облучение опухолей центральной и периферической нервной системы, опухолей глаза и т.п.

### Экспериментальный этап развития ПЛТ

Статистически достоверные клинические доказательства открывшихся возможностей были накоплены к середине 1980-х гг. Исследования в 1954–1990 гг. велись клиницистами в 10 экспериментальных центрах ПЛТ в физических институтах на ускорителях, созданных для экспериментальной физики. Там же создавались и отрабатывались новые поколения необходимых технических средств для ПЛТ, медицинские технологии (методики, протоколы), средства дозиметрии, специфические информационные технологии и программное обеспечение и т.п. [2]. Фронт работ и полученные в России в этот период результаты были наиболее масштабны [3, 4]. Достаточно сказать, что из 10 работавших в мире экспериментальных центров три были российскими. Они были сооружены в: Объединенном институте ядерных исследований, ОИЯИ, Дубна; Институте теоретической и экспериментальной физики, ИТЭФ, Москва; Ленинградском институте ядерной физики, ЛИЯФ, С.-Петербург. Из 8678 больных, получивших ПЛТ во всем мире к 1990 г., почти одна треть – 2533 больных – были пролечены в России [5]. Уже в эти годы ниша использования ПЛТ в России была заметно шире, чем в других регионах мира, где осуществлялась ПЛТ больных только с внутричерепными злокачественными новообразованиями (ЗН) и с опухолями глаза. В России, наряду с лечением больных с этими патологиями, проводилось лечение достоверно значимых групп больных раком молочной и предстательной желез, шейки матки, гортани, пищевода, легкого. Результативно отрабатывались технологии ПЛТ больных с этими локализациями опухолей в разных стадиях заболеваний.

Особо весомым в этот период оказались исследования, которые были выполнены в Центре ПЛТ ИТЭФ шестью крупнейшими клиниками г. Москвы, работавшими в теснейшем контакте с инженерами и физиками ИТЭФ: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, МНИИ ГВ им. Гельмгольца, НМИЦ нейрохирургии им. академи-

ка Н.Н. Бурденко, НМИЦ эндокринологии МЗ, РНЦРР, МГОБ № 62. В те годы экспериментальный Центр ПЛТ ИТЭФ был крупнейшим в мире. Клинические работы велись в трех процедурных кабинетах, оснащенных четырьмя специализированными (для разных локализаций опухолей) лучевыми установками; две из них показаны на рис. 2 и 3. В других экспериментальных центрах ПЛТ, в т.ч. и в России (рис. 4, 5) работали на одной, очень редко – на двух установках. Вовлечение в исследования в Центре ПЛТ ИТЭФ шести клиник также было абсолютно нетипичным: обычно в каждом из центров работали врачи из одной клиники. В результате к 1990 г. почти четверть мирового клинического опыта было аккумулировано московскими клиниками, работавшими в Центре ПЛТ ИТЭФ (1945 пролеченных больных), а спектр локализаций облучаемых здесь опухолей был заметно шире, чем в остальных девяти центрах. Клинический опыт, накопленный в России к настоящему времени (7 тыс. больных, в т.ч. в ИТЭФ – 4500 больных), даже сегодня, когда в мире работает более 70 крупных клинических центров ПЛТ, составляет 5 % от общемирового.

Накопленные во всем мире к середине 1980-х гг. позитивные клинические результаты ПЛТ ограниченного контингента больных (75 % больных облучались по поводу злокачественных новообразований глаза, орбиты и внутричерепных опухолей и патологий) подтвердили ожидания и явились побудительной причиной переноса работ из экспериментальных центров ПЛТ в клиники. В то же время была статифицирована несостоятельность ряда принципиально важных организационных подходов, технических и технологических решений. Была выявлена невозможность лечения сколько-либо значимых потоков больных в центрах ПЛТ, размещенных в физических институтах – в 10 центрах было облучено менее 9 тыс. больных за 25 лет. Была показана ограниченность сферы эффективного использования горизонтального мононаправленного пучка. Эта технология, исключающая возможность ротации источ-



Рис. 2. Центр ПЛТ ИТЭФ. Лучевая установка для облучения внутричерепных злокачественных новообразований на горизонтальном мононаправленном пучке в положении больного лежа



Рис. 3. Центр ПЛТ ИТЭФ. Облучение больного с опухолью орбиты в положении сидя на горизонтальном мононаправленном пучке



Рис. 4. Центр ПЛТ ОИЯИ. Подготовка к облучению больного с внутричерепным злокачественным новообразованием в положении сидя на мононаправленном горизонтальном пучке



Рис. 5. Центр ПЛТ ПИЯФ. Подготовка к облучению больного с внутричерепным злокачественным новообразованием в положении лежа на мононаправленном горизонтальном пучке

ника вокруг лежащего пациента и заставляющая для многопольного облучения поворачивать больного под пучком, оказалась неприемлемой для терапии основной массы онкологических больных. Более того, перемещение больного во время облучения нередко приводило к смещению мишени относительно дозного распределения и к недооблучению мишени, продолженному росту опухоли, рецидивам, постлучевым осложнениям. Была продемонстрирована невозможность прецизионного и конформного облучения больных в положении сидя (за исключением больных с опухолями глаза и орбиты). Следует отметить, что перечисленные методы и технические решения в традиционной лучевой терапии уже не применялись с середины XX века. Попытки ревизии в ПЛТ (а они длились 35 лет) уже устоявшихся принципов традиционной лучевой терапии оказались неудачными. Все перечисленные подходы и технические решения были отвергнуты мировым сообществом и с 1990 г. практически нигде не воспроизводились. Стали ясны необходимость переноса клинической работы в крупные онкологические или многопрофильные госпитали, обязательность применения специализированных медицинских протонных ускорителей, необходимость использования в подавляющем большинстве случаев (до 95 % больных) систем многопольного облучения с ротацией протонного пучка вокруг лежащего больного (гантри), обязательность применения всей богатейшей инфраструктуры лучевых отделений для предлучевой

подготовки больных – топометрия, планирование облучения, специализированное программное обеспечение и информационные технологии. Необходимо отметить, что именно создание гантри (рис. 6а, 7), без которого с 1990 г. клинические центры ПЛТ практически не сооружаются, обеспечило кардинальное расширение сферы применения ПЛТ. Протонное облучение 95 % больных осуществляется сегодня на этих установках.

Подводя итог, можно сформулировать основные требования, выполняемые с 1990 г. при создании клинических центров ПЛТ. Именно их соблюдение обеспечивает высокие клинические результаты ПЛТ и постоянное расширение сферы ее использования. Эти требования были впервые обобщены в 1998 г. и представлены в рекомендательном докладе МАГАТЭ [6] (кстати сказать, из шести экспертов, привлеченных МАГАТЭ к написанию этого доклада, двое были из России, ИТЭФ), и при сооружении клинических центров ПЛТ неукоснительно соблюдаются по настоящее время.

- Энергия внешнего пучка медицинских протонных ускорителей составляет от 220 до 250 МэВ, поток –  $2-5 \cdot 10^{10}$  протонов в секунду ( $\sim 8$  нА) [7, 8], что обеспечивает облучение ЗН, залегающих на любой глубине тела, и время облучения за одну фракцию даже крупных (литры) ЗН за 3–4 мин.
- Для многопольного облучения более 95 % больных используется установка гантри, без них современные центры ПЛТ не сооружаются; пучки с

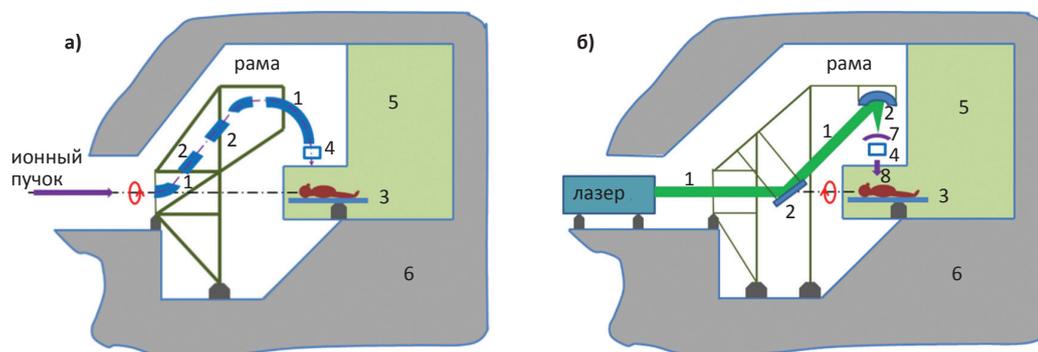


Рис. 6. Классическая схема гантри и ее оптический аналог с лазерным ускорителем. В обоих вариантах рама с размещенными на ней элементами может поворачиваться на  $\pm 180^\circ$ . (а) Классическая схема гантри: (1) поворотные магниты, (2) квадрупольные линзы, (3) позиционер, (4) система формирования дозного распределения и мониторинга дозы, (5) процедурная комната, (6) бетонная защита. (б) Лазерный ускоритель и оптическая схема гантри: (1) лазерный луч, (2) оптическая система транспортировки и фокусировки лазерного импульса, (3) позиционер, (4) система формирования дозного распределения и мониторинга дозы, (5) процедурная комната, (6) бетонная защита, (7) мишень – генератор протонов, (8) протонный пучок



Рис. 7. Гантри со стороны процедурного помещения (пояснения в тексте)

фиксированным направлением практически не используются. На горизонтальных мононаправленных протонных пучках в положении пациента сидя выполняется ПЛТ лишь онкоофтальмологических больных (~1–2 % от всей структуры онкологической заболеваемости).

- На установке гантри больной жестко фиксируется в положении лежа, какие-либо движения тела больного под пучком исключены, что обеспечивает стабильность синтопии (взаиморасположения) органов, структур, ЗН в теле больного.
- Гантри обеспечивает облучение неподвижно лежащего больного с любых направлений – копланарно (излучение направлено перпендикулярно продольной оси тела) и некопланарно.
- Для точного позиционирования больного (правильного совмещения облучаемой мишени и дозного распределения) комплексно используется рентгеновская, лазерная, ТВ-аппаратура.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что для конвенциональной лучевой терапии изложенные требования выполняются уже с середины прошлого века. Как отмечалось, 35-летние (1954–1990 гг.) попытки обойти эти требования, упростить и удешевить технику ПЛТ окончились неудачей и их вряд ли стоит повторять. Лишь уравнивание функциональных возможностей протонных лучевых установок с установками конвенциональной лучевой терапии позволило после 1990 г. кардинально

расширить сферу использования ПЛТ с 2–3 % до 10–15 % от всей структуры онкологической заболеваемости. Процесс дальнейшего расширения сферы применения ПЛТ и сегодня является основным направлением ее развития – все технические предпосылки для этого уже созданы.

### Внедрение ПЛТ в клиническую практику

Первый клинический центр ПЛТ был сооружен и в 1990 г. введен в эксплуатацию в многопрофильном госпитале города Лома-Линда в США [9]. В основу его сооружения лег опыт, в т.ч. клинический, накопленный к этому моменту в США и России – 50 и 30 % больных соответственно. 1990 г. оказался поворотным для ПЛТ. Началось быстрое внедрение ПЛТ в практическое здравоохранение развитых стран мира. С этого момента активно сооружаются крупные (на поток больных 1 тыс. и более в год) клинические центры ПЛТ. Они базируются на специализированных медицинских ускорителях – синхротронах и циклотронах – с энергией пучка 220–250 МэВ и потоком  $2\text{--}5 \cdot 10^{10}$  протонов в секунду [7, 8]. Каждый оснащается 3–5 процедурными кабинетами гантри для многопольного облучения ротируемым пучком широкого спектра опухолей. Сегодня в мире эксплуатируется более 70 подобных центров. Более четырех десятков центров сооружается или решения об их сооружении уже приняты [10]. Как уже отмечалось, наиболее важным техническим достижением явилось создание системы ротации протонного пучка – гантри (рис. 6а). На рис. 7 представлено фото процедурной кабины гантри. В правом верхнем углу видна оконечная часть системы, подводящей пучок к больному с любых направлений. Стол с больным размещен на механической роботизированной руке, может перемещаться вертикально и занимать в горизонтальной плоскости любые положения. Какие-либо наклоны стола, как правило, исключены во избежание изменения синтопии органов, структур тела и облучаемой мишени. Процедурная оснащена всеми необходимыми системами прецизионного позиционирования (лазерными, рентгеновскими, ТВ) и дистанционного контроля положения тела больного. Подобное оснащение гантри уравнило функциональные возможности протонного облучения с возможностями конвенционального облучения и обеспечило прорыв ПЛТ в «большую» онкологию – позволило облучать опухоли любых размеров, геометрии

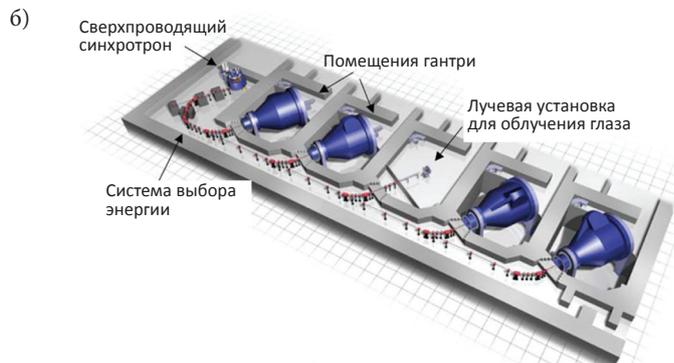


Рис. 8. (а) Макет первого в мире многокабинного центра ПЛТ в г. Лома-Линда, США, введен в эксплуатацию в 1990 г.

(б) Макет центра ПЛТ Рикнера; г. Мюнхен, Германия, введен в эксплуатацию в 2006 г. Площади, занимаемые ускорителем, каналами транспортировки пучка, каньонами с лучевыми установками (без инфраструктуры), около 2500 м<sup>2</sup> в каждом центре

и локализаций. Макеты двух центров представлены на рис. 8.

Несмотря на большой вес (60–100 т), большие габариты (~12×12×10 м) и высокую стоимость гантри, в настоящее время функционирует всего три центра ПЛТ (из более 70 действующих за рубежом) без этого устройства [10]. В этих трех центрах используются пучки с фиксированной в пространстве осью, подводимые к больному с трех направлений – горизонтально, вертикально и под углом 45°. Системы оказались ненамного дешевле, нежели гантри, не менее громоздкими, значительно менее удобными и менее универсальными в применении, и поэтому более не воспроизводятся.

Перенос ПЛТ в клиники и новые технические средства и технологии привели к радикальному расширению сферы ее применения. В отличие от экспериментального периода развития ПЛТ в 1954–1990 гг., когда в основном облучались ЗН глаза, орбиты и внутричерепные опухоли (2–3 % от всей структуры онкологической заболеваемости), сегодня ПЛТ показана, по разным оценкам, 10–15 % онкологических больных. Причем более высокие клинические результаты по сравнению с гамма- и электронным облучением достигнуты при ПЛТ больных со ЗН, занимающими в структуре онкологической заболеваемости высокие рейтинговые позиции – рак предстательной и молочной желез, рак легкого, ЗН абдоминальной области и т.п.

Заметно улучшены результаты ПЛТ больных со ЗН глаза и орбиты и с внутричерепными опухолями, технология облучения которых была сравнительно широко апробирована в экспериментальный период. Локального контроля опухолей у больных с внутриглазными злокачественными новообразованиями удается достигать в 98 % случаев, причем у более чем половины больных сохраняется зрительная функция. Не менее впечатляющие результаты получены при лечении внутричерепных ЗН. В [11] суммированы результаты ПЛТ 1068 больных с различными внутричерепными ЗН – глиома, глиобластома, хордома, хондросаркома, менингиома и т.п. Анализ проведен на основе 19 публикаций 1999–2012 гг., представленных из различных клинических центров ПЛТ. На значительном массиве больных показано, что локальный контроль опухоли (полная или частичная резорбция опухоли и/или стабилизация процесса) достигается у больных с внутричерепными ЗН, по крайней мере, не менее чем в 80–85 % случаев.

По прогнозу, в 2032 г. в мире будет работать не менее 300 клинических центров протонной терапии [12]. Центры сооружаются, в основном, в развитых странах Северной Америки, Европы, Юго-Восточной Азии. Легко показать, что таким образом потребность населения этих стран (один центр на 5–10 млн человек) в протонной лучевой терапии будет обеспечена.

Следует отметить два интересных инновационных направления развития технических средств ПЛТ. Как отмечалось выше, вплоть до последнего времени во всем мире крупные центры ПЛТ (один ускоритель, 3–5 лучевых установок, годовой поток – тысяча и более больных) сооружались в больших онкологических или многопрофильных госпиталях. Существует очень большая «рыночная ниша» в малых и средних,

в основном частных, хорошо оснащенных госпиталях, нуждающихся лишь в одной протонной лучевой установке на поток 250–300 больных в год. Долгие годы сооружение такого рода компактных центров (комплексов) ПЛТ небезосновательно представлялось крайне невыгодным. Так, уменьшение числа лучевых установок с четырех до одной уменьшает поток больных в четыре раза, при этом стоимость сооружения и оборудования падает лишь вдвое, поскольку высокая цена ускорителя и инфраструктуры практически остается неизменной [6]. Тем не менее, спрос рождает предложение, идет постоянный процесс совершенствования техники и снижения ее стоимости. Сегодня на рынке появились комплексы ПЛТ (рис. 9), состоящие из одного ускорителя с одной лучевой установкой для ротационного облучения больного [13, 14]. Эти комплексы пока еще не лишены некоторых недостатков, главный из которых невозможность ротации протонного пучка на  $\pm 180^\circ$  вокруг лежащего больного. Угол ротации пучка из-за стремления уменьшить габариты комплексов ограничен и составляет  $\pm 90\text{--}100^\circ$ . Вероятно, великоват нейтронный фон на установке Mevion, т.к. торможение пучка до нужной энергии (опять-таки из-за малых габаритов комплекса) происходит близко к больному, а именно на тормозителе пучка генерируется основная масса нейтронов. Скорее всего, в ближайшие годы эти недостатки будут изжиты. Эскизная проработка подобного комплекса выполнена в ИТЭФ и проходит процедуру патентования.

Вторая интересная тенденция – использование новых методов ускорения с целью уменьшения габаритов ускорителей и лучевых установок и соответствующего снижения капитальных затрат и стоимости лечения. В частности, в мире ведутся активные исследования по созданию ускорителей на сверхпроводящих магнитах и так называемых лазерных ускорителях протонов в качестве базовых для центров ПЛТ. Упрощенно схема лазерного ускорителя выглядит следующим образом. Мощный лазерный импульс бьет по водородосодержащей мишени и выбивает из нее по направлению вперед множество электронов. Организованный таким образом объемный отрицательный заряд впереди мишени вытягивает из нее протоны и ускоряет их своим полем. Где главная изюминка использования такого ускорителя для ПЛТ? Дело в том, что, как отмечалось, наиболее громоздким (диаметр 12 м, длина 10 м) и тяжелым (60 и более тонн) элементом центра ПЛТ является лучевая установка для ротационного облучения лежащего пациента – гантри (рис. 6а). Конструкция, осуществляющая транспортировку и точный поворот протонного пучка в диапазоне  $\pm 180^\circ$ , обходится слишком дорого: цена двух гантри примерно равна цене ускорителя. Тем не менее, именно установка гантри обеспечила с 1990 г. кардинальное расширение сферы использования ПЛТ и именно на этих установках ведется ПЛТ 90–95 % больных. В обсуждаемом варианте (использование лазерного ускорителя) вместо тяжелой электромагнитной системы транспортировки и поворота протонного пучка предлагается использовать легкую и поэтому сравнительно дешевую конструкцию (поворотную раму) с отражателями, чтобы транспортировать и поворачивать

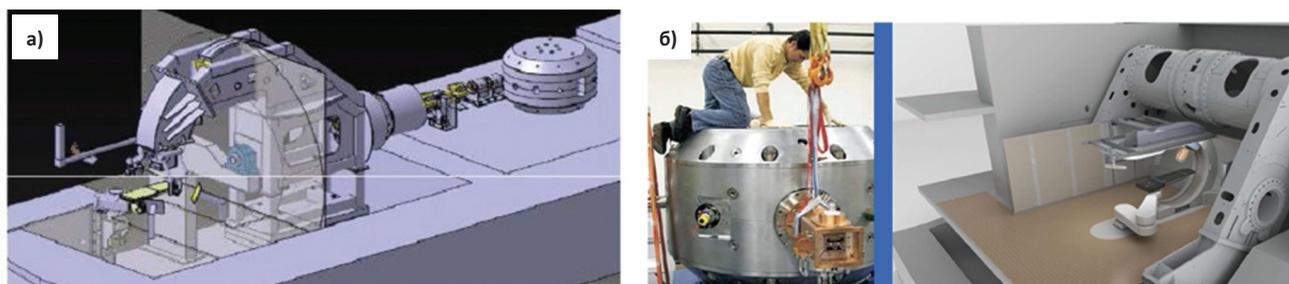


Рис. 9. Макеты однокабинных комплексов ПЛТ. (а) Однокабинный комплекс ProteusOne компании Ion Beam Application, IBA. Справа – ускоритель, слева гантри. Длина установки 24 м. (б) Слева – малогабаритный циклотрон на сверхпроводящем магните. Справа – комплекс S250 компании Mevion Medical System. Малогабаритный циклотрон размещен на качающейся П-образной раме над столом с большим

лазерный луч, а протоны генерировать за 2,5–3 м до больного. В этом зазоре между мишенью-генератором протонов и большим размещаются системы формирования распределения дозы, монитор дозы и т.п. (рис. 6б).

В мире во многих лабораториях ведутся активные исследования по решению трех задач, стоящих на пути подобного применения лазерных ускорителей в ПЛТ:

- Достижение необходимой энергии протонного пучка 200–230 МэВ, – пока пройден рубеж в 100 МэВ.
- Получение необходимого для ПЛТ монохроматического пучка; к сожалению, пучок протонов лазерного ускорителя по природе своей имеет широкий энергетический спектр.
- Увеличение пока еще невысокой частоты посылок лазерного импульса высокой мощности и, соответственно, частоты посылок импульса протонов; это, пожалуй, является одной из самых сложных проблем.

Прорыв в этих направлениях может кардинально удешевить центры ПЛТ. Кстати сказать, идея использования лазерных ускорителей в ПЛТ была впервые предложена российскими исследователями [15, 16].

Обсуждая тенденции развития ПЛТ, нельзя не рассказать о главной дискуссионной общемировой площадке, где обсуждаются все проблемы ПЛТ – ежегодной конференции Particle Therapy Cooperative Group, PTCOG (Объединенная группа корпускулярной терапии). PTCOG был образован в начале 1980-х гг. группой специалистов из США, России, Японии. Это произошло после первой большой (примерно 200 участников) международной конференции по ПЛТ, организованной в СССР [2]. Сегодня конференции PTCOG происходят ежегодно в разных городах мира, собирают более 1 тыс. участников, представляющих сотни докладов. Именно здесь генерируются новые идеи, представляются результаты, обсуждаются достижения, неудачи, проблемы ПЛТ.

ПЛТ – молодая наука. Она примерно вдвое моложе дистанционной лучевой терапии, начало которой следует отнести к 1898 г. Тогда впервые X-лучами (именно так до конца своей жизни великий Вильгельм Конрад Рентген именовал свое эпохальное открытие, не признавая уже принятого всем миром термина – рентгеновское излучение) была успешно облучена доброкачественная опухоль у девочки. ПЛТ энергично развивается, трансформируется, агрессивно (другого слова не подобрать) расширяет сферу своего использования в лучевом лечении.

Рамки статьи не позволяют изложить все новые поисковые исследования, проекты, идеи, обсуждаемые на PTCOG. Часть из них тесно переплетается с проблемами конвенциональной лучевой терапии. Перечислим лишь некоторые из них.

- Как избежать недооблучения частей опухоли и/или переоблучения близкорасположенных критических структур, обусловленных изменением синтопии в зоне интереса во время облучения? Предлагается два пути: сверхбыстрое (доли секунды, секунды) облучение за фракцию и предварительное маркирование опухоли с рентгеновским наблюдением во время облучения.
- Продвигается так называемый метод адаптированного курса облучения. Во время курса облучения проводится повторная топометрия и разрабатывается новый план облучения, чтобы учесть произошедшие анатомические изменения в зоне интереса.
- Требования к точности отпуска дозы и геометрии дозного распределения возросли и составляют сегодня  $\pm 3\%$ . Поскольку важна не поглощенная (в энергетических терминах) доза, а ее биологический эквивалент, звучат призывы возобновить исследования по уточнению величины относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов разных энергий, для которых ОБЭ заметно различается.
- Предлагаются проекты использования наряду с синхротронами и циклотронами малогабаритных линейных ускорителей протонов.
- Предлагается очень интересное объединение в единую конструкцию линейного ускорителя протонов и гантри.
- Продолжаются поиски и разработки комбинированных систем формирования протонных дозных распределений, сочетающих достоинства метода сканирования узким пучком объема мишени и пассивного (рассеиватель, гребенчатый фильтр, индивидуальный коллиматор и болус) метода.

Это лишь краткий и субъективно отобранный перечень новых предложений и разработок. ПЛТ быстро количественно и качественно развивается. Впереди у нее еще много побед и разочарований, успехов и неудач, поисков и достижений.

### ПЛТ в России

Вклад российских исследователей – клиницистов и физиков – в развитие ПЛТ на ее первом, экспериментальном этапе неоспоримо высок. К моменту ввода в

строй первого клинического многокабинного центра ПЛТ в г. Лома-Линда российские лучевые терапевты аккумулировали почти 30 % общемирового клинического опыта ПЛТ. В трех действующих экспериментальных центрах ПЛТ (ОИЯИ, ИТЭФ, ПИЯФ) было облучено около 2 тыс. больных со ЗН разных локализаций, стадий и этимологии. Более того, начав ПЛТ на 15 лет позже США, лучевые терапевты России к 1990 г. проводили ПЛТ такому же годовому потоку больных, что в США – около 350 больных в год. К настоящему моменту в трех российских центрах ПЛТ пролечено более 7 тыс. больных, что даже сегодня составляет около 5 % мирового клинического опыта. К сожалению, в настоящее время продолжает работу лишь один из трех центров ПЛТ в ОИЯИ, где облучается несколько десятков больных в год с внутричерепными ЗН.

В России введен в строй Центр ПЛТ в Санкт-Петербурге [17], в 2019 г. ожидается пуск центра ПЛТ в Димитровграде [18]. Оба эти центра полностью иностранного производства, VARIAN и IBA соответственно, но (что не может не радовать) полностью отвечают современным требованиям к центрам ПЛТ. В каждом из них могут лечиться несколько сотен больных в год с широким спектром различных ЗН.

В Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба в Обнинске работает однокабинный протонный комплекс PROMETEUS – один ускоритель, одна лучевая установка [19, 20] полностью отечественного производства. Следует отдать должное В.Е. Балакину – автору и бессменному руководителю проекта, искреннему и самоотверженному энтузиасту ПЛТ: он первым в мире в 1990-х гг. предложил создавать однокабинные комплексы. Предложил тогда, когда никто в мире не рисковал даже думать о подобном в связи с очевидной высокой стоимостью лечения на однокабинных установках – в разы дороже многокабинных комплексов, где затраты на ускоритель «раскладываются» на несколько лучевых установок и/или нормируются на большой поток больных.

К сожалению, PROMETEUS (рис. 10) ориентирован на осуществление технологий ПЛТ прошлого века и не отвечает основным требованиям к современным центрам и комплексам ПЛТ. Практически предпринимается безнадежная попытка пересмотреть результаты исследований сотен ученых в 1954–1990 гг. и общемировую практику, накопленную в 70 клинических центрах ПЛТ. Поток пучка синхротрона составляет  $2 \times 10^9$  протонов в секунду, что на порядок ниже общепринятой величины. Многолетние попытки поднять поток пучка не увенчались успехом. Поэтому облучение даже сравнительно небольших ЗН ( $200\text{--}300\text{ см}^3$ ) занимает 10 мин и более. Общепринятый норматив времени облучения – 3–4 мин, и его повсеместно пытаются уменьшить. Поэтому облучение крупных опухолей (литры) на установке PROMETEUS невозможно. Облучение больных ведется в положении сидя в кресле, и для многопольного облучения больной перемещается относительно пучка – способ облучения, от которого давно отказались во всем мире. Выбор подобного способа облучения вынужденный, поскольку используется мононаправленный горизонтальный пучок. Применение



Рис. 10. Лучевая установка PROMETEUS (Обнинск)

системы гантри не предусмотрено из-за малой интенсивности пучка – облучать крупные ЗН в любом случае невозможно. Анонсируемое применение стола вместо кресла слабо расширяет возможности PROMETEUS. Для формирования дозных распределений в PROMETEUS используется метод сканирования узким протонным пучком объема мишени (pencil beam scanning, PBS). Этот метод применяется в мире крайне осторожно для облучения, в основном ограниченного числа малоподвижных локализаций ЗН. Опасность состоит в том, что смещение ЗН при сканировании чревато появлением недооблученных зон, что может привести к продолженному росту опухоли или рецидиву. Применение используемых повсеместно иных более надежных методов формирования дозных распределений<sup>1</sup>, при которых потери частиц сравнительно велики, в PROMETEUS невозможно все по той же причине – низкий поток пучка.

Чтобы убедиться в архаичности PROMETEUS, достаточно сравнить эту несомненно красивую, с прекрасным дизайном установку (рис. 10) с фотографиями протонных установок прошлого века (рис. 2–5). Так же, как на этих установках, в PROMETEUS заложены принципы, используемые в XX веке, не позволившие сфере применения ПЛТ выйти за 2–3 % локализаций ЗН от всей структуры онкологической заболеваемости. Сегодня почти все больные, получающие ПЛТ (до 95 %), проходят лечение на великолепно оснащенных лучевых установках гантри, описанных и показанных на рис. 6а, 7а сфера использования ПЛТ расширена до 10–15 % от всей структуры онкологической заболеваемости и быстро нарастает именно благодаря использованию гантри. Таким образом, PROMETEUS является «нишевой» (специализированной) установкой, на которой возможно проводить лечение 300–350 больных в год (общемировой норматив для любых установок лучевой терапии при хорошем уровне гарантии качества лечения) с небольшими внутричерепными ЗН, опухолями головы и шеи и т.п. – не более 2 % от всей структуры онкологической заболеваемости.

Следует упомянуть еще одну проектируемую специализированную протонную установку. В НИЦ

<sup>1</sup> Пассивные методы – рассеяние пучка на большую площадь поперечного сечения с последующим формированием нужного энергетического спектра пучка и коллимированием; комбинированные методы – PBS совместно с пассивными устройствами.

«Курчатовский институт» – Петербургский институт ядерной физики (ПИЯФ) с 2017 г. совместно с ИТЭФ разрабатывается специализированный онкоофтальмологический комплекс ПЛТ для лечения 350–400 больных в год со ЗН глаза и орбиты. (В мире работает 7 подобных комплексов). Комплекс ПИЯФ базируется на протонном пучке действующего циклотрона с энергией 70 МэВ (пробег в воде 4 см) и будет пригоден к тиражированию для других регионов России. Число онкоофтальмологических больных составляет около 1 % от всей структуры онкологической заболеваемости – в России 5–6 тыс. новых больных в год.

Вот и все, чем сегодня может «похвастаться» Россия в ПЛТ, где страна в XX веке занимала лидирующее положение [5]. Пожалуй, стоит еще вспомнить инициированный Правительством г. Москвы и Росатомом в 2006 г. проект Центра ПЛТ для ГКБ им. С.П. Боткина. Проект был выполнен под руководством ИТЭФ 15-ю российскими предприятиями, полностью базировался на оборудовании отечественного производства, отвечал всем общепринятым современным требованиям. Проект дошел до стадии изготовления оборудования, обошелся московскому бюджету в 400 млн рублей, в 2012 г. успешно прошел Госэкспертизу и столь же «успешно» в том же 2012 г. был закрыт одним из «оптимизаторов» московского здравоохранения.

### Заключение

Здравоохранение развитых и развивающихся стран во всем мире активно и быстро оснащается новейшими средствами дистанционной лучевой терапии – многокабинными центрами и однокабинными комплексами ПЛТ. Уже сегодня ПЛТ может быть использована для лучевого лечения 15–20 % онкологических больных, нуждающихся в лучевом лечении. Сфера применения ПЛТ постоянно расширяется, и именно это является в настоящее время основным трендом ее развития. Все технические предпосылки подобной экспансии ПЛТ в лучевую терапию сегодня уже имеются: технические возможности многопольного протонного облучения лежащего большого со ЗН любых размеров и локализаций и гамма- и электронного облучения абсолютно идентичны. Стоит отметить, что утверждения о сверхвысокой стоимости ПЛТ, мягко говоря, сильно преувеличены. Стоимость курса ПЛТ превышает стоимость курса конвенциональной терапии не более чем в 1,5 раза и примерно равна стоимости серьезного хирургического вмешательства, оставаясь при этом неинвазивным и наиболее результативным методом лучевого лечения. Стоимость курса химиотерапии многократно превышает стоимость курса ПЛТ.

Россию, пусть с опозданием, не минует «чаша сия» – необходимость оснащения здравоохранения страны средствами ПЛТ. Тщательный анализ потребности российского здравоохранения в ПЛТ проведен в [21]. Выполнен двухуровневый анализ – минимальная и максимальная потребность в ПЛТ, исходя из статистики заболеваемости к 2010 г. В первом случае (по минимуму) показания к ПЛТ в зависимости от локализации ЗН оцениваются в 15–50 % от основного массива больных, нуждающихся в лучевой терапии (67 тыс. больных в год),

во втором случае (по максимуму) – в 45–95 % (189 тыс. больных в год). Крайне важно, что в анализе рассмотрено более двадцати локализаций ЗН, большинство из которых занимают самые высокие рейтинговые позиции в структуре онкологической заболеваемости – молочная железа, простата, пищевод, легкие, бронхи, прямая кишка, мочевой пузырь, шейка и тело матки и т.п.

Лечение подобного количества больных требует, по самым скромным оценкам, десятков многокабинных центров ПЛТ или (при разумном сочетании многокабинных центров и однокабинных комплексов) 150–200 лучевых протонных установок. Эти масштабные (но объективные) желания лимитируются, естественно, двумя факторами – финансовыми возможностями российского здравоохранения и, в не меньшей мере, способностью имеющейся (и расширяющейся) сети российских лечебных учреждений освоить высокие технологии ПЛТ. Реально в ближайшие десятилетия речь, вероятно, может идти о сооружении 10–15 многокабинных центров ПЛТ с потоком 1–1,5 тыс. больных в год в каждом. Заметим, что в США к концу 2018 г. уже функционировал 31 центр ПЛТ [10], и темп сооружения центров постоянно растет.

Поскольку ни одна из проектируемых или действующих установок российского производства для ПЛТ широкого спектра больных не подходит, существует альтернатива – закупать современную и совершенную зарубежную технику или создавать свою. Все предпосылки для реализации задачи «сделаем сами» существуют: богатейший, сохраненный научный и практический опыт – его носители пока еще живы, а для изготовления оборудования более чем достаточен производственный потенциал таких российских гигантов, как Росатом и ОПК. Успешный проект центра ПЛТ при ГКБ им. С.П. Боткина это доказал. Кстати, этот проект может быть взят за основу при выполнении столь важной для российского здравоохранения стратегической задачи – создание отечественных клинических многокабинных центров ПЛТ. В России существует также основа для создания однокабинных комплексов ПЛТ – ИТЭФ разработал техническое решение и патентует подобную установку, лишенную недостатков установок MEVION и IVA.

Время еще есть, но пройдет 5–10 лет, компетенции, как уже произошло во многих областях науки и техники, уйдут, и ситуация станет необратимой – Россия на многие десятилетия будет обречена закупать технику ПЛТ за рубежом, т.е. так же, как это происходит сейчас с основными инструментами дистанционной лучевой терапии – медицинскими линейными ускорителями электронов (ЛУЭ). Ситуация до боли, до деталей напоминает 1970–1980 гг., когда некомпетентность и нежелание разобраться с общемировыми тенденциями развития лучевой терапии победили, и предложение Росатома (тогда Минсредмаша) наладить производство ЛУЭ было отвергнуто. Здесь уместно еще раз вспомнить и воздать должное великому онкологу – хирургу Н.Н. Блохину, создателю и руководителю Института экспериментальной и клинической онкологии РАМН СССР (ныне – Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина). Он был не только одним из

инициаторов рождения ПЛТ в России, но и всячески пытался поддержать предложение Минсредмаша наладить выпуск ЛУЭ. Не вышло. Остается лишь надеяться, что на этот раз разум победит и мы не наступим на те же грабли.

В заключение автор искренне благодарит И.Н. Канчели и А.Н. Черных за полезнейшие обсуждения и помощь в работе.

**Для цитирования:** Хорошков В.С. История и перспективы протонной лучевой терапии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 52–60.

DOI: 10.12737/article\_5ca5fc2765c9f5.02525917

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 52–60

DOI: 10.12737/article\_5ca5fc2765c9f5.02525917

## History and Prospects of Proton Therapy

V.S. Khoroshkov

Institute for Theoretical and Experimental Physics, Moscow, Russia. E-mail: Khoroshkov@itep.ru.

V.S. Khoroshkov – Head of Dep., Dr. Sci. Tech.

### Abstract

**Purpose:** Presentation of the history, status and prospects for the development of proton therapy.

**Material and methods:** The history of proton therapy (PT) is divided into two periods. The first one – the experimental period lasted since 1954 to 1990, when proton therapy was carried out at the ten facilities in physical institutes. The research accelerators and the horizontal proton beams with a fixed direction are used. The second period is from 1990, when the first clinical proton center was commissioned in a multi-field hospital in the city of Loma Linda, USA. In the first period, the necessary technical tools were developed and the advantages of using accelerated protons in remote radiation therapy formulated by R. Wilson in 1946 were confirmed on a limited (about 9,000) patient population: halving the radiation load on the healthy tissues surrounding the tumor and on the organism as a whole compared to  $\gamma$ - and electron irradiation and high dose gradients at the borders of the dose distributions and the tumors. This allows to increase the dose in the tumor (target), increase the probability of the tumor resorption and at last to irradiate tumors, including small sizes, located near critical organs and structures. By 1990, in three experimental centers in Russia (JINR, ITEP, PNPI) accumulated about 30 % of world clinical experience.

Today, more than 70 multi-cabin and several single-cabin clinical based proton therapy centers operate in the world. Almost all centers are equipped with gantry installations for PT for 95 % of patients. Today proton therapy is indicated and is used for the treatment of 10–15 % of all malignancies of cancer incidence structure.

**Results:** Healthcare in Russia needs 10–15 multi-cabin proton (and ion) centers. Currently, there are one experimental PT center in the JINR, where up to 100 patients are exposed per year. The modern proton center was commissioned at the Medical Institute Sergei Berezin in St. Petersburg with two gantry of company Varian. The IBA proton center in Dimitrovgrad is expected. The single-cabin proton complex of domestic production has been operating in Obninsk since 2017. 20th-century technologies and the horizontal beam (without the possibility of its rotation) are used in this complex for treatment of patients with small head and neck tumors.

**Conclusion:** Equipping the Russian health care facilities with proton therapy facilities is inevitable. Russia will buy them worldwide for decades, like almost all types of high-tech medical equipment, are bought today, or can produce them locally. All the prerequisites needed for production (rich physical – technical experience, scientific and industrial potential) are available.

**Key words:** proton therapy, cyclotron, synchrotron, gantry, Bragg curve, malignant neoplasm, local tumor control

Article received: 01.02. 2019. Accepted for publication: 27.02.2019

### REFERENCES

- Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47:487-91.
- Proc. of the First Int. Sem. on the Uses of proton beams in Rad. Therapy, Moscow, 6–11 December, (Russian). State Committee of Atomic Energy of the USSR, Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow. Atomizdat, Vol. 1, 2, 3, 1979. (Russian).
- Abasov VI, Astrakhan BV, Blokhin NN, et al. Use of proton beams in the USSR for medical and biological purposes. *JINR*, 1971, E–5854.
- Goldin LL, Vorontsov IA, Khoroshkov VS, Minakova EI. Proton therapy in the USSR Moscow: ITEP, 1988, Preprint № 102-88. (Russian).
- Proton Therapy Cooperative Group, PTCOG Newsletters. 1990(6).
- Report of the Advisory Group Meeting on the Utilization of Particle Accelerators for Proton Therapy. F1-AG -1010 (IAEA Headquarters. Vienna. 1998).
- Kostromin SA, Syresin EM, Trend in the accelerator technics for hadron therapy. *Physics of Particles and Nuclei Letters*, 2013;10(7/184):1346-75. (Russian).
- Klenov GI, Khoroshkov VS. Hadron therapy: history, status, perspectives. *Advances in Physical Sciences*. 2016;186(8):891. (Russian).
- Slater JM, et al. Proton beam irradiation: toward routine clinical utilization. Proc. of the First Int. Symp. on Hadron therapy. Italy. Como, 1993 Elsevier, 1994:130.
- Particle Therapy Cooperative Group. <http://www.ptcog52–58.org/>
- Masashi Mizumoto, Yoshiko Oshiro, Koji Tsuboi. Proton beam therapy for intracranial and skull base tumors. *Translational Cancer Research*. 2012;2(2):3.
- [www.csintell.com/marketr.html](http://www.csintell.com/marketr.html).
- MEVION Medical System, <http://www.mevion.com>.
- Ion Beam Application Proton Therapy, <https://iba-worldwide.com/proton-therapy>.
- Bulanov SV, Khoroshkov VS. On the use of the Laser Accelerators in proton Therapy. *Particles, PTCOG Newsletter*. 2002;(29):10.
- Bulanov SV, Khoroshkov VS. Possibility to use laser accelerators in proton therapy. *Plasma Physics Reports*. 2002;28(5):493-6. (Russian).
- Stolpner AZ. *Medicine: Targeted projects*, 2013;15:28. (Russian).
- Medical Radiology Center and Science Campus in Dimitrovgrad [www.dimra.ru](http://www.dimra.ru). (Russian).
- Company “Protom” [www.protom.ru](http://www.protom.ru). (Russian).
- Pryanichnikov AA, Sokunov VV, Shemyakov AE. Some results of clinical use of proton therapy complex Prometheus. *Physics of Particles and Nuclei Letters*, 2018;15(7):975. (Russian).
- Khmelevsky EV. The need for proton radiation therapy in Russia by 2010. *Voprosy oncology*. 2009;55(4):430. (Russian).

**For citation:** Khoroshkov VS. History and Prospects of Proton Therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):52-60. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5ca5fc2765c9f5.02525917