



РАЗВИТИЕ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В НАШЕЙ СТРАНЕ

Вайнсон А.А. ✉, Соловьева Е.В.

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

✉ Вайнсон Адольф Адольфович, wainson@ronc.ru

РЕФЕРАТ

Благодаря возможности ускорителей сообщать протонам высокие энергии, доза облучения этими частицами может практически не снижаться с глубиной облучаемого объекта, а из-за меньшего бокового рассеяния протонная радиотерапия позволяет получить лучшее дозное распределение между опухолью и нормальными тканями. Клиническое использование ускоренных протонов началось в США и затем в Швеции, а к концу 1960-х гг. в СССР были начаты радиобиологические работы на двух ускорителях — в Дубне и в Москве. В 1970-е и 1980-е гг., уже на трёх ускорителях (третий — в Гатчине под Ленинградом) в СССР был накоплен самый большой в мире опыт использования протонных пучков для лечения больных со злокачественными и доброкачественными новообразованиями, а также с сосудистыми нарушениями головного мозга. К настоящему времени протонная терапия используется в десятках клиник по всему миру, число получивших лечение приближается к двухсоттысячному рубежу, и начинается период определения групп пациентов, для которых особенно оправдано применение этого дорогостоящего вида лучевой терапии. Под этим понимается более высокая частота излечения больных со злокачественными новообразованиями или, что важно именно для протонной терапии, снижение тяжести лучевых осложнений при сохранении той же эффективности излечения, что и при использовании «традиционных» источников облучения.

Ключевые слова: протонная терапия, история развития, Россия

Для цитирования: Вайнсон А.А., Соловьева Е.В. Развитие протонной лучевой терапии в нашей стране. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):9-14. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-9-14>

THE DEVELOPMENT OF PROTON RADIOTHERAPY IN OUR COUNTRY

Adolf A. Wainson ✉, Elena V. Solovieva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, Russia 115478

✉ Adolf A. Wainson, wainson@ronc.ru

ABSTRACT

Protons are the relatively heavy charged particles and therefore can be accelerated to any energy, permitting the long distance penetration in the human body practically without loss of the dose-rate. In addition, due to the low side scatter the use of these particles permits obtaining the better dose distribution between the tumor and the surrounding healthy tissues in comparison with the traditional sources of ionizing radiations. The limited clinical study of proton radiotherapy was initiated in early 1950th in USA and shortly afterwards in Sweden, and at the end of 1960th have started in USSR at two physical institutions located in Dubna and Moscow. Later the third institution — in Gatchina, the suburb of Leningrad, started treatment of tumors with the beams of accelerated protons. And to the end of 1980th the USSR has accumulated the largest experience in the world in using proton beams for treatment of patients with malignant and benign tumors as well as blood vessel malformations in brain. During last thirty years proton radiotherapy became widely used method in oncology, especially due to the shift from the use of huge physical installations to the specially designed 'medical accelerators' which are installed now in many medical institutions. The number of the treated patients grows to two hundred thousand, and now one of the main tasks is determination of those patients to whom this expensive type of radiotherapy could be the most efficient. This efficiency is evaluated either on the better results of tumor treatments or, which is especially important for proton radiotherapy, on the better sparing of normal tissue damage in comparison with the efficacy of tumor eradication usual for other sources of radiation.

Key words: proton therapy, development history, Russia

For citation: Wainson A.A., Solovieva E.V. The Development of Proton Radiotherapy in Our Country. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):9-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-9-14>

Введение

Использование пучков ускоренных протонов для лучевой терапии было начато в 1954 г. на синхротроне в Беркли (США), и через два года начато в Упсале (Швеция). Уже с 1961 г. стали осуществляться полноценные клинические исследо-

вания протонной лучевой терапии в Гарвардском университете (США) с участием сотрудников многопрофильного госпиталя штата Массачусетс, пациенты которого и проходили этот вид лечения.

В СССР в Объединенном институте ядерных исследований (ОИЯИ) в Дубне радиобиологиче-

ские исследования ускоренных протонов начаты в 1965 г. на синхроциклотроне Лаборатории ядерных проблем группой сотрудников Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (в настоящее время — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), для которой было выделено отдельное здание на площадке Лаборатории ядерных проблем, рядом со зданием ускорителя. В декабре 1967 г. протонному облучению там был подвергнут первый в нашей стране пациент. В 1971 г. началось лечение больных раком пищевода и опухолями лёгких с автоматическим удержанием на месте расположения очага пика Брэгга — зоны возрастания поглощенной дозы в конце пробега протонов, за которой облучения не происходит. За три года лечение прошли 33 больных раком пищевода и 23 больных с опухолями легких — первичными и с метастазами из других локализаций [1].

Новый этап развития протонной терапии в ОИЯИ наступил в 1999 г., когда в Дубне было открыто специализированное радиологическое отделение на 25 коек, что позволило проводить сеансы протонной лучевой терапии на регулярной основе. В результате сотрудничества ОИЯИ с первым в мире госпитальным центром протонной терапии в Лома-Линде (США), разработанная в этом центре компьютерная система трехмерного планирования протонного облучения была адаптирована к имевшемуся оборудованию и использовалась при регулярных сеансах, проводившихся со специалистами Медицинского радиологического научного центра из Обнинска, а также из других медицинских учреждений. Уже к 2018 г. курс фракционированной протонной лучевой терапии прошли более 1250 пациентов, среди которых были больные с «классическими» для протонной терапии радиорезистентными опухолями, располагающимися вблизи «критических» структур, а именно с хордوماми и хондросаркомами основания черепа, также артерио-венозными мальформациями, и несколькими видами новообразований. Результаты протонной терапии всегда соответствовали общемировым данным.

Вместе с тем, стала очевидной и необходимость использования ускорителя, предназначенного именно для медицинских целей, для которых не требуются столь высокие энергии протонов, как для физических экспериментов, а потому более дешевого в производстве и эксплуатации. Поэтому в планах появился проект создания сверхпроводящего циклотрона, на базе которого в ОИЯИ будет образован Центр протонной терапии с современным оборудованием, под которым понимают наличие гантри, позволяющего поворачивать горизонтальный пучок из ускорителя в вертикальный медицинский пучок для облучения больного в положении лежа.

В 1967 г. пучок протонов для медицинского использования вывели на синхротроне в Институте теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ, Москва), и для изучения биологических эффектов протонного облучения в лаборатории радиобиологии Института экспериментальной и клинической онкологии была создана вторая группа исследователей и врачей. Помимо сотрудников НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, экспериментальные исследования на пучке протонов ИТЭФ периодически проводили и сотрудники Упсальского университета (Швеция). Технологии облучения в ИТЭФ постоянно развивались, также увеличилось число помещений, в которые могли направлять пучки протонов для лечения больных с разными локализациями мишеней.

Результаты физико-технических разработок, биологических исследований и медицинского использования протонов широко публиковались в отечественной и зарубежной печати [2–7]. Физико-технические особенности проведения терапии, а также результаты облучения мишеней самой разной локализации представлены в большой обзорной работе [8], среди авторов которой, помимо указанных в списке литературы трёх первых авторов — специалистов ИТЭФ, имеется еще 24 соавтора — врачей ведущих клиник Москвы, в настоящее время известных как НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, НМИЦ эндокринологии, НИИ глазных болезней им. Гельмгольца.

Из публикации [8] видно, что уже к 1981 г. в ИТЭФ было проведено облучение 575 пациентов, среди которых было много больных, у которых облучению подвергали внутричерепные мишени, чаще всего — артерио-венозные мальформации и гипофиз — для снижения выработки гормонов при акромегалии и в случаях распространённого рака молочных желез и рака простаты. В ИТЭФ были разработаны системы стереотаксического облучения опухолей мозга и опухолей головы и шеи, а также опухолей у урогинекологических больных (опухоли шейки матки, простаты) и больных с новообразованиями грудной и абдоминальных полостей. Проводилось лечение опухолей глаза и орбиты. «Нормальные» гипофизы с целью подавления гормонообразования были облучены у 196 пациентов, аденомы гипофиза — у 74, опухоли шейки матки — у 136, вульвы — у 39, опухоли глаза, которые рассматриваются как один из приоритетных объектов для лучевой терапии узкими протонными пучками — у 59 больных.

Облучение «интактных» аденогипофизов проводили однократно пучками диаметром 5–10 мм в дозах до 70–130 Гр, при этом не наблюдали каких-либо отрицательных эффектов при электроэнцефалографии и радионуклидной сцинтиграфии в разные сроки после облучения. Клинический эф-

фект длительностью более полугода зарегистрировали у 40 % пациентов, а снижение болей отмечено у 70 % больных. Из 122 больных, получивших такой вид терапии, более двух лет прожили 30 пациентов, 5 лет — 10 пациентов. В случае аденомы гипофиза, не выходящей за пределы турецкого седла, для подавления избыточной продукции адренокортикотропного гормона, акромегалии и синдрома персистирующей галактореи-аменореи использовали круглые в сечении пучки диаметром от 6 до 15 мм или овальные размером 7×9 мм, подводя в центре пучка от 40 до 100 Гр. Только у двух больных акромегалией наблюдали острую реакцию на облучение, у остальных 72 больных никаких обусловленных облучением осложнений не было отмечено. Клиническое и оцениваемое биохимически улучшение начиналось спустя 6–8 мес, а к двум годам зарегистрировано у 90 % больных.

Больных с эпibuльбарными меланомами диаметром от 10 до 20 мм и толщиной от 6 до 14 мм уже за первые 15 лет на протонном пучке ИТЭФ облучали в режиме четырёх фракций в суммарной дозе от 80 до 150 Гр в течение 7–10 дней. Наблюдение за этими 24 пациентами проведено в период от 3 месяцев до 4,5 лет. У 17 больных наблюдали полную регрессию меланомы через 6–7 месяцев после облучения, у 7 больных опухоль не рецидивировала и в конце указанных сроков прослеживания. У 7 больных с неполной регрессией меланомы её уменьшение позволило произвести хирургическое удаление, при этом важным наблюдением явилось отсутствие у всех облученных больных отдалённого метастазирования. Другими новообразованиями, непосредственно подвергавшимися облучению протонами, были рак предстательной железы и шейки матки, молочной железы, костные и мягкотканые саркомы.

Неудивительно, что до 1990-х «перестроечных» годов в одном только ИТЭФ был накоплен самый большой в мире опыт медицинского использования протонного облучения. Проводилось и уточнение радиобиологических параметров протонных пучков, в частности, определение величины относительной биологической эффективности [9]. Помимо публикаций, на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и ИТЭФ проходились конференции с участием ведущих специалистов всех протонных центров США и Швеции. Между отечественными и зарубежными учреждениями периодически проходил обмен специалистами для ознакомления с деталями проводившихся исследований и оценкой клинических результатов.

Третьим учреждением в стране, где проводилось медицинское использование ускоренных протонов, был Ленинградский институт ядерной физики (сейчас — ПИЯФ), синхроциклотрон которого располагался в Гатчине.

Важно указать, что последовательность развития протонной терапии в СССР, полные параметры использовавшихся ускорителей и полученные на них радиобиологические и клинические результаты детально изложены в статьях, опубликованных в вышедших в 2019 г. двух номерах журнала Медицинская радиология и радиационная безопасность, т. 64, №№ 2 и 3. Все они доступны на сайте этого журнала.

В настоящее время в России клинические исследования протонной терапии проводятся в частной организации МИБС (Медицинский институт имени Березина Сергея) и в созданном на ее основе Центре в Санкт-Петербурге, использующем систему Probeam на основе ускорителя фирмы Varian Medical Systems, в Федеральном медико-биологическом агентстве на модернизированном комплексе бельгийской фирмы Ion Beam Applications (IBA) в Димитровграде, а также в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба в Обнинске и в Протвино, где имеются протонные комплексы отечественной разработки. Сотрудники ряда клинических учреждений совместно с физиками ИТЭФ занимаются и режимами фракционированной лучевой терапии опухолей, например, простаты [10]. В институтах физического профиля на пучках ускоренных протонов продолжают радиобиологические исследования.

В Центре в Санкт-Петербурге, о котором представлена подробная информация в Интернете, смогут ежегодно проходить протонную лучевую терапию до тысячи больных, половина из которых — дети и лица в юношеском возрасте (меньшее поражение нормальных тканей считается важным для сохранения возможности их увеличения с ростом человека, а также с позиций возможного отдалённого, через десятки лет, радиационного канцерогенеза). Развитие протонной терапии, согласно руководству МИБС, предусматривает изучение и перспектив ФЛЭШ-облучения (см. ниже).

Современные технические и организационные возможности протонной терапии абсолютно превосходят то, что было на пике прогресса даже десять лет назад. Здесь важны не только особенности самого облучения, но и современные диагностические возможности, такие как прецизионность. Например, техническая возможность воздействия именно на опухоль путем ее сканирования «карандашным» (узким) пучком протонов, не даст требуемого результата без знания точных границ распространения злокачественных клеток и отсутствия соответствия зоны перемещения пучка облучения картине изменения положения опухоли у больного непосредственно во время сеанса.

При лечении новообразований какой локализации использование протонного облучения обладает преимуществами по сравнению со столь же эффективно развивающимися методами фотонной терапии, или, в случае опухолей глаза, брахитерапии? Это очень важный вопрос, и на сайте МИБС отмечается, что «Благодаря средствам, выделенным из городского бюджета, маленькие жители Санкт-Петербурга смогут получать необходимое лечение протонами. Следующим этапом власти Санкт-Петербурга планируют расширить показания для терапии протонным пучком и оплачивать лечение определённых видов злокачественных опухолей у взрослых».

Какие новообразования к ним можно отнести? Во всех публикациях по этому вопросу указываются хордомы и хондросаркомы в основании черепа, во многих обзорах — окулярные меланомы. Часто упоминают повторную лучевую терапию, особенно опухолей позвоночника, так как при использовании тормозных фотонов может быть превышен уровень толерантности спинного мозга. В последние годы как объект для использования протонов рассматривают также гепатоцеллюлярную карциному. Интенсивные исследования, уже и рандомизированные, проводятся с протонным облучением опухолей ЦНС, в том числе и доброкачественных. Проходит набор материалов по протонной терапии опухолей головы и шеи, особенно по их рецидивам. Немало статей по лечению протонными пучками опухолей внутренних органов, с локализацией от грудной до тазовой области, опухолей позвоночника и параспинальными саркомами мягких тканей. Среди потенциальных объектов протонной терапии рассматривают также нейроэктодермальные новообразования, акустическую невриному и ретроперитонеальные саркомы. К несколько экзотическим примерам мы бы отнесли также использование протонов вместо обычных видов облучения у больных с генетически детерминированной высокой радиочувствительностью.

Надо сказать, что несколько лет назад Комитет по новым технологиям ASTRO не считал возможным считать, что имеющиеся данные позволяют обосновать преимущество протонов при облучении опухолей легких и ЖКТ, раке предстательной железы и ряде новообразований другой локализации. Опухоли таких локализаций лучше рассматривать как потенциальные объекты для клинических исследований протонной терапии, учитывая большой прогресс в улучшении результатов у современных видов комбинированного лечения с использованием обычных видов излучения. Нуждаются в накоплении проспективных данных и вопросы обоснованности протонной терапии в таких постоянно упоминаемых областях ее «заведомых преимуществ», как лечение ново-

образований глаза, или лучевая терапия больных детского возраста.

Важным вопросом остается стоимость протонной терапии, что и в некоторых развитых странах ограничивает ее покрытие медицинской страховкой. То, что генерация протонных медицинских пучков существенно дороже, чем обычно используемых видов ионизирующих излучений, всем известно. Вопросом остается, насколько дороже, и как это влияет на увеличение числа центров протонной терапии, бурно возрастающего в последние десятилетия. Здесь хотели бы привести цифры про не «у них», а «у нас», воспользовавшись информацией с сайта МИБС как частной организации, а потому относительно хорошо определяющей стоимость различных процедур. Так, «Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая (радиохирургия или стереотаксическая лучевая терапия внутричерепных новообразований на установке Cyber Knife, независимо от количества фракций — без учета стоимости подготовки к лечению)» в июле 2024 г. стоит 291 тыс. руб. Стоимость лечения в Центре протонной терапии МИБС «не превысит двух миллионов рублей». Упомянем, что проф. В.С. Хорошков из ИТЭФ, более полувека занимающийся физикой и техникой протонного облучения, считает, что если разработать отечественный медицинский ускоритель протонов, то стоимость протонной и фотонной терапии будет отличаться не в семь раз, как в МИБС, а только в полтора раза [11].

Отметим наличие подробного анализа состояния дел в медицинском использовании протонных пучков в мире, представленном в статье проф. А.С. Самойлова и соавт., руководящими Федеральным высокотехнологическим центром медицинской радиологии в Димитровграде, в котором сочетается наличие самого современного ускорителя протонов со всеми возможностями одной из лучших клиник ФМБА [12].

Протонная радиотерапия в ряде случаев используется не вместо фотонной терапии, а вместе с ней при лечении опухолей, располагавшихся вблизи «критических» нормальных тканей. Например, при лечении 46 больных с не полностью удаленными или рецидивировавшими менингиомами в Многопрофильном (называемым также Общим) госпитале штата Массачусетс в Бостоне, удалось достигнуть 10- и 5-летней выживаемости больных в 77 и 93 %. Набор на лечение этих больных начат еще в конце 1980-х гг., и неудивительно, что у 17 % из них отмечена отдаленная неврологическая и офтальмологическая токсичность, связываемая авторами именно с протонным облучением [13]. Опухоли этой локализации лечили у 51 больного на протонном пучке в Институте Кюри в Орсе во Франции. Четырехлетний контроль роста

новообразования и общая выживаемость больных составили 98 и 100 % [14].

Говоря о хороших результатах протонной терапии, не следует забывать, что любая противоопухолевая терапия пока что сопровождается высокой вероятностью возникновения осложнений. В этой связи приходится упомянуть о существенном различии между заявлениями о преимуществах использования протонов в лучевой терапии детей в средствах массовой информации и даже на сайтах протонных центров, — и материалами научных публикаций, подтверждающих возможность реализации теоретических преимуществ протонов на практике, но одновременно указывающих и на значительное число осложнений протонной терапии у лиц этого возраста. В качестве примера приведем статью 2023 г. шведских авторов, пролечивших в Упсале в период с 2008 по 2019 гг. 212 пациентов (средний возраст 9,2 года) по поводу опухолей ЦНС (58 % больных) и саркомами (26 %) [15]. У 25 больных после лечения были зафиксированы тяжелые острые лучевые реакции со стороны кожи, слизистых, глаз, ушей, гортани, глотки, органов ЖКТ. Отдаленные тяжелые лучевые поражения к моменту проведения анализа для рассматриваемой статьи зафиксированы у 15 больных, среди них поражение ЦНС, глаз и ушей, слюнных желез, кожи и подкожной клетчатки, костной ткани и суставов. Авторы считают, что указанные частоты ранних реакций и поздних осложнений в этой когорте оказались несколько меньшими, чем в других публикациях по протонной терапии, и меньше, чем следует из их опыта использования фотонного облучения, но смысл публикации для нас состоит в том, что для обоснования преимущества протонов при лечении детей, еще, как говорится, «требуется статистика» из разных научных учреждений.

Несомненно, что результаты протонной терапии будут постоянно улучшаться за счет физико-технического совершенствования оборудования, в частности, резкого повышения мощности дозы в пучках этих частиц. Так, представители всех протонных центров нашей страны, включая Центр ФМБА в Димитровграде, сообщали о начале клинических испытаний облучения опухолей со сверхвысокой мощностью дозы, т.н. флэш-облучения, при котором наблюдается меньшее поражение нормальных тканей, чем при лечении новообразований с обычно используемой сейчас мощностью дозы (см. [16]). Этот эффект, впервые описанный сотрудниками НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и ИТЭФ в 1984 г. [17, 18], установивших необычный эффект снижения тяжести поражения нормальных тканей мышей при сохранении того же уровня подавления роста перевитых животным новообразований при переходе от обычной для лучевой терапии мощности дозы в

несколько греЙ в минуту, к сверхвысокой (десятки Гр/с) мощности дозы, получил к настоящему времени многочисленные подтверждения при лечении опухолей лабораторных и более крупных «домашних» животных, а также в нескольких клинических исследованиях. Среди 124 публикаций о флэш-радиотерапии, приведенных в PubMed на июль 2024 г., есть несколько описаний планируемых рандомизированных исследований флэш-радиотерапии при лечении онкологических больных, но заключительных клинических данных об этом направлении развития протонной терапии пока найти не удалось.

Упомянем и заявления представителей всех отечественных протонных центров об организации исследований флэш-облучения, сделанные ещё много лет назад и указанные в публикации [16], но никаких данных об их реальном осуществлении пока найти не удалось. Можно только пожелать, чтобы мы стали в этом первыми, как и в открытии самого эффекта.

Список литературы / References

1. Агапов АВ, Гаевский ВН, Кизжаев ЕВ и др. Опыт использования протонной лучевой терапии в Объединенном институте ядерных исследований, г. Дубна. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(2): 61-9.
Agapov AV, Gaevsky VN, Kizhaev EV, et al. Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019; 64(2):61-69. (in Russ.).
https://doi.org/10.12737/article_5ca6027479faf5.57356528
2. Хорошков ВС, Барабаш ЛЗ, Бархударян АВ и др. Протонный пучок ускорителя ИТЭФ для лучевой терапии. Медицинская радиология. 1969;14(4):58-62.
Khoroshkov VS, Barabash LZ, Barhudarian AV, et al. Proton beam of ITEP accelerator for radiation therapy. Medical Radiology. 1969; 14(4):58-62 (In Russ.). PMID: 4984631
3. Блохин СИ, Гольдин ЛЛ, Клейнбок ЯЛ и др. Формирование дозных полей на протонном пучке ускорителя ИТЭФ. Медицинская радиология. 1970;15(5):64-8.
Blokhin SI, Gol'din LL, Kleĭnbok IaL. The formation of dose fields on proton beam of ITEP accelerator. Medical Radiology. 1970; 15(5):64-8 (In Russ.) PMID: 4988995.
4. Рудерман АИ, Ярмоненко СП, Астрахан БВ. Анализ первых непосредственных результатов лечения злокачественных новообразований высокоэнергетическими протонами. Вестник АМН СССР. 1971;26(3):38-45.
Ruderman AI, Iarmonenko SP, Astrakhan BV, et al. Analysis of the 1st immediate results of treatment of malignant neoplasms with high-energy protons. Vestnik Akad Med Nauk SSSR. 1971; 26(3):38-45 (In Russ.). PMID: 4325720
5. Рудерман АИ, Новикова ЛА, Киселева ВН. Использование протонов высоких энергий при комбинированном лечении опухолей шейки матки. Медицинская радиология. 1974;19(1):5-12.
Ruderman AI, Novikova LA, Kiseleva VN. Use of high energy protons in the complex treatment of cervix uteri cancer. Medical Radiology. 1974;19(1):5-12 (in Russ.). PMID: 4218881.

6. Khoroshkov VS, Onosovsky KK, Klenov GI, Zink S. Moscow hospital-based proton therapy facility design. *Am J Clin Oncol*. 1994; 17(2):109-14.
<https://doi.org/10.1097/00000421-199404000-00004>. PMID: 8141102
7. Khoroshkov VS, Goldin LL. Medical proton accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(4):973-8.
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90134-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90134-4). PMID: 2846478
8. Chuvalo IV, Goldin LL, Khoroshkov VS, et al. ITP synchrotron proton beam in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10(2):185-95.
9. Yashkin PN, Silin DI, Zolotov VA, et al. Relative biological effectiveness of proton medical beam at Moscow synchrotron determined by the Chinese hamster cells assay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(3):535-40.
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00381-T](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00381-T). PMID: 7852117
10. Хмелевский ЕВ, Паньшин ГА, Канчели ИН, Хорошков ВС. Варианты гипофракционирования протонного буста при местнораспространенном раке простаты. *Вопросы онкологии*. 2012; 58(6):787-94
Khmelevskii EV, Pan'shin GA, Kancheli IN, Khoroshkov VS. Options of hypofractionation of proton boost in locally advanced prostate cancer. *Problems of Oncology*. 2012; 58(6):787-94 (In Russ). PMID: 23600305
11. Хорошков ВС. История и перспективы протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64(2):52-60.
Khoroshkov VS. History and prospects of proton therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):52-60 (In Russ).
https://doi.org/10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917
12. Самойлов АС, Смирнова ЖЖ, Климанов ВА и др. Основные направления клинического применения современной протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019;64(2):41-51.
Samoylov AS, Smirnova ZhZh, Klimanov VA, et al. The main directions of clinical application of modern proton therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):41-51. (In Russ).
https://doi.org/10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886
13. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48(5):1363-70.
[https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01411-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01411-5). PMID: 11121635
14. Noël G, Bollet MA, Calugaru V, et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(5):1412-22.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.048>.
15. Martinsson U, Svärd A-M, Nyström P-V, et al. Complications after proton radiotherapy in children, focusing on severe late complications. A complete Swedish cohort 2008-2019. *Acta Oncol*. 2023; 62(10):1348-56.
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2260946>. PMID: 37768736
16. Вайнсон АА, Соловьева ЕВ. Флэш-эффект в лучевой терапии злокачественных новообразований и поиски его радиобиологического объяснения. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2022;5(4):9-17
Wainson AA, Solovieva EV. Flash-effect in radiotherapy of tumors and the problems of its radiobiological substantiation. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022; 5(4):9-17. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-4-9-17>
17. Козин СВ, Золотов ВА, Пономарева НА. Протонная гипоксиррадиотерапия солидных опухолей Эрлиха при разной мощности дозы. *Медицинская радиология*. 1984;29(7):27-33.
Kozin SV, Zolotov VA, Ponomareva NA. Hypoxic proton radiotherapy of solid Ehrlich tumors with different dose magnitudes. *Medical Radiology*. 1984;29(7):27-33. PMID: 6087078.
18. Вайнсон АА, Соловьева ЕВ. Описание флэш-эффекта при облучении опухолей на протонном пучке — 1984 г. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2023;6(1):9-17.
Wainson AA, Solovieva EV. Demonstration of the flash-effect on the clinical proton beam — 1984. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023;6(1):9-17. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-4-9-17>

Вклад авторов

А.А. Вайнсон: общая идея статьи и подготовка текста.

Е.В. Соловьева: подбор литературы, ее анализ и подготовка части текста

Authors' contribution

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

E.V. Solovieva: selection of literature, its analysis and preparation of the part of text.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Вайнсон Адольф Адольфович — главный научный консультант лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, д.б.н., профессор, SPIN-код: 9445-5350, ScopusAuthorID: 6602946829, wainson@ronc.ru

Соловьева Елена Викторовна — м.н.с., к.м.н., e.v.solovieva@gmail.com.

Information about the authors:

Contact: Adolf A. Wainson, wainson@ronc.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-4503-3813>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 05.06.2024

Принята к публикации: 14.08.2024

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Informed consent. Patient signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.

Received: 05.06.2024

Accepted for publication: 14.08.2024

Published online: 26.09.2024