

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И ДОСТИЖЕНИЙ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ АМН СССР В ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Гладилина И.А.^{1,3}, Лебеденко И.М.^{1,2}✉, Черных М.В.¹, Сухова Е.А.³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

² Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ; Россия, 115409, Москва, Каширское шоссе, 31

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

✉ Лебеденко Ирина Матвеевна, imlebedenko@mail.ru, +79859156463

РЕФЕРАТ

Цель: Статья посвящена истории развития протонной лучевой терапии и достижениям Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (сейчас ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ) в протонной лучевой терапии.

Материал и методы: Протонная лучевая терапия использовалась в лечении больных с 1967 г. с опухолевыми образованиями молочной, предстательной, щитовидной железы, опухолей языка, пищевода, гортани, шейки матки, вульвы, злокачественной меланомы, остеогенной саркомы, при метастазах в печени, легкие, кости, мягкие ткани, кожу и др. Лечение осуществлялось в лаборатории ядерных проблем Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ, Дубна) и в Центре протонной лучевой терапии Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ).

Результаты: НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина принадлежит 2/3 всего клинического опыта протонной лучевой терапии в РФ. Это 2351 больной. Наибольшим опытом РОНЦ им. Н.Н. Блохина обладает в лечении больных раком молочной железы. Это 1243 пациента.

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, достижения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Для цитирования: Гладилина И.А., Лебеденко И.М., Черных М.В., Сухова Е.А. История развития и достижений Института экспериментальной и клинической онкологии в протонной лучевой терапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(1):19-28.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-19-28>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-19-28>

HISTORY OF DEVELOPMENT AND ACHIEVEMENTS OF THE INSTITUTE OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL ONCOLOGY IN PROTON RADIOTHERAPY

Irina A. Gladilina^{1,3}, Irina M. Lebedenko^{1,2}✉, Marina V. Chernykh¹, Ekaterina A. Sukhova³

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478

² National Research Nuclear University MEPhI; 31 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 115409

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russia 117997

✉ Irina M. Lebedenko, imlebedenko@mail.ru, +79859156463

ABSTRACT

Purpose: The article is devoted to the history of the development of proton radiotherapy and the achievements of the Institute of Experimental and Clinical Oncology (now the Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation) in proton radiation therapy.

Material and methods: Proton radiotherapy has been used in the treatment of patients since 1967 with tumors of the breast, prostate, thyroid gland, tongue, esophagus, larynx, cervix, vulva, malignant melanoma, osteogenic sarcoma, metastases to the liver, lungs, bones, soft tissues, skin, etc. Treatment was carried out at the Centes for Proton Beam Therapy of Dubna and Moscow.

Results: N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology belongs to 2/3 of the total clinical experience proton radiotherapy in Russia. This is 2351 patients. The greatest experience is useful in treating patients with breast cancer. This is 1243 patients.

Key words: proton radiotherapy, achievements of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

For citation: Gladilina I.A., Lebedenko I.M., Chernykh M.V., Sukhova E.A. History of Development and Achievements of the Institute of Experimental and Clinical Oncology in Proton Radiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(1):19-28. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-19-28>

Вместо эпиграфа: «Уровень развития лучевой терапии (ЛТ) определяется, в первую очередь, степенью ее технического оснащения, возможностями, качеством аппаратуры и тем, как она используется» — эти слова в конце 20 столетия были сказаны

директором Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (сейчас ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ) Н.Н. Блохиным в связи с развитием протонной лучевой терапии в России [1].

Протонные пучки в СССР

В сентябре 1973 г. в Дубне состоялось Всесоюзное рабочее совещание по «Созданию и использованию ускорителей в медицине», организованное Научным советом по проблемам ускорения заряженных частиц Отделения ядерной физики АН СССР и Проблемной комиссией по ЛТ Научного совета по комплексной проблеме «Злокачественные новообразования» АМН СССР. Было отмечено, что необходимо разрабатывать мощные импульсные генераторы тормозного излучения, пригодные для эксплуатации в медицинских учреждениях. Представляли также интерес работы по созданию малогабаритных ускорителей электронов на 6 МэВ, которые могли бы достойно конкурировать с гамма-терапевтическими аппаратами. Наряду с ускорителями электронов онкологи проявляли большую заинтересованность в протонных ускорителях, способных давать медицинские пучки тяжелых заряженных частиц высоких энергий, а именно протоны с энергиями до 200 МэВ, пи-минус-мезоны с энергиями порядка 25–100 МэВ [1].

В СССР медицинские протонные пучки высоких энергий были созданы в конце 1960-х гг. в результате совместных исследований Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ИЭКО), Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ) и Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ) [2]. Работы велись на синхротроне (предельная энергия 670 МэВ) ЛЯП ОИЯИ в Дубне и на синхротроне (предельная энергия 7 ГэВ) ИТЭФ в Москве [2, 3].

Основные характеристики медицинских протонных пучков ЛЯП ОИЯИ и ИТЭФ в 1970-х гг. и сведения об их использовании и категориях леченных больных приведены в табл. 1 и 2 [2–4].

Сразу же после первых клинических исследований на этих протонных пучках, подтвердивших теоретические прогнозы и давших обнадеживающие непосредственные результаты, была предпринята разработка специализированных методик облучения мишеней различной локализации и их физико-технического обеспечения для использования в лечебной практике [4–9].

Таблица 1. Основные характеристики медицинских протонных пучков ЛЯП ОИЯИ и ИТЭФ

Table 1. Main characteristics of medical proton beams

Основная характеристика	Ускоритель ЛЯП ОИЯИ (Дубна)	Ускоритель ИТЭФ (Москва)
Максимальная энергия протонов	670 МэВ	7 ГэВ
Энергия протонов в медицинском пучке, МэВ	70–200	70–200
Энергетический разброс, %	6	0,6
Способ получения необходимой энергии медицинского пучка	Торможение в водосодержащем веществе	Вывод пучка с орбиты ускорителя в определенный момент
Длительность импульса, мкс	150	1,7
Частота импульсов	125 имп/с	1 имп в 4 с
Поток частиц в пучке (секундный, импульсный)	10^8 – 10^9 прот/с	10^{11} прот/имп
Поглощенная доза в пике Брэгга (минутная), рад/мин	100–200	1000–7000

Таблица 2. Сведения об использовании медицинских протонных пучков ЛЯП ОИЯИ и ИТЭФ

Table 2. Information on the use of medical proton beams

	Клиническая база	
	ИЭКО в ЛЯП ОИЯИ	ИЭКО в ИТЭФ
Медицинский протонный пучок получен	1966 г.	1967 г.
Начаты экспериментальные исследования	1967 г.	1968 г.
Начато облучение онкологических больных	Декабрь, 1967 г.	Апрель, 1969 г.
Облучение больных:		
Меланома и рак кожи	5	24
Метастазы злокачественных опухолей в лимфатические узлы	2	10
Рак гортани	14	—
Рак пищевода	24	—
Метастазы рака в легкое	1	—
Остеогенная и синовиальная саркома	3	19
Рак шейки матки	—	56
Рак вульвы	—	30
Другие опухоли	7	5
Лучевое подавление функции гипофиза при распространенном раке	—	19
Итого:	56 пациентов	163 пациента

Основные принципы и развитие протонной лучевой терапии

Основной принцип протонной лучевой терапии (ПЛТ), как и других лучевых методов терапии рака, сводится к максимально возможному повреждению опухоли и уменьшению облучаемых объемов здоровых тканей. Доза на опухоль определяется не только желанием лучевого терапевта достигнуть локального контроля (резорбции) опухоли, а практически всегда лимитируется допустимой лучевой нагрузкой на критические структуры. Любое уменьшение лучевой нагрузки на здоровые ткани позволяет повысить дозу в мишени. Это резко повышает вероятность локального контроля опухоли. Так, повышение дозы в мишени на 1 % повышает вероятность контроля опухоли на 2 %÷4 %. Благодаря своим физическим характеристикам протоны обеспечивают уникальное конформное распределение дозы, а возможности минимизации дозы на критические органы вне конкуренции по сравнению с другими видами дистанционного излучения. Анализ дозно-анатомических планов облучения протонами показывает, что лучевая нагрузка на здоровые ткани оказывается примерно в два раза меньше при сопоставлении с планами доминирующей в 1970-80-е гг. гамма-терапии. Полученный выигрыш используется и в настоящее время в протонной лучевой терапии, как правило, для выполнения трех задач:

- повышения поглощенной дозы в мишени на 20–30 % и соответствующее (до полутора раз) увеличение вероятности локального контроля;
- уменьшения числа входных портов (направлений) облучения;
- уменьшения числа фракций за курс лечения.

Реализация двух последних задач позволяет уменьшить время облучения за фракцию, длительность курса, продолжительность госпитализации больных и, соответственно, улучшает затратную часть ПЛТ. Кроме того, ПЛТ в силу особенностей прохождения протонов через вещество и возможности создания на дистальной и боковых границах мишени высочайших краевых градиентов дозы, открыла еще две абсолютно новые возможности в лучевом лечении:

- облучения малых и сверхмалых мишеней;
- облучения мишеней, расположенных практически вплотную к критическим органам и структурам.

Эти две возможности наиболее активно использовались на начальном (экспериментальном) этапе развития ПЛТ с 1954 по 1990 гг. в лечении больных со злокачественными новообразованиями орбиты и головного мозга [10].

В 2000-е гг. облучение мишеней любых размеров и локализаций уже обеспечивалось средствами

конвенциональной ЛТ (КЛТ) на высокоэнергетических ускорителях электронов. Это вовсе не означало, что средства КЛТ должны быть вытеснены адронной терапией. Более того, было ясно, что центр ПЛТ может работать лишь в составе и/или тесном взаимодействии с радиологическим отделением, хорошо оснащенном средствами КЛТ, а ПЛТ должна использоваться лишь там, где ее эффективность несомненна. По мнению ведущих мировых специалистов тогда считалось, что ПЛТ требуется 30 % больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Так, Г. Сьют, один из ведущих лучевых терапевтов США, руководитель крупнейшего в США лучевого отделения Массачусетского госпиталя в Центре протонной терапии Гарвардской циклотронной лаборатории с 1961 г. пролечил ПЛТ 9116 больных (21 % мирового опыта). Профессор в 2001 г. в своей Греевской лекции «Грядущие технические достижения в радиоонкологии» утверждал: «Потенциальными мишенями, которые могут лечиться при помощи ПЛТ, являются опухоли у детей, опухоли головы и шеи, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, гинекологические, легочные и мезенхимальные опухоли мягких тканей и костей».

В Японии, после завершения в 2015 г. программы сооружения пятнадцати префектурных центров протонной терапии и 5–6 центров адронной терапии (ионы углерода), адронная терапия могла быть обеспечена каждому четвертому-третьему больному (25÷30 %) из общего числа пациентов, направляемых на дистанционную лучевую терапию. Аналогичная ситуация наблюдалась в Западной Европе и в США. Группа лучевых терапевтов Австрии, Франции, Германии и Италии, опираясь на структуру онкологической заболеваемости, показали, что в адронной терапии нуждались 16 % больных, получающих тогда КЛТ [11–13].

Второе направление развития ПЛТ сводилось к лечению радиорезистентных опухолей. Зачастую в этих случаях речь шла не о расширении терапевтического интервала, а о его создании. Облучение радиорезистентных опухолей конвенциональными типами излучения и протонами бесперспективно. Для реализации этого стратегического направления и снижения радиорезистентности опухолей должны быть использованы различные модифицирующие факторы [11, 12]. Такие, как искусственная оксигенация ЗНО, гипоксия здоровых тканей, применение электроноакцепторных соединений, локальный нагрев ЗНО и так далее.

В силу ряда радиобиологических причин облучение плотно ионизирующим излучением (п-мезонами, нейтронами, ионами, которые тяжелее протонов) позволяет преодолевать радиорезистентность ЗНО без использования специальных модификаторов. Общеизвестна и уже показана пер-

спективность лучевого лечения радиорезистентных опухолей пучками ионов. Наибольшее распространение получило использование ионов углерода. Дозовые распределения, создаваемые пучком ускоренных ионов углерода, сравнимы с дозовыми распределениями протонных пучков: соотношение дозы на входе и в конце пробега моноэнергетического пучка ионов углерода несколько выше, чем у протонов; рассеяние ионов в веществе меньше, чем у протонов и, соответственно, выше градиент дозы на боковой границе пучка.

Именно сочетание этих качеств — высокой биологической эффективности и возможности создания резко очерченных, высокоградиентных дозовых распределений позволяет полагать, что при прочих равных условиях применение пучков ионов углерода в лучевой терапии радиорезистентных опухолей может оказаться более эффективным, нежели пучков нейтронов, при использовании которых хорошо очерченные дозовые распределения создать невозможно в принципе.

Развитие экспериментальных и клинических центров протонной терапии

В России с 1967 г. были введены в строй и активно функционировали три экспериментальных центра протонной терапии. Центр ПЛТ Объединенного института ядерных исследований (Дубна, с 1967 г., 514 больных), Центр ПЛТ Института теоретической и экспериментальной физики (Москва, с 1969 г., 4000 больных), Центр ПЛТ Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института и С.Петербургского института ядерных исследований (С.Петербург, с 1974 г., 1200 больных). К моменту запуска в 1990 г. первого в мире клинического центра ПЛТ в г. Лома-Линда (США) в России было сосредоточено почти треть клинического мирового опыта протонной терапии — около 3 тыс. больных (рис. 2).

К 2000 г. протонный ускоритель Санкт-Петербурга почти не принимал больных на ПЛТ. Центр ПЛТ в Дубне в течение 20 лет находился на переоборудовании и принимал лишь единичных пациентов. Единственным фактически работающим в тот момент протонным центром России оставался ИТЭФ (Москва), где получали лечение 95 % всех поступающих на ПЛТ больных. На протяжении 40 лет оборудование ИТЭФ лет ни разу не останавливалось на капитальный ремонт и модернизацию.

Лечение больных в ИТЭФ бывало не всегда корректным из-за аварийных остановок ускорителя, перерывов в его работе, что вынуждало прерывать курс ПЛТ и переводить пациентов на другие виды терапии. Это резко ограничивало как лечебный процесс, так и разработку и внедрение новых методик, лишало возможности подготовки медицинских и медико-физических кадров. Оставалась постоянной реальная опасность полной остановки ускорителя ИТЭФ из-за технической изношенности [11, 13].

Если анализировать историю развития адронной терапии, то необходимо отметить следующее. С 1954 г. до 1990 г. все клинические исследования велись в экспериментальных центрах, базирующихся на физических (не медицинских) исследовательских ускорителях. Лишь в 1990 г. после получения достоверно успешных результатов лечения был сооружен базирующийся на специальном медицинском ускорителе первый в мире клинический центр протонной терапии в крупном госпитале в г. Лома-Линда (США) [10]. Именно с этого момента наблюдается стремительный рост числа уже не экспериментальных, а клинических центров адронной терапии (табл. 3, рис. 1).

В настоящее время оборудование центров протонной терапии «под ключ» поставляется целым рядом известных зарубежных фирм (Mitsubishi, Hitachi, IBA, Siemens и др.). Стоимость центров в зависимости от комплектации и локальных условий колеблется от 70 до 100 миллионов долларов США.

В настоящее время в клинических центрах адронной терапии достоверно подтверждено улучшение результатов лечения онкологических больных по большинству критериев:

- повышению уровня локального контроля;
- снижению частоты и степени постлучевых повреждений нормальных тканей;
- повышению показателей общей и безрецидивной выживаемости больных,
- улучшению качества жизни пациентов.

Социальный эффект при повышении результатов лечения несомненен и не требует специальных объяснений. Для оценки экономической эффективности достаточно привести лишь один, но не единственный показатель, статистически достоверно исследованный в Западной Европе и США. Среднестатистическая стоимость лечения больного, которому безрецидивная пятилетняя выживаемость была обеспечена путем проведения

Таблица 3. Динамика сооружения экспериментальных и клинических центров адронной терапии
Table 3. The pace of construction of experimental and clinical hadron therapy centers

Категория центра	1988	1990	2005	2006	2015
Экспериментальные центры	11	13	20	20	20
Клинические центры	—	1	11	20	35
Всего	11	14	31	40	55

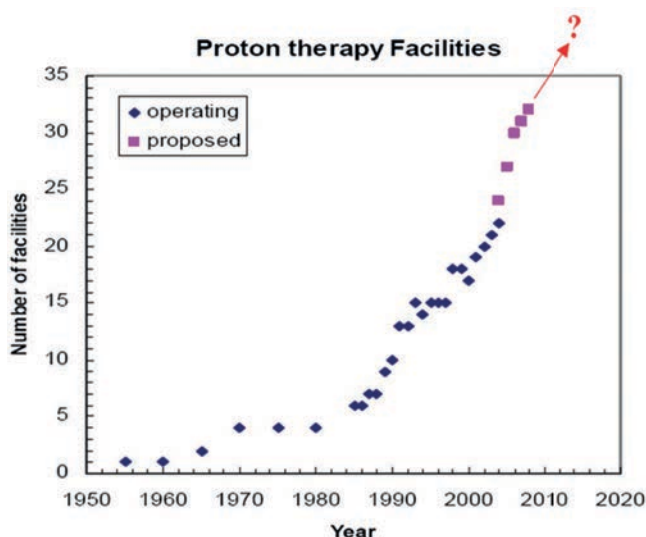


Рис. 1. Динамика сооружения центров адронной терапии
Fig. 1. The pace of construction of hadron therapy centers

одного курса ПЛТ, в 5 раз ниже стоимости лечения при двукратном и более курсах лечения традиционными методами. Уровень локального контроля и 5-летней безрецидивной выживаемости после однократного курса лечения в центрах адронной терапии, несомненно, выше, чем в традиционных, функционирующих сегодня радиологических отделениях, использующих КЛТ.

Опыт лечения онкологических больных протонными пучками в России и в мире

До 1995 г. РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН был ведущим координатором терапии тяжелыми заряженными частицами в медицине на государственном уровне. Совместно с такими клиническими центрами, как НИИ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко, Московским институтом глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ, Эндокринологическим научным центром РАМН, НИИ Урологии, НИИ Рентгенодиагностики МЗ РФ, специалистами Московской городской онкологической больницы № 62 (г. Красногорск) были разработаны и применены в клинической практике уникальные методики ПЛТ. Пучки протонов высоких и низких энергий применялись при раке молочной, предстательной, щитовидной железы, раке языка, пищевода, гортани, шейки матки, вульвы, остеогенной саркоме, меланоме, метастазах новообразований в печени, головном, спинном мозге, легких, костях. С 1969 г. российскими радиологами было проведено протонное облучение более 5 тыс. больных, что составляло 14 % мирового опыта (рис. 2). Около 4 тыс. больных получили ПЛТ в Москве и Дубне. 2/3 всего клинического опыта России ПЛТ приходилось на РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Протонная ЛТ доказала свои приоритеты по критериям излеченности, уменьшения числа постлучевых повреждений, оптимально-

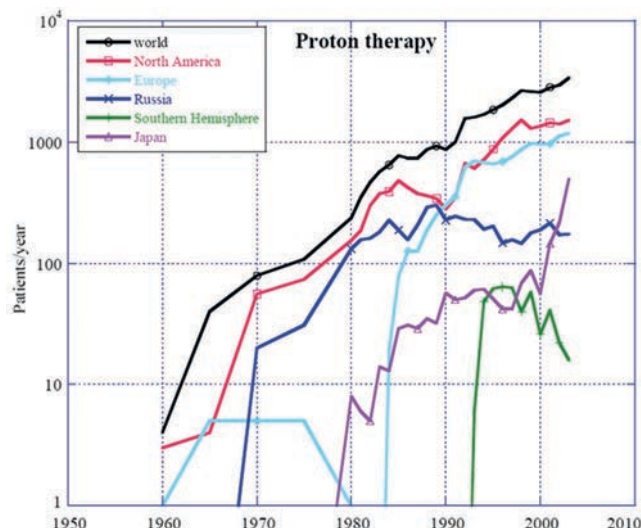


Рис. 2. Число пациентов в год по странам и континентам
Fig. 2. Number of patients per year by country and continent

го распределения дозы при значительном улучшении качества жизни больных.

Совместный опыт российских и зарубежных ученых в использовании технических ускорителей позволил начать второй этап развития протонной лучевой терапии: строительство медицинских протонных центров (МПЦ) в крупных госпиталях США, Японии и Европы. В Японии за счет реализации национальной программы к 2005 г. МПЦ были построены в каждой из 15 префектур.

Основные принципы создания клинических протонных центров

К 2005 г. специалистами РОНЦ им. Н.Н. Блохина были сформулированы основные клинические требования к составу, структуре и основным параметрам клинических протонных центров. Именно они определяют общепринятые и апробированные сегодня принципы их сооружения [11–13]:

1. Центр может сооружаться лишь в составе крупной современной больницы, имеющей хорошо оснащенные онкологическую службу и радиологическое отделение со всей необходимой аппаратурой — широким арсеналом диагностических (топометрических) средств, аппаратов КЛТ. Если такого рода больница отсутствует, ее необходимо создавать одновременно с Центром ПЛТ.

2. Центр ПЛТ может сооружаться как для совместного использования излучения двух типов (пучки протонов и пучки ионов), так и для использования излучения лишь одного типа.

3. Ускоритель для ПЛТ является необходимой, но не самой сложной и дорогой частью Центра. Возможно использование синхротрона, циклотрона, линейного ускорителя. Основные требования к ускорителю — надежность и длительные сроки непрерывной (без профилактик и ремонта) работы.

Основные параметры пучка должны обеспечить облучение как не больших, так и крупных ЗНО, локализованных в любой части тела. Размер ускорителя не принципиален.

4. Необходимо наличие шести процедурных кабин для выполнения каждой из задач ПЛТ, ионной лучевой терапии. Причем в пяти из них размещаются протонные лучевые установки для ротационного и многопольного облучения больного (гантри). Одна-две кабины оснащаются лучевыми установками, работающими на горизонтальных пучках (онкофтальмология и радионейрохирургия). При таком оснащении центра ежегодно возможно проводить лечение до 1,5 тыс. больных и более в год.

5. Сооружение Центров ПЛТ без гантри признаю сегодня абсолютно нецелесообразным. В качестве примера показаны планы первых (лечебных) этажей двух центров ПЛТ (рис. 3, 4).

В центре рис. 4 располагается синхротрон на энергию 250 МэВ; в правом верхнем углу находится инжектор (линейный ускоритель); в левом верхнем и правом нижнем углу расположены установки для ротационного облучения лежащего пациента; в центре внизу — процедурная с двумя лучевыми

установками на горизонтальных фиксированных пучках. Основная новация проекта заключается в том, что облучение больных во всех трех процедурных осуществляется одновременно.

Важно отметить, что для обеспечения бесперебойной работы протонного центра с тремя лечебными кабинками необходимы подготовленные кадры. Это врачи (4 человека), медицинские физики (6), радиационные техники (18), дозиметристы (6), медицинские сестры (6) и инженеры (4).

35-летний клинический опыт использования тяжелых заряженных частиц в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Совместный опыт российских и зарубежных ученых в использовании технических ускорителей, как уже говорилось, позволил начать второй этап развития протонной лучевой терапии: строительство медицинских протонных центров (МПЦ) в крупных госпиталях США, Японии и Европы. Первый МПЦ был сооружен и запущен в 1990 г. в США — Медицинский Протонный Центр в Лома-Линда, штат Калифорния. К 2005 г. за рубежом работало 32 протонных центра: 21 на базе технических ускорителей, 11 специализированных МПЦ. Прогнозом к 2010 г. была работа 45 центров (табл. 4).

Мировой опыт протонной лучевой терапии на 2005 г. составлял около 40 тыс. больных, доля России — более 5 тыс. больных (14 % мирового опыта). Свыше 4 тыс. больных получили протонную лучевую терапию в Москве (3785) и Дубне (320), в Санкт-Петербурге — 1145 пациентов.

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН принадлежит 2/3 всего клинического опыта России (2351 больных). Основной опыт лечения больных был приобретен врачами отделения радиотерапии нашего института к.м.н. Галиной Дорофеевной Монзуль и к.м.н. Галиной Васильевной Макаровой. Планирование облучения больных ПЛТ осуществлялось медицинским физиком к.т.н. Татьяной Григорьевной Ратнер.

Протонная терапия использовалась в лечении больных с опухолевыми образованиями: молочной, предстательной, щитовидной железы, языка, пищевода, гортани, шейки матки, вульвы, злокачественной меланомы, остеогенной саркомой, а также применена при метастазах в печень, легкие, кости, мягкие ткани, кожу и т.д. (табл. 5) [11–16]. Наибольшим опытом РОНЦ им. Н.Н. Блохина обладает в лечении больных раком молочной железы (1243 пациентки). Разработаны методики лечения больных первичным и генерализованным раком молочной железы [10]. С 1982 по 2005 г. протонная терапия применена 183 больным узловым раком молочной железы T₁₋₄N₁₋₃M₀ стадии. Из них 162 пациенток получили фотонно-протонное облучение и 21 — локальное протонное облучение.

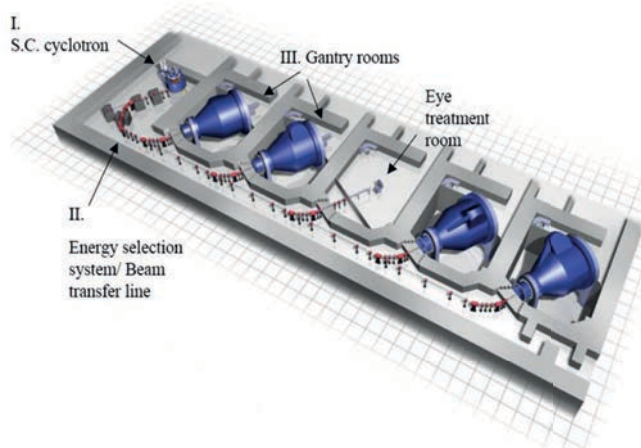


Рис. 3. Центр ПЛТ в Мюнхене, Германия 2006

Fig. 3. PLT Center in Munich, Germany 2006

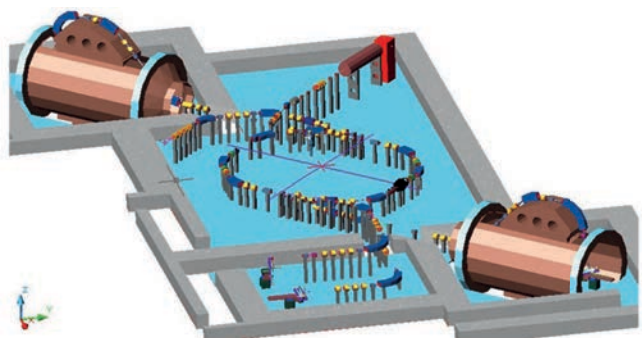


Рис. 4. Проект Центра ПЛТ при ГКБ им. С.П. Боткина, лечебный этаж

Fig. 4. Project of the PLT Center at the S.P. Botkin State Clinical Hospital, medical floor

Таблица 4. Действующие и строящиеся медицинские протонные центры
Table 4. Current and under construction medical proton centers

Континенты и страны	Действующие МПЦ	Строящиеся МПЦ	Год ввода в эксплуатацию МПЦ	Стоимость оборудования, млн \$
Франция	1	—		
Германия	—	2	2005 и 2007	120 и 200
Австрия	—	1	2008	180
США	3	2	2005 и 2006	100 и 100
Австралия	—	1	2008	90
Япония	6	2	2006	75
Китай	1	2	2005 и 2007	100
Корея	—	1	2006	100
Россия	Заседание Правительства Москвы, Протокол № 130 от октября 2003 г. о строительстве МПЦ на базе больницы им. С.П. Боткина. Начало финансирования — 2007 г.			
Всего	11	11		

Таблица 5. Протонная лучевая терапия в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1967–2005 гг.
Table 5. Proton radiation therapy at the N. N. Blokhin State Scientific Research Center RAMS 1967–2005

Локализация опухоли	Дубна, ОИЯИ, 1967–1995	Москва, ИТЭФ, 1969–2005	Всего
Легкое	23	15	38
Пищевод	41	—	41
Гортань	14	—	14
Шейка матки	31	160	191
Вульва	—	40	40
Предстательная железа	—	88	88
Предстательная железа (генерализованная)	—	142	142
Молочная железа	—	183	183
Молочная железа (генерализованная)	0	1059	1059
Метастазы в печень, кожу, легкие, печень и др.	8	332	340
Кожа	—	56	56
Меланома кожи	4	37	41
МТС меланомы	—	51	51
Остеогенная саркома	2	18	20
Другие	—	45	45
Всего	123	2226	2349

Органосохраняющее (альтернативное) лечение было предложено женщинам с узловым раком молочной железы, имеющим противопоказания к оперативному вмешательству: по распространенности процесса, по соматическим показаниям (хронические болезни сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек и др.) и в случае категорического отказа от операции. Фотонно-протонное облучение проведено 162 больным первичным нодальным раком молочной железы T₁₋₄N₁₋₃M₀₋₁ стадии.

Методика лечения заключалась в сочетании фотонного облучения молочной железы и зон регионарного лимфатического оттока и локальной протонной лучевой терапии опухолевых очагов и гипофиза узкими протонными пучками. Лечение начинали с традиционного фотонного облучения «большого объема» (молочная железа и регионарные зоны), чередуя его с локальным облучением «малого объема» (опухолевые мишени в молочной железе и регионарных зонах) широкими пучка-

ми протонов энергией 130 МэВ, с остановкой пика Брэгга на заданной глубине (рис. 5). Параметры локального протонного облучения: РД = 4–5 Гр, 3 фракции в неделю, СД = 110–120 ИзоГр [10].

Облучение гипофиза проводили в один из лечебных дней. Разработанный нами метод стереотаксического протонного облучения гипофиза узкими (5–10 мм) пучками протонов энергией 200 МэВ, с 25 полей входа в левой височной области, «напролет» с дозой в точке конвергенции до 300 Гр, подводимых за 2–3 фракции (рис. 6). Роль первого компонента — избирательное воздействие на опухоль и субклинические проявления дозами, достаточными для их девитализации при максимальном щажении окружающих тканей и органов. Роль второго компонента — нормализация гормональной активности гипофиза и устранение стимулирующих факторов при дисгормональном раке молочной железы.

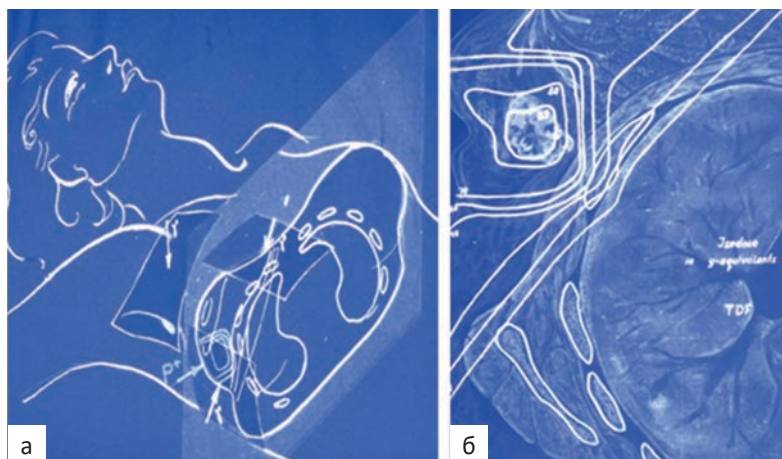


Рис. 5. Схемы фотонного облучения молочной железы (а), регионарных зон и протонного облучения первичной опухоли молочной железы (б)

Fig. 5. Schemes of photon irradiation of the breast (a), regional zones and proton irradiation of the primary breast tumor (b)

21 пациентке с раком молочной железы $T_{1-2}N_0M_0$ стадии по соматическим показаниям проведено только протонное локальное облучение опухолевых очагов в молочной железе и лимфатических узлах. Использовали широкие пучки протонов энергией 130 МэВ, с остановкой пика Брэгга на заданной глубине. Параметры облучения: 1-3 поля, РД = 5-7 Гр, за 4-5 фракций, СД = 80-90 ИзоГр. Женщинам с сохраненным менструальным циклом проводили лучевое подавление овариальной функции на фотонных излучателях.

Применение методов, включающих протонные пучки, существенно повысило результаты лечения по критериям:

- увеличения числа полных регрессий;
- сокращения сроков полных регрессий:
 - до 3 мес у 97 % больных ($T_{1-2}N_0M_0$);
 - до 6 мес у 78 % больных ($T_{3-4}N_{1-3}M_0$);
- снижения частоты ранних и поздних постлучевых повреждений нормальных тканей, особенно со стороны критических органов.

Поздние лучевые повреждения кожи в зоне высокой дозы отмечены в виде пигментации и/или депигментации, телеангиэктазий, «муаровости» кожи отмечены у 5 % больных; лучевых язв в области высокой дозы не отмечали ни у одной пациентки на протяжении всех сроков наблюдения от 1 года до 19 лет.

Применение органосохраняющего метода способствовало:

- повышению пятилетних показателей при продолжительности жизни, особенно в стадиях $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ до 83 %;

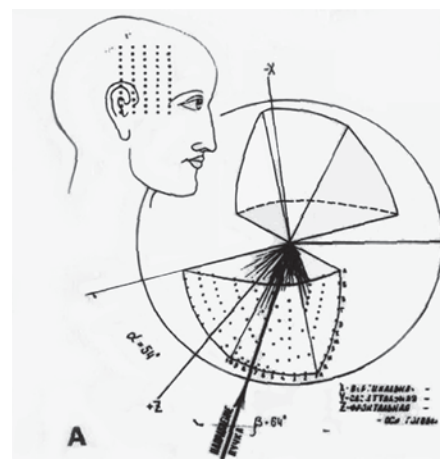


Рис. 6. Схема протонного облучения гипофиза
Fig. 6. Scheme of proton irradiation of the pituitary gland

- улучшению качества жизни за счет сохранения органа, хорошего косметического эффекта и снижения психологической травмы;
- последующей семейной, трудовой и социальной реабилитации.

Сочетанная фотонно-протонная терапия проведена 1059 больным генерализованным раком молочной железы при множественных костных метастазах с синдромом вторичной гормональной резистентности, на стадии неэффективности ранее примененных методик комплексного лечения. Лечение больных было начато с 1979 г. по разработанной методике сочетанного фотонно-протонного облучения. Этим больным проводилось поэтапное фотонное облучение пораженного метастазами скелета по зонной методике и протонное облучение гипофиза. Ежедневно проводили фотонное облучение 5-6 зон скелета РД= 4 Гр/поле, 5-6 фракций, СД =20-24 Гр. После перерыва (1 неделя) продолжалось облучение остальных зон скелета. По окончании лечения больным назначалась по показаниям гормональная и/или химиотерапия. Состояние больных до лечения, в процессе и после оценивалось по системе шкал, в которых отражены:

- объем метастатической прогрессии по органам (табл. 6) [10, 13, 16];
- функциональные классы, включающие соматическое состояние больного; степень болевого синдрома; объем движения; необходимость посторонней помощи;
- психоэмоциональное состояние больного;
- условия проводимого лечения (амбулаторное или стационарное).

Таблица 6. Распределение больных по распространенности метастатического процесса
Table 6. Distribution of patients according to the prevalence of the metastatic process

Группы	Распространенность процесса	Число больных	
		Абс.	%
Первая	Множественные метастазы в скелет	307	29
Вторая	Метастазы в кости, лимфатические узлы, в мягкие ткани, рецидив опухоли	222	21
Третья	Единичные метастазы во внутренние органы, кости, мягкие ткани, лимфатические узлы	159	15
Четвертая	Метастазы во внутренние органы, кости, рак обеих молочных желез	180	17
Пятая	Неудаленный рак молочных желез, множественные отдаленные метастазы и/или местное обширное распространение	191	18
Всего		1050	100



Рис. 7. Пигментация кожи в зоне высокой дозы.
Больная прослежена 19 лет
Fig. 7. Skin pigmentation in the high dose area.
The patient was followed for 19 years

После примененного лечения отмечено:

- быстрое обезболивание (после первых недель лечения) у 94 % больных;
- длительная стабилизация процесса у 79 % больных;
- улучшение качества жизни пациенток и переход в более высокий функциональный класс у 86 % больных.

Общая выживаемость больных при множественном костном метастазировании рака молочной железы составила: 50 % — 6 лет; 38 % — 9 лет; 21 % — свыше 12 лет (рис. 7) [10, 16].

Заключение

Таким образом, разработанные и примененные методики сочетанной фотонно-протонной терапии у больных первичным и генерализованным раком молочной железы в РОНЦ им. Н.Н. Блохина способствовали улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, снижению частоты поздних лучевых повреждений нормальных тканей и повышению качества жизни больных. Протоны как компонент терапии использовали в органосохраняющем лечении узлового РМЖ, как альтернативу хирургическому вмешательству и с целью сохранения органа, а также для женщин, отказывающихся от операции или имеющих противопоказания к оперативному вмешательству (148 пациенток $T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$). Метод заключался в сочетании облучения молочной железы и регионарных зон фотонами и первичной опухоли пучками протонов

энергией от 130 до 180 МэВ с остановкой в мишени. Облучение гипофиза проводили в один из лечебных дней. Использовали облучение гипофиза узкими (5–10 мм) пучками протонов энергией 200 МэВ. Роль первого компонента — избирательное воздействие на опухоль и субклинические проявления дозами, достаточными для их девитализации при максимальном щажении окружающих тканей и органов. Роль второго компонента — нормализация гормональной активности гипофиза и устранение стимулирующих факторов при дисгормональном раке молочной железы.

Получены высокие результаты ПЛТ рака молочной железы $T_{2-4}N_{1-3}M_{0-1}$ стадии по критериям локального контроля (96 %), длительности периода стабилизации (40 %) и 5-летней общей выживаемости (83 %). Больные прослежены от 5 до 18 лет. Качество жизни улучшалось за счет сохранения органа, хорошего косметического эффекта, снижения психологической травмы, последующей семейной, трудовой и социальной реабилитации.

Список литературы/ References

1. Блохин НН, Вайнберг МШ, Рудерман АИ. Использование ускорителей заряженных частиц в лучевой терапии онкологических больных. Вестник академии медицинских наук СССР. 1974;4:3-10
Blokhnin NN, Weinberg MS, Ruderman AI. Use of charged particle accelerators in radiation therapy of cancer patients. Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1974;4:3-10 (In Russ.)

2. Гольдин ЛЛ, Воронцов ИА, Хорошков ВС и др. Протонная терапия в СССР. М.: ЦНИИ атоминформ. 1988.
Goldin LL, Vorontsov IA, Khoroshkov VS et al. Proton therapy in the USSR. M. TsNII atominform. 1988. (In Russ.)
3. Гольдин ЛЛ, Дзелепов ВП. Успехи физических наук. 1973; 110: 2: 77.
Goldin LL, Dzheleпов VP. Advances in physical sciences. 1973; 110:2:77 (In Russ.)
4. Дзелепов ВП, Савченко ОВ, Комаров ВИ и др. Применение протонных пучков в СССР для медико-биологических целей. В кн.: Peaceful uses of Atomic Energy. Vienna. 1972;13:752.
Dzheleпов VP, Savchenko OV, Komarov VI et al. The use of proton beams in the USSR for medical and biological purposes. In the book: Peaceful uses of Atomic Energy. Vienna. 1972;13:752 (In Russ.)
5. Дмитриев ГП. Медицинская радиология. 1972;(7):77
Dmitrov GP. Medical radiology. 1972;(7):77 (In Russ.)
6. Капица СП, Мелехин ВН. Микротрон. Москва. 1969
Kapitsa SP, Melekhin VN. Microtron. Moscow. 1969 (In Russ.)
7. Лечение рака. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Москва. 1967
Cancer treatment. Report of the WHO Expert Committee. Moscow. 1967 (In Russ.)
8. Рудерман АИ. Вопросы онкологии. 1968;(6):20
Ruderman AI. Oncology issues. 1968;(6):20 (In Russ.)
9. Рудерман АИ, Ярмоненко СП, Астрахан БВ и др. Вестник АМН СССР. 1971;(3):38
Ruderman AI, Yarmonenko SP, Astrakhan BV et al. Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences. 1971; 3:38 (In Russ.)
10. Монзуль ГД, Гладилина ИА. Использование тяжелых заряженных частиц (протонов) в онкологии. 35-летний клинический опыт ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Радиационная биология. Радиоэкология. 2005;6:670-4.
Monzul GD, Gladilina IA. Use of heavy charged particles (protons) in oncology. 35 years of clinical experience of the State Institution Russian Cancer Research Center named after. N.N. Blokhin RAMS. Radiation biology. Radioecology. 2005;6:670-4 (In Russ.)
11. Монзуль ГД, Гладилина ИА, Ткачев СИ. Протонные медицинские центры. Современное состояние вопроса. XI Международное совещание по применению ускорителей заряженных частиц в промышленности и медицине. СПб. 2005
Monzul GD, Gladilina IA, Tkachev SI. Proton medical centers. Current state of the issue. XI International meeting on the use of charged particle accelerators in industry and medicine. St. Petersburg. 2005 (In Russ.)
12. Монзуль ГД, Гладилина ИА, Ткачев СИ. Медицинские протонные комплексы Японии. Медицинская физика. 2005;(1):82-6.
Monzul GD, Gladilina IA, Tkachev SI. Medical proton complexes of Japan. Medical Physics. 2005;(1):82-6 (In Russ.)
13. Монзуль ГД, Гладилина ИА. Протонная терапия злокачественных новообразований (по материалам PTCOG42). Медицинская физика. 2005;3:93-5.
Monzul GD, Gladilina IA. Proton therapy of malignant neoplasms (based on PTCOG42 materials). Medical Physics (Rus) 2005;3:93-5 (In Russ.)
14. Монзуль ГД, Гладилина ИА. Современные возможности терапии рака с использованием протонов высоких энергий (35-летний опыт РОНЦ). Материалы конференции «Физико-технические проблемы гарантии качества лучевой терапии». 2006:104-5.
Monzul GD, Gladilina IA. Modern possibilities of cancer therapy using high-energy protons (35 years of experience of the Russian Cancer Research Center). Proceedings of the conference "Physical and technical problems of quality assurance of radiation therapy." 2006:104-5. (In Russ.)
15. Монзуль ГД, Гладилина ИА. Протонная терапия в лечении больных меланомой кожи. Материалы конференции «Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований (25-летний опыт)». Обнинск. 2008:81-2.
Monzul GD, Gladilina IA. Proton therapy in the treatment of patients with skin melanoma. Proceedings of the conference "Unconventional dose fractionation in radiation and combined treatment of malignant neoplasms (25 years of experience)." Obninsk 2008:81-2. (In Russ.)
16. Монзуль ГД, Гладилина ИА, Ткачев СИ. Протонная лучевая терапия первичного рака молочной железы. Материалы III Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2009» Москва. 2009:208-9.
Monzul GD, Gladilina IA, Tkachev SI. Proton radiation therapy for primary breast cancer. Materials of the III All-Russian National Congress of Radiation Diagnosticians and Therapists "Radiology 2009" Moscow. 2009:208-9 (In Russ.)

Вклад авторов

И.М. Лебедеенко: компоновка текста рукописи.

И.А. Гладилина: подбор исходного материала, коррекция текста статьи.

М.В. Черных: коррекция текста статьи.

Е.А. Сухова: коррекция текста статьи.

Authors' contributions

Irina M. Lebedenko: layout of the manuscript text.

Irina A. Gladilina: selection of source material, correction of the article text.

Marina V. Chernykh: correction of the article text.

Ekaterina A. Sukhova: correction of the article text.

Information about the authorsIrina M. Lebedenko <https://orcid.org/0000-0003-0634-7841>Irina A. Gladilina <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>Marina V. Chernykh <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Не требовалось подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 10.12.2024.

Принята к публикации: 06.02.2025.

Опубликована online: 26.03.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. Not required.

Article type: Literature review.

Received: 10.12.2024.

Accepted for publication: 06.02.2025.

Published online: 26.03.2025.