

**А.В. Агапов<sup>1</sup>, В.Н. Гаевский<sup>1</sup>, Е.В. Кижяев<sup>3</sup>, Я.В. Курганский<sup>1,2</sup>, Е.И. Лучин<sup>1</sup>, Г.В. Мицын<sup>1</sup>,  
А.Г. Молоканов<sup>1</sup>, М.А. Цейтлина<sup>1</sup>, С.В. Швидкий<sup>1</sup>, К.Н. Шипулин<sup>1</sup>**

## **ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ОБЪЕДИНЕННОМ ИНСТИТУТЕ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, Г. ДУБНА**

1. Объединенный институт ядерных исследований, Дубна. E-mail: agapov@jinr.ru;
2. Медико-санитарная часть № 9 ФМБА России, Дубна;
3. Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава РФ, Москва

А.В. Агапов – н.с.; В.Н. Гаевский – ведущий инженер; Е.В. Кижяев – зав. кафедрой, д.м.н., проф.; Я.В. Курганский – зав. отделением; Е.И. Лучин – с.н.с., к.м.н.; Г.В. Мицын – начальник отдела, к.т.н.; А.Г. Молоканов – с.н.с., к.т.н.; М.А. Цейтлина – н.с., к.м.н.; С.В. Швидкий – зам. начальника отдела, к.т.н.; К.Н. Шипулин – н.с.

### **Реферат**

В декабре 2017 г. исполнилось 50 лет со дня первого в России протонного облучения пациента, которое было проведено на пучке синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем им. В.П. Дзелепова Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ), г. Дубна. В статье описывается краткая история создания первого терапевтического протонного пучка в Советском Союзе, хроника событий тех лет, этапы создания и развития многокабинного комплекса адронной терапии в ОИЯИ, разработанные методики и специализированное оборудование, современное состояние комплекса и перспективы его дальнейшего развития.

Приводятся также результаты статистического анализа итогов лечения на протонном пучке пациентов с двумя классами нозологий: артерио-венозными мальформациями (АВМ) головного мозга, а также хордомами и хондросаркомами основания черепа.

**Ключевые слова:** протонная терапия, синхроциклотрон, 3-хмерное конформное облучение, болюсы, апертурные коллиматоры, опухоли, головной мозг, голова, шея, ОИЯИ (Дубна)

Поступила 11.01.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

За последние десятилетия адронная лучевая терапия достаточно широко внедряется в клиническую практику лечения онкологических заболеваний различных локализаций. На сегодняшний день в мире введено в эксплуатацию около 70 протонных и ионных центров лучевой терапии – как специализированных госпитальных центров, так и центров, созданных на базе ускорителей для физических исследований. Пролечено уже более 150 тыс. пациентов, накоплен достаточный клинический опыт.

Впервые пучки протонов, дейтронов и альфа-частиц после проведения ряда радиобиологических исследований были применены для облучения пациентов в 1954 г. на синхроциклотроне в Беркли, затем в 1956 г. в Швеции на протонном пучке 190 МэВ. С 1961 г. клинические исследования проводились в Гарвардском университете на синхроциклотроне с энергией 160 МэВ.

Пионерами исследований в этой области в СССР стали три физических центра, в которых было создано специализированное оборудование для проведения протонной лучевой терапии: Объединенный институт ядерных исследований в Дубне (ОИЯИ) на базе протонного синхроциклотрона на энергию частиц 680 МэВ, Институт теоретической и экспериментальной физики в Москве (ИТЭФ) на базе синхротрона с максимальной энергией протонов 7 ГэВ и Ленинградский институт ядерной физики (ныне ПИЯФ) в Гатчине на синхроциклотроне с энергией 1 ГэВ.

Работы по формированию терапевтического протонного пучка в ОИЯИ велись с конца 1965 г. сотрудниками Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) под руководством Венедикта Петровича Дзелепова, Владимира Ивановича Комарова и Олега Васильевича Савченко (рис. 1).



Рис. 1. О.В. Савченко и В.П. Дзелепов на медицинском пучке ЛЯП ОИЯИ

Впервые в Советском Союзе такой терапевтический протонный пучок с энергией до 200 МэВ был получен на синхроциклотроне в апреле 1967 г. [1]. Пучок выводился в специализированное процедурное помещение, пристроенное к корпусу синхроциклотрона ЛЯП, где было размещено ротационное кресло для фиксации пациента, дозиметрическое, юстировочное и другое вспомогательное оборудование, предназначенное для контроля облучения пациентов.

В декабре 1967 г. на протонном пучке ЛЯП ОИЯИ был облучен первый в Советском Союзе пациент [2]. Медицинское сопровождение облучения осуществляли радиационные онкологи из Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) А.И. Рудерман, Б.В. Астрахан, М.Ш. Вайнберг и Р.Ф. Саламов.

Отсутствие на тот момент клинического опыта применения тяжелых заряженных частиц в радиотерапии, а также адекватных методов топометрии побудило начать облучение с тех больных, которые имели в

основном поверхностно расположенные злокачественные образования (такие как меланома кожи, метастазы рака в периферические лимфоузлы, рак гортани и т.п.). В зависимости от размеров и формы патологического очага использовались круглые и прямоугольные формы апертур коллиматоров различных размеров. Объем, положение и глубина залегания опухоли, за неимением в то время рентгеновских и магнитно-резонансных томографов, определялись путем визуального осмотра, пальпации и непосредственных измерений. Дозовое распределение подбиралось таким образом, чтобы за пределами опухоли получался наибольший градиент спада дозы, а на опухоль приходился максимум ионизации – пик Брэгга протонного пучка.

На время облучения больного усаживали в ротационное кресло. Его туловище фиксировалось гибким поясом с металлическими вставками, который прижимал больного к спинке сиденья. Выведение опухоли на ось протонного пучка осуществлялось механическими, оптическими и рентгеновскими центраторами по совмещению с имеющейся на коже больного отметкой центра очага. Для совмещения заданного участка пика Брэгга с очагом на оси пучка устанавливались дополнительные замедлители из оргстекла, толщина которых определялась из дозиметрических измерений и корректировалась в каждом сеансе облучения. На время облучения вход в процедурное помещение перекрывался подвижной бетонной защитной дверью, и дальнейшее наблюдение за больным велось через перископическую зеркальную систему или по экрану ТВ-монитора. Таким способом с конца 1967 по 1971 гг. было пролечено 28 пациентов со злокачественными новообразованиями различных типов.

Вторым действующим терапевтическим протонным пучком в СССР стал ускоренный до 200 МэВ пучок синхротрона ИТЭФ полученный под руководством Л.Л. Гольдина и В.С. Хорошкова в мае 1967 г., где в конце 1968 г. были проведены радиобиологические исследования, а первый пациент был пролечен в апреле 1969 г. [3].

Третьим отечественным физическим институтом, в котором начали проводить исследования по лечению злокачественных опухолей методами протонной терапии на пучке синхроциклотрона, стал ЛИЯФ (Гатчина), где в январе 1973 г. был получен и выведен в специальное помещение терапевтический пучок протонов с энергией 1 ГэВ, а в апреле 1975 г. выполнено первое протонное облучение так называемым методом «напролет» [4].

В 1971 г. в ЛЯП ОИЯИ после ряда радиобиологических исследований и первого этапа проведенных облучений пациентов на медицинском протонном пучке, который показал существенное преимущество протонной терапии над широко распространенной в то время рентгено- и гамма-терапией, было принято решение расширить круг доступных для облучения локализаций. Одним из перспективных направлений дальнейших исследований было выбрано облучение глубоко расположенных злокачественных новообра-

зований, таких как рак пищевода и легкого. Облучение больных проводилось как в статическом режиме, когда заданная доза подводилась с одного или нескольких направлений, так и в режиме ротации, когда пациент во время облучения вращался вокруг вертикальной оси, проходящей через центр опухоли и ось протонного пучка.

Последний метод – метод непрерывного ротационного облучения протонами глубоко расположенных опухолей с автоматическим удержанием пика Брэгга в пределах очага поражения, был разработан совместно с ОНЦ АМН и ЦКБ АМН СССР и в конце 1971 г. впервые был применен на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ [5]. На этом этапе исследований было пролечено 33 пациента с раком пищевода и 23 пациента с раком легкого и метастазами злокачественных опухолей в легкое.

Этот начальный период развития протонной терапии в ЛЯП ОИЯИ продолжался до 1974 г., когда началась реконструкция ускорителя, закончившаяся только в 1984 г. Еще в 1968 г. был разработан проект реконструкции синхроциклотрона ЛЯП ОИЯИ в сильный фазотрон с пространственной вариацией магнитного поля. Проектом предусматривалось увеличение внутреннего тока пучка и рост интенсивности выведенного протонного пучка в 100–200 раз.

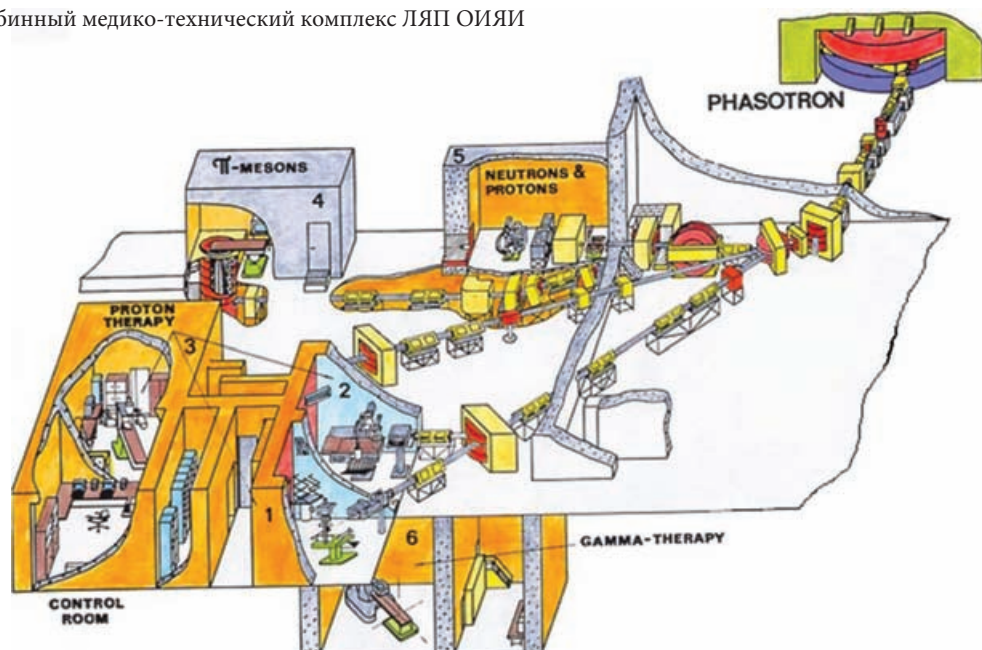
В результате первоначального поискового этапа были получены подтверждения правильности основных исходных физико-технических, радиобиологических и клинических предпосылок, разработаны методики облучения опухолей ряда локализаций и показана целесообразность продолжения и расширения клинических исследований по адронной терапии злокачественных образований.

Продолжение этих исследований проводилось уже в многокабинном медико-техническом комплексе (МТК) (рис. 2), строительство которого велось параллельно с реконструкцией ускорителя и, в основном, было завершено к концу 1985 г. [6].

С 1986 по 1996 гг. МТК включал в себя: пять протонных каналов медицинского назначения для облучения опухолей различной локализации широкими и узкими протонными пучками в диапазоне энергии от 70 до 660 МэВ; медицинский  $\pi$ -мезонный канал для лучевой терапии пучками отрицательных  $\pi$ -мезонов с энергиями от 30 до 80 МэВ; канал нейтронов медицинского назначения (средняя энергия нейтронов в пучке около 350 МэВ) для облучения большеразмерных радиорезистентных опухолей; терапевтическую гамма-установку «Рокус-М» для использования в качестве резервного источника излучения, а также для проведения дистанционной гамма-терапии при сочетанных методах облучения.

К началу 1987 г. была проведена наладка всех каналов транспортировки пучков и получены все необходимые физико-дозиметрические характеристики медицинских пучков. В 1987–1989 гг. выполнены радиобиологические эксперименты на пучках протонов и нейтронов высоких энергий и начаты клинические

Рис. 2. Многокабинный медико-технический комплекс ЛЯП ОИЯИ



исследования по облучению больных (совместно с ВОНЦ АМН СССР) на протонных пучках с использованием разработанных методик формирования дозных полей, ротационно-сканирующего облучения глубоко залегающих опухолей [7]. В этот период также было разработано и создано уникальное оборудование, такое как полномасштабный позитронно-эмиссионный томограф [8], совмещенный с терапевтическим креслом рентгеновский компьютерный томограф для проведения топометрии пациента в положении сидя [9] и протонный томограф, позволяющий получить топометрическую информацию непосредственно в единицах пробега протонного пучка в тканях [10].

К концу 1995 г. полное число онкологических больных, прошедших курс фракционированного лучевого лечения на медицинских пучках после реконструкции ускорителя, составило всего 39 человек [11]. Это было обусловлено рядом негативных факторов, таких как отсутствие в Дубне специализированного стационара с необходимым количеством коечных мест и соответствующим числом врачей-радиологов, а также общее ухудшение экономической ситуации в стране, что сократило время работы фазотрона до нескольких сотен часов в год, резко ограничив тем самым продолжительность сеансов протонной терапии.

Новый этап развития протонной терапии в ОИЯИ наступил в 1999 г., когда благодаря настойчивости и усилиям В.П. Джелепова было открыто специализированное радиологическое отделение на 25 коек в Медико-санитарной части № 9 в Дубне, что позволило проводить сеансы протонной лучевой терапии на регулярной основе. Одновременно было принято решение сконцентрировать основные усилия на работах в 1-й процедурной кабине МТК, как наиболее универсальной с точки зрения возможности проведения протонной терапии наиболее широкого круга локализаций опухолей. Эта кабина была переоборудована в соот-

ветствии с требованиями реализации в ней техники трехмерного конформного протонного облучения глубоко залегающих опухолей.

### Методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии

В результате сотрудничества с первым в мире госпитальным центром протонной терапии в г. Лома-Линда (США), разработанная в этом центре компьютерная система трехмерного планирования протонного облучения ТРН была адаптирована к оборудованию и протонным пучкам фазотрона. После проведения ряда дозиметрических исследований эта система с успехом использовалась в МТК при регулярных сеансах протонной терапии. Методика трехмерной конформной терапии пучками протонов на фазотроне ЛЯП ОИЯИ была реализована впервые как на постсоветском пространстве, так и в странах Восточной Европы. Научное медицинское руководство этими работами на тот период осуществлял Медицинский радиологический научный центр РАМН (Обнинск) [12].

Основные методические и технологические этапы предлучевой подготовки и проведения облучения приведены ниже. К ним относятся:

- иммобилизация области, подлежащей облучению;
- проведение рентгеновского и магнитно-резонансного томографического исследования и введение КТ-срезов в программу планирования;
- трехмерное компьютерное планирование облучения;
- изготовление индивидуальных устройств формирования пучка – фигурных коллиматоров и компенсирующих болусов;
- верификация и реализация плана облучения.

Пучки тяжелых заряженных частиц благодаря наличию четко локализованного пробега и малому боко-

вому рассеянию позволяют формировать дозные поля с малыми боковыми градиентами, что дает возможность облучать новообразования, непосредственно прилегающие к критическим по радиочувствительности структурам и органам тела пациента. Однако, чтобы в полной мере использовать эти преимущества, необходимо предварительно провести тщательное планирование облучения. Для этого, прежде всего, нужно получить информацию о трехмерном распределении плотности тканей пациента в месте расположения мишени. Это возможно сделать с помощью рентгеновского компьютерного томографа.

Основным требованием также является полное соответствие положения облучаемой области при диагностике и в каждом из последующих сеансов фракционированного облучения пациента. В случае мишеней, локализованных в области головы или шеи, для их надежной фиксации при томографии и в терапевтическом кресле для каждого пациента изготавливается индивидуальная иммобилизирующая маска из перфорированного термопластика.

Томографические исследования проводятся на спиральном рентгеновском томографе в положении пациента лежа с фиксирующей маской. Обычно измеряется до двухсот срезов с шагом 1 мм. Информация в цифровом виде затем вводится в компьютерную систему трехмерного планирования облучения. Для уточнения границ распространения новообразования дополнительно проводится магнитно-резонансная томография с введением контрастирующего соединения, ангиография и др.

При проведении протонной терапии в первой процедурной кабине МТК пациент фиксируется в специальном терапевтическом кресле в положении сидя (рис. 3). Поэтому, если мишень расположена в области грудной клетки, то использовать томограммы, измеренные на диагностическом КТ-сканере, нельзя из-за значительного несоответствия положения внутренних органов пациента при диагностике и облучении.

Для решения этой проблемы был разработан и изготовлен вариант рентгеновского компьютерного томографа для топометрии, совмещенный с терапевтическим креслом [9]. Его особенность состоит в том, что рентгеновский излучатель и блок детекторов неподвижно установлены на стенах процедурного помещения, а пациент, зафиксированный именно в том положении, в котором он будет в дальнейшем облучаться, вращается в кресле со скоростью 1 об/мин. После завершения полного оборота кресло с пациентом перемещается по вертикали на заданную величину (обычно 5 мм) и измерения повторяются. Таким образом, измеряется и реконструируется весь необходимый массив топометрической информации, который затем используется при планировании облучения пациента.

Как уже отмечалось выше, для планирования трехмерной конформной протонной терапии в МТК на протяжении ряда лет использовалась система планирования ТРН. Однако эта программа не может быть каким-либо образом модифицирована для соответ-

ствия новым разрабатываемым методикам облучения, например, динамическому облучению опухоли с использованием многолепесткового коллиматора и замедлителя переменной толщины. Поэтому к настоящему времени завершено создание основных компонентов собственной программы трехмерного компьютерного моделирования конформной протонной лучевой терапии. Разработанный вариант программы уже прошел дозиметрическую верификацию с использованием гетерогенного фантома Алдерсона и радиохромных пленок, и в настоящее время проводится его клиническая апробация.

С помощью имеющейся в программе функции beam's-eye-view (вид со стороны пучка) и цифровых реконструированных рентгенограмм для каждого направления облучения определяется и очерчивается протонный пучок определенной формы в поперечном сечении, который при реальном облучении формируется с помощью индивидуального коллиматора из сплава Вуда.

Для придания конформности дозного распределения протонного пучка по глубине мишени рассчитываются и затем изготавливаются так называемые компенсаторы (болюсы) – замедлители сложной формы, позволяющие учитывать гетерогенную структуру тканей и органов пациента, расположенных на пути пучка.



Рис. 3. Терапевтическое кресло в процедурной кабине МТК с установленной иммобилизирующей маской для проведения протонной терапии внутричерепных мишеней

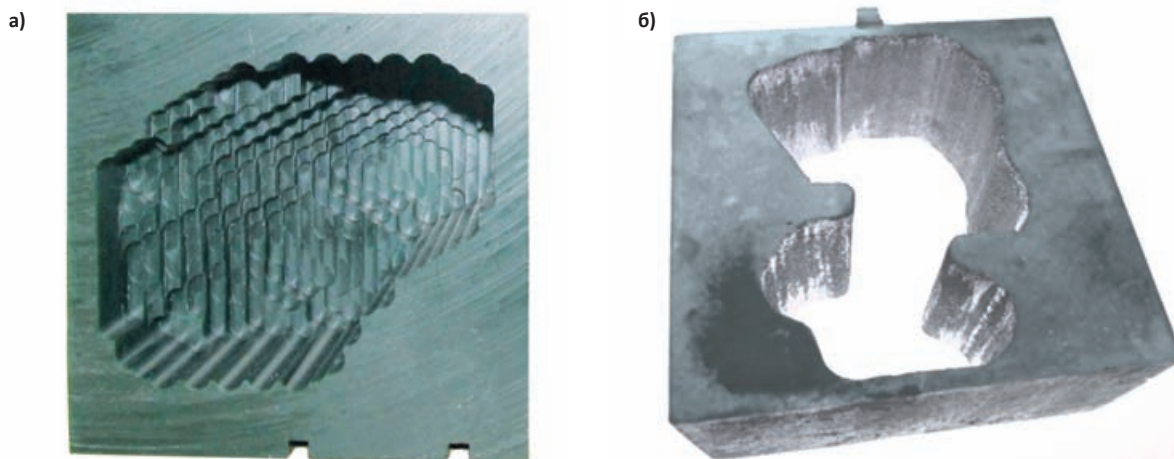


Рис. 4. Последний этап предлучевой подготовки – изготовление индивидуальных болюсов (а) и коллиматоров (б) в мастерских МТК

Этап подготовки к облучению заканчивается изготовлением в мастерских МТК рассчитанных по программе планирования индивидуальных болюсов и фигурных коллиматоров (рис. 4), для чего были разработаны и изготовлены все необходимые технологические устройства и приспособления.

Само протонное облучение проводится, как правило, фракционированно – ежедневно, за исключением выходных дней, в течение нескольких недель. Каждый день перед началом сеанса облучения в процедурную выводится терапевтический протонный пучок и проводится тщательная его дозиметрия. Измеряются профиль пучка, его глубинно-дозовое распределение, мощность дозы. Затем эти параметры контролируются непосредственно во время облучения пациентов с помощью специально разработанной и изготовленной системы контроля параметров пучка [13].

Для каждого направления облучения непосредственно перед терапевтическим облучением получают рентгеновский снимок пациента с помощью цифрового рентгеновского экрана, установленного за пациентом на оси пучка. Кроме того, одновременно экран экспонируется протонным пучком низкой интенсив-

ности. После обработки экрана в специальном сканере через 20 с на экране компьютерного монитора появляется изображение, на котором отчетливо видно положение протонного пучка относительно неподвижных анатомических структур черепа (рис. 5). Если это положение не совпадает с точностью 1 мм с тем, которое было рассчитано программой планирования, производится коррекция положения кресла с пациентом относительно пучка. Сразу после этого проводится терапевтическое облучение протонным пучком.

#### Статистический анализ результатов лечения отдельных нозологических форм

С 2000 по 2018 гг. в МТК ОИЯИ курс фракционированной протонной лучевой терапии прошли более 1250 пациентов (табл. 1).

Ниже приводятся результаты статистического анализа итогов лечения на протонном пучке пациентов с двумя из многочисленных пролеченных в ОИЯИ нозологий – артерио-венозными мальформациями (АВМ) головного мозга, а также хордомами и хондросаркома-ми основания черепа.

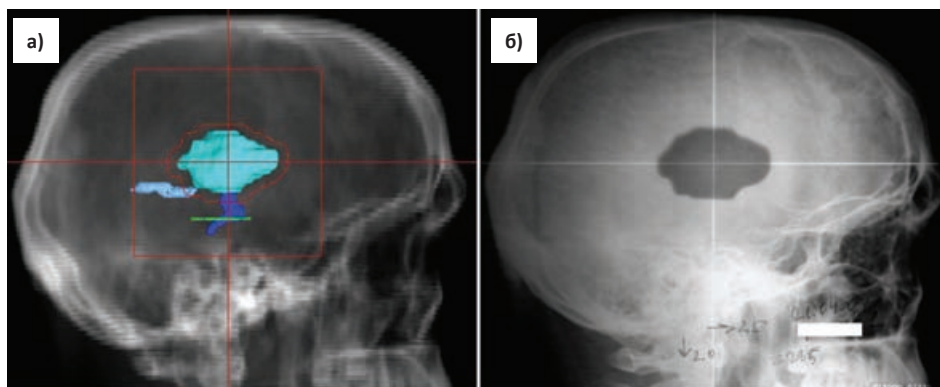


Рис. 5. Верификация плана протонного облучения: (а) – цифровая рентгенограмма черепа с направления облучения с проекцией мишени, критических структур и апертуры коллиматора; (б) – рентгеновский снимок черепа непосредственно перед облучением с одновременной засветкой протонным пучком низкой интенсивности. Положение пучка относительно костных структур-ориентиров и его форма точно соответствуют плану облучения

Таблица 1

**Количество первичных пациентов с заболеваниями различных видов, прошедших курс трехмерной конформной протонной терапии в МТК ОИЯИ по состоянию на декабрь 2018 г.**

Нозологическая форма	Количество пациентов
АВМ	85
Аденокарцинома	2
Аденома гипофиза	29
Амелобластома челюсти	1
Ангиомы кавернозные	9
Астроцитомы	59
Глиома, глиобластома	89
Лимфома	1
Меланома	32
Менингиома	230
Метастазы в лимфоузлы	1
Метастазы в мозг	83
Метастазы в скелет	3
Невринома, нейролеммома	27
Опухоли, рак легких	9
Опухоли головного мозга	15
Паранглиома	6
Рак кожи	83
Рак молочной железы	54
Рак простаты	1
Саркома	21
Хордома и хондросаркома черепа	57
Хордома позвоночника	6
Опухоли головы и шеи	344
Другие	36
Итого:	1283

**АВМ головного мозга**

Артериовенозные мальформации (АВМ) – это патологические сосудистые образования, возникшие на стадии трансформации первичных эмбриональных артериовенозных анастомозов в капилляры. Чаще всего АВМ проявляются спонтанными кровоизлияниями, реже эпилептическими приступами, головными болями, очаговой неврологической симптоматикой. Как правило, первые клинические проявления АВМ происходят в молодом возрасте, что ведет к увеличению смертности и инвалидности у наиболее работоспособной части населения.

Хирургическое лечение АВМ показано только при небольших, поверхностно расположенных образованиях. Иссечение больших образований или мальформаций, расположенных в глубинных и функционально важных отделах мозга, даже если они имеют небольшие размеры, сопряжено с высоким риском развития стойких неврологических дефектов и редко бывает радикальным.

При неоперабельных мальформациях методом выбора становится радиохирургия. Фотонная радиохирургия показывает хорошие результаты при лечении АВМ объемом до 10 см<sup>3</sup>. С увеличением объема

мальформаций успешное лечение при использовании фотонных излучателей происходит только в 20–36 % случаев [14].

С декабря 2001 г. по сентябрь 2009 г. в МТК протонная радиохирургия была проведена 55 больным с АВМ головного мозга в возрасте от 7 до 52 лет (средний возраст 30,4 года). Клинические проявления: кровоизлияние – 31 чел., эпилептические приступы – 13 чел., головные боли – 5 чел., неврологический дефицит в 5 случаях, случайная находка – у одного человека. Локализация: большие полушария головного мозга – 34 чел., мозолистое тело – 5 чел., базальные ядра – 7 чел., мозжечок – 5 чел., ствол – 4 чел. Объем сосудистого клубка варьировал от 1 до 82 см<sup>3</sup>. У 13 больных объем АВМ составлял от 1 до 5 см<sup>3</sup>; у 35 – 5–25 см<sup>3</sup> и у 8≥25 см<sup>3</sup>. До проведения облучения 30 пациентов не получали никакого лечения; 4 пациентам проведена установка вентрикулоперитонеального шунта; эмболизация части АВМ проведена 10 пациентам; эвакуация гематомы, возникшей после кровоизлияния из АВМ с одновременной частичной резекцией АВМ, – у 6 пациентов. Типичный пример протонного облучения АВМ приведен на рис. 6.

Для планирования облучения использовался международный протокол, разработанный докторами Шульте и Леви в центре протонной терапии Loma Linda University Medical Center. Доза в изоцентре для малых и средних АВМ составляла 25 Гр-экв., для больших – 22,5 Гр-экв. Край мишени включался в 80 %-ую изодозу и получал 18–20 Гр-экв. (1 Грей-эквивалент равен 1 Гр физическому, умноженному на относительную биологическую эффективность протонов, равную 1,1). Облучение проводилось за два сеанса в течение двух последовательных дней.

Облитерация сосудов АВМ после радиохирургии происходит постепенно, обычно в сроки от 6 до 24 мес после лечения. Контрольное обследование проводилось не ранее чем через 6 мес после лечения и включало МРТ и МР-ангиографию. Из 55 пролеченных пациентов у 53 срок кагамнестического наблюдения составлял более 24 мес. Их них 10 пациентов выпали из наблюдения. Оставшиеся 43 пациента распределились по результатам следующим образом: полная облитерация сосудов АВМ произошла у 18 чел. (41,8 %), частичная облитерация – у 24 чел. (55,8 %). Из них у 10 чел. была достигнута облитерация 80–99 %, у 9 – облитерация 50–79 %, у 5 чел. – облитерация 10–49 %. У одного пациента эффект не был получен. Лучевые реакции – бессимптомный отек у 13 пациентов; отек с развитием неврологической симптоматики и ее последующим регрессом после назначения стероидов – у 4 пациентов; лучевой некроз развился у одной больной с последующим полным регрессом и полной облитерацией АВМ.

**Хордомы и хондросаркомы основания черепа**

Хордомы и хондросаркомы основания черепа – это редкие злокачественные опухоли, составляющие менее

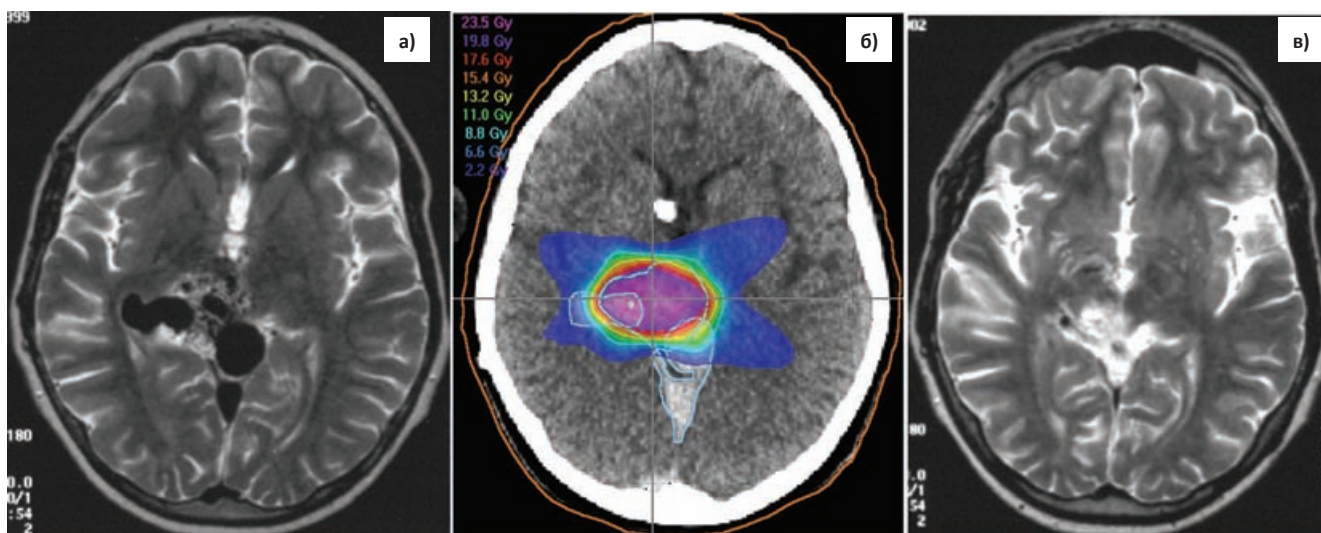


Рис. 6. Пример протонной радиохирургии АВМ головного мозга: МРТ до лечения (а), план облучения (б) и МРТ через 3 года после – облитерация сосудов мальформации (в)

0,5 % от числа первичных внутричерепных новообразований. Хордомы развиваются из остатков эмбриональной хорды, внутричерепные хондросаркомы – из эмбриональных остатков хрящевой матрицы черепа или из примитивных мезенхимальных клеток. В процессе роста эти опухоли разрушают кости основания черепа и, проникая интракраниально, вызывают поражение структур головного мозга, черепно-мозговых нервов и сосудов. При всей схожести локализации, клинических проявлений, рентгенологических данных и лечебной тактики – прогноз при хондросаркомах более благоприятный, чем при хордомиомах.

Основным методом лечения хордом и хондросарком основания черепа остается хирургический, но инфильтративный характер роста и близкое расположение к критическим структурам головного мозга затрудняют выполнение радикальных операций.

Почти у 90 % пациентов после проведения операции сохраняется остаточный объем опухоли, а у ряда пациентов в силу различных причин хирургическое вмешательство не проводится.

При отсутствии терапии средняя продолжительность жизни пациентов с хордомами основания черепа составляет от 18 до 28 мес [15].

С 2002 по 2016 гг. протонная трехмерная конформная терапия проведена 28 больным с хордомами и хондросаркомами основания черепа (рис. 7). Средний объем опухоли составил 42 см<sup>3</sup> (3,9–154 см<sup>3</sup>). Средняя суммарная очаговая доза на изоцентр была равна 73 Гр-экв. (63–80 Гр-экв.). Дозовые нагрузки на критические структуры не превышали толерантных значений. Средняя доза на поверхности ствола головного мозга составила 62 Гр-экв. (56,6–64 Гр-экв.). Хиазма

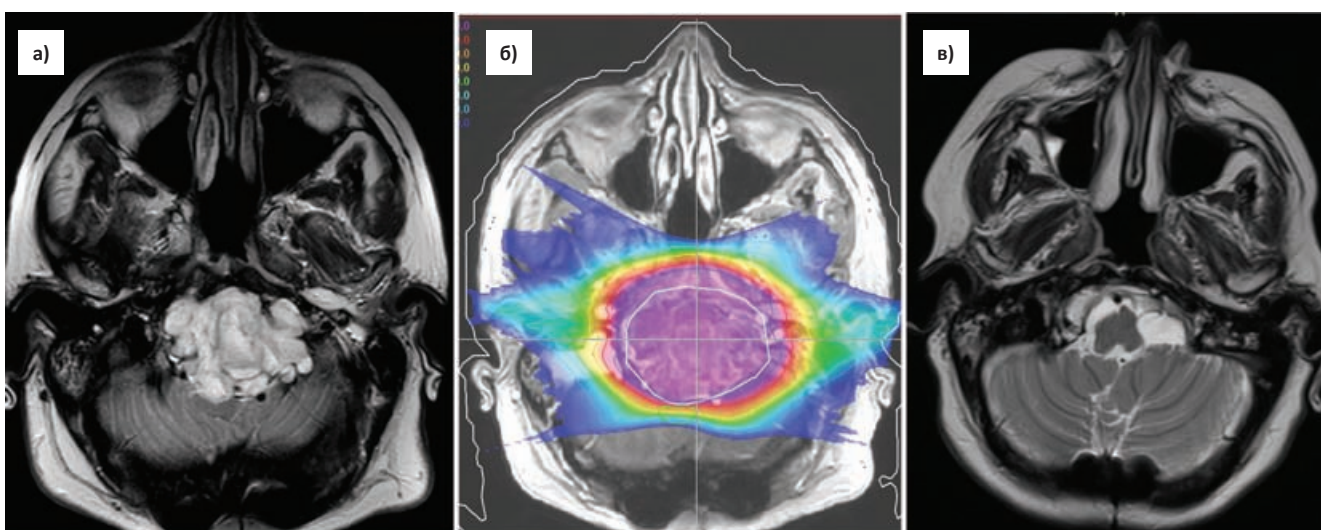


Рис. 7. Пример протонной терапии хордомы основания черепа: МРТ до лечения (а), план облучения (б) и МРТ через 2 года после – регрессия опухоли (в)

зрительных нервов в среднем получала 46 Гр-экв. (9–56 Гр-экв.).

Период наблюдения за пациентами в среднем составил 59 мес (2–160 мес). Из 28 пациентов у 18 чел. сохранялся контроль опухоли. Семь больных по различным причинам выпали из наблюдения. У трех пациентов развился краевой рецидив.

Лучевые реакции и осложнения развились у четырех чел. (16,6 %). Имели место острые лучевые реакции, соответствовавшие 2 баллам по шкале RTOG: со стороны слизистых оболочек рото- и носоглотки, конъюнктивы глаза и кожных покровов в области полей облучения. Ни со стороны ствола головного мозга, ни со стороны зрительного аппарата признаков лучевой токсичности и лучевых осложнений не отмечено.

По приведенному статистическому анализу можно сделать следующие выводы: протонная радиохirurgия и радиотерапия, проводимая на пучках фазотрона ОИЯИ, является высокоэффективной и безопасной методикой лечения АВМ головного мозга, в том числе и АВМ больших размеров, а также хордом и хондросарком основания черепа, которые ввиду близкого расположения к критическим структурам головного мозга, являются наиболее сложными из всех внутричерепных мишеней. Полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных центров протонной терапии.

### Планы на будущее

На сегодняшний день в МТК ОИЯИ регулярно проводятся сеансы протонной терапии с пропускной способностью до 100 пациентов и общей продолжительностью 27–28 нед в году. Однако дальнейшее использование для этих целей фазотрона видится малоэффективным в связи с его избыточностью по энергии частиц примерно в 3 раза, что приводит к увеличенному потреблению электроэнергии (до 3 МВт). Кроме

того, при замедлении протонного пучка с 660 МэВ до 150 МэВ (типичная энергия терапевтического пучка для облучения опухолей головы и шеи) теряется огромная доля частиц, что не позволяет сформировать в процедурной кабине протонный пучок с наилучшими для лучевой терапии параметрами.

Сотрудниками Отдела новых ускорителей ЛЯП ОИЯИ был разработан проект нового сверхпроводящего циклотрона SC202 для медицинских целей, который в настоящее время находится в стадии изготовления в Институте физики плазмы Китайской академии наук в г. Хэфэй (КНР) [16]. Предполагается, что данный ускоритель станет базой для создания нового Центра протонной терапии в Дубне, который будет включать в себя две процедурные кабины, в одной из которых будет реализована методика облучения с использованием широкого горизонтального пучка протонов и терапевтического кресла, а вторую кабину планируется оснастить гантри с системой сканирования узким пучком по объему мишени и позиционером для фиксации пациента в положении лежа. Также в новом центре планируется разместить стандартный линейный ускоритель электронов для проведения сочетанной лучевой терапии и диагностическое оборудование (КТ и МРТ).

В связи с расширяющимся в последние годы строительством и вводом в действие как в России, так и в других странах-участницах, госпитальных центров протонной терапии, Дубна, учитывая ее богатейший опыт в этой области, могла бы стать кузницей кадров для таких центров.

**Для цитирования:** Агапов А.В., Гаевский В.Н., Кизжаев Е.В., Курганский Я.В., Лучин Е.И., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Цейтлина М.А., Швидкий С.В., Шипулин К.Н. Опыт использования протонной лучевой терапии в Объединенном институте ядерных исследований, г. Дубна // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 61–69.

DOI: 10.12737/article\_5ca6027479faf5.57356528

## Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna

**A.V. Agapov<sup>1</sup>, V.N. Gaevsky<sup>1</sup>, E.V. Kizhaev<sup>3</sup>, Ya.V. Kurgansky<sup>1,2</sup>, E.V. Luchin<sup>1</sup>, G.V. Mytsin<sup>1</sup>,  
A.G. Molokanov<sup>1</sup>, M.A. Tseytлина<sup>1</sup>, S.V. Shvidky<sup>1</sup>, K.N. Shipulin<sup>1</sup>**

1. Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia. E-mail: agapov@jinr.ru;

2. MSU-9, Dubna, Russia;

3. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

A.V. Agapov – Researcher; V.N. Gaevsky – Leading Engineer; E.V. Kizhaev – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; Ya.V. Kurgansky – Head of Dep.; E.V. Luchin – Senior Researcher, PhD Med.; G.V. Mytsin – Head of Dep., PhD Tech.; A.G. Molokanov – Senior Researcher, PhD Tech.; M.A. Tseytлина – Research Assistant, PhD Med.; S.V. Shvidky – Deputy Head of Dep., PhD Tech.; K.N. Shipulin – Researcher

### Abstract

First experiments on using proton beams for radiotherapy of malignant tumours at the 680 MeV proton synchrocyclotron of the V.P. Dzhelepov Laboratory of Nuclear Problems of the Joint Institute for Nuclear Research (DLNP JINR) have been initiated by Prof. V.P. Dzhelepov and were started in 1967. 28 patients with different types of superficially located malignancies, such as skin melanomas, metastases of cancer to peripheral nodes, larynx cancers and so on, were treated during the period of 1967–1971.

Then the method of scanning rotation irradiation of deep-seated tumours was developed and started to use at DLNP JINR. 50 patients with esophagus cancer, larynx cancer and metastases of malignant tumors were treated with that technique.



During the period of 1974–1984 the synchrocyclotron was modified to the Phasotron with the increase of output current. At the same time, a multi-room Medico-technical complex for hadron radiotherapy of cancer patients was constructed. It allows tumour treatment with wide and narrow horizontal beams of protons (70–660 MeV), negative pions (30–80 MeV), high-energy neutrons (mean energy 350 MeV), and with their combinations. The complex includes also the standard gamma-therapy unite Rokus-M with  $^{60}\text{Co}$  source for external irradiation. The unique equipment has been developed and constructed, including full-scale PET, X-ray CT for topometry of patients in sitting position, and proton CT.

A new round of the development started in December 1999 when a specialized radiological department of patient capacity of 25 beds was opened in Dubna. Since 2000 regular sessions have been conducted in research of proton therapy efficiency in irradiation of patients with neoplasms located in the head, neck and other parts of the body. 1283 patients have received courses of radiotherapy at the Phasotron beams by the end of 2018.

The technique of 3D conformal proton radiotherapy in which the maximum of the formed dose distribution conforms most accurately to the shape of the irradiated target has been realized and put into operation. In this way, the maximum sparing effect is achieved in normal tissues and organs surrounding the tumor.

The statistical analysis of the proton treatment results of two classes of neoplasms treated with the JINR proton beam (arteriovenous malformation) of the brain and the skull base (chordomas and chondrosarcomas) are presented.

A new project of the development and construction of a modern superconducting cyclotron SC202 dedicated for proton radiotherapy was prepared recently by the staff of the DLNP JINR and Institute of Plasma Physics Chinese Academy of Sciences (Hefei, China). It is supposed that the accelerator will become the base of a new Proton Therapy Centre in Dubna. It will consist of two treatment rooms: the first one will be equipped with static wide horizontal proton beam and a therapeutic chair, and the second one is planned to provide with gantry for a pencil proton beam dynamic scanning and a positioner for supine patient position during irradiation.

**Key words:** *proton therapy, synchrocyclotron, 3-D conformal radiotherapy, boluses, aperture collimators, brain, head and neck tumours, JINR, Dubna*

Article received: 11.01.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

## REFERENCES

- Dzheleпов VP, Komarov VI, Savchenko OV. Formation of a proton beam with an energy of 100–200 MeV. *JINR Commun* 16-3491. 1967. (Russian).
  - Salamov RF. Preparation and realization of the treatment using medical proton beam of the LNP JINR. *Medical proton beam of the LNP JINR*. Ed. Ruderman AI, Vaynberg MSh. *JINR Commun* P-5646. 1971:25-32. (Russian).
  - Dzheleпов VP, Goldin LL. The use of available and the possibility of creating new domestic accelerators of heavy charged particles for radiation therapy. *JINR Commun* 9-4560. 1969. (Russian).
  - Konnov BA, Shustin VA, Melnikov LA, Tigliev GS, Badmaev KN, Bobrov YuF, et al. First experience on the use of 1000-MeV proton beam in radiation therapy. *Proceedings of the First International Seminar on the Uses of Proton Beams in Radiation Therapy Moscow*. 1979;3:50-7. (Russian).
  - High-energy proton beams and radiation therapy of malignant tumors. Ed. Dzheleпов VP and Ruderman AI. *JINR Commun* 9035. 1975. (Russian).
  - Dzheleпов VP, Savchenko OV, Astrakhan BV, Ruderman AI. Six-Compartment Clinicophysical Facility of JINR. *Medical Radiology*. 1987;32(8):81. (Russian).
  - Abasov VM, Andreev GA, Astrakhan BV, Gavrilova TS, Klochkov II, Kutuzov SA, et al. Technidues on-line with the computer for rotary scanning irradiation of deeply lying tumours. *JINR Commun* 18-80-156. 1980. (Russian).
  - Boreyko VE, Grebenyuk VE, Zorin VP, Mytsin GV, Savchenko OV. A positron emission tomograph based on composite scintillators. *Instr Exper Tech*. 1998;5:131-6. (Russian).
  - Abasov VM, Andreev GA, Astrakhan BV, Zorin VP, Klochkov II, Kutuzov SA, et al. A simple version of X-ray computerized tomograph for receiving topometric information. *JINR Commun* 13-87-702. 1987. (Russian).
  - Alekseev GI, Zorin VP, Ivanov IA, Klenev GI, Mytsin GV, Molokanov AG, et al. Proton tomograph for the proton therapy facility. *JINR Commun* 18-91-435. 1991. (Russian).
  - Savchenko OV. Status and prospects of new clinical methods of cancer diagnostics and treatment based on particle and ion beams available at JINR. *JINR Commun* 2-7195. 1996. (Russian).
  - Agapov AV, Gaevsky VN, Gulidov IA, Iglin AV, Luchin EI, Mytsin GV, et al. Technique of 3D conformal proton therapy. *Part Nucl Lett* 2005;2(6):80-6. (Russian).
  - Budyashov YuG, Karpunin VO, Kolonuto PE, Mitsyn GV, Molokanov AG, Shvidky SV. A system for proton beam control during radiotherapy. *Part Nucl Lett* 2006;3(1):59-60. (Russian).
  - Bois AZ, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J. Linac-based radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of large cerebral arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1049-54.
  - Menezes AH, Traynelis VC. Tumors of the craniovertebral junction. *Neurological surgery*. Philadelphia. WB Saunders. 1996:3041-3072.
  - Gurskiy SV, Karamysheva GA, Karamyshev OV, Kostromin SA, Morozov NA, Samsonov EV, et al. Research and development of a compact superconducting cyclotron SC200 for proton therapy. *Proceedings of IPAC2016*. 2016:1262-4.
- For citation:** Agapov AV, Gaevsky VN, Kizhaev EV, Kurgansky YaV, Luchin EV, Mytsin GV, Molokanov AG, Tseytina MA, Shvidky SV, Shipulin KN. Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):61-9. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5ca6027479faf5.57356528