

ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В РОССИИ И В МИРЕ (ОБЗОР)

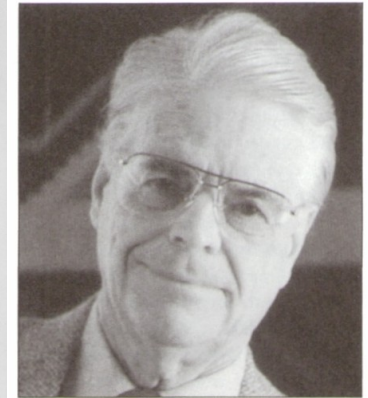
Валерий Иванович Костюченко¹(kostjuch@itep.ru), В.О. Карпунин¹, С. И. Самарин²,
А.С. Углов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт теоретической и
экспериментальной физики имени А. И. Алиханова» Национального
исследовательского центра «Курчатовский институт» (ФГБУ ГНЦ РФ ИТЭФ НИЦ
«Курчатовский институт»), Москва, Россия

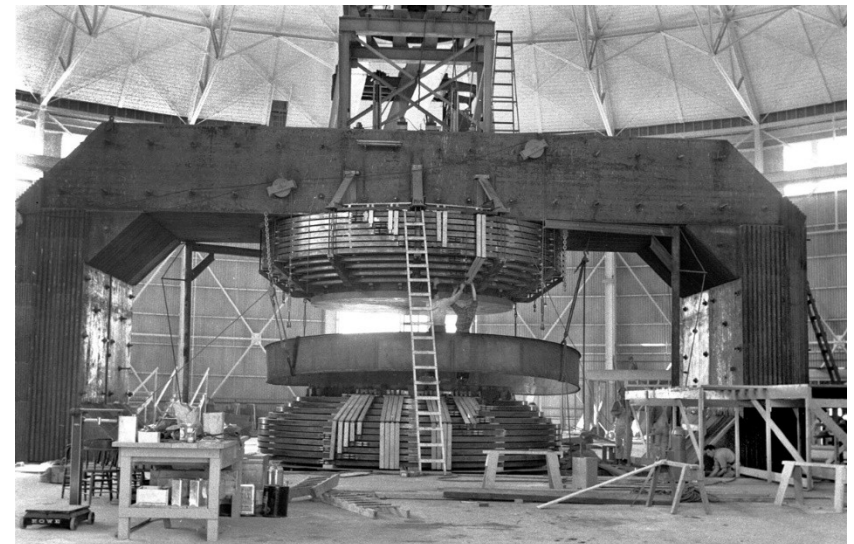
² Российский Федеральный Ядерный Центр – ВНИИ технической физики имени
академика Е.И. Забабахина (РФЯЦ-ВНИИТФ), Снежинск, Россия

История ПЛТ

- Принято считать, что история протонотерапии начинается со статьи **«Радиологическое использование быстрых протонов»**, которая появилась в 47 томе журнала «Радиология» в **1946 году**. Ее автор, **Роберт Р. Вильсон**, известный американский физик, участник Манхэттенского проекта, так сформулировал достоинства высокоэнергетических заряженных частиц в применении к облучению биологических мишеней: **«...малая доза на кожу, хорошо коллимированные пучки, просто контролируемый пробег в ткани, точная экспозиция определенного объема мишени»**.
- Лечение больных протонами, нейтронами и пучками ионов гелия в **США начали в 1954 году** на **184-дюймовом синхротроне** в Радиационной лаборатории **Беркли**, а в Европе — в 1957 году в шведском Институте Густава Вернера (Уппсала).
- К 1954 году Тобайес (С. А. Tobias) и его коллеги в Берклиевском университете в штате Калифорния закончили исследования по облучению животных и начали эксперименты по облучению **гипофиза** человека на циклотроне пучком протонов с энергией 340 МэВ. После 1957 года эти эксперименты были обращены к дейтронам и α -частицам. **Всего к 1964 году** было облучено 274 пациента дейтронами с энергией 190 МэВ, протонами с энергией 340 МэВ и α -частицами с энергией 900 МэВ. Этот проект продолжался вплоть до **закрытия циклотрона в 1987 году**. К тому времени протонами, дейтронами и α -частицами в Беркли было облучено около **2000 человек**.

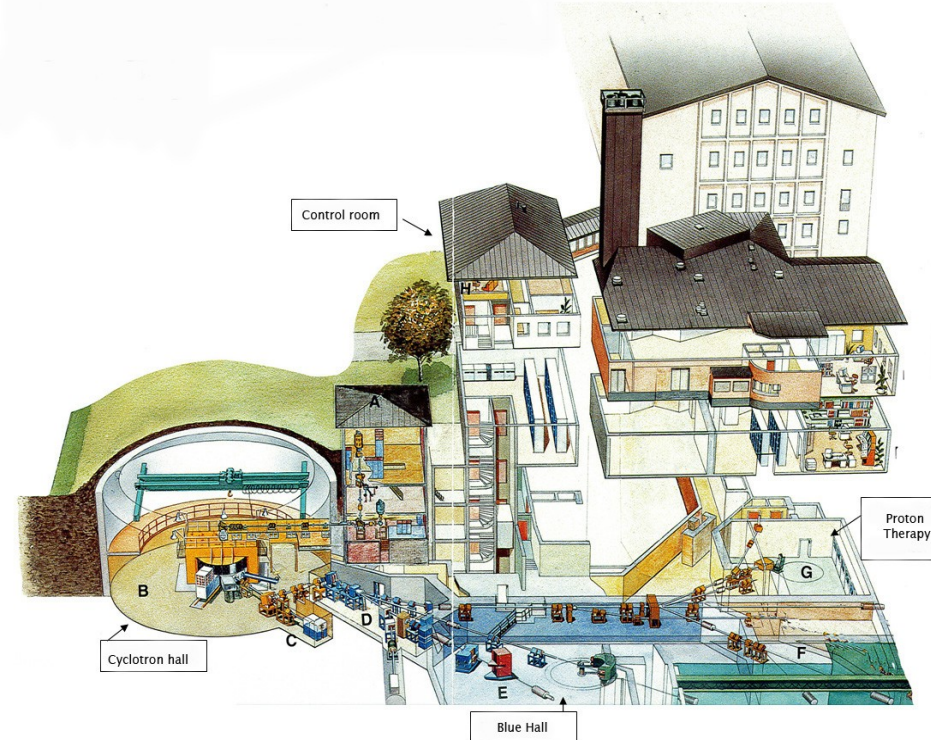


Robert R. Wilson, PhD



Европа, 1957 год, Институт Густава Вернера, Упсала, Швеция

- Применение протонов в нейрохирургии было начато в **Институте Густава Вернера** (Упсала, Швеция). Начинали с **узких пучков**, облучали **гипофиз по методике «напролет»**. Фотографию своего первого пациента – австралийского фермера на тракторе – пионер европейской ПЛТ, соавтор, вместе с Ларсом Лекселлем, популярного нынче **Гамма-Найфа**, **Бёрье Ларссон** всегда держал на своем письменном столе в своем крохотном кабинете.
- Вслед за этими работами в Упсале было впервые использовано облучение широкими пучками; началось использование динамических систем формирования дозового поля с модулированным пиком Брэгга. **К 1970 году 69** пациентов прошли лечение протонами с модулированной энергией: облучались мишени в различных частях тела. Этот центр возобновил свою работу **в 1988 году** после обновления оборудования (Светбергеровская лаборатория – **TSL**) и работал **вплоть до 2015 года (1431 пациент)**. В настоящее время в Упсале сооружен **специализированный центр: циклотрон обслуживает две кабины с гантри и один горизонтальный пучок** (на конец 2015 года – **32 пациента**).
- На рисунке справа вверху – план расположения ускорителя и каналов вывода Института Густава Вернера. Внизу – новый Центр ПЛТ

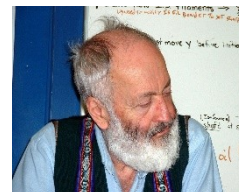


GCL (Гарвардская Циклотронная Лаборатория), MGH (Массачусетский главный госпиталь)

- В 1961 году Чельберг (R. N. Kjellberg) с коллегами-физиками Престоном и Кёлером начал разработку облучения **внутричерепных опухолей в Гарвардской циклотронной лаборатории** на протонном пучке с энергией 160 МэВ. Методы планирования трехмерного протонного облучения были развиты в **Массачусетском госпитале в Бостоне**. Были сформулированы дозиметрические методы, развита техника позиционирования пациента. К **2002 году**, когда лечение в HCL было **остановлено**, курс лечения прошли **9116** больных. История в Бостоне возобновилась и творится теперь в новом центре NPTC, который с **2001 года** принял **8358 пациентов** (статистика приведена на конец 2015 года).

На фотографиях:

- Бил Престон и Энди Кёлер (директора HCL)
- Статистика HCL
- Штат HCL
- Знаменитый бостонский MGH, в котором начиналась медицинская часть протонной терапии



Harvard Cyclotron Laboratory

Final

May 25, 1961 - April 10, 2002

Neurosurgery 3687 patients

Eye: Uveal Melanoma 2979

Radiation Oncology (large field) 2449

TOTAL 9116

Total Radiation Oncology Fractions: 46,055

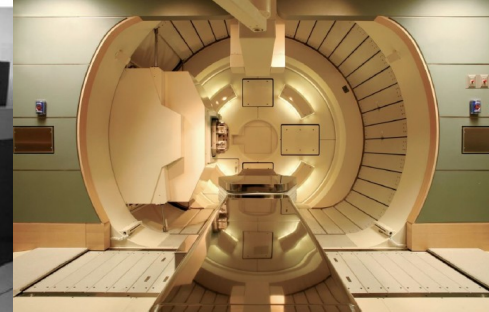
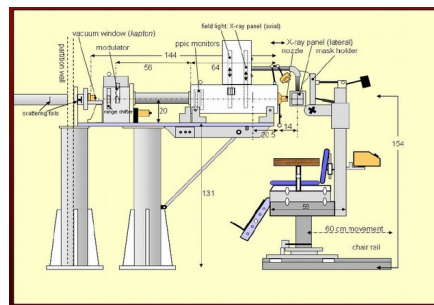


Первая госпитальная установка. Онкоофтальмология и ее специфика.

- Новая эра в лучевой терапии заряженными частицами началась со строительства медицинских ускорителей в клинических центрах. Первым был разработанный **Scanditronix** протонный циклотрон MC 60 (62,5 МэВ) в онкоцентре **Клаттербридж**, построенный в **1989 году**. Он использовался для лучевой терапии меланомы глаз быстрыми нейтронами и протонами, и работает по сей день, приняв к концу **2015 года 2813 пациентов**. В остальном – Клаттербридж не был ни первым, ни самым крупным – **первенство за Гарвардом (первая публикация результатов – ИТЭФ)**, по **количеству** пациентов первенство у **PSI**, Швейцария.

Суммарное число онкоофтальмологических больных в мире (данные на 2013 год), прошедших курс ПЛТ – **24 847 (20.3 % от общего числа курсов ПЛТ в мире. В ИТЭФ – 28.3%)**. Причины столь большого вклада протонной онкоофтальмологии:

- Из рисунков видно, насколько **проще оборудование**;
- В мире было несколько **бесхозных циклотронов** с малой – порядка 60-80 МэВ – энергией;
- В онкоофтальмологии реализовались все сильные стороны ПЛТ: градиенты дозового поля; возможность практически конформного облучения опухоли **даже без использования КТ**.
- Очень **хорошие результаты**: локальный контроль на уровне 93 -95 %.



- В Петербургском Институте Ядерной Физики в Гатчине запущен в эксплуатацию циклотрон С-80 с максимальной энергией 80 МэВ. Кроме производства РФП предполагается использовать эту машину для онкоофтальмологии. Рассматривается возможность использования опыта ИТЭФ для реализации этого проекта.**

Первый в мире госпитальный центр ПЛТ – Лома-Линда, США

- Но поистине **переломным событием** в мире протонотерапии стал разработанный FermiLab и запущенный в **1990 году** протонный синхротрон на 250 МэВ для Университета в г. Лома Линда (Калифорния, США). Это было **первое специализированное клиническое устройство**, оснащенное **тремя гантри**, весом по 200 тонн каждое. С этого момента началась новая эра: весь протонный мир внимательно следил за всем, что происходило в Лома-Линде, т.к. именно этому центру было суждено доказывать жизнестойкость и конкурентоспособность нового метода. В **2000 году** этот центр вышел на свою проектную мощность – **1000 пациентов в год**, а к концу **2014** года общее число его пациентов дошло до **18362**.
- Таким образом, в **1990 году закончился экспериментальный этап ПЛТ**, который за **36 лет – с 1954 по 1990 гг** - принес следующие результаты:

Регион	Число больных к 1990 г.	% больных от общемирового опыта	Число центров	Год начала работ
США	5024	58	2	1954
Европа	878	10	3	1957
Россия	2533	29	3	1968
Япония	243	3	2	1979
Всего:	8678		10	

История отечественной ПЛТ



Померанчук Исаак Яковлевич
1913 -1966



Алиханов Абрам Исакович
1904 - 1970



Гольдин Лев Лазаревич
1919 – 2003



Желепов Венедикт Петрович
1913 -1999

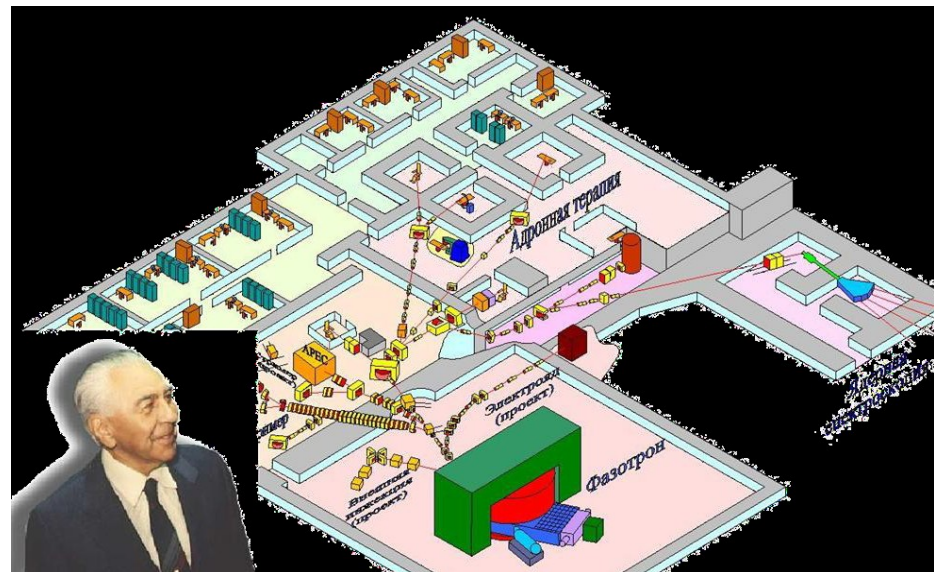


Хорошков
Владимир Сергеевич

Медицинский протонный комплекс ЛЯП ОИЯИ

Первый пациент облучен в 1968 году – он был первым в СССР.

История медпучка ЛЯП ОИЯИ – единственного из советского периода функционирующего протонного медпучка – вовсе не прямолинейна: **характеристики пучка** и в первую очередь его энергия **660 МэВ** плохо подходят под требования медицины. Возможно, поэтому за первые **7 лет** было пролечено всего **87 пациентов**. Следующие 11 лет – с **1975 по 1986 год** – были посвящены **реконструкции** ускорителя, созданию многокабинного комплекса, нового оборудования вывода пучка и его формирования. Но и после модернизации за период **с 1987 по 1996** темп работ с пациентами не увеличился – за это время пролечено **40 человек**. Причина была в том, что в Дубне не было своих врачей-онкологов, работали на пучке специалисты из московского РОНЦ. Ситуация в корне поменялась, когда здесь появился **Евгений Иванович Лучин**, который уже имел солидный опыт работы не только на протонном пучке ИТЭФ, но и обладал солидной международной репутацией, поработав консультантом не где-нибудь, а в набирающей ход Лома-Линде. Сейчас в Дубне облучают, пожалуй, максимум того, что возможно – по **100 пациентов в год**. Общее число пациентов за период **с 2000 по 2014 год** увеличилось на **1041 человек**.



•На рисунках:

•Макет установок ЛЯП ОИЯИ

•Фазотрон

•Процедурная № 1 (слева Е.И. Лучин)

Медпучку синхротрона ИТЭФ – 50 лет

- **27 октября 1967 года** 32-летний В.С.Хорошков подписывает приказ о назначении его начальником службы несуществующего еще медицинского пучка при синхротроне У-7 ИТЭФ;
- Июнь **1969 года** – на Медпучке ИТЭФ произведено **первое облучение** онкологического больного;
- **Февраль 1977 года** – 1-й Московский международный семинар по использованию протонных пучков в медицине – прообраз нынешних **РТСОГов**, которые проводятся ежегодно и собирают 1000 аудиторию;
- Начало 80-х – ввод в действие **первого в мире 3-х – кабинного медицинского протонного комплекса**;
- Государственная премия СССР;
- 90-й год – окончание экспериментального периода ПЛТ: опыт ИТЭФ составляет **23 %** от мирового и **77%** от российского количества пролеченных больных;
- 2000-е - **проект Центра ПЛТ** на базе ГКБ им. **Боткина(15 российских предприятий, экспертиза в 2011 г.)**;
- **2012** ускоритель ИТЭФ остановлен после аварии.

Лечебные учреждения, сотрудничавшие с ИТЭФ:

1. ФГБУ РОНЦ им. Блохина
2. МНИОИ им. П.А. Герцена
3. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ
4. Минздрава РФ (РНЦ РР МЗ РФ)
5. ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ
7. (ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ)
8. ФГАУ «НИИ НХ им. Бурденко», МЗ РФ
9. ГКБ №31

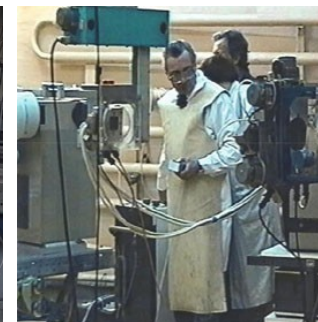
ИТОГ – пролечено 4320 больных



Медицинский протонный комплекс ПИЯФ, Гатчина

- **Третьим** советским медицинским протонным центром, который внес свой посильный вклад в общее дело протонотерапии, является **Медпучок в Гатчине**. Созданный на базе синхроциклотрона с энергией 1 ГэВ, он не очень подходил под медицинские цели. Но, тем не менее, за 40 лет своего существования (с **1975 по 2015 год**) лечение на этом пучке прошли **1394** пациента. Облучение здесь проводилось по разработанной в ИТЭФ методике «напролёт» (верхнее фото – медицинская установка ПИЯФ). Основными мишенями были небольшие **мишени головы**. Пробразом лучевой установки явилась одна из установок ИТЭФ. Медицинскую часть здесь обеспечивали специалисты Ленинградского **ЦНИРРИ**. Создателем и руководителем отделения протонной терапии в этом институте был профессор **Борис Александрович Коннов** (фото внизу справа). Медицинским пучком в ПИЯФ руководит **Джан Леонидович Карлин** (на левом нижнем фото – крайний справа).

- В настоящее время облучение в ПИЯФ фактически не производится – методика облучения методом «напролет» проще и дешевле реализуется на современном гамма-аппарате **Гамма-Нож**, который есть в распоряжении МИБС (Медицинский институт им. Березина Сергея).



МИБС (Международный институт биологических систем - Медицинский институт им. Березина Сергея), С-Петербург.

- И здесь история прошлого смыкается с историей будущего: **Аркадий Стоппнер**, председатель правления МИБС на «Петербургском медицинском форуме» рассказал коллегам, приехавшим из разных городов страны, о том, как принималось решение о реализации самого масштабного проекта компании – центра протонной терапии (<https://www ldc ru/novosti/zhemchuzhina-v-korone-mibs>). Это будет первый частный протонный медицинский центр в России. Его строительство закончилось. Оборудование поставляется японской компанией Hitachi Proton Therapy: 100-тонный циклотрон и 2 ЛУ с гантри.
- Из интервью с А.Стоппнером: **Мы этот центр строим больше двух лет, и в настоящий момент практически закончили строительство. В ближайшие месяцы принимаем оборудование... После приема оборудования практически год уйдет на его инсталляцию и 5-6 месяцев на пуско-наладку. Таким образом, клинический пуск у нас запланирован на четвертый квартал 2017 года. Если мы стартуем по плану, то будем первым госпитальным центром протонной терапии в России. Протонный центр в Димитровграде планируется запустить в 2018 году.**

Фотографии:

- Проект Центра протонотерапии МИБС
- Центр протонотерапии МИБС



Федеральный высокотехнологичный центр медицинской радиологии (ФВМЦР), Димитровград, Ульяновская обл.

- Строительство началось в 2012 году
- Циклотрон фирмы IBA был поставлен в РФ в 2012 (на фото внизу – установка этого ускорителя в 2017 году)
- *Цитата:* ПРОТОННЫЙ УСКОРИТЕЛЬ ДЛЯ ЦЕНТРА МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ В ДИМИТРОВГРАДЕ ПОСТУПИТ В 2012 ГОДУ... <http://www.med2.ru/story.php?id=39928> (и он поступил...)
- Москва. 3 марта 2017 г.. ИНТЕРФАКС - Один из объектов Федерального высокотехнологичного центра медицинской радиологии (ФВМЦР) в Димитровграде (Ульяновская область) начнет работать летом этого года, сообщил руководитель Федерального медико-биологического агентства Владимир Уйба.
- "Первых пациентов мы будем принимать уже в августе этого года", - сказал В.Уйба на пресс-конференции в Москве в пятницу.
- К этому времени будет работать протонное оборудование, поставляющее с точностью до миллиметра пучки заряженных частиц в опухоли и оставляющее нетронутыми здоровые ткани
- В структуру учреждения входят более 20 корпусов, среди которых протонный центр. Центр рассчитан на посещение более 20 тыс. больных в год и будет включать в себя клинический стационар примерно на 400 мест, реабилитационный корпус, здание радионуклидной диагностики, а также поликлинику на 240 посещений в смену. Протонный центр – 2 гантри, 2 гор. пучка
- В ноябре 2016 года В.Уйба сообщал, что окончание строительства планируется в первом квартале 2019 года.
- Прим.: фирма IBA установила циклотрон, 2 гантри и горизонтальный пучок, наладила оборудование и запустила в эксплуатацию центр в Китае (Wanjie) за 1 год
- Ближайшая аналогия – строительство стадиона в Питере



В.Е. Балакин и его ПРОМЕТЕУСЫ

- ПРОМЕТЕУС – протонный медицинский синхротрон
 - $E = 330$ МэВ (во Флинте поднимать энергию свыше 250 МэВ запрещено)
 - $R = 10^9$ прот/имп (во Флинте увеличили до $5 \cdot 10^9$)
 - Диаметр кольца 5 м, вес 20 тонн
 - Активное формирование дозового поля – сканирование узким пучком
 - **Судьба 6 ускорителей:**
 - 1 – **запущен** в Протвино 23 ноября 2015 года; известно о 30 пациентах
 - 2 – установлен в МНРЦ в Обнинске; **первый пациент** – конец 2016г.
 - 3 – установлен в Пущино
 - 4 – Словакия, г. Ружомберок
 - 5 – США, Массачусетский технологический институт
 - 6 – США, клиника McLaren, Мичиган, г. Флинт (3 гантри)
- ПРОТОМ – фирма Балакина, претендует на то, чтобы поставлять центры (а не просто синхротрон), т.е. как минимум – плюс лучевая установка. Идеи по поводу ЛУ весьма оригинальные, но плохо коррелируют с требованием медиков. Интенсивность маловата для облучения массивных мишеней.



Сборка протонного терапевтического комплекса в Протвинской городской больнице

ТЗЧ для медико-биологических целей в РФ

1. ЛЯП ОИЯИ, Дубна – протоны, 2 ЛУ, **работает**
2. ИТЭФ, Москва – протоны, 4 ЛУ – не работает
углерод, экспериментальный пучок – не работает
3. ПИЯФ, Гатчина – протоны, $E=1000$ ГэВ, 1 ЛУ – не используется
4. - протоны, $E=80$ МэВ – проект создания ЛУ для онкоофтальмологии
5. ИЯИ, г.Троицк, МО – протоны, линейный ускоритель, 1 ЛУ – не работает
6. ФВМЦР, Димитровград – протоны, 4 ЛУ (2 гантри) – планируется запуск 2018-2019 г.
7. ИФВЭ, Протвино – углерод, медико-биологические эксперименты
8. Протвино (Балакин) – протоны, 1 ЛУ – **работает**
9. МНРЦ, г. Обнинск – протоны, 1 ЛУ – **работает**
10. Пущино – протоны, устанавливается
11. МИБС, г. С-Петербург – протоны, 2 ЛУ с гантри, планируется запуск в 2017 г.

ТЗЧ для медико-биологических целей в мире

- **США:** работает 25 центров, 59 ЛУ с гантри, 19 горизонтальных пучков
- строятся 10 центров, 17 ЛУ с гантри, 5 горизонтальных пучков
- **Всего – 35 центров с 100 ЛУ**

- **Европа:** 9 стран (Англия, Франция, Италия, Германия, Чехия, Польша, Австрия, Швеция, Швейцария)
- работает 19 центров, 30 ЛУ с гантри, 17 фиксир. пучков (гор., верт., под углом)
- строятся 9 центров, 15 ЛУ с гантри, 3 горизонтальных пучка
- **Всего – 28 центров с 55 ЛУ**

- **Азия:** 4 страны (Япония, Китай, Южная Корея, Тайвань)
- работает 21 центр, 22 ЛУ с гантри, 27 фикс.пучки
- строятся 16 центров (добавились Абу-Даби, Индия, Сингапур, Саудовская Аравия), 37 ЛУ с гантри, 16 фиксированных пучков
- **Всего – 37 центров, 102 ЛУ**

- **ИТОГ:** на конец 2015 года за все время существования протонотерапии с 1954 по 2015 год курс протонотерапии в 63 центрах прошли 131 240 пациентов. Если учитывать тяжелые ионы, общее число возрастет до 154 203.

Настораживающее

- После **10 лет работы**, облучив **2200** пациентов, **прекратил существование** протонный медицинский центр в г. **Блумингтон**, штат Индиана, США. Это был хороший современный центр с 2 гантри и одним горизонтальным пучком. Правда, в качестве ускорителя в этом центре использовался старенький синхроциклотрон. Но на момент остановки ускоритель был в рабочем состоянии, да и стоимость ускорителя в современных центрах не является определяющей. И тем не менее, центр не просто остановлен, он уничтожен.
- А совсем недавно пришло сообщение о том, что, **проработав 3 года**, обанкротился центр в **Сан-Диего**. А еще один центр – в **Далласе** – объявил о своем **банкротстве** еще до ввода в эксплуатацию, а второй – в **Атланте**, тоже не запущенный пока в эксплуатацию, только что вышел из процедуры банкротства.
- На фото: ЛУ с гантри в Блумингтоне: 2005 и 2015 годы

