

СОРОКАЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПУЧКА ПРОТОНОВ С ЭНЕРГИЕЙ 1000 МЭВ НА БАЗЕ СИНХРОЦИКЛОТРОНА ПЕТЕРБУРГСКОГО ИНСТИТУТА ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ ИМ. Б.П. КОНСТАНТИНОВА

*А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Р.А. Шалек, В.М. Виноградов, Д.Л. Карлин
Российский научный центр радиологии и хирургических технологий,
Санкт-Петербург*

С 1975 г. облучение протонами проведено 1394 пациентам. Клиническое наблюдение за пролеченными пациентами осуществлялось на протяжении 5–23 лет. Лечение проводили на синхроциклотроне ПИЯФ (1000 МэВ, Гатчина), однократно, методом “напролёт”. Для формирования адекватного дозного поля использовали ротационно-конвергентный метод облучения. Поглощенные дозы 80–100 Гр в изоцентре. Клиническое излечение отмечено в отдаленные сроки наблюдения у 86 % из 205 больных акромегалией. Излечение больных с болезнью Иценко–Кушинга наблюдалось у 94 % из 118. При пролактинсекретирующих аденомах клиническая ремиссия отмечена у 74 % из 117 пациентов. Клиническое излечение при гормонально-неактивных аденомах составило 95 %. Протонная абляция аденогипофиза у больных раком молочной железы с метастазами в кости и болевым синдромом обеспечила полное купирование болей у 72,5 % из 207 больных, в 16,3% отмечено уменьшение боли более чем на 50 %. Такой же эффект отмечался у 143 больных раком простаты с метастазами в кости. Исчезновение болевого синдрома в течение 4–16 дней наблюдалось у 72,4 % из 118 больных. Достоверно снижались уровни половых гормонов и простатического антигена в течение года. Поглощенные дозы 90–120 Гр.

Протонная радиохirurgия была высокоэффективной при артериовенозных мальформациях головного мозга у 328 больных (502) сеанса, доза в изоцентре составляла 40–60 Гр. Излечение при объемах сосудистого клубка до 8 см³ отмечено у 55 %, положительный эффект достигнут у 74 % больных. Проведение протонного облучения не сопровождалось серьезными, угрожающими жизни осложнениями и являлось альтернативой хирургическим и лекарственным методам лечения.

Ключевые слова: *протонная радиохirurgия, аденомы гипофиза, артериовенозные мальформации, обезболивание, рак молочной железы, рак предстательной железы, метастазы в кости*

Введение

Разработка медицинского протонного комплекса на базе Ленинградского института ядерной физики им. Б.П. Константинова (ныне – ФГБУ “Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова”, далее ПИЯФ) при активном участии врачей-радиологов ЦНИРРИ Минздрава СССР осуществлялась в период 1967–1972 гг. В январе 1973 г. был введен в эксплуатацию синхроциклотрон энергией

1000 МэВ ЛИЯФ им Б.П. Константинова для медицинских целей. Это был третий в СССР и шестой в мире медицинский протонный комплекс. Одновременно в ЦНИРРИ (ныне – РНЦРХТ) было создано отделение протонной терапии. Его основателем и бессменным руководителем в течение четверти века был проф. Б.А. Коннов [9], благодаря которому разработка и всестороннее изучение этого метода лучевого лечения стало одним из ведущих направлений деятельности научного центра. В период 1975–2013 гг. проведено лече-

Таблица 1

Характеристика пациентов, прошедших ПРХ

Нозологические формы	Число больных	Максимальная доза, Гр
Рак молочной железы	207	90–150
Рак предстательной железы	143	90–150
Офтальмопатия	29 (1)*	80–120
Диабетическая ретинопатия	25	80–120
Аденомы гипофиза:		
Болезнь Иценко–Кушинга	118 (1)*	80–120
Пролактинома	117	
Соматотропинома	205 (3)*	
Гормонально-неактивная	37	
Мальформации головного мозга:		
Артериовенозные	502 (146)*	40–80
Артериальные	6	
Эпилепсия	5	

* – повторное облучение протонами

ние 1394 больных эндоселлярными аденомами гипофиза (АГ), артериовенозными мальформациями (АВМ), а также облучение аденогипофиза с целью обезболивания у пациентов раком молочной (РМЖ) и предстательной желез (РПЖ) с костными метастазами (табл. 1).

Для лечения использовали однократное облучение напролет с применением двухосевого качания, сочетания ротации и конвергенции. В результате при облучении малых мишеней в головном мозге достигалось высокое отношение дозы в очаге к дозе на поверхности головы – 200:1 [1, 4]. Для обеспечения стереотаксического облучения был разработан комплекс оборудования, позволяющий осуществлять наведение протонного пучка излучения точно в центр мишени. Методика подготовки и проведение процедуры протонной радиохирургии (ПРХ) опубликованы в [6, 8, 14]. С целью гарантии качества всем больным выполняли снимок в рабочем пучке в режиме “радиоавтограф”, свидетельствующий о совмещении центра мишени с изоцентром пучка протонов.

Результаты протонной терапии эндоселлярных аденом гипофиза

Пациентов с аденомой гипофиза (АГ) было 477. Кроме клинических проявлений заболевания, объективным показателем эффективности лечения являлась динамика снижения исходно патологически повышенных уровней гормонов.

В группе из 205 пациентов акромегалией заболевание обусловлено повышенной секреци-

ей соматотропного (СТГ) гормона, так называемого гормона роста опухоли аденогипофиза. Гормональный статус в динамике был исследован у 200 пациентов этой группы. Через пять лет после ПРХ отмечено достоверное снижение средних значений СТГ, сопровождавшееся обратным развитием клинических симптомов (табл. 2).

В табл. 2–7, кроме динамики снижения патологически повышенных уровней гормонов аденогипофиза, проанализировано содержание других жизненно важных гормонов, продуцируемых железистыми клетками вокруг опухоли. Следует обратить внимание на отсутствие снижения уровней тиреотропного гормона (ТТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) во все последующие сроки наблюдения. Это свидетельствовало об отсутствии гипопитуитаризма, т.е. снижения функции соответствующих желез, что неизбежно при хирургическом лечении. Стойкое излечение и полная нормализация показателей СТГ отмечались в отдаленные сроки у 86 % больных, стабилизация процесса в 3 %, отсутствие эффекта у 11 % пациентов [5].

Больных с болезнью Иценко–Кушинга было 118. Эффективность лечения, прежде всего, оценивалась по уровню снижения показателей кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) крови в утренние и вечерние часы (табл. 3). Полная ремиссия проявлялась обратным развитием патологических симптомов заболевания. Среди 52 женщин детородного периода через 3 года менструальная функция восстановилась у 81 %, к 5 годам наблюдения у 4 женщин, пожелавших сохранить беременность, родились здоровые дети без признаков

Таблица 2

Динамика изменения гормонального статуса больных АГ соматотропиномами после ПРХ

Гормоны	Число больных и средние показатели	До протонной терапии	Через 5 лет	Через 6–9 лет	Через 10–15 лет	Через 16–20 лет
СТГ, нг/мл	<i>n</i> <i>M±m</i>	200 20,6±1,22	97 11,24±1,50*	78 8,78±1,55*	33 5,55±1,60*	9 0,96±0,39*
Пролактин, мМЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	163 580,1±89,9	68 650±118	50 567,8±1,55	23 306,5±48,3*	8 252,3±35,6*
Кортизол, нМ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	197 361,7±12,3	98 342,7±17,1	78 339,8±21,3	33 354,6±34,0	10 423,2±54,3
ТТГ, мМЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	195 1,39±0,08	95 1,29±0,09	74 1,23±0,12	32 1,53±0,26	9 1,16±0,25
ЛГ/ФСГ (М), МЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	47 7,22±0,92	18 4,34±0,81	16 7,97±3,14	6 1,52±0,46	2 0,87±0,24
		8,11±1,56	4,11±0,63	4,02±0,79	1,44±0,35	0,91±0,42
ЛГ/ФСГ (Ж), МЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	148 16,19±1,20	69 6,21±0,74	56 5,69±0,69	26 5,94±1,09	8 5,73±1,90
		22,06±1,91	9,52±1,42	8,20±1,26	8,12±1,41	13,6±3,13

* – $p < 0,05$

(М) – мужчины; (Ж) – женщины

эндокринной патологии. Излечение в отдаленные сроки (10 лет и более) констатировано у 94 % больных, стабилизация – у 2 % и прогрессирование – в 4 % случаев [11].

Пролактиномы клинически проявляются бесплодием и галактореей вследствие патологически высокого уровня гормона пролактина, продуцируемого передней долей ги-

пофиза. Проанализированы показатели гормонального статуса 109 из 117 больных пролактиномами (табл. 4). Как видно, достоверное снижение показателей уровня гормона отмечено через 5 лет после ПРХ и отмечалось в последующие сроки наблюдения. Как правило, это молодые женщины (средний возраст 23 года), страдающие бесплодием. Жен-

Таблица 3

Динамика уровней кортизола и АКТГ больных кортикотропиномами АГ после ПРХ

Сроки наблюдения	Число больных и средние значения	Уровень кортизола, нмоль/л		Уровень АКТГ, пг/мл	
		Утро	Вечер	Утро	Вечер
До ПТ	<i>n</i>	96	86	88	78
	<i>M±m</i>	871±38,40	718,6±36,00	58,4±21,20	50,9±18,80
Через 5 лет	<i>n</i>	35	32	31	28
	<i>M±m</i>	463,8±41,30*	279,0±37,00*	26,7±4,20*	26,7±4,20*
Через 6–9 лет	<i>n</i>	47	44	39	37
	<i>M±m</i>	476,38±37,22*	351,34±34,50*	18,16±2,28*	14,04±1,60*
Через 10–20 лет	<i>n</i>	27	25	17	15
	<i>M±m</i>	527,93±39,45*	335,36±48,59*	21,49±2,96*	28,35±8,37*

* – $p < 0,05$

Таблица 4

Динамика изменения гормонального статуса больных пролактиномами АГ после ПРХ

Гормоны	Число больных и средние показатели	До протонного облучения	Через 5 лет	Через 6 и >20 лет
Пролактин, мМЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	109 4898,4±342,6	40 1398,3±330,1*	37 748,7±125,5*
Кортизол, нМ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	108 407±19,1	40 361±29,8	37 384,2±39,2
ЛГ/ ФСГ, МЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	105	39	34
		6,24±0,56	4,21±0,60	4,41±0,98
		4,52±0,28	5,04±0,60	4,17±0,46
ТТГ, мМЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	102 1,72±0,13	36 1,43±0,16	36 1,42±0,19

* – *p* < 0,05

пины детородного возраста с аменореей составляли 80 %. В сроки от 1 года до 6 лет после ПРХ беременность наступила у 30 пациенток. У 21 она закончилась рождением здоровых детей, причем в 4 случаях были повторные роды. Сейчас есть уже и «протонные внуки». Излечение в сроки от 5 и более лет отмечено у 74 %, стабилизация у 12 %, отсутствие эффекта с последующим хирургическим лечением у 14 % [3, 10].

Особую группу составили пациенты гормонально-неактивными аденомами гипофиза (37 больных). У данной категории пациентов клинические проявления были связаны с гипофункцией гормонов гипофиза вследствие меха-

нической компрессии аденогипофиза опухолью. У 26 пациентов проведено исследование гормонального статуса. Среди них было 5 (16 %) мужчин и 26 (84 %) женщин. Средний возраст 44 года (19–64 лет). Изменения гормонального статуса представлены в табл. 5. Как видно, динамика снижения уровня гормонов при сравнении со средними исходными их значениями к 5 годам оказалась статистически достоверной только для уровней половых гормонов у женщин. Максимальный лечебный эффект проведенного лучевого лечения также отмечался к пятому году. Клиническое излечение в отдаленные сроки достигало 95 %, стабилизация – 5 %.

Таблица 5

Показатели гормонального статуса больных гормонально-неактивными аденомами гипофиза после ПРХ

Гормоны	Число больных и средние значения	До протонной терапии	Через 5 лет	Через 6–9 лет	Через 10–20 лет
Пролактин, мМЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	26 303,2±35,2	9 274,2±44,5	8 212,4±40,6	5 325,4±31,8
Кортизол, нМ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	29 393,9±34,9	10 345,1±42,2	20 328±23,1	11 358,9±29,6
АКТГ, пг/мл	<i>n</i> <i>M±m</i>	18 16,7±3,1	5 20,22±4,67	8 19,6±4,1	4 12,6±1,2
ТТГ, мМЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	29 1,7±1,7	10 1,68±0,22	17 1,50±0,39	12 1,58±0,41
ЛГ (Ж), МЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	22 20,54±5,37	10 12,13±4,15*	11 11,06±2,99*	4 22,90±12,55
ФСГ (Ж), МЕ/л	<i>n</i> <i>M±m</i>	28 17,43±4,35	10 10,73±0,60*	12 8,85±1,94*	4 13,95±5,34

* – *p* < 0,05

Таблица 6

Динамика уровня ФСГ

Сроки наблюдения	До лечения	6 месяцев	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Значения ФСГ, МЕ/л	30,3±1,6 n=148	8,7±1,2 n=141*	4,6±0,5 n=132*	4,3±0,4 n=110*	3,7±0,2 n=69	5,0±0,6 n=57	5,3±0,6 n=55

* - $p < 0,05$

Таблица 7

Динамика уровня ЛГ

Сроки наблюдения	До лечения	6 месяцев	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Значения ЛГ, МЕ/л	20,7±2,1 n=150	8,7±1,2 n=141*	5,9±0,6 n=126*	5,0±0,5 n=110*	4,0±0,4 n=71*	3,2±0,5 n=60	3,3±0,5 n=53

* - $p < 0,05$

ПРХ аденогипофиза у больных генерализованными формами рака молочной и предстательной желез

При прогрессировании указанных заболеваний чаще всего поражалась костная система. При этом наблюдались боли разной степени выраженности, что вынуждало пациентов принимать обезболивающие препараты вплоть до наркосодержащих. Купирование боли у онкологических больных является отдельной сложной медицинской проблемой, от решения которой зависит качество жизни пациентов. Облучение аденогипофиза при генерализованных формах РМЖ и РПЖ применяли как альтернативу пожизненному приему агонистов рилизинг-гормонов (ЛГ-РГ), для купирования или уменьшения интенсивности болевого синдрома. В 1952 г. было впервые опубликовано наблюдение по обезболиванию эффекту хирургического удаления гипофиза у пациента меланомой [17]. Годом позже опубликовано наблюдение купирования болевого синдрома после гипофизэктомии у пациентки РМЖ с метастазами в кости [15]. Данные об обезболивающем эффекте гипофизэктомии в 64,4 % наблюдений из 1101 пациенток РМЖ опубликовано в [16].

В настоящее исследование вошли 153 из 207 пациенток диссеминированным РМЖ, которым была проведена ПРХ АГ. Возраст больных 25–70 лет, в среднем 50,5±9,9. У всех больных были распространенные формы РМЖ. До ПРХ АГ у части больных выполнялась двусторонняя овариоэктомия. Болевой синдром, обусловленный наличием метастазов в скелет, наблюдался у 120 (78,4 %) из 153 больных

РМЖ. Анальгезирующий эффект развивался в течение 2–15 дней после проведения ПРХАГ. У 111 (72,5 %) больных наблюдали полное обезболивание и отказ от наркотических и других анальгезирующих препаратов. В 16,3 % отмечена редукция боли более чем на 50 %, что позволило перейти на препараты периферического действия. Отмечена зависимость скорости наступления полного обезболивания от поглощенной дозы. При увеличении дозы до 110–155 Гр обезболивание наступало в более ранние сроки.

Известно, что содержание половых гормонов, способствующих прогрессированию РМЖ, снижается современными лекарственными препаратами – аналогами ЛГ-РГ, при условии пожизненного их применения. Поэтому снижение уровней половых гормонов после ПРХ АГ можно рассматривать как показатель эффективности лечения. В табл. 6 и 7 демонстрируется достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней половых стероидов уже через 6 мес, а через год после ПРХ АГ уровни гонадотропинов снизились до нижних границ физиологической нормы (ФСГ 4,6±0,4 МЕ/л, ЛГ 5,9±0,5 МЕ/л). Таким образом, проведение ПРХ АГ у больных метастатическим и местно-распространенным РМЖ сопровождалось объективным выраженным обезболивающим эффектом, улучшением результатов лечения и сопоставимо с назначением аналогов ЛГ-РГ [7].

Нами проанализированы результаты ПРХ АГ у 118 из 143 пациенток РПЖ с метастазами в кости. Исчезновение боли в течение 4–16 дней наблюдалось у 72,4 % больных, у 18,4 % отмечено уменьшение боли свыше 50 %. Это

Таблица 8

Динамика уровня тестостерона у больных РПЖ

Сроки наблюдения	До лечения	6 месяцев	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Значения тестостерона, нМ/л	8,9±0,3 n=94	6,1±0,3 n=77*	5,4±0,1 n=61*	5,5±0,1 n=56*	5,1±0,25 n=49*	5,5±0,2 n=28	0,9±0,1 n=23

* – $p < 0,05$

Таблица 9

Динамика уровня ПСА у больных РПЖ

Сроки наблюдения	До лечения	6 месяцев	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Значения ПСА, (нг/мл)	24,6±0,9 n=98	10,0±1,4 n=77*	9,8±0,6 n=60*	8,7±0,6 n=55*	6,8±0,6 n=44*	10,3±0,6 n=27	10,1±0,8 n=19

* – $p < 0,05$

позволило отменить анальгетики, снизить их дозировку или отказаться от наркосодержащих средств, что положительно сказалось на качестве жизни пациентов. При увеличении поглощенной дозы обезболивание наступало в более ранние сроки. Доза, при которой наблюдали наиболее быстрое обезболивание, составила 90–110 Гр ($p < 0,001$). После ПРХ АГ 72,4 % больных перестали принимать обезболивающие препараты. У остальных пациентов необходимость в обезболивающей терапии сохранялась, но ПРХ АГ позволила им перейти на анальгетики периферического действия или снизить дозировку наркотических препаратов. Обезболивание после ПРХ АГ было длительным и продолжалось в течение всего периода стабилизации заболевания.

Как и при РМЖ, уровень тестостерона оказывает влияние на прогрессирование опухолевого процесса РПЖ. Динамика снижения уровня этого гормона после ПРХ АГ представлена в табл. 8. Уровень ПСА достоверно снижался уже через 6 мес вдвое и далее обычно не повышался в течение трех лет (табл. 9). В последующие сроки его показатели несколько увеличивались, но при этом не следует забывать, что речь идет о пациентах с прогрессированием заболевания – с метастазированием в кости [7].

Осложнения после ПРХ аденогипофиза

Из осложнений ПРХ АГ следует отметить лучевые реакции, связанные с раздражением

черепно-мозговых нервов кавернозных синусов и височные эпилептические эквиваленты. Эти осложнения были полностью предупреждены с внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), благодаря чему появилась возможность учитывать лучевые нагрузки на функционально-значимые анатомические структуры: расстояние между медио-базальными отделами височных долей головного мозга, расстояние от диафрагмы турецкого седла до хиазмы, а также лучевые нагрузки на кавернозные синусы (КС). В предшествующие годы лучевые осложнения, связанные с близлежащими функционально-значимыми структурами, составляли 5–7 %, которые полностью отсутствуют с 1988 г. Нами проанализированы лучевые нагрузки на близлежащие критические структуры (табл. 10). Как видно, лучевые нагрузки гораздо ниже предписанных в рекомендациях RTOG 95-98.

Другим видом осложнений является гипопитуитаризм, который встречается в 15–25 % наблюдений и связан с неизбежностью повреждения части здоровых клеток АГ. Надо отметить, что признаки вторичного гипопитуитаризма в половине наблюдений были преходящими и легко корректировались лекарственными препаратами в уменьшенных дозах. За весь период наблюдения ни у одного пациента не было повреждения хиазмы и задней доли гипофиза.

Таблица 10

Лучевые нагрузки на критические структуры у больных с аденомами гипофиза (n=56)

Средние значения	Объём турецкого седла, см ³	Доза в максимуме, Гр	Доза в хиазме, Гр	Доза в КС, Гр	Доза в МБО, Гр
$M \pm m$	1,03±0,16	81,52±2,11	1,91±0,13	13,90±0,40	7,04±0,26

* – $p < 0,05$

Протонная стереотаксическая терапия артериовенозных мальформаций

В период 1978–2009 гг. протонная стереотаксическая терапия (ПСТ) была проведена 328 больным с АВМ, при этом число сеансов составило 502, из них 146 сеансов были повторными (по 2–3 раза). Размеры пучка: 6,0×6,0 и 10,0×10,0 мм, градиент дозы 20 % – 15 % на 1 мм в области высоких изодоз (до 50 % глубинной изодозы). Дозы в изоцентре 40–60 Гр. В ряде случаев для адекватного охвата объема АВМ применяли стыковку полей.

Проанализированы результаты лечения 184 больных. Средний возраст 34±3,3 (7–56 лет). Большинство (72 %) были в возрасте до 30 лет. Заболевание манифестировало кровоизлиянием у 163 (88,6 %). Средние показатели объема АВМ равнялись 5,24±0,54 см³ (0,2–45,9 см³). Во всех случаях это были пациенты, у которых применение хирургических методов было сопряжено с высоким риском осложнений, а порой и вовсе невозможно.

В сроки наблюдения 6 лет и более излечение отмечено у 90 (49 %) больных, частичный эффект – у 37 (20,1 %), у 41 (22,3 %) – эффект отсутствовал. Не прослежены 7 больных (3,8 %), 5 (2,7 %) – умерли от повторного кровоизлияния через 2–4 года после лечения, 2 (1,1 %) – умерли от сопутствующей патологии, причем у этих двух пациентов было отмечено частичное тромбирование АВМ [12]. В случае небольших образований объемом до 8 см³ положительный эффект достигнут у 74 % больных, а полная редукция кровотока отмечена в 55 % наблюдений [13]. В сроки более 5 лет у ряда больных на МРТ выявлялись кисты небольшого размера в зонах облучения, при этом усугубления неврологической симптоматики у этих пациентов не отмечалось. Напротив, отмечалось уменьшение проявлений ранее имевшегося неврологического дефицита и исчезновение эпилептических приступов в целом по группе в 48 % наблюдений.

Таким образом, нам удалось разработать метод, когда облучению подвергается не весь патологический клубок АВМ, а небольшая его часть (например, 8 %), добиваясь полного излечения [2]. Это важно потому, что в зону облучения включен небольшой объем ткани головного мозга. Следует отметить, что данный метод лечения, прежде всего, показан больным с мальформациями небольшого объема, расположенными в глубоких отделах головного мозга. При этом необходимо помнить о том, что хирургическое вмешательство у таких пациентов сопряжено с высоким риском летального исхода.

В заключение подчеркнем, что облучение протонным пучком синхроциклотрона ПИЯФ интракраниальных мишеней по разработанным методикам является безопасным, высокоэффективным, а в ряде случаев и единственно возможным способом лечения широкого спектра заболеваний.

Список литературы

1. Гранов А.М., Виноградов В.М., Шалек Р.А. и соавт. Стереотаксическое протонное облучение аденом гипофиза – опыт ФГУ “РНИЦХТ Росмедтехнологий” // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 60–68.
2. Гранов А.М., Шалек Р.А., Гармашов Ю.А. и соавт. Патент на изобретение №2534522 “Способ лечения артериовенозных мальформаций головного мозга”. Зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 02.10.2014.
3. Виноградов В.М., Василевская И.В., Карташов А.В., Шалек Р.А. Лучевая терапия опухолей головы и шеи. // В кн.: “Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: национальное руководство”. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 816–885.
4. Жербин Е.А., Коннов Б.А., Мельников Л.А. и соавт. Протонная терапия: клинико-методические аспекты, результаты лечения // Мед. радиология. 1987. № 8. С. 17–21.
5. Заргарова О.П. Протонная терапия пучками частиц с энергией 1000 МэВ СТГ-продуци-

- рующих аденом гипофиза. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – ЦНИРРИ Минздрава СССР. Ленинград. 1988. 22 с.
6. Карлин Д.Л., Коннов Б.А., Виноградов В.М., и др. Медицинский протонный тракт Ленинградского института ядерной физики. // Мед. радиология. 1975. № 7. С. 13–19.
 7. Кондратьев Б.В., Виноградов В.М., Шалек Р.А. и соавт. Протонное облучение гипофиза как способ купирования болевого синдрома у больных диссеминированным раком предстательной железы // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52. № 1. С. 92–94.
 8. Коннов Б.А., Карлин Д.Л., Низковолос В.Б. Применение протонного пучка ЛИЯФ для лучевой терапии. // В кн.: “III совещание по использованию ядерно-физических методов для решения научно-технических и народнохозяйственных задач”. – Дубна. 1979. С. 295–298.
 9. Коннов Б.А. Использование пучка протонов с энергией 1000 МэВ для лучевой терапии. Дисс. докт. мед. наук. – ЦНИРРИ Минздрава СССР. Ленинград. 1982. 327 с.
 10. Коннов Б.А., Лебедева Н.А., Пушкарева Т.В. Результаты протонной терапии пролактин-секретирующих аденом гипофиза // Вестник рентгенологии и радиологии, 1993. № 5. С. 46–49.
 11. Шалек Р.А. Протонная терапия на 1000 МэВ синхроциклотроне. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – ЦНИРРИ Минздрава РФ. Санкт-Петербург. 1997. 23 с.
 12. Шалек Р.А., Виноградов В.М., Карлин Д.Л. и соавт. Стереотаксическая протонная радиохirurgия и фотонная радиотерапия артериовенозных мальформаций головного мозга // Радиология–практика. 2008. № 4. С. 3–18.
 13. Ялыныч Н.Н. Протонная стереотаксическая терапия артериовенозных мальформаций головного мозга пучком частиц с энергией 1000 МэВ. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – ЦНИРРИ Минздрава СССР. – Л. 1990. 22 с.
 14. Abrosimov N., Gavrikov Yu., Ivanov E. et al. 1000 MeV Proton beam therapy Facility at Petersburg Nuclear Physics Institute // Synchrocyclotron Journal of Physics: Conference Series. 2006. Vol. 1. P. 424–432.
 15. Luft R., Olivecrona H. Experiences with hypophysectomy in man // J. Neurosurg. 1953. Vol. 10. P. 301–316.
 16. Liscak R., Vladyka V. Radiosurgical hypophysectomy in painful bone metastases of breast carcinoma // Cas. Lek. Cesk.. 1998. Vol. 137. P. 154–157 (Czech).
 17. Shimkin M.B., Boldrey E.B., Kelly K.H. Effects of surgical hypophysectomy in man with malignant melanoma // J. Clin. Endocrinol. 1952. Vol. 12. P. 439–453.

FOURTY YEARS' EXPERIENCE OF THE CLINICAL USE OF PROTONS BEAM WITH 1000 MEV POWER AT THE FACILITIES OF SYNCHROCYCLOTRON IN B.P.KONSTANTINOV PETERSBURG NUCLEAR PHYSICS INSTITUTE

A.M. Granov, L.A. Tyutin, R.A. Shalek, V.M. Vinogradov, D.L. Karlin

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

Since 1975 proton radiosurgery has been given to 1394 patients, clinical follow up was performed for 5–23 years. Treatment was given on a synchrocyclotron of the Petersburg Nuclear Physics Institute (Gatchina), by a single dose with the “shoot-through” technique. In order to form an adequate dose field and due to high energy of the generated beam the rotating-convergent shoot-through technique of irradiation was used. Absorbed doses were 80–100 Gy in the isocenter. Clinical recovery was observed in late periods in 86 % of patients with acromegalia (n=205). Recovery of patients with Cushing’s disease (n=118) was observed in 94 %. In patients with prolactin secretory adenomas (n=117) clinical remission was observed in 74 %. Clinical recovery in hormone-inactive adenomas (n=37) made 95 %. Ablation of the adenohipophysis in patients with breast cancer with bone metastases (n=207) provided a complete stop of pains in 72.5 %. In 16.3 % a reduction of pain was noted by over 50 %. The same effect was observed in patients with prostate carcinoma with bone metastases (n=143). Disappearance of pain syndrome within 4–16 days was noted in 72.4 %. The levels of sexual hormone and prostatic antigen were reliably reduced during a year. The absorbed doses varied 90–120 Gy. Proton radiosurgery turned out to be also of high efficiency nature for patients with arteriovenous malformations of the brain. 328 patients (502 sessions) were treated, the dose in the isocenter was 40–60 Gy. Recovery with volumes of vascular glomus up to 8 cm³ was observed in 55 %, positive effect was reached in 74 % of patients.

Key words: *proton radiosurgery, pituitary adenomas, arteriovenous malformations, pain relief, breast cancer, prostate carcinoma, bone metastases*

E-mail: crirr@peterlink.ru