



ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.В.Забелин¹, В.А.Климанов^{1,2,3}, Ж.Ж.Галаяудинова¹,
А.С.Самойлов¹, А.О.Лебедев¹, Е.В.Шелухина¹

1. ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Живописная, д. 46
2. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 31
3. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

Статья представлена на сайте журнала "Медицинская радиология и радиационная безопасность" с разрешения проф. В.А.Климанова

Резюме

Работа представлена обзором литературы по вопросу применения метода протонной лучевой терапии в лечении различных онкологических заболеваний. Освещены актуализированные данные о сравнении эффективности данного метода при меланоме глаза. В приведенных данных отражены преимущества протонной терапии по уровню локального контроля и снижению частоты развития радиоиндуцированной катаракты. В наглядном материале коротко освещена технология подготовки и проведения облучения глаза пучком протонов. Полученный за последние несколько десятилетий опыт применения протонной терапии опухолей основания черепа показал хорошие результаты. Физические свойства пучка протонов позволяют добиться максимальной дозовой конформности, снизив тем самым лучевую нагрузку на соседние критически важные анатомические структуры. Представленный материал по онкопедиатрии показывает недостаточные знания ученых по вопросу преимущества пучка протонов над современными методами фотонного излучения. Имеются лишь предварительные клинические результаты, касающиеся в основном лечения краниофарингиом. При лечении рака молочной железы протонная терапия показала лучший локальный контроль послеоперационных рецидивов опухоли, а также снижение дозовой нагрузки на контралатеральной стороне. Имеющиеся результаты ретроспективного анализа клинических данных в Университетском медицинском центре Лома Линда свидетельствуют о преимуществах протонной терапии локализованного рака предстательной железы. Было показано отсутствие биохимического рецидива и локальной опухолевой прогрессии в течение 5 лет после облучения. Данные, полученные из опыта применения протонной лучевой терапии с пассивно рассеянным пучком для лечения рака предстательной железы на ранней стадии, показали смешанные результаты в сравнении с современными методами лучевой терапии с модулированной интенсивностью. В лечении немелкоклеточного рака легкого преимущества протонной терапии пока не совсем доказаны. Имеются сведения о чрезвычайной токсичности комбинации химиотерапии и фотонного облучения. Предполагается, что физические свойства протонов позволят уменьшить токсичность такой методики, однако клинические исследования по сравнению протонов и лучевой терапии с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) еще не завершены. Коротко освещены основные направления развития метода протонной терапии.

Ключевые слова:

протонная терапия, лучевая терапия, онкология, меланома глаза, опухоли основания черепа, эффективность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Забелин М.В., Климанов В.А., Галаяудинова Ж.Ж., Самойлов А.С., Лебедев А.О., Шелухина Е.В. Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы исследования. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 82-95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10

Для корреспонденции

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой онкологии, радиологии и медицинской физики Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна». Адрес: 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Живописная, д. 46. E-mail: zabelin@fmbbaros.ru

Информация о финансировании. Не сообщалось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.09.2017 г., принята к печати 05.03.2018 г.



PROTON RADIATION THERAPY: CLINICAL APPLICATION OPPORTUNITIES AND RESEARCH PROSPECTS

M.V.Zabelin¹, V.A.Klimanov^{1,2,3}, J.J.Galyautdinova¹,
A.S.Samoilov¹, A.O.Lebedev¹, E.V.Shelyhina¹

1. State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123182, Russian Federation
2. National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), 31 Kashirskoe shosse, Moscow 115409, Russian Federation
3. Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

This article is the review of literature concerning use of proton beam therapy in treatment of oncology. The staticized data on comparison of efficiency of this method at an eye melanoma are lit. Advantages of proton therapy on the level of local control and depression of frequency of development of the radio induced cataract are reflected in the provided data. In evident material the technology of preparation and carrying out radiation of an eye is shortly covered with a fascicle of protons. The experience of use of proton therapy of tumors of a skull base got for the last several decades, showed good results. Physical properties of a fascicle of protons allow to achieve the maximum dose conformality, having lowered, thereby, a radial load on the next crucial anatomical structures. The presented material on an oncopediatrics shows insufficient knowledge of scientists concerning advantage of a fascicle of protons over modern methods of photon radiation. There are only preliminary clinical results concerning generally of treatment of craniopharyngiomas. At cancer therapy of a mammary gland, proton therapy showed the best local control of postoperative recurrent tumors, and also depression of a dose load on the contralateral party. The available results of the retrospective analysis of clinical data in the University medical center of Lome Linda, testify to advantages of proton therapy of the localized prostate cancer. The lack of a biochemical recurrence and a local tumoral progression within 5 years after radiation was shown. The data obtained from experience of use of proton radiation therapy with passively scattered fascicle for cancer therapy of a prostate at an early stage showed the admixed results in comparison with modern methods of radiation therapy with the modulated intensity. In treatment of non-small cell cancer of mild advantage of proton therapy aren't absolutely proved yet. There are data on extreme toxicity of a combination of a chemotherapy and photon radiation. It is supposed that physical properties of protons will allow to reduce toxicity of such technique, however clinical trials in comparison of protons and RTMI aren't finished yet. The main directions of development of a method of proton therapy are shortly lit.

Keywords:

proton beam therapy, radiation therapy, oncology, uveal melanoma, skull base tumors, efficiency

For citation

Zabelin M.V., Klimanov V.A., Galyautdinova J.J., Samoilov A.S., Lebedev A.O., Shelyhina E.V. Proton radiation therapy: clinical application opportunities and research prospects. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 82-95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10

For correspondence

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology, radiology and medical physics, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)
Address: 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123182, Russian Federation. E-mail: zabelin@fmbaros.ru

Information about funding. Not reported.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 11.09.2017, accepted for publication 05.03.2018

Протонная лучевая терапия является наиболее перспективным направлением в радиационной онкологии. Однако эта область медицины связана с разработкой, реализацией и использованием сложных и дорогостоящих систем облучения, что требует создания специализированных медицинских центров [1, 2].

Работы Robert R. Wilson показали потенциальное преимущество протонной терапии в лечении рака, что вызвало большой интерес среди клиницистов и ученых. На основе проведенных исследований была сформулирована гипотеза о том, что сильно локализованное распределение дозы, полученное с помощью протонных пучков, приведет к более высокой вероятности локального контроля, безрецидивной выживаемости, общей выживаемости, а также снижению вероятности повреждения нормальных тканей [2].

Для доказательства выдвинутых предположений требуется перманентное проведение клинических испытаний в области протонной терапии. Не прекращаются работы по созданию компактных систем для клинической практики.

К настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт и получены результаты, подтверждающие потенциальную эффективность протонной терапии для большинства опухолей самых распространенных локализаций. Данные о проведенных исследованиях указывают на превосходство протонной терапии над фотонным излучением по своей эффективности. В ряде заболеваний, таких, например, как меланома глаза, протонная терапия является и вовсе безальтернативным методом лечения. В данной статье рассмотрены клинические результаты, полученные при лечении протонной терапией некоторых видов злокачественных новообразований.

МЕЛАНОМА ГЛАЗА

Меланома глаза — наиболее распространенное первичное злокачественное новообразование глаза у взрослых. Большинство глазных меланом (около 85%) встречается в увеальном тракте (радужка, цилиарное тело, сосудистая оболочка), а остальные 5% происходят из меланоцитов конъюнктивы [3]. Увеальная меланома относится к немногим раковым заболеваниям со стабильной или увеличивающейся смертностью, что может быть связано с повышенной метастатической активностью данного типа опухолей, отсутствием эффективной адъювантной терапии и относительной резистентностью к первичной терапии [4]. Долгосрочная кумулятивная смертность, связанная с меланомой, через

25 лет после первичной терапии составляет более 50% для опухолей средних и крупных размеров [5]. Практически до конца XX в. основным методом лечения увеальной меланомы была энуклеация. Однако исследования Collaborative Ocular Melanoma Study (совместные исследования меланомы глаза, COMS) показали, что для опухолей среднего и малого размеров нет достоверной разницы в показателе 5-летней выживаемости пациентов при энуклеации и брахитерапии. Данные результаты дали толчок к более широкому применению органосохраняющих терапевтических методик.

Подбор терапии заболевания осуществляется индивидуально и зависит от размера опухоли, ее локализации и распространенности процесса. Как правило, это комбинация с хирургическими методами лечения.

В настоящее время наиболее распространенными методами органосохраняющих методик лучевой терапии меланомы глаза являются брахитерапия (125 йод, 106 рутений и др.) и дистанционная лучевая терапия тяжелыми частицами (протонная терапия, терапия атомами гелия) [6].

Основной маркер эффективности проведенной терапии — это уровень локального контроля опухоли, который напрямую связан с выживаемостью. G. Yazici et al. [7] в своем ретроспективном анализе 181 пациента с увеальной меланомой методами стереотаксической радиохирургии аппаратом CyberKnife и фракционной стереотаксической лучевой терапии показали, что решающее значение для повышения локального контроля имеет эскалация дозы излучения. В этой связи физические свойства протонного пучка (равномерное распределение дозы облучения в целевом объеме, минимальный разброс дозы, резкий спад дозы облучения за пределами целевого объема опухоли и др.) позволяют широко использовать данный метод в лечении меланомы глаза, минимизируя дозовую нагрузку на окружающие здоровые органы и ткани.

Опухолевая регрессия обусловлена главным образом разрушением клеток (через повреждение хромосомной ДНК, индуцированное излучением), а также повреждением питающей сосудистой сети. Имеются сведения и о длительном ингибировании подвижности клеток после облучения протонами [8].

Протонная терапия меланомы глаза и его придаточного аппарата может проводиться в качестве первичного лечения, при рецидивах опухоли, а также в качестве неоадъювантной терапии.

Однако эффективность данной методики ограничивается степенью распространения опухоли. Факторами риска увеличения частоты местного рецидива при протонной лучевой терапии (ПЛТ) являются:

большой размер первичной опухоли (более 24 мм в ширину и 14 мм в длину), чрезвычайно малый размер первичной опухоли, вовлечение в процесс радужной оболочки и расстояние до нижнего края менее 1 мм [9, 10].

Несмотря на ограничения по размерам меланом за последние несколько десятков лет, все чаще прибегают к ПЛТ опухолей больших размеров. Работа Т. Paracosts [11] демонстрирует, что в большинстве случаев частота рецидивов опухолей была низкой, а показатели смертности были сопоставимы с коэффициентами, наблюдавшимися после энуклеации.

Имеются сведения о результатах ретроспективного анализа, проведенного J. Thariat с соавт. [12], в котором представлен опыт лечения пациентов с меланомой глаза методом ПЛТ с 1996 по 2015 гг. Было показано, что при медиане наблюдения 49,5 мес в 5 из 107 случаев наблюдались рецидивы в течение 36,3 мес (медиана наблюдения). Общая частота рецидивов составила 7,5%. Диффузная меланома радужной оболочки показала более высокий процент рецидивов ($p = 0,044$).

В исследовании Seibel I. et al. [6] общая частота местного рецидива в течение 5 лет составила 2–8,4%. Локальный контроль достигнут в 96,4% случаев, при медиане наблюдения 60,7 мес соответственно уровень рецидива составлял 3,6% в сроки 17,5 мес.

К. Kavita с соавт. [13] провели метаанализ данных 27 научных публикаций об эффективности ПЛТ, включающий лечение 8035 случаев меланомы глаза. Было показано, что риск летального исхода значимо не отличается от других методов лечения, однако частота местного рецидива существенно ниже ($p < 0,01$), а также было отмечено значимое снижение риска развития лучевой катаракты.

Несмотря на явные преимущества ПЛТ, метод, как и любой другой вид лучевого воздействия, не лишен осложнений. Опыт свидетельствует, что сопутствующий ущерб здоровым глазным структурам является предсказуемым и поддается коррекции. Частым осложнением протонной терапии является радиоиндуцированная катаракта (лучевая), так как линза очень чувствительна к радиации. В противовес другим формам лучевой терапии, пуч-

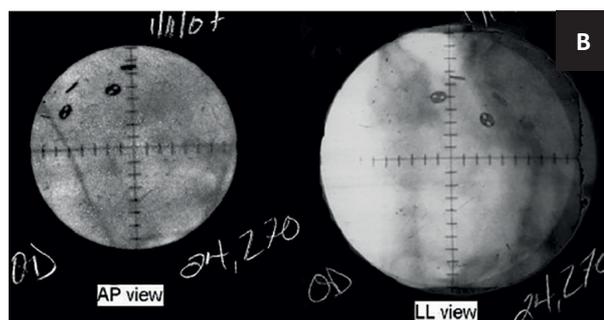
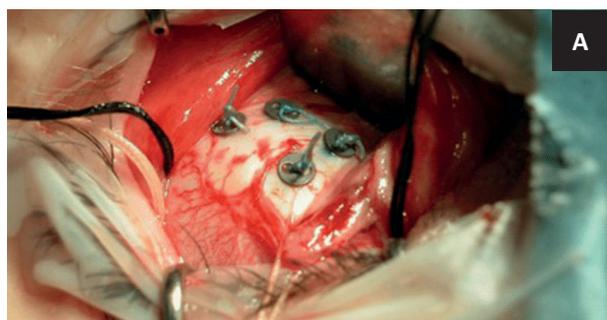


Рис. 1. Танталовые маркеры (А), пришитые к склере (Б) при рентгенпозиционировании [13].

Fig. 1. Tantalum markers (A), sewn to the sclera (B) with X-ray positioning [13].

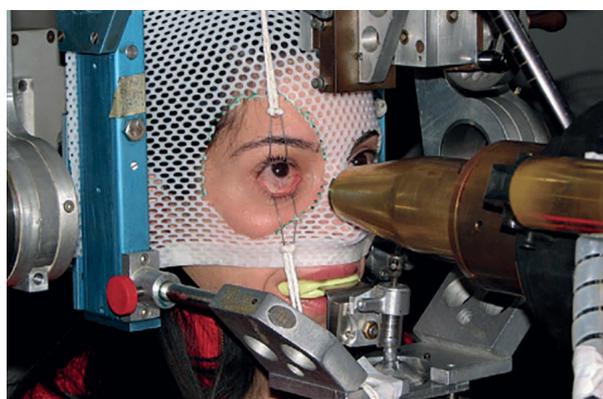


Рис. 2. Иммобилизация пациента термопластической маской [14].

Fig. 2. Immobilization of the patient with thermoplastic mask [14].

ки протонов позволяют избежать облучения всей области хрусталика.

J. Thariat [12] в своей работе приводит сведения о лечении ПЛТ в период с 1991 по 2015 гг. 1696 пациентов с увеальной меланомой. После медианного наблюдения в течение 48 мес 14,4% и 8,7% пациентов имели катаракту в среднем через 19 и 28 мес соответственно. При объеме облученной линзы $\leq 5\%$ не было достоверно повышенного риска для развития катаракты ниже дозы 10 Гр.

Традиционно перед началом лечения в зависимости от расположения и размера опухоли в область интереса под общим наркозом вживляются от 3 до 5 танталовых меток (рис. 1) для последующего позиционирования опухоли под рентгенологическим наблюдением по совпадению рентгеноконтрастных маркеров (скрепок) с дозно-анатомическим планом. Для определения в системе планирования области облучения измеряется расстояние между ними, а также до края опухоли и лимба.

Во время процедуры лечения пациента иммобилизуют термопластической маской (рис. 2) в вертикальном положении. Взгляд неподвижно фиксируется, при этом веки по возможности убираются из поля облучения. Облучение происходит одним горизонтальным пучком, но для достижения оптимальной конформности — с нескольких направлений и с использованием различных коллиматоров и компенсаторов в соответствии с направленным пучком и формой мишени в данной проекции (рис. 3).

Накопленный многолетний клинический опыт как в России, так и за рубежом свидетельствует о том, что протонная терапия обеспечивает:

- безопасность в отношении здоровых тканей глаза — точная фокусировка пучка позволяет воздействовать на область локализации опухоли с миллиметровой точностью, не оказывая негативного влияния на сосуды и нервные окончания глаза. Также разрушающему действию не подвергаются

и ткани, расположенные за опухолью, так как вся энергия протонов локализована только на опухоли (эффект пика Брэгга);

- безопасное и эффективное лечение рецидива рака, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и высоких доз на критические структуры, располагающиеся близко к мишени, особенно в случае предварительно проведенной лучевой терапии или брахитерапии;
- локальный контроль опухоли в 95% случаев;
- сохранение глаза и его функции;
- возможность комбинации с другими методами терапии меланомы глаза, в первую очередь с применением иммуностимулирующего лечения.

ОПУХОЛИ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

Опухоли основания черепа — собирательное понятие, которое объединяет разнообразные опухолевые процессы весьма специфического анатомического образования. Из-за своего расположения опухоли этой локализации создают ряд проблем не только для нейрохирургов, но и для радиационных онкологов. Основным методом лечения опухолей основания черепа является хирургический. При хирургических вмешательствах на основании черепа по поводу онкологических заболеваний создаются слишком обширные комбинированные дефекты, которые сами по себе могут приводить к развитию несовместимых с жизнью осложнений, среди которых наиболее грозные — менингоэнцефалит, инсульт, тромбоз мозговых синусов, воздушная эмболия, травматическое повреждение спинного мозга. Исходя из этого, лучевая терапия является предпочтительным методом лечения опухолей основания черепа.

Локальная лучевая терапия традиционными методами может иногда оказаться неэффективной при лечении опухолей головного мозга, так как толерантные дозы для зрительных нервов, глаз и ствола мозга строго ограничены. В этих условиях протон-

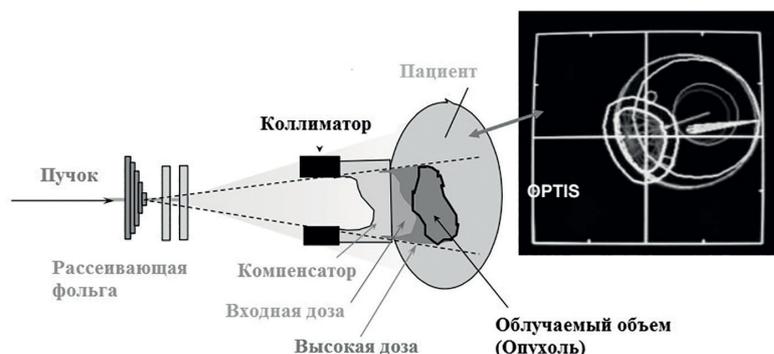


Рис. 3. Меланома глаза — типичная настройка доставки пучка протонов (адаптировано из Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom, G. Goitein Paul Scherrer Institut, Switzerland GG 09/09 Center for Proton Therapy, OPTIS PTCOG 49 Teaching Course 2010 [15]).

Fig. 3. Eye melanoma is a typical setting for the delivery of a proton beam (adapted from Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom, G. Goitein Paul Scherrer Institut, Switzerland GG 09/09 Center for Proton Therapy, OPTIS PTCOG 49 Teaching Course 2010 [15]).

ная терапия имеет преимущество, позволяя локализовать дозу в объеме мишени различной формы с сохранением окружающих критических структур мозга.

Радиорезистентные опухоли, такие как глиобластомы и анапластические менингиомы, требуют подведения высоких доз для достижения приемлемого уровня локального контроля и увеличения выживаемости. Соответственно, с увеличением суммарной очаговой дозы облучения растет риск развития постлучевых осложнений. Протонное облучение позволяет достичь более конформного распределения дозы по сравнению с 3D лучевой терапией и лучевой терапией с модулированной интенсивностью (ЛТМИ). В этой связи физические преимущества протонов становятся еще более очевидными для больших целевых объемов. Кроме того, снижая риск возникновения вторичного радиационно-индуцированного новообразования, ПЛТ более предпочтительна для детей и молодых пациентов.

G. Noël et al. [16] представили данные о 51 случае больных с менингиомой основания черепа, пролеченных в период с 1994 по 2002 гг. комбинированной терапией фотонами и протонами в Институте Кюри в Орсе (Париж, Франция). При медиане наблюдения 25,4 мес 4-летний локальный контроль и общая выживаемость составили 98% и 100% соответственно. Неврологические улучшения отмечены у 69% пациентов, а стабилизация — в 31% случаев.

E. Wenkel et al. [17] в своей работе сообщили о 46 больных с частично резецированными или рецидивирующими менингиомами, пролеченных с 1988 по 1996 гг. комбинированным методом фотонной и протонной лучевой терапии в больнице общего профиля штата Массачусетс (MGH, США). При среднем сроке наблюдения в 53 мес общая выживаемость на 5 и 10 лет составила 93% и 77% соответственно, а безрецидивная выживаемость на 5 и 10 лет составила 100% и 88% соответственно. У трех пациентов имелись рецидивы опухоли в 61, 95 и 125 мес. У 17% пациентов развилась тяжелая отдаленная токсичность от ПЛТ, в том числе в виде офтальмологических, неврологических и отоларингологических осложнений.

В работе Vernimmen et al. [18] при медиане наблюдения 40 мес контроль опухоли было отмечено для 89% в работе у 27 пациентов с менингиомами основания черепа большого размера (средний объем 43,7 см³), пролеченных стереотаксической ПЛТ. Постоянные неврологические нарушения были зарегистрированы у 3 пациентов.

Недавно опубликованные данные сообщают об итогах лечения 165 случаев аденомы гипофиза

методом протонной терапии. Эффективность лечения оценивались по трем признакам: положительная динамика по данным МРТ, снижение секреции соматотропного гормона и риск развития гипопитуитаризма. Наиболее часто использовалась методика SSSP в медианной дозе 20 Гр (ОБЭ), которая была применена у 92% пациентов. При наблюдении за пациентами от 6 до 52 мес после лечения, 5-летний биохимический регресс варьировал от 38% до 75%, в зависимости от типа гормональной секреции. Среднее время для получения полного ответа составляло от 27 до 62 мес [19].

В научной литературе имеются данные о протонной терапии аденомы гипофиза как со схемами традиционного фракционирования в медианной дозе 54 Гр (ОБЭ) [20], так и с использованием SSSP-методики в медианной дозе 20 Гр [21]. В небольшой серии наблюдений из 22 пациентов, получавших протонное стереотаксическое облучение при стойко повышенном уровне соматотропного гормона, биохимическая ремиссия заболевания наблюдалась у 59% пациентов [22]. При этом медиана наблюдения составила 6,3 года. Исследователи отмечают, что в случаях терапии фотонами время клинического ответа было долгим и составляло в среднем 42 мес [22].

Ольфакторная нейробластома (эстезионеробластома) сравнительно редко встречающаяся опухоль, которая, как полагают, происходит из клеток нервного гребня. Эти опухоли часто рецидивируют и быстро ведут к летальному исходу. Метаанализ, проведенный Dulguerov et al. [23], показал, что радиохирurgia является наиболее часто используемым терапевтическим подходом и достигает самых высоких показателей излечения. Из-за агрессивности самой опухоли и ее потенциала к местному рецидивированию зачастую проводится эскалация дозы облучения. Однако анатомическое расположение в непосредственной близости от критических структур головного мозга ограничивает лечебный потенциал метода. В связи с этим протонная терапия рассматривается радиационными онкологами как альтернативный вариант лечения при данном типе опухолей.

Nichols et al. [24] сообщили об опыте лечения 10 пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция опухоли с последующей адьювантной протонной терапией. Показатели 5-летней и общей выживаемости составили 90% и 85,7% соответственно. Результаты этого исследования недавно были дополнены новыми данными, полученными в результате клинического наблюдения за 22 пациентами с медианным сроком наблюдения 73 мес [25]. Пациентам первоначально выполня-

лась хирургическая операция с последующей адьювантной протонной терапией. В 5 случаях лечение комбинировали с химиотерапией. Медианная доза облучения составляла 66,5 Гр (ОБЭ), вместе с тем приблизительно 1/3 пациентов облучали фотонами с целью профилактики метастазирования в регионарные лимфоузлы. Исследователи сообщают о 5-летнем уровне общей выживаемости и безрецидивной выживаемости на уровне 95,2% и 86,4% соответственно [25].

Хордомы также являются разновидностью опухолей основания черепа, хоть и редкой, но локально агрессивной, и, как правило, не поддаются полной хирургической резекции. В этом случае послеоперационная ПЛТ является предпочтительным методом лечения [26].

Для доброкачественных опухолей основания черепа, таких как аденомы гипофиза, краниофарингиомы и доброкачественные менингиомы, протонная терапия способна более эффективным образом сохранить оставшуюся нормальную паренхиму головного мозга, снизив риск возникновения радиационно-индуцированного вторичного злокачественного новообразования и опасных побочных когнитивных эффектов.

ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОПЕДИАТРИИ

В онкопедиатрии ПЛТ оказалась наиболее эффективной и более безопасной, чем фотонная лучевая терапия. Учитывая высокую чувствительность детей

к радиации, минимизация дозы облучения в здоровых тканях имеет первостепенное значение [27].

По причине того, что радиотерапия в лечении онкологических новообразований дает более широкие возможности, повышенное внимание в детской онкологии сфокусировано именно на токсичности лечения, то есть на уменьшении нежелательных ранних и поздних побочных лучевых эффектов. Следует отметить, что полная клиническая манифестация поздних эффектов может возникнуть у детей в сроки от 5 до 10 лет после лечения или даже позже [28].

Ввиду своего значимого влияния на дальнейшее развитие ребенка и его обучаемость, поздние лучевые реакции стали одним из основных направлений терапевтической коррекции. Среди наиболее опасных долгосрочных побочных эффектов лучевой терапии детей выделяют: нарушение роста, нейрокогнитивную токсичность, ототоксичность, нефротоксичность и дисфункцию эндокринных и половых желез [29–31].

Не менее серьезным побочным эффектом лучевой терапии, которому в высшей степени подвержены именно дети, является радиационно-индуцированное вторичное злокачественное образование [32].

Тот факт, что биологические эффекты протонов и фотонов по существу близки, свидетельствует о том, что и скорость контроля опухоли или самого лечения вряд ли отличаются между этими двумя методами. Однако физические свойства протонов позволяют снизить дозы влияния на окружающие нормальные ткани (рис. 4), а следовательно, ре-

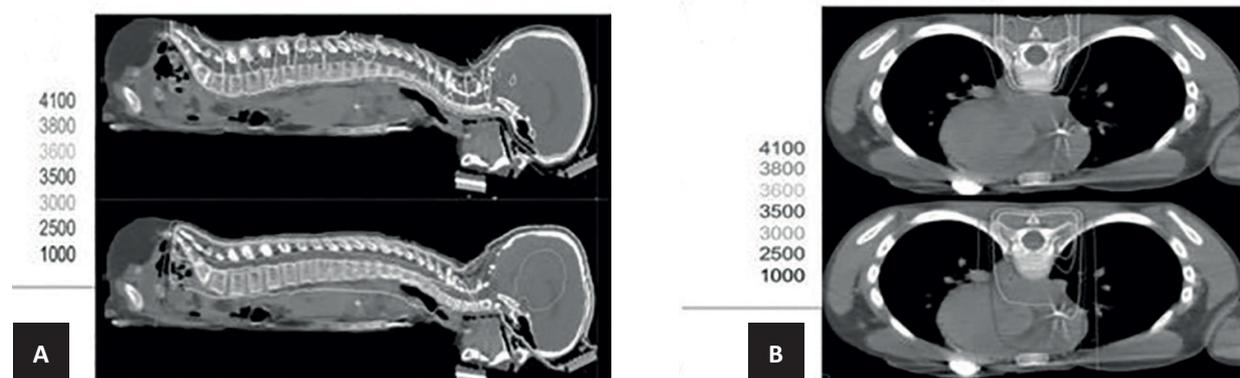


Рис. 4. Дозиметрическое сравнение протонной терапии и лучевой терапии с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) фотонами: сагиттальная (А) и аксиальные (В) изображения протонного излучения (вверху) и ЛТМИ (внизу) в педиатрическом лечении краниоспинальной оси при медуллобластоме высокого риска дозой 3600 сГр. В левой части каждой панели приведены дозы в сГр. Протоны обеспечивают покрытие мишени предписанной дозой при ее ограничении дистально по отношению к облучаемой области. При ЛТМИ увеличиваются доза для всей брюшной полости (рис. А) и доза на сердце (рис. В) [34].

Fig. 4. Dosimetric comparison of proton therapy and radiotherapy with modulated intensity (LTMI) photons: sagittal (A) and axial (B) images of proton radiation (top) and RTMI (bottom) in the pediatric treatment of the craniospinal axis with a high-risk medulloblastoma dose of 3600 cGy. In the left part of each panel, doses are given in sGy. Protons provide coverage of the target with a prescribed dose when it is limited distally to the irradiated region. When RTMI increases the dose for the entire abdominal cavity (Figure A) and the dose on the heart (Figure B) [34].

шить главные задачи в детской радиационной онкологии — существенно улучшить результаты лечения, снизив вероятность возникновения ранних и поздних лучевых реакций, и увеличить тем самым показатели долгосрочной выживаемости и качества жизни пациента.

С началом применения протонной терапии в США детская выживаемость с конца 1960-х гг. по настоящее время увеличилась с 30% до 70–80% [33].

Merchant et al. [35] в своем исследовании сопоставляли данные 3D-изображения опухоли с клиническими результатами лечения у десяти педиатрических пациентов с краниофарингиомами. На основании гистограмм «доза–объем» они также сравнивали конформность облучения методами протонной терапии и облучения фотонами с использованием моделей дозо-когнитивных побочных эффектов. Исследователями были получены следующие результаты: охват целевого объема краниофарингиомы был сходным в обоих методах лечения; при облучении протонами улитки и гипоталамуса нормальные ткани получали меньше низких и промежуточных доз, чем при фотонной терапии.

Протонная терапия у детей с краниофарингиомой представляет собой уникальную клиническую проблему, потому что эти опухоли склонны к кистозному увеличению во время лечения в ответ на облучение [36].

Luu et al. сообщают о предварительных клинических результатах лечения 16 пациентов детского возраста с краниофарингиомой, получавших послеоперационную протонную терапию в общей дозе 50,4–59,4 Гр (ОБЭ). При медианном сроке наблюдения в 62 мес локальный контроль и общая выживаемость составляли 93% и 80% соответственно, а у 75% пациентов не было отмечено никаких поздних лучевых осложнений [37].

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых распространенных форм рака среди женщин во всем мире, при котором протонная терапия может оказаться более предпочтительной, чем иные формы лучевого воздействия. Послеоперационная лучевая терапия существенно улучшает локальный контроль при лечении как раннего, так и местнораспространенного РМЖ, снижает риск возникновения местного рецидива и умеренно снижает смертность от рака молочной железы, но может приводить к повышенной поздней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и вторичных злокачественных новообразований [38].

Хотя локальная лучевая терапия ограничивается

непосредственно молочной железой или грудной стенкой, малым дозам облучения могут подвергаться и здоровые органы, находящиеся вне зоны поражения. Поэтому одной из главных задач дозиметрического планирования при радиационном лечении РМЖ является уменьшение возможных негативных влияний лучевой терапии на отдаленную заболеваемость и смертность. Это представляет собой особенно трудную задачу в локально-регионарной лучевой терапии.

Усложнение методов облучения молочной железы и грудной стенки, в том числе и конформной ЛТМИ, показало [39], что заметно снижается уровень облучения сердца и легкого.

Современные системы адьювантного лечения напрямую связаны с кардиотоксичностью, и подведение высоких доз к сердцу может дополнительно увеличить этот риск в сочетании с химиопрепаратами. Как показывает работа A. Seidman et al. [40], зачастую фотонная лучевая терапия была связана с кардиотоксичностью. Несмотря на то что ЛТМИ значительно снижает среднюю дозу, приходящуюся на контралатеральную молочную железу по сравнению с обычными тангенциальными методами планирования [41], происходит увеличение радиационного поражения нормальных тканей [42].

ПЛТ позволяет значительно уменьшить дозу на контралатеральной молочной железе и интегральную дозу, получаемую пациентом. Сопоставляя указанные выше сведения, можно предположить, что при определенных клинических ситуациях (местнораспространенная стадия РМЖ, вовлечение в процесс парастернальных лимфоузлов, осложнения в виде кардиотоксичности после проведенной химиотерапии, молодой возраст пациентки, наличие постоянных имплантатов, индивидуальные особенности синтопии сердца, медиальное расположение опухоли левой молочной железы, уже существующие патологии сердца, сниженная подвижность верхних конечностей и предрасположенность к множественным злокачественным новообразованиям) может быть рекомендована ПЛТ как приводящая к снижению интегральной дозы на критические органы, находящиеся в непосредственной близости от облучаемой области груди и грудной стенки.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Дистанционная лучевая терапия продолжает играть важную роль в лечении пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). С широким внедрением скрининга простатспецифического антигена (ПСА), увеличилась доля пациентов с диагнозом

на ранней стадии заболевания, являющихся кандидатами для лучевой терапии. Для многих из этих пациентов дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) представляет собой очень эффективный вариант лечения с четко определенным профилем токсичности.

В лечении РПЖ ДЛТ занимает доминирующие позиции, и на сегодняшний день накоплен значительный опыт по ее использованию у больных с локализованными формами заболевания. Эффективность лучевой терапии в отношении локализованного рака предстательной железы находится в прямой зависимости от подведенной суммарной дозы облучения, а величина этой дозы ограничена лучевой толерантностью здоровых тканей, окружающих опухоль (семенные пузырьки, прямая кишка, мочевого пузырь и др.).

Современные технологии дозиметрической и топометрической подготовки позволяют подвести на область предстательной железы суммарную очаговую дозу 70–74 Гр за 35–37 фракций, по 4–6-порционной программе облучения, что в настоящее время является общепринятой методикой лечения данного заболевания. Путем совершенствования предлучевой топометрии и прецизионности облучения самой предстательной железы удается снизить количество побочных явлений со стороны смежных органов. Тем не менее, количество и спектр осложнений остаются довольно значительными. Принцип эскалации дозы и минимизация осложнений являются движущей силой развития лучевой терапии. В этой связи ПЛТ — один из наиболее перспективных методов лечения локализованного РПЖ [43–45].

Первое описание протонов в лечении РПЖ было опубликовано в 1979 г. для лечения 17 пациентов с локализованным раком простаты в больнице общего профиля штата Массачусетс [46]. Лечение хорошо переносилось больными, и этот опыт помог заложить основу для дальнейшего изучения методов конформной ПЛТ, эскалации дозы, подводимой к простате, и минимизации токсичности, связанной с лечением.

Протонная терапия рака простаты применяется в Университетском медицинском центре Лома Линда с 1991 г. За первые 5 лет было пролечено 911 больных аденокарциномой простаты как с помощью только протонов, так и в комбинации протонной и фотонной терапии. В июне 1999 г. был сделан первый анализ полученных клинических результатов. На тот момент данные представлены информацией о 909 пациентах, медиана наблюдения за которыми составила 39 мес. Анализ полученных результатов показал отсутствие биохимического ре-

цидива в течение 5 лет, а также клинических признаков прогрессии заболевания. Пациенты сообщали об отсутствии биохимического рецидива при отсутствии повышения ПСА как минимум в течение 24 мес. Актуарная частота интестинальных осложнений 2-й степени составила 3,5%. Среднее время появления симптомов поздних осложнений составило 26 мес [47, 48].

В конце 2011 г. были опубликованы результаты трехлетнего клинического исследования по применению протонной терапии для лечения РПЖ. Две группы ученых проводили параллельные независимые исследования на протяжении трех лет с участием более 400 мужчин с диагнозом РПЖ. Специалисты из Флориды, обследовавшие более 200 мужчин с различными формами и стадиями онкологического заболевания, отметили не только наличие положительного результата, но и отсутствие серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы (репродуктивных органов и мочевыделительных путей). Ученые из другого исследовательского центра изучили эффективность лечения в сравнении с брахитерапией. Участников разделили на 2 группы, одна (196 человек) получала комбинированное внешнее облучение (протонную и фотонную терапию), а другой группе (203 мужчинам) провели брахитерапию. Сравнение результатов трехлетних клинических исследований свидетельствует о схожей эффективности: частота рецидивов и побочных эффектов были сопоставимы в обеих группах [43–45]. Таким образом, по результатам исследования протонная терапия признана эффективным методом лечения рака простаты. Снижение риска серьезных побочных эффектов послужит весомым аргументом в пользу данного метода в сравнении с фотонной дистанционной лучевой терапией [44].

Наибольший опыт применения протонных пучков накоплен учеными из групп J. Slater и A. Zietman et al. По данным последнего наблюдения A. Zietman et al., актуарная выживаемость без биохимического рецидива у 393 пациентов составила 80,4% при медиане наблюдения 5,5 лет. У J. Slater et al. тот же показатель составил 70% у 643 пациентов со средним сроком наблюдения 4,5 года [43, 44].

Данные, полученные из опыта применения ПЛТ с пассивно рассеянным пучком для лечения РПЖ на ранней стадии, показали смешанные результаты в сравнении с современными методами ЛТМИ. Протоны имеют теоретическое преимущество, но до сих пор существует мало доказательств, подтверждающих их значительное превосходство при лечении РПЖ. Чтобы определить, какое лечение в данном случае лучше, потребуется большее

количество пациентов, участвующих в рандомизированном исследовании, и большее количество лет наблюдения. Рандомизированное исследование, целью которого является сравнение пучка протонов с методом ЛТМИ при ранней стадии заболевания, является открытым [Clinical Trials. gov Id: NCT 01617161], и его результаты будут иметь важное значение при определении роли протонной терапии в этой ситуации.

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является еще одним перспективным направлением, где протонная терапия имеет потенциальное преимущество. В настоящее время достоверные результаты сравнения методов фотонной и протонной лучевой терапии НМРЛ встречаются довольно редко из-за относительно небольшого числа клинических исследований. Но выполненный в работе А. Seidman et al. [40] ретроспективный сравнительный анализ проведенной химиотерапии совместно с лучевой терапией — стандарт медицинской помощи для 3-й стадии НМРЛ выявил сильную токсичность этого комбинированного метода у большинства пациентов.

Подведение высоких доз фотонного излучения, необходимого для потенциально ожидаемого противоопухолевого эффекта, сопряжено с развитием острой лучевой токсичности. Авторы выдвинули гипотезу, что ПЛТ позволит подводить более высокие дозы к опухоли и с меньшей токсичностью нормальных тканей, чем фотонная лучевая терапия в виде 3-мерной ЛТ или ЛТМИ. Они сравнили результаты комбинаций: ПЛТ + химиотерапия (n = 62), 3-мерная фотонная ЛТ + химиотерапия (n = 74) или ЛТМИ + химиотерапия (n = 66). Средняя общая доза облучения составляла 74 Гр для группы протонов и 63 Гр для других групп. Тяжелый (степень 3+) пневмонит и эзофагит в группе протонов (2% и 5%) были ниже, несмотря на более высокую дозу облучения (3-мерной ЛТ, 30% и 18%; ЛТМИ, 9% и 44%). Медиана выживаемости составила 17,7 мес для группы 3-мерной ЛТ, 17,6 мес для группы ЛТМИ и 24,4 мес для группы протонной терапии. Авторы обнаружили, что к опухоли легких могут быть подведены более высокие дозы ПЛТ с более низкими показателями эзофагита и пневмонита [40].

Приведенные выше результаты были достаточно провокационными для инициации нового рандомизированного исследования «ЛТМИ против ПЛТ». В настоящее время планируется еще одно исследование для выявления дальнейших потенциальных клинических преимуществ ПЛТ по сравнению с фотонной ЛТ. Технология продолжает совершен-

ствоваться, и сканирование тонкого пучка, и протонная терапия с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) могут показать лучшие клинические результаты, чем ПЛТ с пассивно рассеянным пучком. Наряду с развитием системной терапии усовершенствование методов лучевой терапии должно положительно повлиять на лечение неоперабельного рака легкого [49]. Протонное излучение позволяет более безопасно проводить эскалацию дозы до уровней, губительных для опухоли, щадя при этом критические здоровые органы и ткани, что невозможно осуществить, используя фотоны, ни методом трехмерной лучевой терапии фотонами, ни ЛТМИ [50].

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ

В настоящее время широкое распространение получило мнение, что один из основных путей повышения эффективности лучевой терапии в лечении рака заключается в максимальном повышении дозы в опухоли-мишени при минимизации таковой в окружающих нормальных тканях. В этом отношении протонная терапия, при одинаковых условиях, всегда имеет преимущество над фотонной терапией даже в случае применения ЛТМИ или стереотаксиса [42]. При терапии протонами интегральная доза практически всегда оказывается ниже, а облучение здоровых тканей — меньше, чем при фотонной терапии. Особенно это значимо в лечении онкологических заболеваний у детей и молодых пациентов с точки зрения возникновения вторичного рака, вероятность появления которого растет с увеличением интегральной дозы и временем жизни после лечения [51, 52]. Поэтому периодически возникающие в научном мире дискуссии о желательности проведения рандомизированного клинического исследования сравнительной эффективности ЛТ пучками протонов и фотонов, по существу, не очень актуальны [53, 54]. Тем не менее, трудно возражать против подобных дополнительных исследований в расширенной области диагнозов и локализаций опухолей при тщательном клиническом контроле. Такие исследовательские программы должны быть направлены на получение результатов при максимально возможном уменьшении ошибок в планировании протонной терапии и доставке дозы. При этом особое внимание следует обращать на неопределенность в определении пробега протонов в негетерогенных тканях и погрешности, связанные с перемещением мишени в процессе облучения. К исследованиям подобного направления можно отнести, например, работы S. Cotter, N. Brodin и I. Kristensen et al. [29, 30, 55]. Представ-

ляют интерес также сравнения, и не только дозиметрическое, результатов облучения с помощью различных технологий протонной терапии.

СНИЖЕНИЕ СТОИМОСТИ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время протонная терапия является более дорогим способом лечения онкологических заболеваний, чем фотонная терапия. В 2003 г., по оценке некоторых специалистов [56], ее стоимость при условии ряда простых усовершенствований оценивалась примерно в 1,7 раза выше, чем стоимость фотонной терапии. Впоследствии в литературе регулярно появлялись публикации [57], авторы которых показывали, что по критерию «польза/стоимость» традиционная фотонная терапия для лечения большинства локализаций злокачественных новообразований уступает протонной терапии. Значение понятия «польза» при этом рассчитывалось на базе вероятностного подхода с применением теории риска, определения TCP, NTCP, увеличения времени дожития после лечения и т. п. В дополнение к мнению авторов работы [56, 58–60] следует указать некоторые пути уменьшения абсолютной стоимости протонной терапии:

- наличие отдельных помещений вне кабинетов облучения для подготовки к облучению особенно педиатрических пациентов, для которых необходима анестезия, что позволит увеличить пропускную способность радиационного отделения;
- применение быстрой автоматизированной техники для позиционирования пациентов;
- применение роботов как внутри, так и снаружи кабинетов облучения для перевозки и укладки пациентов, перемещения устройств визуализации и ручного оборудования, необходимого при облучении;
- применение усовершенствованных ускорителей, линий транспортировки пучка и технологий доставки дозы к мишени, позволяющих быстрее изменять энергию протонов и переключать пучок между процедурными кабинетами;
- применение IMPT-технологии, не требующей ручной установки коллиматоров для формирования формы поля, компенсаторов пробега и т. п., индивидуальных для каждого направления облучения;
- применение по возможности режимов гипофракционирования дозы, так как протоны дают возможность уменьшить дозы на нормальные ткани по сравнению с фотонным облучением;
- с увеличением спроса на оборудование для протонной терапии следует ожидать повышения конкуренции между компаниями, производящими это оборудование, и, соответственно, уменьшения его цены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основное преимущество ПЛТ перед фотонной заключается в том, что эта технология позволяет резко снизить облучение здоровых органов и тканей и тем самым дает возможность повысить дозу в опухоли до уровней, не достижимых с помощью фотонной терапии. Наравне с этим уменьшение дозы на здоровые ткани приводит к улучшению переносимости комбинированной химиотерапии и лучевой терапии. Как следствие, ожидается, что при использовании протонной терапии можно будет свести к минимуму перерывы между химиотерапией и лучевой терапией у пациентов, получающих комбинированное лечение. Отсюда появляется преимущество одновременного улучшения результатов как локального, так и системного лечения.

Не менее важным является преимущество уменьшения вероятности возникновения ранних или поздних лучевых осложнений в нормальных тканях, включая вторичные радиационно-индуцированные злокачественные новообразования. Важность этого вопроса не может быть переоценена при рассмотрении облучения педиатрических больных и молодых пациентов.

Следует также отметить, что пока большинство из анализируемых в научной литературе результатов протонной терапии было получено при лечении горизонтальными пучками с пассивным рассеянием, пучками с неоптимальным энергетическим спектром и другими, менее совершенными методами, которые доступны и могут быть реализованы в настоящее время. Однако уже на основании этих предварительных результатов можно предположить, что при лечении пациентов с помощью протонных пучков на базе современных специализированных центров с усовершенствованными методами планирования и технологиями подведения радиационного пучка к мишени могут быть получены дополнительные клинически значимые достижения, в том числе снижена ранняя и поздняя токсичность лучевого лечения разных групп онкологических заболеваний.

Несмотря на потенциальную эффективность протонной терапии при лечении практически всех видов и локализаций опухолей на данный момент только для меланомы глаза и опухолей основания черепа, имеются рандомизированные клинические подтверждения того, что протоны превосходят по своей эффективности трехмерную конформную лучевую терапию и ЛТМИ. Результаты многолетних исследований показали, что наиболее перспективными показаниями для применения протонной терапии являются в первую очередь радиорези-

стентные опухоли, такие как опухоли спинного мозга, опухоли, расположенные близко к критическим структурам.

Для дальнейшего совершенствования ПЛТ в процесс должны быть полностью интегрированы современные методики визуализации для улучшения систем планирования терапии. По мере улучшения технологий обработки изображений интенсивное планирование лучевой терапии станет более точным, а метод доставки активного пучка будет способствовать доставке сфокусированной на опухоли

интегральной дозы облучения, избегая при этом критических органов поблизости.

В заключение хочется подчеркнуть, что для реализации всего потенциала протонной терапии необходимы полное интегрирование этого направления ЛТ в клиническую среду, поисковые междисциплинарные научные исследования для повышения ее эффективности и разработка новых, более совершенных медицинских, физических и технических технологий, органично сочетающихся с особенностями этого вида лучевого лечения.

Список литературы/References

1. Климанов К. В., Забелин М. В., Галяутдинова Ж. Ж. Протонная лучевая терапия: современное состояние и перспективы. Медицинская физика. 2017;2 (74):89–121./Klimanov VA, Galjautdinova JJ, Zabelin MV. Proton radiotherapy: current status and future prospects. Meditsinskaya Fizika (Medical Physics). 2017;2 (74):89–121. (In Russian).
2. Мицын Г. В., Ольшевский А. Г., Сыресин Е. М. Протонная терапия сегодня и завтра. Ежедневник ОИЯИ «Дубна». 2008;32:11–16./Mitsyn GV, Ol'shevskii AG, Syresin EM. Protonnaya terapiya segodnya i zavtra. Ezhenedel'nik OIYaI «Dubna». 2008;32:11–16. Available at: <http://nuclphys.sinp.msu.ru/mirrors/m025.htm> (In Russian).
3. Kalirai H, Müller PL, Jaehne D, Coupland SE. Ocular melanomas: An update. Pathologie. 2017 Nov;38 (6):491–499. DOI: 10.1007/s00292–017–0389–3
4. Swathi K, Carrol S, Jerry A. Uveal melanoma: Estimating Prognosis. Indian J Ophthalmol. 2015 Feb;63 (2):93–102. DOI: 10.4103/0301–4738.154367
5. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Nov;44 (11):4651–9.
6. Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Böker A, et al. Recurrence after primary proton beam therapy in uveal melanoma: risk factors, retreatment approaches and outcome. Am J Ophthalmol. 2015 Oct;160 (4):628–36. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.06.017
7. Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, Sari SY, Cengiz M, Tarlan B, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiation therapy for the treatment of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 May 1;98 (1):152–158. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.017
8. Jasińska-Konior K, Pochylczuk K, Czajka E, Michalik M, Romanowska-Dixon B, Swakoń J, et al. Proton beam irradiation inhibits the migration of melanoma cells. PLoS One. 2017 Oct 10;12 (10): e0186002. DOI: 10.1371/journal.pone.0186002
9. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Sep 1;51 (1):138–47.
10. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, Murad MH. Charged Particle Radiation therapy for Uveal Melanoma: A systematic Review and Meta-Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 May 1;86 (1):18–26. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.026
11. Papakostas T, Lane AM, Morrison M, Gragoudas ES, Kim IK. Long-term Outcomes After Proton Beam Irradiation in Patients With Large Choroidal Melanomas. JAMA Ophthalmol. 2017 Nov 1;135 (11):1191–1196. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3805
12. Thariat J, Jacob S, Caujolle JP, Maschi C, Baillif S, Angellier G, et al. Cataract Avoidance With Proton Therapy in Ocular Melanomas. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Oct 1;58 (12):5378–5386. DOI: 10.1167/iops.17–22557
13. Mishra KK, Daftari IK. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. Chin Clin Oncol. 2016 Aug;5 (4):50. DOI: 10.21037/cco.2016.07.06.
14. STAT. Available at: <http://www.statnews.com/2017/06/02/proto-therapy-cancer-louisiana> (accessed 02.12.2017)
15. Proton Radiation Therapy of Ocular Melanoma, G. Goitein Paul Scherrer Institut, Switzerland GG 09/09 Center for Proton Therapy, OPTIS PTCOG 49 Teaching Course 2010
16. Noël G, Bollet MA, Calugaru V, Feuvret L, Haie-Meder C, Dhermain F, et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Aug 1;62 (5):1412–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.048
17. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La Monte S, et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Dec 1;48 (5):1363–70.
18. Vernimmen F, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jan 1;49 (1):99–105.
19. Wattson D, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BM, Nachtigall LB, et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Nov 1;90 (3):532–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.068.
20. Ronson B, Schulte RW, Han KP, Loreda LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Feb 1;64 (2):425–34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.978
21. Petit J, Biller BM, Yock TI, Swearingen B, Coen JJ, Chapman P, et al. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93 (2):393–9. DOI: 10.1210/jc.2007–1220
22. Petit J, Biller BM, Coen JJ, Swearingen B, Ancukiewicz M, Bussiere M, et al. Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract.* 2007 Nov-Dec;13 (7):726–34. DOI: 10.4158/EP.13.7.726
23. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001 Nov;2 (11):683–90. DOI: 10.1016/S1470–2045 (01)00558–7
24. Nichols A, Chan AW, Curry WT, Barker FG, Deschler DG, Lin DT. Esthesioneuroblastoma: the massachusetts eye and ear infirmary and massachusetts general hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *Skull Base.* 2008 Sep;18 (5):327–37. DOI: 10.1055/s-2008–1076098.
25. Herr M, Sethi RK, Meier JC, Chambers KJ, Remenschneider A, Chan A, et al. Esthesioneuroblastoma: an update on the massachusetts eye and ear infirmary and massachusetts general hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2014 Feb;75 (1):58–64. DOI: 10.1055/s-0033–1356493.
26. Merchant T, Kiehna EN, Kun LE, Mulhern RK, Li C, Xiong X, et al. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with craniopharyngioma and correlation of surgical factors and radiation dosimetry with change in cognitive function. *J Neurosurg.* 2006 Feb;104 (2 Suppl):94–102. DOI: 10.3171/ped.2006.104.2.5
27. Treating Pediatric Tumors With Proton Therapy Current Practice, Opportunities and Challenges, Proton Therapy in Practice: Clinical Indications — Pediatric Tumors
28. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86 (11):5245–51. DOI: 10.1210/jcem.86.11.8056
29. Brodin N, Munck Af Rosenschöld P, Aznar MC, Kiil-Berthelsen A, Vogelius IR, Nilsson P, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol.* 2011 Aug;50 (6):806–16. DOI: 10.3109/0284186X.2011.582514.
30. Cotter S, Herrup DA, Friedmann A, Macdonald SM, Pieretti RV, Robinson G, et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81 (5):1367–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1989.
31. Schell M, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M, Meyer WH. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol.* 1989 Jun;7 (6):754–60. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.6.754
32. Hall E. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 May 1;65 (1):1–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.027
33. Mailhot V, Kim J, Bussière M, Hattangadi J, Hollander A, Michalski J, et al. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer.* 2013 Dec 15;119 (24):4299–307. doi: 10.1002/cncr.28322.
34. Clinical Appropriateness Guidelines: Radiation Oncology. Available at: Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf
35. Merchant T, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51 (1):110–7. DOI: 10.1002/pbc.21530
36. Winkfield K, Linsenmeier C, Yock TI, Grant PE, Yeap BY, Butler WE, Tarbell NJ. Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 1;73 (3):716–21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.010
37. Luu Q, Loredó LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J.* 2006 Mar-Apr;12 (2):155–9.
38. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M, Dinapoli N, Campitelli M, Corvari B, et al. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume. *Rays.* 2005 Apr-Jun;30 (2):157–68.
39. Li J, Freedman GM, Price R, Wang L, Anderson P, Chen L, et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer. *Med Phys.* 2004 May;31 (5):1023–31. DOI: 10.1118/1.1690195
40. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20 (5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
41. Bhatnagar A, Brandner E, Sonnik D, Wu A, Kalnicki S, Deutsch M, Heron DE. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces the dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation: initial report. *Cancer J.* 2004 Nov-Dec;10 (6):381–5.
42. Delaney TF, Kooy HM Proton and Charged Particle Radiotherapy. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
43. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fujii H, Murakami M, Hishikawa Y. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Oct 1;81 (2):390–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.027
44. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M. Phase II Feasibility Study of High-Dose Radiotherapy for Prostate Cancer Using Proton Boost Therapy: First Clinical Trial of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Dec;35 (12):745–52. DOI: 10.1093/jjco/hyi193
45. Zietman A, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.*

- 2005 Sep 14;294 (10):1233–9. DOI: 10.1001/jama.294.10.1233
46. Shipley W, Tepper JE, Prout GR Jr, Verhey LJ, Mendiondo OA, Goitein M, et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA*. 1979 May 4;241 (18):1912–5.
47. Slater J, Yonemoto LT, Rossi CJ Jr, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, et al. Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Sep 1;42 (2):299–304.
48. Slater J, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jun 1;59 (2):348–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.011
49. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366 (9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140–6736 (05)67887–7
50. Sejjal S, Komaki R, Tsao A, Chang JY, Liao Z, Wei X, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011 Jul 1;117 (13):3004–13. doi: 10.1002/cncr.25848
51. Shane E, McBride SM, Yock TI. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood. *Technol Cancer Res Treat*. 2012 Jun;11 (3):267–78. DOI: 10.7785/tcrt.2012.500295
52. Hug EB, Slater JD. Proton radiation therapy for pediatric malignancies: status report. *Strahlenther Onkol*. 1999 Jun;175 Suppl 2:89–91.
53. Goitein M, Cox J. Should randomized clinical trial be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26 (2):175–6. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4329.
54. Suit H, Kooy H, Trofimov A, Farr J, Munzenrider J, DeLaney T, et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? *Radiother Oncol*. 2008 Feb;86 (2):148–53. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.12.024
55. Kristensen I, Nilsson K, Nilsson P. Comparative Proton and Photon Treatment. *Int J Pract Therapy*. 2015;2 (2):367–75.
56. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and x-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Feb;15 (1): S37–50.
57. Reiazi R, Norozi A, Etedadialiabadi M. A Literature Survey on Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy in the Management of Breast Cancer Patients. *Iran J Cancer Prev*. 2015 Dec;8 (6): e4373. DOI: 10.17795/ijcp-4373.
58. Burman C, Chui CS, Kutcher G, Leibel S, Zelefsky M, LoSasso T, et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Nov 1;39 (4):863–73.
59. Croock RDe, Lievens Y, et al. Cancer Plan Action 30 — Feasibility study of a Hadron Therapy Center in Belgium. The Belgian Hadron Therapy Centre (BHTC) Foundation, 2013.
60. Health Council of the Netherlands. "Proton radiotherapy — Horizon scanning report". The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009/publication no. 2009/17E. ISBN 978–90–5549–786–7

Информация об авторах:

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой онкологии, радиологии и медицинской физики Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Климанов Владимир Александрович, д-р физ.-мат. наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и медицинской физики Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Галаяудинова Жанна Жамильевна, заведующая отделением медицинской физики ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Лебедев Артем Олегович, заместитель начальника отдела ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Шелухина Елена Вячеславовна, медицинский физик ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Information about authors:

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology, radiology and medical physics, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Vladimir A. Klimanov, PhD, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, department of oncology, radiology and medical physics, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Zhanna Zh. Galyautdinova, head of the department of medical physics, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Alexander S. Samoilov, Doctor of Medical Sciences, general director, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Artem O. Lebedev, DEPUTY HEAD OF DEPARTMENT, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Elena V. Shelyuhina, medical physicist, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)