DOI: 10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886

А.С. Самойлов[1], Ж.Ж. Смирнова[1], В.А. Климанов[1,2], В.В. Яковлев[3], Л.И. Шулепова[4], Ю.Д. Удалов[1]

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: vaklimanov@mail.ru;
2. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва;
3. Военно-медицинская академия им С.М. Кирова, Санкт-Петербург;
4. Федеральный высокотехнологический центр медицинской радиологии ФМБА России, Димитровград

А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН; Ж.Ж. Смирнова – зав. лаб.;
В.А. Климанов – проф. НИЯУ МИФИ, в.н.с. ФМБЦ, д.ф-м.н., проф.; В.В. Яковлев – д.м.н., проф.;
Л.И. Шулепова – генеральный директор; Ю.Д. Удалов – зам. генерального директора, к.м.н.

Реферат

Проанализировано современное состояние клинического применения протонной лучевой терапии (ПЛТ) для лечения онкологических заболеваний. В частности, рассмотрены показания к применению ПЛТ, результаты и состояние рандомизированных клинических исследований с ПЛТ по сравнению с фотонной лучевой терапией (ФЛТ), сравнивается стоимость одной фракции ПЛТ со стоимостью фракции ФЛТ. Основное внимание уделяется обсуждению результатов применения ПЛТ в США, европейских странах и в России для нескольких распространенных локализаций опухолей. В заключении работы рассматриваются пути дальнейшего совершенствования радиобиологических аспектов ПЛТ, технологий подведения дозы и дозиметрического обеспечения ПЛТ.

Ключевые слова: *протонная терапия, онкология, медицинские показания, клинические результаты, рандомизированные клинические исследования*

Поступила: 14.12.2018. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Сочетание хирургии, химиотерапии и лучевой терапии становится стандартом для лечения большинства больных раком. Примерно 2/3 больных раком получают лучевую терапию (ЛТ), из них более 80 % облучается пучками тормозного излучения, создаваемыми на линейных ускорителях электронов. Часть пациентов проходит через брахитерапию и облучение на гамма- и кибер-ножах и только около 0,8 % пациентов (по состоянию на 2015 г.) получает ЛТ высокоэнергетическими пучками протонов и ионов. Но число таких пациентов быстро увеличивается. В настоящее время в клиниках мира работают 75 специализированных отделений протонной лучевой терапии (ПЛТ). Знаменательно, что в 2018 г., по данным группы PTOG [1], число центров ПЛТ, которые вводятся в ближайшее время в эксплуатацию или планируются к строительству, сравнялось с числом уже действующих.

Основная причина громадного интереса к протонной терапии заключается в дозовых распределениях, существенно более благоприятных для успешного лечения по сравнению с самыми продвинутыми технологиями фотонной, электронной и нейтронной терапии. Эти распределения отличаются высокой конформностью по отношению к мишени, большим щажением нормальных тканей и критических органов и, соответственно, в два-три раза меньшей интегральной дозой. Серьезным недостатком ПЛТ всегда была ее стоимость, но в последнее время она существенно уменьшилась, особенно для отделений ПЛТ небольшого масштаба (компактный ускоритель, один каньон для облучения). Клиника, уже имеющая каньон для размещения ускорителя, может создать однокабинетный центр ПЛТ примерно за $20 млн [2]. По мнению ряда ученых [2, 3], если учитывать показатели дожития пациентов после лучевого лечения и качество жизни пациентов, то стоимость ПЛТ окажется даже ниже, чем стоимость ФЛТ. Тем не менее, стоимость одной фракции протонной терапии остается пока примерно в 2,5 раза дороже, чем фракция терапии фотонами [3].

Показания к применению протонной лучевой терапии

Помимо стоимости, вопрос заключается в том, сколько центров необходимо для лечения пациентов, применение ПЛТ для которых клинически наиболее предпочтительно. Ответ, очевидно, зависит от клинических результатов, и, как показано в табл. 1, в разных странах имеются разные перечни патологий, рекомендуемых для ПЛТ [1]. Как видно из табл. 1, показания к применению ПЛТ возникают в тех случаях, когда вблизи опухоли расположены критические органы и необходимо создать дозовое распределение с высоким градиентом. Типичный пример – хордомы и хондросаркомы в основании черепа и глазные опухоли. Другая группа показаний для ПЛТ относится к пациентам, для которых очень важным является снижение дозы на нормальные ткани: детская онкология; пациенты с генетическими радиочувствительными синдромами; повторная ЛТ, особенно для опухолей позвоночника, где уровень толерантности спинного мозга может быть превышен при использовании тормозных фотонов. ASTRO указывает также на некоторые примеры, когда применение ПЛТ не поддерживается. К ним относятся случаи клинической срочности, органы с большой амплитудой движения, паллиативное облучение, когда фотонное облучение не приводит к превышению толерантных доз.

Несмотря на теоретическое преимущество ПЛТ над ФЛТ по качеству дозовых распределений, в медицинском сообществе и научной литературе не утихает дискуссия о целесообразности массового перехода к ПЛТ. В последние десятилетия ФЛТ тоже добилась большого прогресса в плане создания конформных до-

Таблица 1

Рекомендованные показания для протонной лучевой терапии злокачественных новообразований и доброкачественных опухолей в разных странах [1]

Страна	Документ	Группа 1 (медицинская необходимость)	Группа 2 (потенциальные показания)
США	Типовая политика ASTRO[1]	Опухоли глаза Хордома и хондросаркома Опухоли позвоночника[2] Гепатоцеллюлярная карцинома[3] Педиатрические опухоли[4] Пациенты с генетическими синдромами[5]	Другие солидные опухоли: Рак головы и шеи Торакальные опухоли Рак брюшной полости Тазовые раки
Великобритания	Клинические показания для лечения протонами за рубежом	Основания черепа и спинная хордома Хондросаркома основания черепа Позвоночник и параспинальные саркомы мягких тканей[6] Педиатрические опухоли	
Италия	Показания AIRO[7] для правительственного возмещения	Основание черепа и позвоночные хордома и хондросаркома[8] Аденоидная кистозная карцинома слюнных желез[8] Меланома слизистой оболочки[8] Окулярная меланома Остеосаркома[8] Педиатрические опухоли	
Дания	Университет Aarhus, показания для датского центра терапии частицами	Хордома и хондросаркома Эпендимома Примитивные нейроэктодермальные опухоли Аденома гипофиза Акустическая неврома Артериовенозные мальформации Герминома Глазные опухоли Лимфомы Избранные саркомы Повторный рак носоглотки Педиатрические опухоли	
Нидерланды	Совет здравоохранения Нидерландов по протонной терапии[9]	Основание черепа и хордома позвоночника и хондросаркомы Менингиомы Педиатрические опухоли	Повторное облучение Опухоли паназального синуса Назофарингеальная карцинома Ретроперитонеальная саркома
Канада	AHS[10] протонная терапия, отчет федерального комитета	Хордома и хондросаркома Окулярная меланома[11] Педиатрические опухоли	Доброкачественные опухоли ЦНС Параназальный синус и опухоли носовой полости

Примечания:
1 – Американское общество терапевтической радиационной онкологии, 2013. 2 – Когда толерантность спинного мозга может быть превышена или для повторного облучения. 3 – В гипофракционированных схемах. 4 – Когда план лечения показывает снижение дозы для нормальной ткани, и поэтому ожидается более низкая токсичность. 5 – Радиочувствительные синдромы, такие как ретинобластома или NF-1. 6 – Опухоль Юинга. 7 – Итальянская ассоциация радиационной онкологии, 2015 г. Включает протоны и С-ионы. 8 – Неоперабельная или послеоперационная остаточная болезнь в критических объемах. 9 – В Нидерландах была принята доказательная модель, основанная на NTCP. 10 –Alberta Health Services, 2014. 11 – Если нет показаний брахитерапии бляшек

зовых распределений. Укажем для примера такие виды ФЛТ, как ЛТ с модуляцией интенсивности пучка фотонов, стереотаксис, дуговая ЛТ с модуляцией интенсивности, томотерапия и, наконец, ЛТ с управлением по изображениям. Но в ЛТ этих видов конформность достигается в основном за счет применения большого количества пучков, облучающих мишень с разных направлений. Это, естественно, сильно увеличивает интегральную дозу, что повышает вероятность появления поздних осложнений в нормальных тканях и органах.

Рандомизированные сравнительные клинические исследования

Для обоснованного решения вопроса о целесообразности замены ФЛТ на ПЛТ для конкретных заболеваний необходимы сравнительные рандомизированне клинические исследования результатов лечения обоими методами. Подобные исследования являются достаточно трудными и дорогими, в каких-то случаях их проведение является неэтичным, например, в детской онкологии и, кроме того, проявление поздних эффектов облучения может наступать через много лет после облучения. Перспективные рандомизированные исследования должны быть сосредоточены на анатомических областях с присутствием клинического равновесия, где опухолевые участки обусловливают низкий риск системного отказа и имеют высокий риск локального прогрессирования и/или высокий риск токсичности при применении конвенциальной терапии. Ряд таких исследований в настоящее время проводится (см. табл. 2), но их общим недостатком является пока отсутствие фазы III сравнительных испытаний [2].

Некоторые из возражений против ПЛТ связаны со вторичными нейтронами, возникающими в поглотителях, коллиматорах и компенсаторах пробега при модифицировании протонного пучка в системах рассеяния и коллимации. Вообще говоря, вклад в дозу

Таблица 2

Продолжающиеся рандомизированные клинические испытания фазы III по сравнению ПЛТ и ФЛТ (тормозное излучение) для одного и того же заболевания [2]

Краткое название	Начало	Локализация
ПТМИ[1] против ЛТМИ[2] для рака головы и шеи	8.2013	Орофарингеальный рак
ПЛТ против ЛТМИ[2] для рака простаты	7.2012	Низкий или промежуточный риск рака простаты
ПЛТ против ЛТМИ[2] для рака пищевода	3.2012	Рак пищевода
ПЛТ против ФЛТ для рака легких	2.2014	Стадия II-III NSCLCg[3]
ПЛТ против ФЛТ для рака молочной железы	2015	Пост-мастэктомия или стадия III рака молочной железы

Примечания: 1 – Протонная терапия с модуляцией интенсивности. 2 – Фотонная лучевая терапия с модуляцией интенсивности. 3 – Комбинирование с химиотерапией

этих нейтронов не превышает нескольких процентов и примерно равняется вкладу в дозу от вторичных нейтронов при дистанционной фотонной терапии на высокоэнергетических ускорителях электронов (15 и 18 МВ). С другой стороны, в современных системах сканирования тонким лучом протонов вклад в дозу от этих нейтронов резко уменьшается.

ПЛТ пока отстает по сравнению с ФЛТ в плане управления процессом облучения по изображениям, несмотря на варианты, предлагаемые медицинскими физиками, например, регистрацию высокоэнергетичных вторичных фотонов, возникающих при ядерных взаимодействиях протонов, или он-лайн ПЭТ-мониторинг пучка. Однако в настоящее время при ПЛТ начинают использовать технологию визуализации укладки пациентов с помощью рентгеновской компьютерной томографии с конусным пучком или «КТ-на рельсах», которая позволяет улучшить точность позиционирования пациентов и выполнять регулярную корректировку планов облучения.

Анализ клинического применения ПЛТ для ряда опухолевых локализаций

Как было отмечено выше, ПЛТ все шире используется при лечении опухолевых новообразований благодаря физическим свойствам протонов (пик Брэгга) и превосходных дозиметрических параметров для доставки высококонформного распределения дозы в область конкретной опухоли, обеспечивая в то же время гораздо более низкую дозу нормальным органам и тканям. Снижение дозы для здоровых тканей позволяет уменьшить побочные эффекты для пациентов, что потенциально увеличивает качество их жизни. Однако опыт применения ПЛТ, накопленный в настоящее время, показывает, что для многих распространенных локализаций опухолей остается дискуссионным преимущество рутинного применения ПЛТ при определенных типах рака по сравнению ФЛТ.

Комитет по новым технологиям ASTRO пришел к выводу, что имеющиеся данные не дают достаточных доказательств, чтобы обоснованно рекомендовать использовать ПЛТ за пределами клинических испытаний при раке легкого, раке головы и шеи, злокачественных новообразованиях, желудочно-кишечного тракта и злокачественных новообразованиях, не относящихся к центральной нервной системе (ЦНС) [4]. При гепатоцеллюлярной карциноме и раке предстательной железы имеются данные об эффективности ПЛТ, но нет доказательств, что она превосходит ФЛТ. При педиатрических злокачественных новообразованиях ЦНС ПЛТ превосходит ФЛТ, но требуется больше данных. При глазных меланомах и хордомах ASTRO заявляет, что имеются данные о преимуществе ПЛТ над ФЛТ, но для назначения надлежащего лечения необходимы дополнительные надежные проспективные клинические испытания.

Сравнивая клиническую эффективность ПЛТ и ФЛТ, следует иметь в виду, что на данный момент почти 90 % анализируемых результатов ПЛТ было получено при облучении с использованием систем пассивного рассеяния пучка. Новые технологии доставки дозы с применением систем сканирования тонким лучом весьма существенно позволили улучшить конформность облучения, еще в большей степени уменьшить дозы в нормальных тканях и органах и сделать практически незначительным вклад в дозу от вторичных нейтронов.

Ниже дан обзор рутинного клинического применения ПЛТ во всем мире для ряда конкретных опухолевых локализаций, основанный на данных от ведущих радиационных онкологов и медицинских физиков.

Глазная меланома

Глазная меланома может угрожать не только зрению, она также потенциально смертельна при распространении опухолевого процесса [5]. Достижения в лечении глазной меланомы, главным образом, были направлены на сохранение глаза и зрения при достижении достаточно высоких скоростей излечения. Терапевтические процедуры варьируют от локальных абляционных процедур до энуклеации глаза, в зависимости от размера и местоположения опухоли. Как правило, их комбинируют с хирургическими методами лечения. В настоящее время наиболее распространенными методами органосохраняющих методик лучевой терапии меланомы глаза являются брахитерапия (аппликаторы с ^{125}I, ^{106}Ru и др.) и дистанционная лучевая терапия тяжелыми частицами (протонная терапия, терапия атомами гелия) [6]. Однако исследования по проекту Collaborative Ocular Melanoma Study (совместные исследования меланомы глаза, COMS) показали, что для опухолей среднего и малого размеров нет достоверного различия в показателях 5-летней выживаемости пациентов при энуклеации и брахитерапии. Данные результаты дали толчок к более широкому применению органосохраняющих терапевтических методик.

ПЛТ меланомы глаза можно проводить в качестве первичного лечения, в качестве спасительной терапии при рецидиве опухоли, а также в качестве неоадъювантной терапии до хирургической резекции. Физические свойства протонных пучков позволяют обеспечить высокие дозы излучения в опухоли, минимизируя дозовую нагрузку на окружающие здоровые ткани. Эта форма терапии является более эффективной для большинства разновидностей меланомы глаза, чем любой другой метод, обеспечивая исключительно высокую вероятность локального контроля опухоли, особенно в случае диффузных меланом радужной оболочки, многие из которых являются неоперабельными. Сопутствующий ущерб здоровым глазным структурам является предсказуемым и поддается эффективному лечению, как в случае возникновения катаракты. Синдром токсичности от воздействия опухоли менее предсказуем, но часто поддается лечению с помощью различных методов. Следует отметить также, что для опухолей больших размеров традиционные лучевые или хирургические органосохраняющие методы являются бесперспективными. Поскольку больные зачастую отказываются от удаления глаза, то предлагаемая альтернатива протонного лечения приносит определённое улучшение в смысле выживаемости и повышения качества жизни этих больных [7]. Результаты комбинированного лечения в ведущих центрах США и Европы продемонстрировали 95 %-ую скорость локального контроля и в 90 % случаев – сохранение глаза [8–12].

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 рецидивов 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 ФЛТ или брахитерапии.
- Локальный контроль опухоли в 95 % случаев.
- Сохранение глаза и его функции.
- Возможность комбинации с другими методиками терапии меланомы глаза, в первую очередь с применением иммуностимулирующего лечения.

Лечение увеальной меланомы и других глазных опухолей широко применяется десятилетиями, причем теперь ПЛТ считается золотым стандартом лечения.

Опухоли головы и основания черепа

ПЛТ также считается стандартным подходом к лечению носовых и параназальных поражений, а также поражений основания черепа, поскольку может быть уменьшена доза облучения критических органов, таким как глаза, зрительные нервы и центральная нервная система [13]. Физические свойства протонных пучков в этих случаях уникально подходят для такого лечения. В этом плане показательны данных многоцентровых исследований по ПЛТ синусомальных опухолей, показавшие повышение показателей выживаемости [14].

Специалисты из MGH (штат Массачусетс) опубликовали результаты крупнейших исследований по протонной терапии с высоким уровнем контроля за болезнями и приемлемыми показателями токсичности в случае опухолей основания черепа [15, 16].

Следует отметить, что большинство пациентов в этих исследованиях получали протонную терапию пассивно рассеянным пучком. Исследователи из Института Пауля Шеррера, впервые клинически применяющие протонную терапию сканирующим пучком, опубликовали отличные результаты, используя этот метод для пациентов с внутричерепными поражениями [17]. Ранее подобные результаты также были получены от госпиталя MD Anderson [18].

Протонная терапия также наиболее перспективна в лечении опухолей головного мозга. Потенциальные преимущества протонной терапии при лечении внутричерепных опухолей сосредоточены на снижении побочных эффектов, в частности когнитивной дисфункции, а также на потенциальную эскалацию дозы для радиорезистентных опухолей, таких как глиобластома и анапластические менингиомы, требующих подведения высоких доз для установления стабильного локального контроля опухоли и выживаемости с приемлемыми рисками. Протонное облучение позволяет достичь более конформного распределения дозы по сравнению с конформной 3-мерной ФЛТ и с лучевой терапией с модулированной интенсивностью (ЛТМИ), причем преимущество протонов становится еще более очевидным для больших опухолевых объемов. Распределение низких и средних доз облученного головного мозга обусловливает большое преимущество протонов перед фотонами, а также способствует использованию протонов у более молодых пациентов, снижая риск возникновения вторичных радиационно-индуцированных новообразований. Кроме того, ПЛТ может осуществляться в режиме стереотаксической радиохирургии (SCR) или фракционированной стереотаксической радиотерапии (SRT) с применением иммобилизационных приспособлений и систем точного наведения в мишень.

В работе [19] сообщается о 46 больных с частично резецированными или рецидивирующими менингиомами, пролеченных с 1988 по 1996 гг. комбинированным методом фотонной и протонной лучевой терапии в многопрофильном госпитале штата Массачусетс

(MGH). При среднем сроке наблюдения в 53 мес общая выживаемость за 5 и 10 лет составила 93 и 77 % соответственно, а безрецидивная выживаемость за 5 и 10 лет составила 100 и 88 % соответственно. У трех пациентов появились рецидивы опухоли через 61, 95 и 125 мес. У 17 % процентов пациентов развилась тяжелая отдаленная токсичность от ПЛТ, в том числе в виде офтальмологических, неврологических и отологических осложнений.

В работе [20] при медиане наблюдения 40 мес контроль опухоли было отмечен для 89 % из 27 пациентов с менингиомами основания черепа большого размера (средний объем 43,7 см^3), пролеченных методом стереотаксической ПЛТ. Постоянные неврологические нарушения были зарегистрированы у 3 пациентов.

В работе [21] сообщается о 51 больном с менингиомой основания черепа, пролеченных в период с 1994 по 2002 гг. комбинированной терапией фотонами и протонами в Институте Кюри в Орсэ. При медиане наблюдения 25,4 мес 4-летний локальный контроль и общая выживаемость составили 98 и 100 % соответственно. Неврологическое улучшение наблюдали у 69 % пациентов, а стабилизацию – у 31 %.

Таким образом, сами по себе или в сочетании с фотонным облучением протоны эффективны для борьбы с менингиомами при показателях контроля опухоли и токсичности в диапазоне фотонной терапии. На основе дозиметрических преимуществ протонов, включая улучшение конформности и снижения интегральной дозы облучения нормальной ткани, фракционированное облучение протонами может быть рекомендовано для пациентов с большими и/или сложными формами менингиом и для более молодых пациентов, снижая тем самым в долгосрочной перспективе поздние лучевые реакции.

Итоги лечения 165 случаев аденомы гипофиза методом протонной терапии представлены в работе [23]. 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 на лечение составило от 27 до 62 мес [22].

В литературе имеются данные о протонной терапии аденомы гипофиза как со схемами традиционного фракционирования с медианной дозой 54 Гр (ОБЭ) [23], так и с использованием SSSP-методики с медианной дозой 20 Гр [24].

В небольшой серии наблюдений из 22 пациентов, получавших протонное стереотаксическое облучение при стойко повышенном уровне соматотропного гормона, биохимическая ремиссия заболевания наблюдалась у 59 % пациентов. При этом медиана наблюдения составила 6,3 года. Исследователи отмечают, что в случаях терапии фотонами время ожидания клинического ответа было долгим и составляло в среднем 42 мес [25].

Ольфакторная нейробластома (эстезионейробластома) – сравнительно редко встречающаяся опухоль, которая, как полагают, происходит из клеток нервного гребня. Эти опухоли часто рецидивируют и быстро ведут к летальному исходу. Метаанализ в работе [26] показал, что радиохирургия таких нейробластом является наиболее часто используемым терапевтическим подходом и достигает самых высоких показателей излечения. Из-за агрессивности самой опухоли и ее потенциала к местному рецидивированию зачастую используют эскалацию дозы облучения. Однако анатомическое расположение в непосредственной близости от критических структур головного мозга ограничивает лечебный потенциал метода. В связи с этим ПЛТ рассматривается радиационными онкологами как альтернативный вариант лечения при опухолях данного типа.

В статье [27] представлены результаты лечения 10 пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция опухоли с последующей адъювантной ПЛТ. 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 [28]. Пациентам первоначально выполнялась хирургическая операция с последующей адъювантной ПЛТ. В 5 случаях лечение комбинировали с химиотерапией. Медианная доза облучения составляла 66,5 Гр, 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 уровнях 95,2 и 86,4 % соответственно.

В работе [29] авторы оценили клинические эффекты различных вмешательств для лечения артериовенозных мальформаций головного мозга (АВМ) у взрослых. Вмешательства включали нейрохирургическое удаление, стереотаксическую лучевую терапию/радиохирургию (с использованием GammaKnife, линейного ускорителя, протонного пучка или CyberKnife), эндоваскулярную эмболизацию и поэтапные комбинации этих вмешательств. Авторы подчеркивают, что не существует никаких данных по рандомизированным исследованиям с четкими клиническими результатами, где бы сравнивались различные интервенционные методы лечения АВМ головного мозга между собой или с традиционной терапией, что могло бы послужить руководством по интервенционному лечению АВМ головного мозга у взрослых.

В работе [30] оценивалась скорость облитерации и потенциальные побочные эффекты однофракционной стереотаксической радиохирургии протонным пучком

(PSRS) у пациентов с внутримозговыми АВМ. С 1991 по 2010 г. 248 пациентов с 254 мозговыми АВМ получали однофракционную PSRS в одной и той же клинике. Средний объем очага АВМ составил 3,5 см^3, 23 % АВМ находились в критических/глубоких местах (базальные ганглии, таламус или ствол мозга), а наиболее распространенная доза составляла 15 Гр. При медианном периоде наблюдения в течение 35 месяцев облитерация наступила в 64,6 % случаев. Среднее время полной облитерации составляло 31 мес, а 5- и 10-летние кумулятивные частоты полной облитерации составляли 70 и 91 % соответственно. При одномерном анализе меньший объем мишени, меньший облучаемый объем, более высокая предписанная доза и более высокая максимальная доза были связаны с полной облитерацией. Глубокое/критическое расположение было ассоциировано со снижением вероятности облитерации. При многопараметрическом анализе критическое местоположение и меньший объем мишеней оставались связанными с полной облитерацией. Послеоперационное кровоизлияние произошло в 13 случаях (5-летняя совокупная заболеваемость 7 %) у всех пациентов с менее полной облитерацией. Три из этих событий были фатальными. Самым распространенным осложнением был апоплексический приступ. Авторы сообщили, что это – крупнейшая современная серия PSRS для мозговых АВМ. Они пришли к выводу, что PSRS может обеспечить высокую скорость облитерации с минимальной заболеваемостью. Послеоперационное кровотечение остается потенциально смертельным риском среди пациентов, которые еще не ответили на лечение.

Хордомы также являются разновидностью опухолей основания черепа, хотя и редкой, но локально агрессивной, и, как правило, не поддаются полной хирургической резекции. В этом случае послеоперационная ПЛТ является предпочтительным методом лечения. Для доброкачественных опухолей основания черепа, таких как аденомы гипофиза, краниофарингиомы и доброкачественные менингиомы, ПЛТ 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

Несмотря на значительный прогресс в технологии лучевой терапии, по-прежнему сохраняются опасения по поводу ранних (острых) и поздних побочных эффектов, связанных с лечением [31]. Эта проблема наиболее выражена в педиатрической когорте пациентов из-за продолжающегося развития органов и тканей и большей продолжительности жизни, включая воздействие радиации на рост, интеллектуальное развитие, функции эндокринной системы и развитие вторичного индуцированного рака. В связи с этим доза облучения на нормальные ткани для детей должна быть максимально уменьшена [32–36]. Преимущество ПЛТ заключается в снижении дозы на окружающие нормальные ткани, что позволяет решать главные задачи в детской радиационной онкологии – существенно улучшить результаты лечения, снизив вероятность возникновения ранних и поздних лучевых реакций, увеличив тем самым показатели долгосрочной выживаемости и качества жизни пациента.

Дозиметрические и клинические исследования показали, что при лечении опухолей у детей, таких как медуллобластома, ретинобластома, костная саркома, саркома тазовой мягкой ткани и орбитальная рабдомиосаркома, с точки зрения снижения дозы и повреждения здоровых органов, ПЛТ имеет значительное преимущество по сравнению с ФЛТ [37, 38]. Было также установлено, что риск радиационного вторичного рака у детей с холангиокарциномой был существенно выше после ФЛТ по сравнению с интенсивной ПЛТ [39]. Установлено, что повышенный риск поражения коронарной артерии и клапанной дисфункции связан с облучением сердца при ФЛТ лимфомы Ходжкина [41, 42]. Таким образом, для снижения показателей заболеваемости и смертности, а также подавления болевого синдрома при лимфоме Ходжкина, ПЛТ может быть наиболее предпочтительным вариантом.

Поскольку доза облучения нормальной ткани у детей должна быть уменьшена в максимально возможной степени, ПЛТ считают оптимальным методом радиационного воздействия при педиатрическом раке [42].

Биологический эффект протонов и фотонов по существу близок, поэтому скорость контроля опухоли или самого лечения вряд ли отличаются между этими двумя методами. По причине того, что радиотерапия в лечении онкологических новообразований дает более широкие возможности, повышенное внимание в детской онкологии сфокусировано именно на токсических эффектах лечения, то есть на уменьшении нежелательных ранних и поздних побочных эффектов терапии. Для поздних эффектов ожидается, что уменьшение дозы и облучаемого объема снизит радиационные эффекты. Тем не менее, полное проявление поздних эффектов может возникнуть у детей и через 5–10 лет после лечения или даже позже [43].

С началом применения ПЛТ в США детская выживаемость с конца 1960-х гг. по настоящее время увеличилась с 30 до 70–80 % [44].

Рак предстательной железы

Дистанционная лучевая терапия продолжает играть важную роль в лечении пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). С широким внедрением скрининга ПСА увеличилась доля пациентов с диагнозом на ранней стадии заболевания, являющихся кандидатами для ФЛТ. Для многих из этих пациентов дистанционная лучевая терапия представляет собой очень эффективный вариант лечения с четко определенным профилем токсичности. Способность уничтожать локализованный рак простаты зависит от дозы облучения, которую необходимо подвести к предстательной железе. Эта доза часто ограничивается толе-

рантностью критических органов и тканей (прямой кишки, мочевого пузыря). Пациенты с раком предстательной железы были одними из первых для успешного клинического использования ЛТМИ еще в середине 1990-х гг. в США [45]. На основе современных методик обратного планирования, ЛТМИ позволила привести распределение дозы в соответствие объему опухоли, и, как следствие, снизить облучение здоровых окружающих тканей.

ПЛТ рака предстательной железы используется уже в течение нескольких десятилетий, и интерес общественности к ее использованию продолжает только расти. В литературе опубликовано много исследований, цель которых состояла в определении относительных дозиметрических преимуществ и недостатков методов фотонной ЛТМИ и 3-мерной конформной ПЛТ с учетом таких факторов неопределенности, как чувствительность к подвижности облучаемой мишени.

Первое описание использования протонов для облучения рака предстательной железы было опубликовано в 1979 г. при лечении 17 пациентов с локализованным раком простаты в многопрофильной больнице штата Массачусетс [46]. Лечение хорошо переносилось, и этот опыт помог заложить основу для дальнейшего изучения методов конформной ПЛТ, эскалации дозы, подводимой к простате, и минимизации токсичности, связанной с лечением.

ПЛТ 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 ПЛТ и ФЛТ. В июне 1999 г. был проведен первый анализ полученных клинических результатов. На тот момент данные были представлены информацией о 909 пациентах, медиана наблюдения за которыми составила 39 мес. Анализ полученных результатов показал отсутствие биохимического рецидива в течение 5 лет, а также клинических признаков прогрессирования 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 докладе [49] были проанализированы многочисленные клинические исследования, опубликованные в период с 1983 по 2016 гг., в которых оценивалась эффективность и безопасность ПЛТ у пациентов с локализованным раком предстательной железы. В докладе авторы пришли к выводу, что ПЛТ в случае локализованного рака предстательной железы имеет потенциальные, но строго не доказанные преимущества, и что некоторые опубликованные данные свидетельствуют о том, что безопасность и результаты лечения, по меньшей мере, сопоставимы со стандартным лечением с использованием ФЛТ. Для пациентов с раком предстательной железы и отдаленными метастазами ПЛТ, согласно опубликованным данным, также не имеет доказанной выгоды и улучшения результатов лечения.

В работе [50] проведено исследование 1327 мужчин с локализованным раком предстательной железы, получавших ПЛТ с визуальным контролем по рентгеновским изображениям в ходе курса лечения в одном и том же клиническом центре в период с 2006 по 2010 гг. 5-летняя выживаемость без прогрессии опухоли составила 99 % для пациентов с низким риском, 94 % – для промежуточного риска и 76 % – для пациентов с высоким риском. Авторы пришли к выводу, что ПЛТ обеспечивает отличный контроль над заболеванием с низкими показателями токсичности для мочеполовой системы. Однако, для реального сравнения ПЛТ с другими видами лучевой терапии необходимы большие перспективные сравнительные исследования с более длительным временем наблюдения.

В [51] сообщается о 5-летних клинических результатах испытаний ПЛТ с визуальным контролем по изображениям, проведенных также в одном клиническом учреждении. С августа 2006 г. по сентябрь 2007 г. пациенты с низким, средним и высоким риском (n = 211) были пролечены в одном из 3 перспективных исследований. Токсичность для желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, а также отсутствие биохимического и клинического прогрессирования заболевания оценивались по результатам лечения, составившими 99, 99 и 76 % за 5 лет для пациентов с низким, средним и высоким риском соответственно. Авторы пришли к выводу, что ПЛТ с управлением по рентгеновским изображениям является высокоэффективным и безопасным методом с минимальной токсичностью и положительными результатами лечения. Хотя результаты были очень благоприятными, необходимы дальнейшие наблюдения и более крупные исследовательские группы.

Ретроспективное исследование [52] содержит долгосрочные результаты лечения пациентов, получавших ПЛТ при локализованном раке предстательной железы с апреля 2001 г. по май 2014 г. в одном и том же клиническом учреждении. Всего в анализ было включено 1375 пациентов с первичными результатами, включая отсутствие биохимического рецидива и поздней токсичности для желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Последующие оценки проводились с интервалами каждые 3 мес в течение 5 лет и каждые 6 мес после, причем средняя продолжительность наблюдения составляла 70 мес. Показано, что 5-летняя выживаемость пациентов с низким, средним, высоким и очень высоким риском составила 99, 91, 86 и 66 % соответственно, как и в других опубликованных исследованиях [50, 51]. Авторы пришли к выводу, что ПЛТ является более благоприятным методом лучевой терапии с более низкой поздней мочеполовой токсичностью, чем ФЛТ. Возраст пациента был идентифицирован как прогностический фактор для поздней токсичности желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, что указывает на необходимость учета

возраста пациента при определении наиболее выгодного протокола лечения.

Хотя результаты ПЛТ в этом и других исследованиях благоприятны, в настоящее время продолжаются рандомизированные клинические испытания, где непосредственно сравниваются эффективность и токсичность ПЛТ и других методов лучевой терапии. В одном из них сравнивается ПЛТ с методом ЛТМИ при ранней стадии заболевания (ClinicalTrials.govId:NCT01617161), результаты которого будут иметь важное значение при определении роли протонной терапии в этой ситуации.

Клиническое применение протонной лучевой терапии в России

Применение ПЛТ для лечения рака в СССР началось еще в 1960-х гг. Россия вслед за США и Швецией стала третьей страной, где с 1968 г. для лечения злокачественных образований начали использовать пучки ускоренных протонов. Первые медицинские установки для протонной терапии были созданы на базе действующих ускорителей протонов в Дубне, Москве и Гатчине. Объединенный институт ядерных исследований (г. Дубна) явился пионером в этом направлении. Здесь на базе протонного синхроциклотрона на энергию частиц 660 МэВ были созданы специально для медицинских применений протонный пучок на 200 МэВ и дополнительное оборудование для фиксирования и юстировки положения пациента, дозиметрии пучка и другое вспомогательное оборудование, предназначенное для контроля облучения пациентов. На первом этапе этим пучком производились в основном облучение поверхностно расположенных опухолей. Позднее, в результате реконструкции, которая была в основном завершена к 1989 г., на базе этого ускорителя в ОИЯИ был создан многокабинный комплекс для лечения различных заболеваний, в том числе большеразмерных радиорезистентных и глубоко расположенных опухолей (в том числе рака пищевода и рака легкого). С 2002 г. в этом центре с помощью протонного облучения начали лечить пациентов с хордомами и хондросаркомами основания черепа. Подробное описание успехов медиков и физиков Дубны в лечении рака протонами приводятся в работах [53, 54].

Центр протонной терапии в ИТЭФ (Москва) начал работу немного позднее (1979 г.), чем центр в Дубне, но в нем получило лечение значительное большее количество пациентов (на 1990 г. 1945 пациентов, против 80 в ОИЯИ и 508 в ЛИЯФ, Гатчина). До 1990 г. Центр ИТЭФ являлся крупнейшим в мире, в нем проводили лечение рака лучевые терапевты из пяти ведущих клиник Москвы. К сожалению, в 2015 г. Центр был закрыт. Но за годы его существования было освоено лечение самого широкого в мире спектра облучаемых опухолей – опухоли глаза, внутричерепные опухоли, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак молочной железы, костные и мягкотканые саркомы и пр. [55].

Протонный центр в ЛИЯФ до своего закрытия в 2016 г. проводил ПЛТ без применения пика Брэгга вследствие высокой начальной энергии ускоренных протонов («на пролет»), поэтому его достижения здесь не рассматриваются.

В 1990–2000-е гг. протонная терапия в России практически не развивалась. Сейчас прослеживается позитивная тенденция – за последние три года было введено в эксплуатацию три специализированных протонных центра, два из них (городская больница в г. Протвино и МРНЦ им. Цыба в г. Обнинске) снабжены комплексами протонной терапии отечественного производства, а третий (МИБС, Санкт-Петербург [56]) – комплексом компании Varian Medical Systems. В 2019 г. планируется запуск протонного центра в Димитровграде на базе ускорителя фирмы Ion Beam Applications (IBA). В МРНЦ и в Протвино пока проводится в основном лечение опухолей головы и шеи. Успехи лучевых терапевтов в этих центрах рассмотрены в работах [57–59].

Общий анализ состояния протонной лучевой терапии в России можно найти также в работах [60–62].

Заключение

Основное преимущество ПЛТ перед ФЛТ заключается в том, что эта технология позволяет резко снизить облучение здоровых органов и тканей и тем самым дает возможность повысить дозы в опухолях до уровней, не достижимых с помощью ФЛТ. Наравне с этим, уменьшение дозы на здоровые ткани приводит к улучшению переносимости комплексной химиолучевой терапии. Как следствие ожидается, что при использовании ПЛТ можно будет свести к минимуму перерывы между химиотерапией и лучевой терапией у пациентов, получающих комплексное лечение. Это обуловливает 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 завышенной при рассмотрении облучения педиатрических больных и молодых пациентов.

Несмотря на потенциальную эффективность ПЛТ при лечении практически всех видов и локализаций опухолей, на данный момент только для меланомы глаза и некоторых опухолей основания черепа получены рандомизированные клинические подтверждения того, что протоны превосходят по своей эффективности 3-мерную конформную ФЛТ и ЛТМИ.

Следует отметить, что основное направление полемики по ПЛТ – это не ее клиническая эффективность, а, скорее, ее экономическая эффективность, которая с учетом качества последующей жизни пациента варьирует в зависимости от типа рака и количества пациентов, получивших лечение. Исследования показывают,

что ПЛТ, например, экономически эффективнее, чем ФЛТ, для педиатрической медуллобластомы, но не является экономически эффективной для рака молочной железы вообще, за исключением небольшой группы пациентов с высоким риском побочных эффектов на сердце [63]. В целом, при выборе соответствующей группы риска пациентов, протонная терапия рентабельна, однако трудно определить правильную группу, поскольку для этого необходимы долгосрочные исследования результатов лечения, а также наличие контрольной группы с назначением соответствующего варианта лечения.

Результаты многолетних исследований показали, что наиболее перспективными показаниями к применению ПЛТ являются, в первую очередь, радиорезистентные опухоли, такие как опухоли спинного мозга, опухоли, расположенные близко к критическим структурам. Для других локализаций клиническое превосходство еще должно быть продемонстрировано. Среди них:

- Опухоли с плохим ответом на обычную лучевую терапию, которые, как ожидается, лучше реагируют на более высокие дозы. Примеры: аденокарциномы предстательной железы и слюнных желез.
- Опухоли, для которых важно уменьшить общий объем облучаемой ткани. Примеры: педиатрические опухоли, опухоли головы и шеи, грудная стенка послеоперационной молочной железы.
- Генерализованные опухоли с плохим прогнозом, где протоны могут обеспечить лучшую паллиативную помощь с меньшим количеством осложнений. Пример: опухоли поджелудочной железы.

В заключение подчеркнем, что для реализации всего потенциала ПЛТ 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. Особое внимание следует уделить вопросам радиобиологии ПЛТ, уточнению относительной биологической эффективности протонов, совершенствованию новых технологий подведения дозы, уменьшению неопределенностей в определении пробегов, развитию «ошибко-устойчивых» алгоритмов оптимизации ПЛТ и разработке методов и приборов для высокоточной дозиметрии, в том числе и в варианте он-лайн.

Для цитирования: Самойлов А.С., Смирнова Ж.Ж., Климанов В.А., Яковлев В.В., Шулепова Л.И., Удалов Ю.Д. Основные направления клинического применения современной протонной лучевой терапии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 41–51.

DOI: 10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 41–51

DOI: 10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886

The Main Directions of Clinical Application of Modern Proton Therapy

A.S. Samoylov[1], Zh.Zh. Smirnova[1], V.A. Klimanov[1,2], V.V. Yakovlev[3], L.I. Shulepova[4], Yu.D. Udalov[1]

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: vaklimanov@mail.ru;
2. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia;
3. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia;
4. Federal High-Tech Center for Medical Radiology of Federal Medical Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS; Zh.Zh. Smirnova – Head of Medical Physics Laboratory;
V.A. Klimanov – Leading Researcher, Dr. Sci. (Phys-Math), Professor at NRNU MEPhI; V.V. Yakovlev – Dr. Sci. Med., Prof.;
L.I. Shulepova – Director General; Yu.D. Udalov – Deputy Director General, PhD Med.

Abstract

This paper analyzes the current state of clinical application of proton radiation therapy (PRT) for the treatment of cancer. In particular, the indications for the use of PRT for the treatment of specific pathologies, the results and condition of randomized clinical studies of PRT compared to photon radiation therapy (PhRT) are considered, the cost of PRT is compared with the cost of PhRT. The focus is on discussing the results of PRT using in advanced countriesand Russia for the treatment of several common tumor sites. In the conclusion of the work, the ways of further improvement of radiobiology, dose delivering technology and dosimetric support of PRT are considered.

Key words: *proton therapy, oncology, medical indications, clinical results, randomized clinical trials*

Article recieved: 14.12.2018. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. PTCOG. Particle TherapyCo-operativeGroupWebsite, September 2018. https://www.ptcog.ch/
2. Durante M. Paganetti H. Nuclear physics in particle therapy: a review. Rep Prog Phys. 2016;79:096702.
3. Peeters A, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, et al. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. Radiother Oncol. 2010;95:45-53.
4. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol. 2012;103(1):8-11.
5. Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973–1997. Ophthalmology. 2003;110:962-5.
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. Amer J Ophthalmol. 2015;160(4):628-36. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.06.017
7. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. Clin Experiment Ophthalmol. 2004;32:639-47.
8. Munzenrider JE, Verhey LJ, Gragoudas ES, et al. Conservative treatment ofuveal melanoma: local recurrence after proton beam therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;17:493-8.

9. Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: probability of eye retention after proton treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988;15:553-8.
10. Gragoudas ES, Marie Lane A. Uveal melanoma: proton beam irradiation. Ophthalmol Clin North Amer. 2005;18:111-8. ix.
11. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65:780-7.
12. Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45:5-11.
13. Sakurai H, Ishikawa H and Okumura T: Proton beam therapy in Japan: Current and future status. Jpan J Clin Oncol. 2016;46:885-92.
14. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2014;15:1027-38. DOI: 1010.1016/S1470-2045(1014)70268-70262. Epub 72014 Jun 70226. [PubMed: 24980873].
15. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efird J, Munzenrider JE. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 39:967-75. PubMed: 9392533.
16. Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efird J, Munzenrider JE. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;33:579-84. PubMed: 7558946.
17. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75:1111-8. DOI: 1110.1016/j.ijrobp.2008.1112.1055. Epub 2009 Apr 1120. [PubMed: 19386442].
18. Grosshans DR, Zhu XR, Melancon A, Allen PK, Poenisch F, Palmer M, et al. Spot scanning proton therapy for malignancies of the base of skull: treatment planning, acute toxicities, and preliminary clinical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 90:540-6. DOI: 510.1016/j.ijrobp.2014.1007.1005. Epub 2014 Sep 1026. [PubMed: 25304948].
19. 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; 48:1363-70. [PubMed: 11121635].
20. 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.
21. Noel G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammar H, Haie-Meder C, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. Acta Oncol. 2005; 44:700–708. [PubMed: 16227160].
22. 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.
23. Ronson B, Schulte RW, Han KP, Loredo 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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;18(5):327-37. DOI: 10.1055/s-2008-1076098.
28. 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;75 (1):58-64. DOI: 10.1055/s-0033-1356493.
29. Ross J, Al-Shahi Salman R. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul 7;7:CD003436.
30. Hattangadi-Gluth JA, Chapman PH, Kim D, et al. Single-fraction proton beam stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Jun 1;89(2):338-46.
31. Johnstone PA, McMullen KP, Buchsbaum JC, Douglas JG, Helft P. Pediatric CSI: Are protons the only ethical approach? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87:228-30.
32. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. Cancer. 2014;120:126-33.
33. Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, Giebeler A, Zheng Y, Kornguth D, et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. Phys Med Biol. 2009;54:2259-75.
34. Merchant TE, Kiehna EN, Li C, Shukla H, Sengupta S, Xiong X, et al. Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65:210-221.
35. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:824-9.
36. Athar BS, Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. Radiother Oncol. 2011;98:87-92.
37. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:362-72.
38. Yock T, Schneider R, Friedmann A, Adams J, Fullerton B, Tarbell N. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: Clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63: 1161-8.
39. Mu X, Björk-Eriksson T, Nill S, Oelfke U, Johansson KA, Gagliardi G, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. Acta Oncol 2005;44:554-62.
40. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, at al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2007;25:43-9.
41. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA. 2003;290:2831-7.
42. Foote RL, Stafford SL, Petersen IA, Pulido JS, Clarke MJ, Schild SE, et al. The clinical case for proton beam therapy. Radiat Oncol. 2012;7:174.
43. Vernimmen, et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(1):99-105.

44. Cotter SE, McBride SM, Yock TI. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood. Technology Cancer Research Treatment. 2012;11(3):267-78.
45. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(1):1-7.
46. Shipley WU, et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. JAMA. 1979;241(18):19120-5.
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. Hayes, Inc. Hayes Directory. Proton beam therapy for prostate cancer. Lansdale, PA: Hayes, Inc.; June 2016. UpdatedMay 2017.
50. Bryant C, Smith TL, Henderson RH, et al. Five-Year biochemical results, toxicity, and patient-reported quality of life after delivery of dose-escalated image guided proton therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 May 1;95(1):422-34.
51. Mendenhall NP, Hoppe BS, Nichols RC, et al. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Mar 1;88(3):596-602.
52. Takagi M, Demizu Y, Terashima K, et al. Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. Cancer Med. 2017 Oct;6(10):2234-43.
53. Mitsyn GV, Ol'shevskii AG, Syresin EM. Proton therapy today and tomorrow. Weekly «Dubna». 2008;32:11-6. Available at: http://nuclphys.sinp.msu.ru/mirrors/m025.htm. (Russian).
54. Agapov AV, Gaevsky VN, Kizhaev EV, et al. Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):61-9. (Russian).
55. http://www.itep.ru/about/70/files/Itep70-horoshkov.pdf
56. S.Berezin Medical Institute, Proton Therapy Center https://protherapy.ru.
57. Gulidov IA, Mardynski YuS, Balakin VE, et al. New opportunities for proton therapy in Russia. Problems of Oncology. 2016;62(5);570-2.
58. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, et al. Synthesis of fundamental and applied research in the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. Radiation and Risk. 2017;26(2):26-40. (Russian).
59. Medvedeva KE, Gulidov IA, Mardynsky YuS, et al. Proton therapy for re-irradiation of recurrent gliomas. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):70-4. (Russian).
60. Klimanov VA, Zabelin MV, Galyautdinova ZhZh. Proton radiation therapy: current state and prospects. Medical physics 2017(3):89-121. (Russian).
61. Zabelin MV, Klimanov VA, Galyautdinova ZhZh, et al. Proton Radiation Therapy: Clinical Application Opportunities and Research Prospects. Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(1):82-95.
62. Klimanov VA, Samoylov AS, Udalov YuD, et al. Physics of Proton Therapy Treatment Planning. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):23-32.
63. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, GlimeliusB. Protontherapy of cancer: potential clinical advantagesandcost-effectiveness. Acta Oncol. 2005;44(8):850-61

For citation: Samoylov AS, Smirnova ZhZh, Klimanov VA, Yakovlev VV, Shulepova LI, Udalov YuD. The Main Directions of Clinical Application of Modern Proton Therapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):41-51. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886