

УДК 616.71-006.3.04

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ФОТОННАЯ И ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ КРАНИАЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В СВЕТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С.А. Тер-Арутюнянц, А.В. Назаренко, Д.В. Ларинов, С.В. Смольников, Ю.С. Кирпичев

Центр лучевой терапии «Онкостоп», г. Москва

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), протонная лучевая терапия (ПЛТ)

В свете многообразия современных методов лучевой терапии практические врачи часто не могут правильно оценить преимущества и недостатки различных ее вариантов и рекомендовать больному оптимальное лечение. Задачей настоящей публикации является осветить доказательную базу в отношении стереотаксической фотонной лучевой терапии (в дальнейшем СТЛТ) и протонной лучевой терапии (ПЛТ) в лечении опухолей краниальных локализаций. На сегодняшний день установлено, что ПЛТ имеет преимущества в онкопедиатрии; в лечении доброкачественных опухолей с хорошим прогнозом для жизни; возможно, в лечении опухолей основания черепа. За счет снижения интегральной дозы она позволяет сократить вероятность вторичных опухолей и предотвратить снижение когнитивной функции. При большинстве других клинических ситуаций клиническое преимущество ПЛТ перед продвинутыми формами фотонного облучения не доказано. Для адекватной оценки возможностей этих методов требуется сравнительный анализ фотонной и протонной лучевой терапии с модулированной интенсивностью пучка (IMRT и IMPT). Исследования продолжаются.

Технические достижения в области лучевой терапии за последние десятилетия не только изменили концепцию лучевого лечения, приведя к отказу от использования в планировании лечения грубых костных ориентиров в пользу точных анатомических данных на основании КТ, МРТ и ПЭТ, но и перевернули представление онкологического сообщества о возможностях лучевой терапии. Одним из ярких примеров тому является стереотаксическое облучение. Его критериями являются сверхвысокая точность позиционирования (в пределах миллиметра по линейным смещениям и градуса по угловым) и крайне высокий градиент дозы на границе «мишень — здоровые ткани» (падение дозы от 80 до 20% на расстоянии около 3 мм) в сочетании с максимально конформным планом облучения (максимальной адаптацией зоны высокой дозы к форме мишени). Это позволяет безопасно подводить высокие дозы облучения к опухолевым очагам, в том числе расположенным поблизости от критических структур, за один или несколько сеансов лучевой

терапии, разовая очаговая доза (РОД), подводимая за фракцию, колеблется от 5 до 90 Гр.

Существующие в настоящее время технические решения для стереотаксической лучевой терапии основаны на использовании фотонного ионизирующего излучения. Последнее может быть получено посредством радиоактивных изотопов («Гамма-нож» — сфера с множеством вмонтированных в нее источников кобальта 60 — гамма-излучение) или линейных ускорителей («Кибернож», «Томотерапия», продвинутые модели «Varian», «Elekta» и пр. — тормозное рентгеновское излучение).

За последние годы все более широко обсуждаются возможности протонной лучевой терапии, уникальные физические свойства которой позволяют ей конкурировать с последними техническими достижениями в фотонной лучевой терапии. Протоны представляют собой тяжелые заряженные частицы; облучение протонами относится к классу корпускулярной лучевой терапии. Как правило, протонная лучевая терапия используется в классическом режиме (2 Гр 5 раз в неделю) и составляет конкуренцию методике IMRT (фотонной лучевой терапии с модулированной интенсивностью пучка) в аналогичном режиме фракционирования. Однако есть и публикации использования протонной лу-

Адрес для корреспонденции:

Тер-Арутюнянц С.А.

E-mail: svetlana.ter-arutyunyants@onco-stop.com

чевой терапии в режиме гипофракционирования (РОД 3–8 Гр, радиохирургический подход – РОД до 20 Гр), что конкурирует с фотонными методиками стереотаксиса.

В настоящей публикации представлен сравнительный анализ мирового опыта стереотаксической фотонной и протонной лучевой терапии в лечении опухолей краниальных локализаций и основания черепа.

Физические аспекты

Гамма-излучение, испускаемое радиоактивным изотопом, и тормозное рентгеновское излучение, генерируемое линейным ускорителем, имеют некоторые отличия в лучевой нагрузке на поверхности облучаемого объекта и непосредственно под ней (кожа, подкожная жировая клетчатка), однако в целом характеризуются сходным дозным распределением (фотонный пучок). После небольшого нарастания дозы в непосредственной близости от поверхности до 100% (максимум ионизации) в дальнейшем по мере прохождения тканей поглощенная доза экспоненциально снижается, однако никогда не падает до нуля. Если опухоль располагается в глубине тела (условно – посередине облучаемого объема), она получит около 50–60% от максимума ионизации, однако подкожный жировой слой на поверхности тела получит 100%, то есть в 2 раза больше. Именно этим объяснялся тот факт, что на протяжении длительного времени с момента открытия лучевой терапии в конце XIX века глубоко расположенные опухоли были недоступны для дистанционного облучения, поскольку было невозможно подвести достаточную дозу к опухоли без переоблучения кожи и подкожной жировой клетчатки. В дальнейшем стало ясно, что если направить навстречу друг другу два фотонных пучка и расположить на их пути мишень посередине облучаемого объема, то при их суммации 90–100% дозы получит некоторый «коридор» тканей между передней и задней поверхностью тела, включающий в себя как подкожную клетчатку с двух сторон, так и опухоль. Таким образом была получена возможность достичь в опухоли канцерцидную дозу при относительном снижении нагрузки на поверхностные ткани тела, однако и опухоль, и большой объем здоровых тканей получали одинаковую лучевую нагрузку. При увеличении количества пучков, встречающихся в пределах объема мишени, достигается возможность дальнейшего относительного увеличения дозы в мишени при уменьшении дозы в здоровых тканях. Этот принцип используется в современной фотонной стереотаксической лучевой терапии. Например, стереотаксическая система «Кибернож» использует порядка 140–200 пучков с различных направлений, встречающихся в пределах мишени, при этом путем варьирования положения изоцентров и лучевой на-

грузки с каждого из пучков достигается оптимальное дозное распределение. Множество направлений излучения – в подвижном или статическом режиме – обязательное условие для стереотаксического облучения фотонами. Некоторые стереотаксические системы путем подвижной коллимации способны менять в течение сеанса облучения интенсивность пучка (IMRT – intensity modulated radiation therapy), чем достигается дополнительная адаптация дозного распределения к форме мишени. Современный этап развития стереотаксической фотонной лучевой терапии позволяет получить практически любое дозное распределение при минимальной лучевой нагрузке на критические органы (рис. 1), однако при этом любая точка тела получает некоторую (минимальную) лучевую нагрузку (это обозначается термином «интегральная доза»).

Протонное излучение имеет принципиальные отличия от фотонного. По мере того как тяжелые заряженные частицы проникают в глубь тканей, они, подобно фотонному излучению, теряют энергию, однако характер этих потерь совершенно иной. В отличие от фотонов протоны теряют энергию неравномерно. Вблизи от поверхности тела, когда скорость движения протонов близка к скорости света, потеря энергии минимальна; по мере торможения протонов потеря энергии резко (лавинообразно) возрастает на определенной глубине, после чего протоны (в отличие от фотонов) останавливают свое движение, и передача энергии полностью прекращается. Это явление получило название пика Брегга (рис. 2). За пиком Брегга лучевая нагрузка на ткани полностью отсутствует, и глубина пика Брегга находится в линейной зависимости от кинетической энергии заряженных частиц.

Идея использовать уникальные свойства протонного излучения для лечения рака возникла в 1946 г. – если сконцентрировать пик Брегга в месте расположения опухоли, подлежащие нормальные ткани получают минимальную лучевую нагрузку, а ткани, расположенные за опухолью, не получают ее вовсе, при этом для того, чтобы достичь высокого градиента дозы, нет необходимости использовать множество пучков, встречающихся в мишени. И высокоточная фотонная, и протонная лучевая терапия способны создать высокую концентрацию дозы в опухоли при значительном градиенте, однако при фотонном излучении вследствие неизбежного использования множества пучков интегральная доза (то есть доза, получаемая всем телом) значительно выше, что увеличивает риск вторичных (наведенных) опухолей и приводит к некоторым другим последствиям (например, снижение когнитивной функции при облучении опухоли мозга у детей). Казалось бы, очевидные физические преимущества протонной лучевой терапии по сравнению с фотонным излучением должны привести к полному

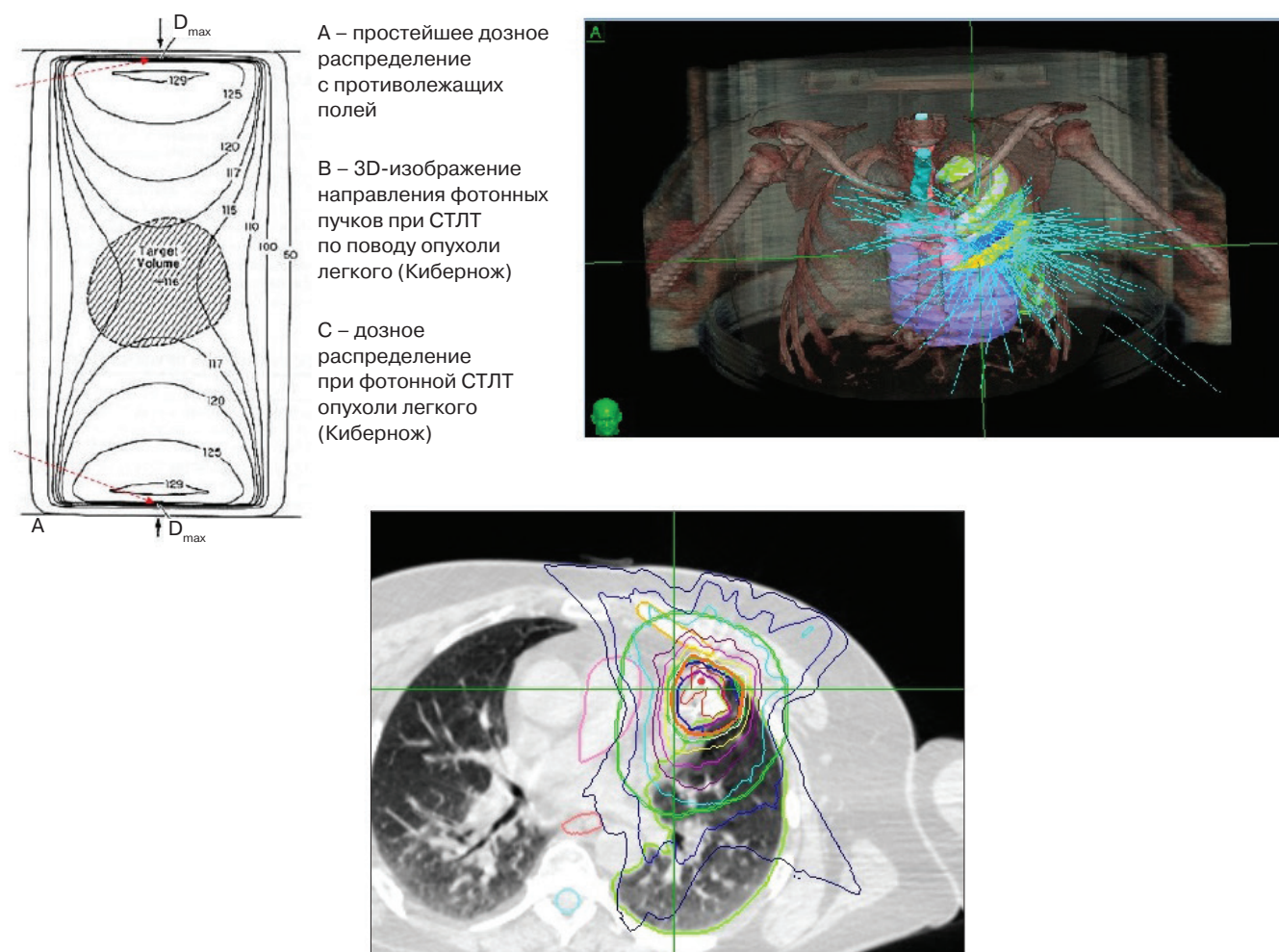


Рис. 1. Формирование конформного дозного излучения при фотонной СТЛТ (Кибернож)

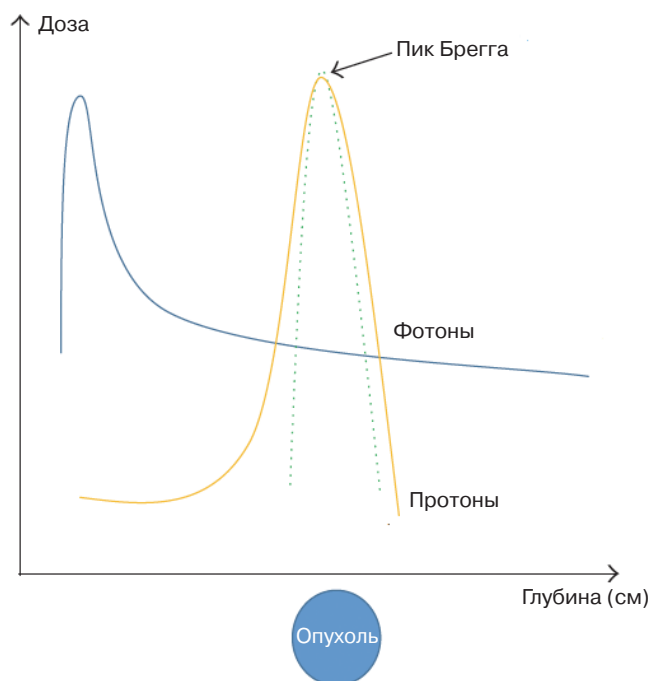


Рис. 2. Дозное распределение фотонного и протонного излучения

замещению фотонной лучевой терапии. Все ли так очевидно на самом деле и какие существуют сложности с протонной лучевой терапией?

Сложности и ограничения протонной лучевой терапии

1) Высокая степень чувствительности протонного излучения к переменной плотности тканей на пути пучка, не сравнимая с таковой при фотонной лучевой терапии. Это выливается в необходимость учета ежедневной анатомической изменчивости и частого перепланирования (уменьшение объема опухоли, изменение газонаполнения кишечника, потеря массы тела пациентом в ходе лечения и пр.), а также в ограничения в выборе направления пучков (их нельзя направлять через большой объем кишечника, а также через большой массив костной ткани) (рис. 3). В клинике Эразмус (Нидерланды) перепланирование осуществляется в автоматическом режиме ежедневно.

2) Трудности при облучении подвижной мишени.

3) Как следует из физических свойств, протоны обеспечивают относительное снижение лучевой нагрузки вне мишени, то есть характеризуются низкой интегральной дозой во всем теле, однако за

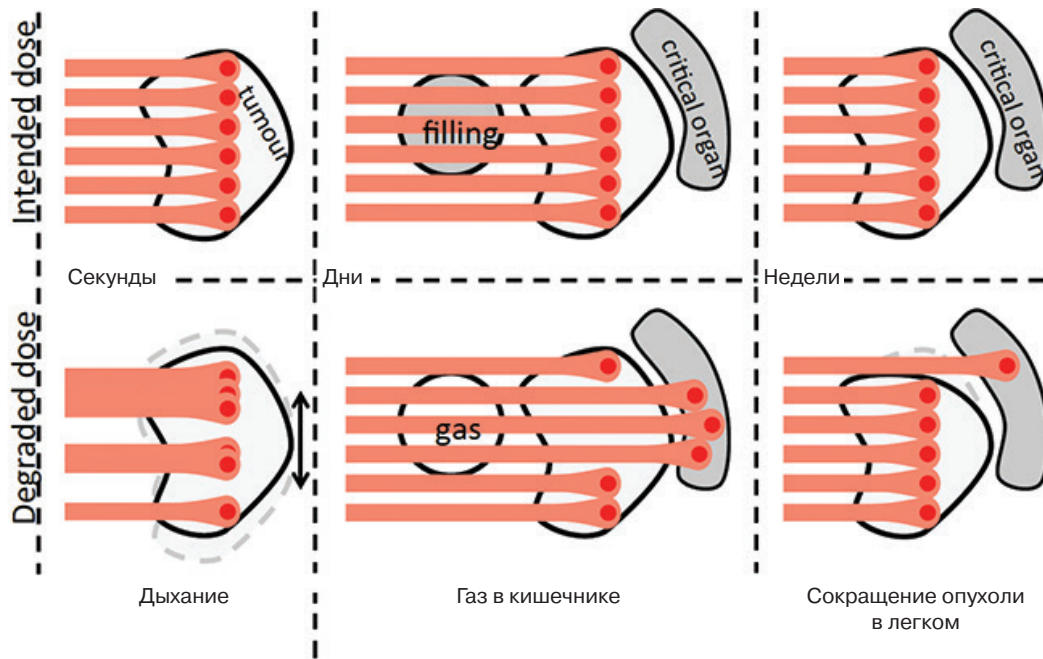
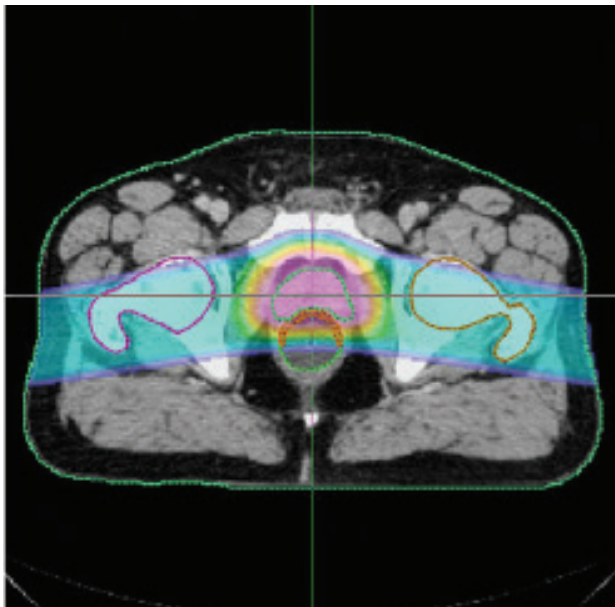


Рис. 3. Зависимость дозного распределения протонного облучения от движения опухоли с дыханием, от сокращения опухоли, от газа на пути пучка. С разрешения Mischa Hoogeman, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands

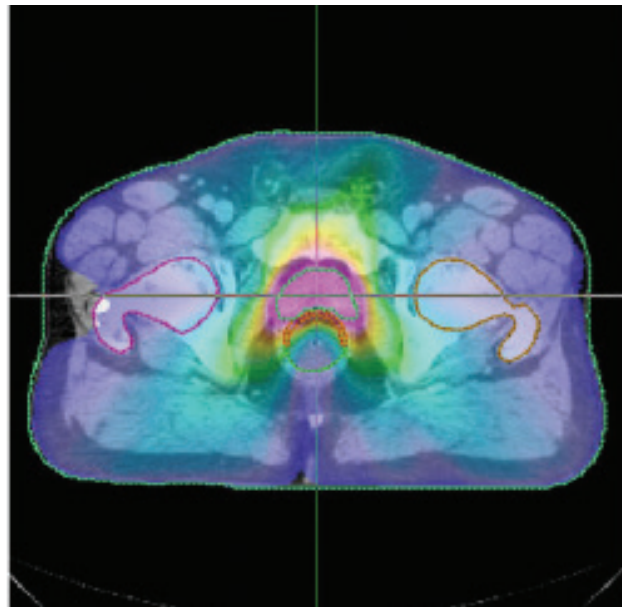
счет особенностей рассеивания характеризуются более широкой полутенью; иными словами, если сразу ЗА мишенью доза резко падает до нуля (что имеет явное преимущество перед фотонами), то ЛАТЕРАЛЬНО от мишени, в непосредственной близости от нее, доза может быть выше, чем таковая при фотонном облучении. Это может быть важно, например, при облучении простаты, когда протонные пучки направляются латерально, через тазобедренные суставы – в этом случае латерально

от мишени оказываются прямая кишка и мочевой пузырь, и лучевая нагрузка на них по сравнению с продвинутыми фотонными методиками может возрасти (или как минимум не снизиться); кроме этого, лучевая нагрузка на головки бедренных костей при стандартном протонном облучении несколько выше, чем при IMRT (рис. 4).

4) Малая клиническая доступность продвинутого варианта протонной лучевой терапии – IMPT (intensity modulated proton therapy).



План протонного облучения простаты



План фотонного облучения простаты IMRT

Рис. 4. Сравнение планов фотонного и протонного облучения

Первоначально (и в большинстве клинических центров до настоящего времени) протонная лучевая терапия реализовалась способом так называемого «пассивного рассеивания». Пучок протонного излучения достаточно широк (сравним по ширине с размерами мишени) и формируется посредством индивидуальных апертур и аппликаторов, по своему устройству и функциям похожих на блоки, используемые в фотонной лучевой терапии на протяжении многих лет. IMPT, или протонная лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучка, реализуется способом «точечного сканирования» (spot scanning proton therapy, или pencil-proton beamlets) — узкий пучок шириной несколько миллиметров динамически сканирует объем мишени, «закрашивая» ее на протяжении, при этом за счет изменения энергии пучка меняется глубина пика Брега. Таким образом, дозное распределение формируется путем манипулирования энергией пучка и его положением (узкий пучок направляется посредством специальных магнитов). Такая методика позволяет улучшить конформность области высокой дозы. Более того, подобно функции IMRT в фотонной лучевой терапии, такая методика позволяет обеспечивать разную дозную нагрузку в разных объемах мишени и использовать концепцию «одновременного интегрированного буста». Однако на сегодняшний день IMPT используется в клинической практике небольшого количества центров, и большинство работ, опубликованных на сегодняшний день, основаны на методе пассивного рассеивания, в то время как результаты их сравниваются с продвинутыми методиками фотонного излучения (IMRT). В то же время существует мнение, что «...хотя метод пассивного рассеивания обеспечивает более низкую интегральную дозу, чем метод (фотонной) IMRT, он характеризуется более низкой конформностью. Только IMPT может эффективно конкурировать с IMRT, однако он находится на ранних этапах своего развития; требуются прямые сравнения IMPT и IMRT...» (Mohan и соавт., 2016 [1]).

5) Неоднозначность биологического эквивалента протонной лучевой терапии.

В настоящее время принято считать, что относительная биологическая эффективность (ОБЭ) протонного пучка по отношению к фотонам равна 1,1, то есть различия в эффективности несущественны. Однако исследования показали, что ОБЭ протонов значительно зависит от величины линейной передачи энергии, то есть меняется по ходу протонного пучка (в отличие от фотонного излучения). Она может быть равна 1 или даже ниже на входе пучка и значительно превышать 1,1 в глубине тканей. Различия в биологической эффективности зависят от разовой очаговой дозы (РОД), типа тканей и других факторов, при этом различия минимальны при высоких РОД (5 Гр и выше) и максимальны

при классическом фракционировании (РОД 2 Гр). Если область низкой ОБЭ приходится на область мишени или область высокой ОБЭ приходится на область критического органа, предполагаемое преимущество протонной лучевой терапии может быть потеряно или даже дискредитировано за счет повышения токсичности и риска рецидивирования (рис. 5). С другой стороны, если появятся методики, способные учитывать зависимость ОБЭ от вышеперечисленных факторов, протонная лучевая терапия получит дополнительное преимущество [1]. Частично учет этих факторов возможен посредством вышеописанной IMPT.

6) Высокая стоимость лечения, превышающая стоимость фотонной лучевой терапии в настоящее время в 3—5 раз.

Несмотря на то что доля пациентов, получающих протонную лучевую терапию в настоящий момент, ничтожно мала — 1%, абсолютное их количество уже превысило 100 000 человек. Тем не менее клинические данные разнородны. На сегодняшний день запущено 122 клинических исследования протонной лучевой терапии, в которые вовлечены в сумме 42 052 человека [2]. Большинство (74%) работ ведутся в США, при этом только 8 исследований рандомизированы, что составляет только 7% (!) от общего числа работ [2]. Mishra и соавт. считают, что многие из указанных исследований не способны достоверно подтвердить или отрицать различия между протонной и фотонной лучевой терапией ввиду малого числа наблюдений или собственно дизайна исследования [2]. Более того, как указывалось выше, большинство исследований используют метод пассивного рассеивания протонного пучка, вследствие чего сразу возникает вопрос — каковы были бы результаты при работе с IMPT.

Хордома, хондросаркома основания черепа

В связи с высокой радиорезистентностью этих опухолей к фотонному облучению для достижения локального контроля требуется доза свыше 70 Гр. Последние международные рекомендации обозначают в качестве минимума 74 Гр (классическое фракционирование, фотоны или протоны в сочетании с протонами). При хордомимах была показана прямая зависимость показателей локального контроля от уровня введенных доз. При типичной локализации (хордомы) в основании черепа близость критических структур (ствол мозга, черепно-мозговые нервы, лобные доли, оптический аппарат, внутреннее и среднее ухо, крупные сосуды, шишковидная железа и пр.) осложняет эскалацию дозы. Результаты классической фотонной лучевой терапии представляются неудовлетворительными. По данным Combs [3], локальный контроль при лечении хордом конвекциональной фотонной лучевой терапией колеблется между 15 и 65%.

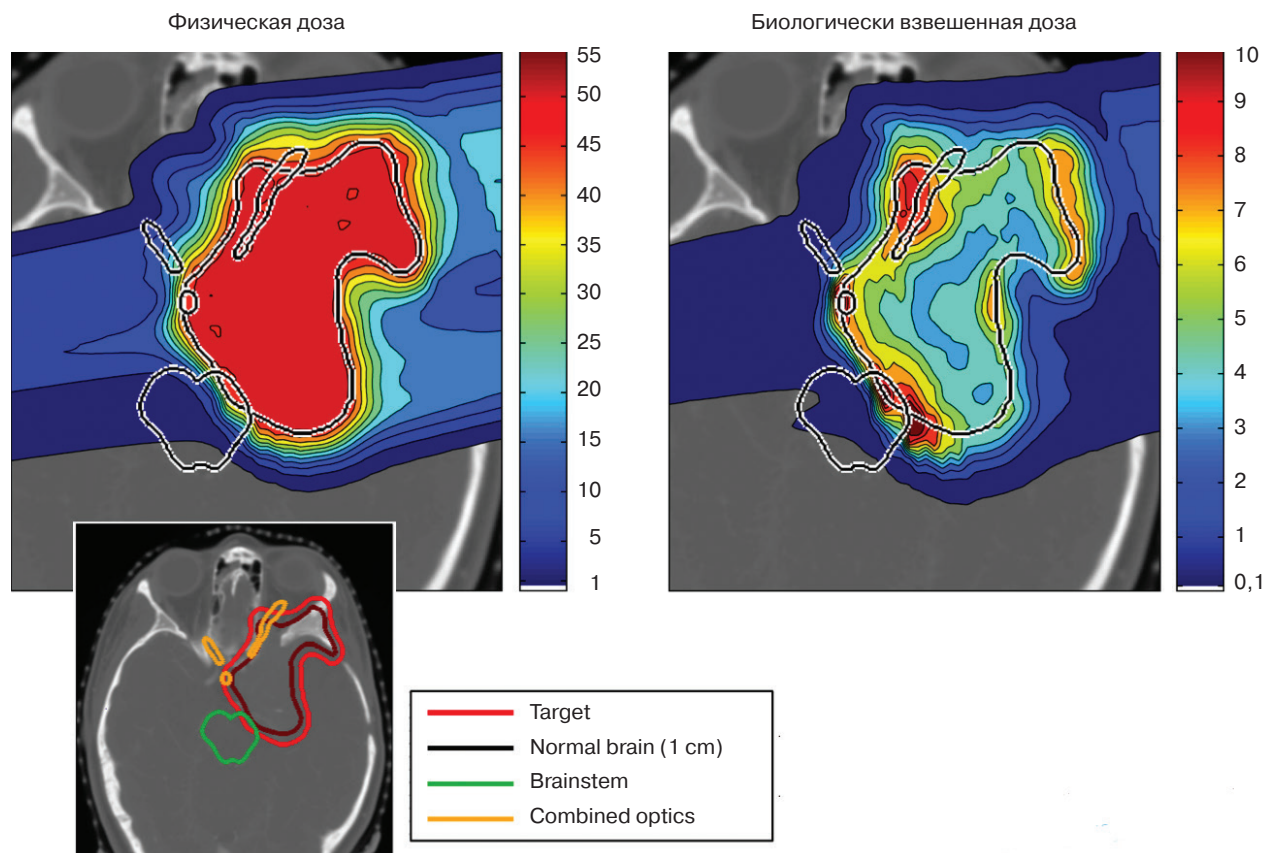


Рис. 5. Как меняется истинное дозное распределение в зависимости от радиобиологической эффективности протонов. By Unkelbach J., Botas P., Giantsoudi D., Gorissen B., Paganetti H. (92)

Стереотаксические серии показали ощутимо более высокий локальный контроль — при хордомиомах он достиг 70–88% [4–10], при саркомах 68–100% [8, 11, 12]. При сравнении классической ДЛТ со стереотаксическим облучением в некоторых работах была продемонстрирована огромная разница в показателях локального контроля — 70% против 20% [4]. Существует ли разница в результатах СТЛТ и протонной лучевой терапии?

Многие авторы сходятся во мнении, что протонная лучевая терапия, особенно в варианте IMPT, способна обеспечить лучший локальный контроль, чем лечение фотонами, за счет нивелирования кислородного эффекта в гипоксичных опухолях. Это, безусловно, так, если речь идет о классической фотонной лучевой терапии, но не гипофракционированной СТЛТ. Обратимся к данным клинических исследований.

При протонном облучении хордом локальный контроль в более старых работах составлял 54–73% [13–17], и только в работах более поздних (с 2009 г.) он достигал 81–87% [18–20] при высоких показателях выживаемости (5 лет до 89%). Примечательно, что в последних сериях использовался метод IMPT [17, 18]. Во всех указанных работах использовалось классическое фракционирование (1,8–2 Гр), максимальная очаговая доза 74 Гр. При хондросаркомах (также классическое фрак-

ционирование) ожидаемо показатели локального контроля были выше — 95–100% [13–15, 21–23] (см. таблицу).

Для того чтобы понимать, существует ли разница в клинических результатах между СТЛТ и протонным облучением, при их анализе требуется учитывать ряд важных факторов, существенно влияющих на исход лечения, а именно — объем хирургической резекции (оптимальный, субоптимальный), объем остаточной опухоли, характер лечения (первичное, противорецидивное) и пр. Становится очевидно, что для ответа на указанный вопрос требуются многофакторный анализ и рандомизированные исследования.

На сегодняшний день разница в показателях локального контроля между СТЛТ и протонной лучевой терапией пока неочевидна, и, по мнению Comb [3], больные хордомой или хондросаркомой основания черепа должны получать лечение в высококвалифицированных центрах фотонной лучевой терапии с возможностями IGRT и IMRT или в протонных центрах.

Дискуссия

Представляется, что фотонная лучевая терапия, в том числе в варианте стереотаксиса, на сегодняшний момент имеет под собой более прочную доказа-

Таблица. Хордома и хондросаркома. Обзор фотонных, протонных и комбинированных серий

Ссылка	N пациентов	СОД; РОД, вид ионизирующего излучения, гистология	ЛК, %
2015 Ahmed и соавт.	49	Хордома Фотонная СТЛТ	GTR: 5–10 л – 88% STR: 5 лет – 55% 10 лет – 31% Адьюв. ДЛТ vs СТЛТ – 70% vs 20%
2012 Jiang и соавт.	20	Хордома Фотонная СТЛТ, Кибернож	Если первич. леч. – 5 лет – 81,8% Если противорецидив. – 5 лет – 28,6%
2010 Koga и соавт.	14	Хордома + х/саркома Фотонная СТЛТ, радиохирургия Гамманож	Радиохирургия При достаточной краевой дозе 16 Гр ЛК к 5 годам – 80%
2007 Martin и соавт.	28:	18 – хордомы 10 – х/саркомы Фотонная СТЛТ	5 лет ЛК хордомы 62,9±10% ЛК х/саркомы 80±10%
2014 Kim и соавт.	10:	5 – хордомы 5 – х/саркомы Фотонная СТЛТ	Хордомы ЛК 2 года – 70%, 5 лет – 35% Х/саркомы ЛК 2 года – 100% 5 лет 80%
2007 Hasegawa и соавт.	37 (48 очагов)	30 – хордомы 7 – х/саркомы Фотонная СТЛТ, радиохирургия Гамманож	Опухоли более 20 см ³ – хуже ЛК На всю группу – ЛК 5 лет – 80% 10 лет – 53%
2008 Cho и соавт.	30	Хордомы + х/саркомы Фотонная СТЛТ	Хордома ЛК 3 года – 40%, 5 лет – 61,5% Х/саркома ЛК 3 года – 88,9%, 5 лет – 80%
2012 Iver и соавт.	22	Х/саркомы Фотонная СТЛТ	68% комб. лечение, 32% – лучевое ОВ 1; 3; 5; 10 лет – 95; 76; 70; 56% соответственно Лучше при первичном лечении
2013 Jiang и соавт.	16 (20 очагов)	Х/саркомы Фотонная СТЛТ	Актуральн. ЛК 5 лет – 41±13% 3 года: первичн. леч. – 80% Противорец. – 50% МТС – 0% 58% краниальн. лок., 38% – спинальн. лок.
Hug и соавт. 1999	33	71,9 (66,6–79,2); 1,8 Гр П – 30, п + ф – 3, хордомы	3 года 67 5 лет 59
1999 Munzenrider и соавт.	290, оценено 169	66–83; 1,92 Гр, п Хордомы	5 лет 73 10 лет 54
2002 Hug и соавт.	10 (дети)	73,7 (70–78,6), 1,8 Гр П – 6, п+ф – 4 Хордомы	60
2004 Igaki	13	72 (63–95); 2–3,5 Гр П – 8, п + ф – 5 Хордомы	3 года 67 5 лет 46
2005 Noel	100	70,2 (67–71); 1,8–2 Гр П + ф Хордомы	4 года 53,8
2009 Ares	42	73,5 (67–74) 1,8–2 Хордомы	3 года 87 5 лет 81
2013 Rombi	19 (дети)	74 (73,8–75,6) п + ф Хордомы	5 лет 81
2014 Deraniyagala	33	74 (70–79) Хордомы	2 года 86
1999 Rosenberg	200	72,1 (64,2–79,6); 1,8–1,92 Гр, п + ф Хондросаркомы	5 лет 99 10 лет 98
1999 Munzenrider и соавт.	229	Хондросаркомы	5 лет 98 10 лет 96

Таблица. Окончание

Ссылка	N пациентов	СОД; РОД, вид ионизирующего излучения, гистология	ЛК, %
1999 Hug и соавт.	25	70,7 (64,8–79,2); 1,8 Гр, П – 22 П + ф – 3 Хондросаркомы	3 года 94 5 лет 75
2002 Hug и соавт.	3	70 (69,6–70,2), п Хондросаркомы	100
2016 Weber и соавт.	77	70 (64–76); 1,8–2 Гр П Хондросаркомы	5 лет 94,2 8 лет 89,7
2017 Feuvret и соавт.	159	70,2 (67–71) 1,8–2 Гр П + ф Хондросаркомы	5 лет 97,5 10 лет 94,4

Примечание. GTR – gross tumor resection – тотальное удаление опухоли; STR – subtotal tumor resection – субтотальное удаление опухоли (наличие макроскопического остатка); ЛК – локальный контроль; МТС – метастазы; ОБ – общая выживаемость; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; х/саркомы – хондросаркомы; п – протонная лучевая терапия; п + ф – комбинация протонной и фотонной лучевой терапии.

тельную базу, в том числе по рандомизированным исследованиям, чем протонная лучевая терапия. В отношении протонного излучения в настоящий момент приходится признать некоторую незрелость клинических данных вкупе с определенными техническими сложностями. По мнению Laine и соавт. [24], «физические и инженерные достижения в терапии заряженными частицами необходимо подтянуть до уровня наиболее продвинутых методик фотонной терапии, а именно – создать аналог подвижной фотонной IMRT, что позволило бы в полной мере использовать физические преимущества тяжелых заряженных частиц». Большинство сегодняшних публикаций по протонам основано на методе пассивного рассеяния, что делает сравнение с методикой IMRT и стереотаксической лучевой терапией не вполне адекватным.

Подавляющая часть клинических публикаций в протонной лучевой терапии посвящена классическому фракционированию, опыт в гипофракционированном облучении на сегодняшний день ограничен. Прямые сравнения, по сути, отсутствуют. Объем статьи и основная тематика журнала (саркомы) не позволили нам включить подробное сравнение протонного и фотонного облучения по различным локализациям за исключением опухолей основания черепа, однако проведенный сравнительный анализ работ по лечению доброкачественных и злокачественных опухолей краниальных локализаций привел нас к следующим основным выводам.

1) Протонная лучевая терапия, в гипофракционированном или классическом режиме, имеет преимущества в лечении доброкачественных состояний при хорошем жизненном прогнозе (краниофарин-

гиомы, опухоли гипофиза, глиомы низкой степени злокачественности, менингиомы) [24–30]. Это позволяет минимизировать риск наведенных опухолей при локальном эффекте, сравнимом с таковым при СТЛТ; при этом лучше сохраняется когнитивная и эндокринная функция. Эта же закономерность имеет место в онкопедиатрии, но в классическом режиме фракционирования [31–33] – учитывая удовлетворительный жизненный прогноз у 70% пациентов, протоны имеют даже с учетом высокой стоимости лечения, в том числе в лечении злокачественных состояний (например, краниоспинальное облучение у больных медуллобластомой). Некоторые авторы свидетельствуют в пользу протонной лучевой терапии у больных меланомой сетчатки глаза, однако жизненный прогноз у таких больных неудовлетворительный, и в этом смысле преимущества протонного облучения не вполне очевидны при обилии других высокоэффективных методов лучевого лечения (брахитерапия, СТЛТ).

2) В лечении опухолей основания черепа, в том числе хордом и хондросарком, протонная лучевая терапия имеет клинически доказанное преимущество за счет возможности эскалации дозы, однако преимущество это реализуется в отношении классической лучевой терапии и неочевидно в отношении стереотаксиса, для решения этого вопроса требуются рандомизация и учет факторов, влияющих на прогноз (радикальность операции и характер лечения – первичный или противорецидивный). Аналогично хорdomам ввиду близости к основанию черепа и критическим структурам протоны могут иметь преимущество в лечении неподвижных опухолей носоглотки, однако речь также идет о первичном лечении в классическом режиме.

В одной из научно-популярных статей, посвященных продвинутой технологиям, было сказано: «Когда у вас в руках молоток, все кругом превращается в гвозди». Целью данной статьи не является продвижение одного из методов облучения. Наша задача — показать преимущества и недостатки различных вариантов протонного и фотонного излучения в различных клинических ситуациях и помочь принять взвешенное решение. Представляется целесообразным разумно подходить к назначению лучевого лечения и максимально использовать преимущества различных его вариантов, сообразуясь с клинической ситуацией, доступностью того или иного метода и его преимуществами в свете данных доказательной медицины. Безусловно, требуются дальнейшие клинические исследования, посвященные сравнительному анализу фотонной и протонной лучевой терапии в продвинутых вариантах — IMPT и IMRT.

ЛИТЕРАТУРА

- Radhe Mohan, David Grosshans. Proton therapy — Present and future, *Advanced Drug Delivery Reviews* (2016), DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
- Mishra M.V., Aggarwal S., Bentzen S.M. et al. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017 Feb 1, v. 97 (2), p. 228-235. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.045. Epub 2016 Nov 8.
- Combs S.E. Does Proton Therapy Have a Future in CNS Tumors? *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017 Mar, v. 19 (3), p. 12. DOI: 10.1007/s11940-017-0447-4.
- Ahmed R., Sheybani A., Menezes A.H. et al. Disease outcomes for skull base and spinal chordomas: a single center experience. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015 Mar, v. 130, p. 67-73. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.12.015. Epub 2014 Dec 29.
- Jiang B., Veeravagu A., Lee M. et al. Management of intracranial and extracranial chordomas with CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J. Clin. Neurosci.* 2012 Aug, v. 19 (8), p. 1101-1106. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.01.005. Epub 2012 Jun 20.
- Koga T., Shin M., Saito N. J. Neurooncol. Treatment with high marginal dose is mandatory to achieve long-term control of skull base chordomas and chondrosarcomas by means of stereotactic radiosurgery. 2010 Jun, v. 98 (2), p. 233-238. DOI: 10.1007/s11060-010-0184-y. Epub 2010 Apr 24.
- Martin J.J., Niranjan A., Kondziolka D. et al. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J. Neurosurg.* 2007 Oct, v. 107 (4), p. 758-764.
- Kim J.H., Jung H.H., Chang J.H. et al. Gamma Knife surgery for intracranial chordoma and chondrosarcoma: radiosurgical perspectives and treatment outcomes. *J. Neurosurg.* 2014 Dec, v. 121, Suppl: 188-197. DOI: 10.3171/2014.7.GKS141213.
- Hasegawa T., Ishii D., Kida Y. et al. Gamma Knife surgery for skull base chordomas and chondrosarcomas. *J. Neurosurg.* 2007 Oct, v. 107 (4), p. 752-757.
- Cho Y.H., Kim J.H., Khang S.K. et al. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base: comparative analysis of clinical results in 30 patients. *Neurosurg. Rev.* 2008 Jan, v. 31 (1), p. 35-43; discussion 43. Epub 2007 Oct 9.
- Iyer A., Kano H., Kondziolka D., Liu X. et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial chondrosarcoma. *J. Neurooncol.* 2012 Jul, v. 108 (3), p. 535-42. DOI: 10.1007/s11060-012-0858-8. Epub 2012 Apr 11.
- Jiang B., Veeravagu A., Feroze A.H. et al. CyberKnife radiosurgery for the management of skull base and spinal chondrosarcomas. *J. Neurooncol.* 2013 Sep, v. 114 (2), p. 209-218. DOI: 10.1007/s11060-013-1172-9. Epub 2013 Jun 8.
- Hug E.B., Loredi L.N., Slater J.D. et al. Proton radiation-therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J. Neurosurg.* 1999, v. 91, p. 432-439.
- Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol.* 1999, v. 175, Suppl 2, p. 57-63.
- Hug E.B., Sweeney R.A., Nurre P.M. et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, v. 52, p. 1017-1024.
- Igaki H., Tokuyasu K., Okumura T. et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, v. 60, p. 1120-1126.
- Noël G., Feuvret L., Calugaru V. 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, v. 44, p. 700-708.
- Ares C., Hug E.B., Lomax A.J. 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, v. 75, p. 1111-1118.
- Rombi B., Ares C., Hug E.B. et al. Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: clinical outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013, v. 86, p. 578-584.
- Deraniyagala R.L., Yeung D., Mendenhall W.M. et al. Proton therapy for skull base chordomas: an outcome study from the university of Florida proton therapy institute. *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2014, v. 75, p. 53-57.
- Rosenberg A.E., Nielsen G.P., Keel S.B. et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999, v. 23, p. 1370-1378.
- Weber D.C., Badiyan S., Malyapa R. et al. Longterm outcomes and prognostic factors of skull-base chondrosarcoma patients treated with pencil-beam scanning proton therapy at the Paul Scherrer Institute. *Neuro Oncol.* 2016, v. 18, p. 236-243.
- Feuvret L., Bracci S., Calugaru V. et al. Efficacy and safety of adjuvant proton therapy combined with surgery for chondrosarcoma of the skull base: A retrospective, population-based study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016, v. 95, p. 312-321.
- Laine A.M., Pompos A., Timmerman R. et al. The Role of Hypofractionated Radiation Therapy with Photons, Protons, and Heavy Ions for Treating Extracranial Lesions. *Front Oncol.* 2015, v. 5, p. 302. Published online 2016 Jan 11. DOI: 10.3389/fonc.2015.00302.
- Weber D.C., Schneider R., Goitein G. et al. Spot scanning-based proton therapy for intracranial meningioma: long-term results from the Paul Scherrer Institute. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012, v. 83, p. 865-871.
- Wattson D.A., Tanguturi S.K., Spiegel D.Y. et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014, v. 90, p. 532-539.
- Murphy E.S., Suh J.H. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011, v. 79, p. 985-997.

28. Vernimmen F.J., Mohamed Z., Slabbert J.P., Wilson J. Long-term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. *Radiother. Oncol.* 2009 Feb, v. 90 (2), p. 208-212. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.11.004. Epub 2008 Dec 4.
29. Bush D.A., McAllister C.J., Lored L.N. et al. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery.* 2002, v. 50, p. 270-273; discussion 273-5.
30. Harsh G.R., Thornton A.F., Chapman P.H. et al. Proton beam stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, v. 54, p. 35-44.
31. Weber D.C., Chan A.W., Bussiere M.R. et al. Proton beam radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor control and cranial nerve toxicity. *Neurosurgery.* 2003, v. 53, p. 577-586; discussion 586-8.
32. Masashi Mizumoto, Shigeyuki Murayama, Tetsuo Akimoto, Yusuke Demizu et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci.* 2017 Mar, v. 108 (3), p. 444-447. Published online 2017 Apr 3. DOI: 10.1111/cas.13140 PMCID: PMC5378281.
33. Sethi R.V., Shih H.A., Yeap B.Y. et al Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer.* 2014, v. 120 (1), p. 126-133.

Благодарность (acknowledgements to):
Prof. Dr. Ben Heijmen, Ph D Mischa S Hoogeman,
Erasmus University, Rotterdam, Netherlands

Статья поступила 17.05.2017 г., принята к печати 07.06.2017 г.
 Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

STEREOTACTIC PHOTON AND PROTON RADIATION THERAPY FOR CRANIAL TUMORS. EVIDENCE BASED KNOWLEDGE

Ter-Arutyunants S.A., Nazarenko A.V., Larinov D.V., Smolnikov S.V., Kirpichev Y.S.

«Oncostop» radiation oncology center, Moscow

Key words: stereotactic radiation therapy, proton radiation therapy

Considering a high variety of modern radiotherapy technologies, practical doctors can hardly analyze advantages and shortcomings of different treatment options and make optimal decision. The goal of this survey is to show the base of evidence for stereotactic photon radiation therapy (SRT) and proton radiation therapy (PRT) in cranial tumors treatment. It's well known that PRT takes advantage in oncopediatric practice, in the treatment of benign tumors with long life expectancy and possibly skull base tumors. By decreasing integral body dose PRT lowers risk of secondary malignancies and preserves cognitive function. In other cases PRT prevalence over advanced forms of photon radiotherapy is yet to be proved. To clearly see the difference we need to compare intensity modulated proton and photon radiation therapy. Studies continue.