

Возможности протонной терапии. Клинические аспекты

К.м.н. Н.А. Воробьев¹⁻³, А.В. Михайлов¹, к.м.н. Е.В. Смирнова^{1,3}, Ю.В. Гуцало¹, Н.И. Мартынова¹

¹ООО «АДЦ МИБС им. С. Березина», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

³ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлены возможности протонной терапии как нового способа лечения злокачественных опухолей, который может обладать определенными преимуществами перед стандартной фотонной лучевой терапией. Это связано с возможностью создания максимальной дозы излучения в зоне мишени без превышения толерантных доз для нормальных тканей, даже если мишень вплотную прилегает к критическим структурам организма. Более высокая доза соответственно повышает вероятность гибели раковых клеток.

В настоящее время идет активное накопление опыта клинического применения протонной терапии. Представленные в данной статье исследования свидетельствуют о потенциальном преимуществе протонной терапии при лечении опухолей ЦНС, хордом и хондросарком основания черепа и скелета, опухолей головы и шеи, злокачественных опухолей у детей. Активно изучается роль протонов при раке прямой кишки, желудка, предстательной железы, поджелудочной железы. Полученные результаты должны помочь определить группы пациентов, для которых протонная терапия будет иметь решающее значение в улучшении контроля над заболеванием, повышении общей выживаемости и сохранении качества жизни.

Ключевые слова: протонная терапия, хордома, хондросаркома, злокачественные опухоли у детей, радиоиндуцированные опухоли.

Для цитирования: Воробьев Н.А., Михайлов А.В., Смирнова Е.В. и др. Возможности протонной терапии. Клинические аспекты // РМЖ. 2017. № 16. С. 1175–1180.

ABSTRACT

Possibilities of proton therapy. Clinical aspects

Vorobiev N.A.¹⁻³, Mikhailov A.V.¹, Smirnova E.V.^{1,3}, Gutsalo Yu.V.¹, Martynova N.I.¹

¹Medical and Diagnostic Center of International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, St. Petersburg

²Saint Petersburg State University

³North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

The article presents the possibilities of proton therapy as a new method of treating malignant tumors, which has certain advantages over standard photon radiation therapy. This is due to the possibility of creating the maximum dose of radiation in the target area without exceeding the tolerated dosages for normal tissues, even if the target is close to the critical structures of the body. A higher dose leads, respectively, to a greater probability of death of cancer cells. Currently, there is an active accumulation of experience in the clinical use of proton therapy. The presented studies show the potential advantage of proton therapy in the treatment of CNS tumors, chord and chondrosarcoma of the skull and skeleton base, head and neck tumors, malignant tumors in children. The role of protons in cancer of the rectum, stomach, prostate, pancreas is actively studied. The results obtained should help to identify groups of patients for whom proton therapy will be crucial in improving disease control, overall survival and maintaining quality of life.

Key words: proton therapy, chordoma, chondrosarcoma, malignant tumors in children, radioinduced tumors.

For citation: Vorobiev N.A., Mikhailov A.V., Smirnova E.V. et al. Possibilities of proton therapy. Clinical aspects //RMJ. 2017. № 16. P. 1175–1180.

Рентгеновское излучение в терапии онкологических заболеваний применяется более 100 лет. На протяжении всего периода существования радиационная онкология постоянно совершенствуется: место гамма-аппаратов заняли высокоэнергетические линейные ускорители, многолепестковые коллиматоры дают возможность создавать поля сложной формы. Методика модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT) позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Интеграция с компьютерной и магнитно-резонансной томографией помогает улучшить визуализацию, определение объемов и зон облучения. Синхронизация облучения с дыханием пациента позволяет компенсировать смещения мишени и органов риска, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения.

Противоопухолевый эффект лучевой терапии в большей степени определяется дозой ионизирующего излучения. В то же время безопасность лечения напрямую зависит от того, насколько удалось снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Несмотря на технический прогресс, в некоторых случаях методика фотонной терапии не позволяет подвести необходимую тумороцидную дозу таким образом, чтобы избежать тяжелых лучевых повреждений.

В отличие от других излучений глубинное дозовое распределение протонов имеет зону медленного подъема с увеличением глубины проникновения, называемую «плато», за которым следует дозовый максимум, называемый пиком Брэгга. Амплитуда этого пика в 3–4 раза превышает дозу на поверхности среды. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля. Протонная терапия является в настоящее время наиболее мощным средством

для получения высокой конформности дозных распределений. На рисунке 1 показаны глубинные дозные распределения для ионизирующих излучений. Пониженная величина дозы в области плато по сравнению с дозой в максимуме и быстрый спад дозы за пиком Брэгга создают принципиально новые возможности для формирования «идеальных» распределений дозы. Такая особенность протонной терапии позволяет значительно уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани по сравнению с традиционными методами лучевой терапии пучками фотонов и электронов. В результате создаются условия для безопасного повышения дозы в объеме мишени (без превышения толерантных доз для нормальных тканей), даже если мишень вплотную прилежит к критическим структурам организма. Более высокая доза соответственно повышает вероятность гибели раковых клеток [1].

Несмотря на очевидные преимущества протонной терапии, клиническая значимость и экономическая эффективность данной методики по-прежнему активно изучаются. С каждым годом проводится все больше исследований

по сравнительной оценке протонной и фотонной терапии у пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций.

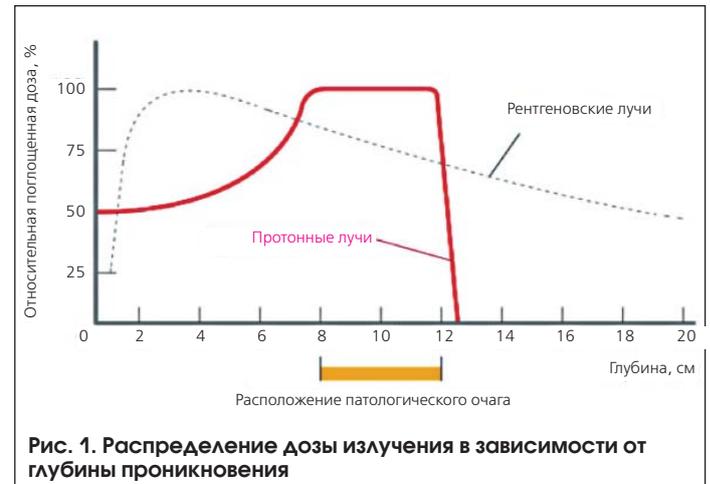


Рис. 1. Распределение дозы излучения в зависимости от глубины проникновения

Таблица 1. Обзор исследований, посвященных применению протонной терапии при хордомиомах и хондросаркомах

Исследование	N	Патология	Вид лечения	Результат	Токсичность	Заключение
Rombi et al., 2013 [7]	26	Хордомы и хондросаркомы основания черепа	Хирургия, протонная терапия. Средняя доза 74 Гр для хордомы, 66 Гр для хондросаркомы	5-летний ЛК 81% для хордомы, 80% для хондросаркомы. 5-летняя ОВ 89 и 85% соответственно	Токсичности IV–V степени не отмечено	Высокие показатели ЛК при приемлемой поздней токсичности
McDonald et al., 2013 [8]	16	Хордомы основания черепа и позвоночника после хирургического и лучевого лечения	Повторное облучение протонами, 71,2–79,2 Гр	2-летний ЛК 85%, 2-летняя ОВ 80%	Некроз височной доли – 3 пациента. Ишемический инсульт – 1 пациент	Повторное облучение протонами возможно рассматривать в качестве метода лечения у пациентов с рецидивами хордом
Ares et al., 2009 [6]	64	Хордомы и хондросаркомы основания черепа	Хирургия, протонная терапия. Средняя доза 68,4 Гр	5-летний ЛК 81% для хордомы, 94% для хондросаркомы, 5-летняя БРВ 81 и 100%; 5-летняя ОВ 62 и 91% соответственно	Повреждения зрительного нерва III–IV степени у 2 пациентов. При 5-летнем наблюдении токсичность IV–V степени отсутствует у 95% пациентов	Протонная терапия безопасна и достаточно эффективна
Rutz et al., 2008 [9]	10	Хордомы и хондросаркомы основания черепа и позвоночника	Хирургия, протонная терапия. Средняя доза 66–74 Гр ± химиотерапия	3-летний ЛК, БРВ и ОВ 100%	Поздняя токсичность у 3-х пациентов (алопеция, повреждение гипофиза, снижение слуха)	Модулированная по интенсивности протонная терапия позволяет подводить более высокие дозы
Noel et al., 2005 [10]	100	Хордомы основания черепа и позвоночника	Хирургия, комбинированное облучение протоны+фотоны. Средняя доза 67 Гр	2-летний ЛК 86%, 4-летний ЛК 54%, 2-летняя ОВ 94%, 5-летняя ОВ 81%	Поздние осложнения у 42 пациентов (потеря зрения, снижение слуха, повреждение гипофиза)	Гомогенное распределение дозы в мишени является важным прогностическим фактором
Munzenrider et al., 1999 [11]	519	Хордома и хондросаркома основания черепа	Хирургия, комбинированное облучение протоны+фотоны. Средняя доза 66–83 Гр	5-летняя БРВ 73% для хордом, 98% для хондросарком. 5-летняя ОВ 80 и 91% соответственно	3 пациента погибли вследствие повреждения ствола мозга. Также отмечалась потеря слуха, гормональная недостаточность	Протонная терапия в послеоперационном периоде является методом выбора при хордоме и хондросаркоме основания черепа

ОВ – общая выживаемость, ЛК – локальный контроль, БРВ – безрецидивная выживаемость

Опухоли центральной нервной системы

У пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) лучевая терапия может применяться на всех этапах лечения – в качестве самостоятельной методики, в послеоперационном периоде, в комбинации с химиотерапией, с радикальной и паллиативной целью. Особенности расположения опухоли существенно ограничивают возможности фотонной лучевой терапии. Доза, необходимая для достижения стойкого контроля над опухолью, зачастую превышает значения, допустимые для органов риска. В подобной ситуации радиотерапевту приходится принимать сложные клинические решения, делая выбор между подведением высокой дозы, способной обеспечить противоопухолевый эффект, и риском повреждения жизненно важных структур. Даже в том случае, если удастся избежать летальных лучевых повреждений, существует высокий риск развития тяжелых нейрокогнитивных расстройств, которые могут быть временными у взрослых пациентов, но у детей часто носят необратимый характер. В подобных случаях любые методики, повышающие конформность облучения и позволяющие снизить нагрузку на органы риска (IMRT, протонная терапия), являются предпочтительными. Исследования по сравнению протонной и фотонной лучевой терапии у пациентов с опухолями ЦНС показывают, что применение пучка протонов позволяет значительно снизить нагрузку на здоровые ткани [2].

Хордома, хондросаркома

Заболеваниями, при которых протонная терапия применяется наиболее широко, являются хордомы и хондросаркомы основания черепа. В редких случаях эти опухоли могут быть удалены хирургически. Применение лучевой терапии также ограничено из-за расположения опухоли в непосредственной близости от жизненно важных структур – ствола головного мозга, черепных нервов, спинного мозга. Конформная лучевая терапия в дозах 50–60 Гр не обеспечивает требуемого противоопухолевого эффекта, демонстрируя неудовлетворительные показатели безрецидивной выживаемости (5-летняя безрецидивная выживаемость <25%) [3, 4]. Более высокие дозы могут привести к необратимым повреждениям структур головного мозга и летальному исходу. В то же время использование протонного пучка позволяет подводить дозы до 72 Гр и более, демонстрируя при этом низкие показатели токсичности [5]. Использование высоких доз способствует значительному повышению безрецидивной выживаемости. Так, в исследованиях, проводимых в клинике Paul Scherrer Institute с применением методики модулированной по интенсивности протонной терапии (IMPT), медиана дозы составила 73,5 Гр при хордоме и 68,4 Гр при хондросаркоме. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 81 и 94% для хордом и хондросарком соответственно. Токсичность III–IV степени на протяжении 5 лет не превысила 6% [6, 7]. Обзор исследований, посвященных применению протонной терапии при хордомих и хондросаркомах, представлен в таблице 1.

Поскольку для хордом и хондросарком свойственна высокая частота рецидивирования, пациенты часто нуждаются в проведении повторных курсов облучения. В 2013 г. McDonald et al. опубликовали результаты проведения повторного курса протонной терапии у 16 пациентов с рецидивом хордомы. У 8 пациентов перед повторным облучением было выполнено частичное удаление

опухоли. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 85%, 2-летняя общая выживаемость – 80%. Нежелательные явления IV степени отмечены у 1 пациента, токсичности V степени не отмечено. Полученные результаты свидетельствуют о том, что протонная терапия может эффективно применяться при необходимости проведения повторных курсов облучения по поводу рецидивов, демонстрируя высокие показатели локального контроля и выживаемости в тех ситуациях, когда выбор лечебных методик ограничен [8].

Рак легкого

Стандартом лечения неоперабельных форм местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является комбинированная химиолучевая терапия. При этом показатели выживаемости нельзя назвать удовлетворительными, т. к. большинство пациентов страдают от выраженной токсичности, связанной с лечением. При проведении лучевой терапии в дозах 60–64 Гр в комбинации с химиотерапией 5-летняя выживаемость не превышает 18%, частота рецидивов достигает 80%. Более чем у 50% пациентов отмечаются серьезные, жизнеугрожающие токсические реакции, такие как пневмонит и эзофагит [12, 13]. Исследования по изучению эскалации дозы фотонов до 74 Гр показали, что наряду со снижением риска рецидива существенно возрастает частота летальных осложнений [14]. Как следствие, смертность от лучевых реакций превышает возможные положительные эффекты при использовании высоких доз излучения [15, 16]. Эти результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее повышение дозы при использовании фотонов у пациентов с местнораспространенным НМРЛ, по всей видимости, невозможно.

Вместе с тем в исследовании, проведенном в клинике MD Anderson Cancer Center, было продемонстрировано, что применение протонной терапии в дозе 74 Гр позволяет повысить медиану выживаемости (29,4 мес.), снизив частоту рецидивов до 20%, а также значительно снижает частоту и выраженность лучевых реакций (дерматит 11%, эзофагит 11%, пневмонит 2%) [17].

Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможной эскалации дозы при помощи протонной терапии с целью увеличения выживаемости, снижения частоты рецидивов, снижения токсичности и возможной интенсификации химиотерапии. В клинике MD Anderson Cancer Center в настоящее время идет набор пациентов в исследование III фазы по сравнительной оценке фотонной и протонной лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным НМРЛ.

Рак предстательной железы

Преимущества применения протонной терапии в лечении рака предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день не очевидны. Конкуренция с другими лечебными методиками (простатэктомия, брахитерапия, 3D-конформная лучевая терапия с IMRT, высокодозная стереотаксическая лучевая терапия) и высокая стоимость пока не позволяют назвать протонную терапию методом выбора при РПЖ.

Результаты клинических исследований показывают, что с увеличением дозы излучения снижается риск развития рецидива РПЖ. В то же время снижение лучевой нагрузки на стенку мочевого пузыря и прямой кишки значительно снижает частоту и выраженность осложнений. Предпола-

гается, что современные технологии, позволяющие обеспечить высокую конформность, такие как IMRT и протонная терапия, позволят повысить дозу излучения для повышения эффективности терапии без существенного ущерба для здоровых тканей.

Сегодня благодаря методике IMRT при помощи фотонной терапии возможно подводить до 80 Гр к предстательной железе без значимого повышения токсичности. Так, в исследовании, проведенном в клинике Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 561 пациенту было выполнено облучение предстательной железы в дозе 81 Гр. При этом токсичность II степени и выше со стороны прямой кишки составила лишь 1,6%, со стороны мочевого пузыря – 12% [18]. В то же время известно, что доза свыше 82 Гр существенно повышает риск кровотечений из прямой кишки, что является существенным лимитирующим фактором [19]. Пока нет ответа на вопрос, возможно ли при помощи протонной терапии существенно повысить дозу излучения, оставаясь при этом в пределах толерантных значений для здоровых тканей.

Одним из возможных путей для обоснованного и более широкого применения протонной терапии при РПЖ, позволяющим не только повысить эффективность и безопас-

ность облучения, но и снизить стоимость лечения, является сокращение количества фракций и укорочение курса лучевой терапии с 7–9 нед. до одной [20]. Для определения места протонов в лечении РПЖ необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Опухоли головы и шеи

В большом количестве работ по сравнительной оценке планов облучения и дозного распределения при использовании протонной и фотонной терапии у пациентов с опухолями головы и шеи отмечено существенное снижение лучевой нагрузки на органы риска в случае применения протонов [21–27].

Предпочтительной тактикой терапии опухолей полости носа и околоносовых пазух является комбинация хирургического лечения с последующим курсом лучевой терапии. Однако эффективность подобного лечения не может считаться удовлетворительной. Безрецидивная 5-летняя выживаемость при стадиях T1-T3 не превышает 82%, при стадии T4 – 50% [28]. В то же время частота и тяжесть осложнений, связанных с лечением, заставляет снижать дозу, проводить незапланированные перерывы в облучении и заканчивать курс ранее запланированного

Таблица 2. Обзор исследований, посвященных применению протонной терапии при опухолях головы и шеи

Исследование	N	Патология	Вид лечения	Результат	Токсичность	Заключение
<i>Опухоли полости носа и околоносовых пазух</i>						
Fukumitsu et al., 2012 [41]	17	T4 + рецидивные опухоли	Протонная терапия. Средняя доза 78 Гр, ограничение на хиазму и ствол мозга 50 Гр	2-летний ЛК 35%, 5-летний ЛК 17,5%, 2-летняя ОВ 47,1%, 5-летняя ОВ 15,7%	Токсичность >III степени у 2-х пациентов (некроз головного мозга, потеря зрения на стороне облучения)	Протонная терапия позволяет существенно снизить дозу на хиазму и ствол мозга у пациентов с неоперабельными опухолями
Okano et al., 2012 [33]	13	T4b	Химиотерапия, протонная терапия ± цисплатин	Полный регресс 85%	Потери зрения, некроза мозга не отмечено	Протонная терапия позволяет проводить химиолучевое лечение при T4b стадии
Zenda et al., 2011 [42]	39	Нерезектабельные опухоли	Протонная терапия. Средняя доза 65 Гр	1-летний ЛК 77%, 3-летняя БРВ 49%, 3-летняя ОВ 59%	Ранней токсичности III–V степени не отмечено. Поздняя токсичность III–V степени 12,8%	Протонная терапия позволяет добиться высоких результатов при нерезектабельных опухолях
Resto et al., 2008 [43]	102	Местнораспространенная синоназальная карцинома	Протонная терапия или протоны+фотоны±хирургическое лечение. Средняя доза 71,6 Гр	5-летний ЛК 95%, 5-летняя БРВ 90%, 5-летняя ОВ 90%	Н.д.	Протонная терапия позволяет добиться высоких показателей ЛК. Полное удаление опухоли ассоциируется с высокими показателями БРВ
<i>Опухоли носоглотки</i>						
Lin et al., 1999 [40]	16	Рецидивы после лучевой терапии	Повторное облучение, протонная терапия. Средняя доза 59,4–70,2 Гр	2-летняя БРВ 50%, 2-летняя ОВ 50%	Не отмечено токсичности со стороны ЦНС	Лучшее покрытие мишени способствует увеличению ОВ
<i>Опухоли ротоглотки</i>						
Slater et al., 2005 [44]	29	II–IV стадии	Протонная+фотонная терапия. Доза 75,9 Гр	5-летний ЛК 84%, 5-летняя БРВ 65%	Поздняя токсичность III степени у 3-х пациентов	Протонная терапия в качестве последовательного буста после фотонной терапии позволяет подводить высокие дозы, сохраняя токсичность на приемлемом уровне

ОВ – общая выживаемость, ЛК – локальный контроль, БРВ – безрецидивная выживаемость

срока. Подведение тумороцидных доз к опухолям, расположенным в области основания черепа, затруднено, а в некоторых случаях невозможно по причине близкого расположения ствола головного мозга. Применение фотонной 3D-конформной лучевой терапии при опухолях околоносовых пазух приводит к слепоте вследствие ретинопатии или нейропатии зрительного нерва у 24–40% пациентов [29–31]. Работы по сравнительной оценке дозного распределения показали явное преимущество протонной терапии по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией и IMRT у пациентов с опухолями полости носа и околоносовых пазух [32]. В исследовании Okano S. et al. было включено 13 пациентов с синоназальной карциномой T4b стадии, которым проводилась химиотерапия с последующим курсом протонной лучевой терапии. Полный регресс был отмечен у 85% пациентов, потери зрения или некроза головного мозга не выявлено ни у одного пациента [33]. В другом исследовании оценивались возможности протонной терапии в комбинации с хирургическим и лекарственным лечением у пациентов с опухолевым поражением клиновидных пазух. Двухлетний локальный контроль при дозе 76 Гр составил 86%, 2-летняя безрецидивная выживаемость – 31%, 2-летняя общая выживаемость – 53%. У 6 пациентов отмечен мукозит III степени, офтальмопатии III–IV степени не выявлено [34].

В терапии опухолей носоглотки и ротоглотки предпочтение отдается химиолучевому лечению. Современная фотонная терапия с применением методики IMRT позволяет снизить частоту таких осложнений, как ксеростомия и дисфагия. Однако исследования по сравнительной оценке дозного распределения показали существенное преимущество протонной терапии, заключающееся в лучшем покрытии мишени предписанной дозой излучения и снижении нагрузки на здоровые ткани [35–39]. Ввиду данного обстоятельства протонная терапия может применяться не только в терапии первичных опухолей носо- и ротоглотки, но и у пациентов с рецидивом после лучевого лечения. В исследовании Lin R. et al. представлен опыт лечения 16 пациентов с рецидивом опухоли носоглотки после курса фотонной лучевой терапии. Облучение протонами проводилось в дозах 60–70 Гр. Показатели 2-летнего локального контроля и безрецидивной выживаемости составили 50% [40]. Из серьезных нежелательных явлений отмечены язва слизистой носоглотки (1 пациент) и остеонекроз (1 пациент). Осложнений со стороны органов ЦНС не отмечено.

Обзор исследований, посвященных применению протонной терапии при опухолях головы и шеи, представлен в таблице 2.

Злокачественные опухоли у детей

Согласно данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, онкологическая заболеваемость в России составляет 9,5–13 на 100 000 детского населения. Среднее число ежегодно регистрируемых детей со злокачественными опухолями увеличилось за последнее десятилетие на 20% и достигло 6,45 тыс. В большинстве случаев лучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения, значительно повышая его эффективность. В то же время облучение способно оказывать пагубное воздействие, замедляя рост и развитие костей, мышц, органов нервной системы. Также повышается риск развития радиоиндуцированных опухолей.

По данным литературы, риск развития вторичных радиоиндуцированных опухолей у пациентов, в детстве получавших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований ЦНС, составляет 10,7% [45]. Вторичные опухоли являются второй по частоте причиной смерти у данной группы пациентов [46]. Также они являются основной причиной гибели тех, кто преодолел 10-летний рубеж с момента лечения [47].

Среди вторичных радиоиндуцированных опухолей у пациентов, получавших в детском возрасте лечение по поводу новообразований ЦНС, наиболее часто встречаются глиомы, менингиомы, саркомы, злокачественные опухоли щитовидной железы [48]. Установлено, что радиоиндуцированные глиомы развиваются в среднем спустя 9 лет, а менингиомы – спустя 17 лет после лечения.

В немногочисленных клинических исследованиях отмечено, что проведение протонной терапии сопровождается существенно меньшим риском развития вторичных радиоиндуцированных опухолей, нежели при использовании фотонов. В одном из ретроспективных исследований оценивался риск развития вторичных опухолей у взрослых, получавших протонную и фотонную лучевую терапию. В каждую группу было набрано по 558 пациентов. Медиана наблюдения в группе протонной терапии составила 6,7 года, в группе фотонной терапии – 6 лет. Частота развития вторичных опухолей после облучения протонами была ниже и составила 6,9 случая на 1000 пациентов против 10,3 в группе фотонной терапии [49].

Применение протонной терапии при краниоспинальном облучении также должно способствовать снижению риска развития радиоиндуцированных опухолей. В исследованиях, основанных на математическом моделировании и данных о биологических эффектах ионизирующего излучения, предиктивный риск развития вторичных опухолей оказался в 4–10 раз выше, а предиктивный риск смерти от вторичных опухолей – в 2–5 раз выше при использовании фотонной лучевой терапии, чем при использовании протонов [50]. При оценке рисков, связанных с проведением краниоспинально-

Таблица 3. Вероятность развития радиоиндуцированных опухолей после краниоспинального облучения при медуллобластоме

Вид лучевой терапии	Риск развития радиоиндуцированных опухолей, %
Фотонная лучевая терапия (IMRT)	30
3D-конформная фотонная лучевая терапия	20
Протонная терапия	4

Таблица 4. Показатели лучевой нагрузки на улитку и сердце при проведении краниоспинального облучения по поводу медуллобластомы в зависимости от вида лучевой терапии

Вид лучевой терапии	Доза на 90% объема улитки, %	Доза на 50% объема сердца, %
3D-конформная фотонная лучевая терапия	101,2	72,2
Фотонная лучевая терапия (IMRT)	33,4	29,5
Протонная терапия	2,4	0,5

го облучения у пациентов с медуллобластомой было установлено, что вероятность развития радиоиндуцированных опухолей при использовании протонной терапии существенно ниже, чем при использовании фотонов и составляет 4 и 30% соответственно (табл. 3) [51]. Показатели лучевой нагрузки на улитку и сердце при проведении краниоспинального облучения с применением различных методик лучевой терапии представлены в таблице 4 [52].

Подобное преимущество протонной терапии является следствием значительного снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани (рис. 2) и наблюдается не только в случае краниоспинального облучения, но и при лечении ретинобластом, сарком костей и мягких тканей, рабдомиосарком и других злокачественных опухолей [53, 54]. Снижение риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей является важным фактором, свидетельствующим о необходимости применения протонной терапии у пациентов детского возраста.

В ряде исследований отмечено, что снижение риска развития постлучевых осложнений при использовании протонной терапии также приводит к значительному снижению финансовой нагрузки на систему здравоохранения за счет уменьшения расходов на лечение осложнений. Значительная экономия средств достигается путем снижения частоты развития таких побочных эффектов, как потеря слуха и зрения, кардиотоксичность, развитие радиоиндуцированных опухолей. Экономические расчеты, выполненные в условиях шведской системы здравоохранения, показали более чем двукратное снижение расходов на лечение постлучевых осложнений в случае применения у детей протонной терапии в отличие от фотонного облучения (табл. 5) [55]. Снижение дозы на гипоталамус на 10 Гр при использовании протонов значительно снижает риск развития гормональной недостаточности и, следовательно,

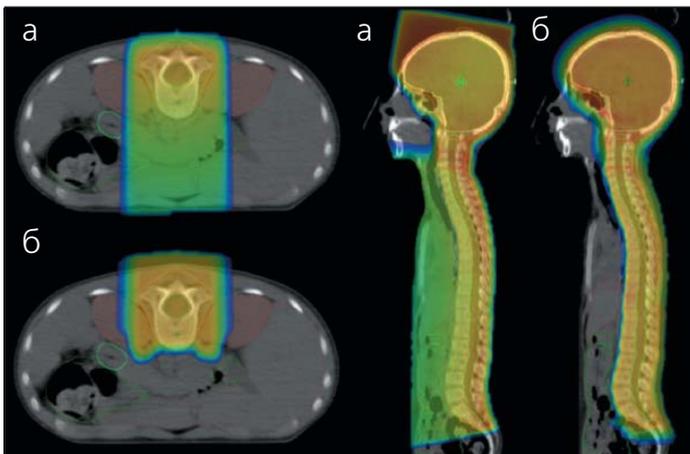


Рис. 2. Распределение дозы при фотонной (а) и протонной (б) терапии

Таблица 5. Стоимость фотонной и протонной лучевой терапии при медуллобластоме

Лечение, требующее затрат	Фотонная терапия	Протонная терапия	Различие
Лучевая терапия	5,622 долл.	13,552 долл.	в 2,5 раза
Лечение осложнений	44,905 долл.	5,613 долл.	в 8 раз
Всего	50,527 долл.	19,165 долл.	в 2,6 раза

позволяет сократить расходы на проведение последующей заместительной гормонотерапии [56].

Помимо перечисленных в данной статье злокачественных опухолей, протонная терапия также может иметь потенциальное преимущество при лечении рака прямой кишки, желудка, поджелудочной железы, опухолей костей и мягких тканей (за счет снижения лучевой нагрузки на кишечник, мочевого пузыря, легкие, спинной мозг). Уменьшение патологического воздействия на костный мозг и снижение гематологической токсичности может способствовать более активному применению химиотерапии сравнительно с протонной лучевой терапией [57].

В настоящее время идет активное накопление опыта клинического применения протонной терапии. Ежегодно стартуют новые проспективные исследования, посвященные изучению роли протонов в лечении онкологических заболеваний. Полученные результаты должны помочь определить группы пациентов, для которых протонная терапия будет иметь решающее значение в улучшении контроля над заболеванием, повышении общей выживаемости и сохранении качества жизни.

Литература

1. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. Лучевая терапия пучками протонов, ионов, нейтронов и пучками с модулированной интенсивностью, стереотаксис, брахитерапия, радионуклидная терапия, оптимизация, гарантия качества: учеб. пособие. М.: НИЯУ МИФИ, 2011 [Klimanov V.A. Radiobiologicheskoe i dozimetricheskoe planirovanie luchевой i radionuklidnoj terapii. Chast' 2. Luchevaja terapija puchkami protonov, ionov, nejtronov i puchkami s modulirovannoj intensivnost'ju, stereotaksis, brahiterapija, radionuklidnaja terapija, optimizacija, garantija kachestva: ucheb. posobie. M.: NIJaU MIFI., 2011 (in Russian)].
2. Suit H., Goldberg S., Niemierko A. et al. Proton beams to replace photon beams in radical dose treatments // *Acta Oncol.* 2003. Vol. 42. P.800–808.
3. Catton C., O'Sullivan B., Bell R. et al. Chordoma: Long-term followup after radical photon irradiation // *Radiother.* 1996. Vol. 41. P.67–72.
4. Zorlu F., Gurkaynak M., Yildiz F. et al. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease // *Neurol Sci.* 2000. Vol. 21. P.203–207.
5. Santoni R., Liebsch N., Finkelstein D.M. et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998. Vol. 41. P.59–68.
6. 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. Vol. 75. P.1111–1118.
7. 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. Vol. 86. P.578–584.
8. McDonald M.W., Linton O.R., Shah M.V. Proton therapy for reirradiation of progressive or recurrent chordoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013. Vol. 87. P.1107–1114.
9. Rutz H.P., Weber D.C., Goitein G. et al. Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: Initial experience at Paul Scherrer Institute // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. Vol. 71. P.220–225.
10. Noel 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. Vol. 44. P.700–708.
11. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base // *Strahlenther Onkol.* 1999. Vol. 175(Suppl 2). P.57–63.
12. Curran W.J. Jr, Paulus R., Langer C.J. et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 // *J Natl Cancer Inst.* 2011. Vol. 103 (19). P.1452–1460.
13. Zatloukal P., Petruzella L., Zemanova M. et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study // *Lung Cancer.* 2004. Vol. 46(1). P.87–98.
14. Schild S.E., McGinnis W.L., Graham D. et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 65(4). P.1106–1111.
15. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB nonsmall cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617 [abstract] // *Miami Beach, FL: 53rd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology.* 2011.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>