

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КУБЕШ ЙИРЖИ, 2014

УДК 615.849.1.036:616-006.04

Кубеш Й.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТОННОЙ РАДИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ООО «Онкологический центр протонной терапии», 18000, г. Прага, Чешская Республика

Несмотря на быстрое технологическое развитие, стандартная фотонная лучевая терапия до сих пор оставляет за собой ряд вопросов. Цель новых методов в радиотерапии – доставить дозу излучения протонного пучка в ткань опухоли как можно более точно. Протонная терапия ближе всего подступила к решению этой задачи. Принцип протонной лучевой терапии состоит в использовании ускоренных частиц водорода – протонов, энергия которых выделяется по большей части на определенной глубине в ткани, в так называемом пике Брэгга. Пучок протонов очень жестко контролируется, что позволяет избежать облучения тканей, находящихся за опухолью.

Для применения высокоточного метода протонного пучка в медицине требуется передовое дорогостоящее оборудование в рамках всей цепи лучевой терапии. Опухоль должна быть рассмотрена и определена с помощью комбинации КТ, МРТ и ПЭТ. Преимущество протонов наиболее наглядно демонстрируется в ситуациях, где ожидается значительная вероятность излечимости пациента и долгосрочная выживаемость в комбинации с высоким риском побочных эффектов. Типичные случаи для протонной лучевой терапии – дети со злокачественными заболеваниями или опухолями головного мозга (менингиомы, глиомы) и молодые больные раком различной локализации. Вторая группа – это раковые заболевания неизлечимые фотонной лучевой терапией из-за их расположения или низкой чувствительностью к радиации. Эта группа включает, например, рак поджелудочной железы или опухоли предстательной железы. В статье представлены принципы лечения и результаты по основным группам патологии. Показано, что протонная лучевая терапия открывает новую эру в лечении злокачественных опухолей и раздвигает границы радиационной онкологии.

Ключевые слова: протонная радиотерапия; физические принципы; технология; клиническое применение.

CLINICAL APPLICATION OF PROTON BEAM RADIATION THERAPY IN THE TUMOR'S TREATMENT

Kubeš J.

Proton Therapy Center, 18000, Prague, Czech Republic

Despite the rapid technological development, standard photon radiotherapy still brings a number of issues. Main problems are: 1. lack of effectiveness for a number of indications; partly due to the inability to safely deliver the effective dose to the tumors; 2. late and very late side effects of treatment caused by the unwanted dose delivered to the surrounding healthy tissue.

The aim of the new methods in radiotherapy is to maximally reduce the dose to healthy tissue and to deliver the dose to the tumors as accurately as possible. Proton therapy comes closest to this goal from the all available methods.

The principle of proton radiotherapy is use of accelerated hydrogen particles - protons, which are directed to the tumors. Due to the interaction of protons with the tissue, majority of the energy is deposited at a certain depth in tissue, in the so-called Bragg peak of absorption. The dose of radiation is very precisely delineated and there is no extra dose behind the tumors it. High-precise proton therapy requires a high-end technology within the whole radiotherapy chain. Tumor has to be examined and defined using combination of CT, MRI and PET. Reproducibility of the patient position requires special fixation devices. Each individual fraction of radiation must be done with image – guidance (IGRT) technology.

The benefit of protons is minimizing the dose delivery to the healthy tissue. This applies for organs near the tumors and also for integral dose of organism. Therefore; proton therapy is most appropriate in situations where we expect a significant chance of curability in patient with expected long- term survival and high risk of side effects. Typical cases for proton radiotherapy are children with a malignant disease or brain tumors (meningioma, low-grade glioma) in young cancer patients. The second group of indications is cancers that are not curable with photon radiotherapy due to their location or low sensitivity to radiation. This group includes for example cancer of the pancreas or retroperitoneal sarcoma. Treatment results for various diagnoses will be presented. Proton radiotherapy is a new option in treatment of malignant tumors that pushes the limits of radiation oncology forward, onto a higher level.

Key words: proton Radiotherapy; physical Principle; the Technology; Clinical Use of proton beam Therapy.

Актуальность

Первое использование протонного пучка для облучения злокачественных опухолей предложил Р. Р. Вильсон из Harvard Cyclotron Laboratory в статье, которая была опубликована еще в 1946 г. В ней описаны основные принципы абсорбции протонов в ткани и однозначно представлены теоретические преимущ-

ества методики. Ее первое реальное клиническое применение осуществлено в 1954 г., когда в Berkeley Radiation Laboratory (Калифорния) был облучен первый пациент. В Европе первый случай лечения зарегистрирован в клинике г. Упсалы (Швеция) в 1957 г. Однако в то время технология была очень сложной и недостаточные возможности точного определения

мишени воздействия и направления пучка являлись препятствием в дальнейшем развитии протонной терапии. Она оставалась в течение целого ряда десятилетий скорее второстепенной частью физических исследований. Перелом наступил с улучшением техники фотонной радиотерапии, которая была относительно быстро введена в практику в качестве протонной терапии. В 1990 г. открыта первая клиника при Loma Linda University Medical Center (Калифорния), предназначенная исключительно для клинического применения. В новом тысячелетии открываются приблизительно по 2–3 центра в год. Однако до настоящего времени изучение возможностей стандартной фотонной лучевой терапии оставляет ряд вопросов:

- 1) недостаточная эффективность в лечении ряда патологий;
- 2) безопасность «доставки» эффективной дозы непосредственно к опухоли;
- 3) отсроченные и поздние побочные эффекты лечения, обусловленные нежелательным облучением окружающих здоровых тканей.

Протонная терапия ближе всего к достижению этой цели из всех доступных методов.

Цель – представить физические принципы и возможности клинического применения протонной терапии при различных заболеваниях.

Физические принципы

Протонная терапия представляет собой революционный метод в радиотерапии, который использует иные физические взаимодействия, чем фотонная терапия, для доставки дозы излучения в опухоль, но идентичные радиобиологические принципы для достижения эффекта терапии. Это значительно упрощает управление процессом лечения с применением оптимальных способов «доставки» дозы к опухоли. Протонная терапия, таким образом, считается «новой медициной» с точки зрения физики, но не с точки зрения лучевой терапии.

Известно, что протоны при своем прохождении через ткани передают свою энергию вдоль трассы лишь в малой мере. Максимум своей энергии протоны передают в конце своей трассы – в так называемом пике Брэгга (ПБ, область шириной в несколько миллиметров). Глубина ПБ точно определена вступительной энергией частицы. После передачи энергии частица останавливается в ткани. Из этого вытекает относительно низкая доза облучения перед очагом опухоли и нулевая доза за очагом опухоли (рис. 1).

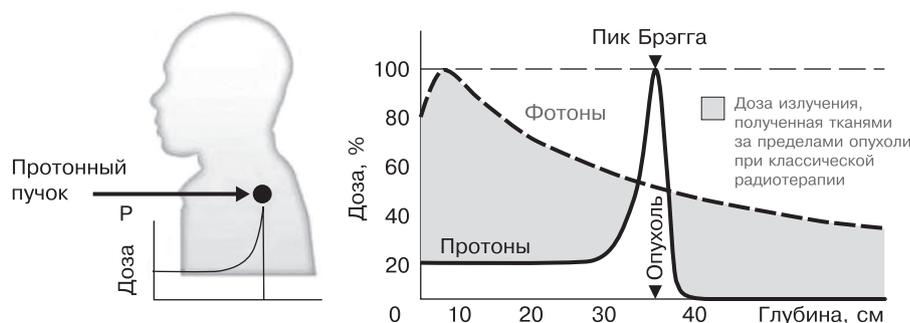


Рис. 1. График поглощения протонов (голубым) тканью относительно глубины ткани. Для сравнения приведен график фотонов (серым). Положение пика Брэгга можно регулировать с помощью энергии протонов.

Однако для облучения очага опухоли необходимо расширить область пика применительно к очагу, т. е. создать расширенный ПБ (spread-out Bragg peak – SOBP). Этого можно достигнуть с помощью «пассивного» рассеивания или с помощью сканирующего пучка.

Первая возможность до сих пор является наиболее распространенной в силу исторического развития, но уже существует в мире превосходящая по точности технология. Для активного сканирования SOBP используется Range modulator.

Полученный пучок нужно обработать с помощью индивидуально изготовленных приспособлений апертуры и Range-компенсатора. Компенсаторы приготавливаются индивидуально из пластика для каждого пациента на обрабатывающих станках. Апертуры готовятся из латуни и определяют латеральный край поля. Их изготовление является трудоемким и дорогим процессом, а использование при лечении приводит к существенной радиационной нагрузке на персонал и пациента. Кроме того, этот способ не позволяет гарантировать точное облучение на крае мишени.

Технологически революционным методом в протонной терапии является техника карандашного сканирования. Пучок протонов диаметром несколько миллиметров «сканирует» с помощью магнитов слой мишени точку за точкой. После облучения одного слоя, меняется энергия пучка и продолжается сканирование следующего слоя (рис. 2).



Рис. 2. Иллюстрация технологии карандашного сканирования.

Для корреспонденции: Jiří Kubeš – д-р наук, зав. отд. протонной терапии ООО «Онкологический центр протонной терапии», зам. председателя Чешского общества радиационной онкологии, биологии и физики; 180 00, Чехия, г. Прага, 8, Будинова, 2437/1a, e-mail: info@ptc.cz.

Correspondence to: Jiří Kubeš – PhD, Head of Proton Therapy Proton Therapy Center Czech s.r.o., Vice-chairman of the Czech Society for radiation oncology, biology and physics; 180 00, Czech Republic, Prague, 8, Budínova 2437/1a, e-mail: info@ptc.cz.

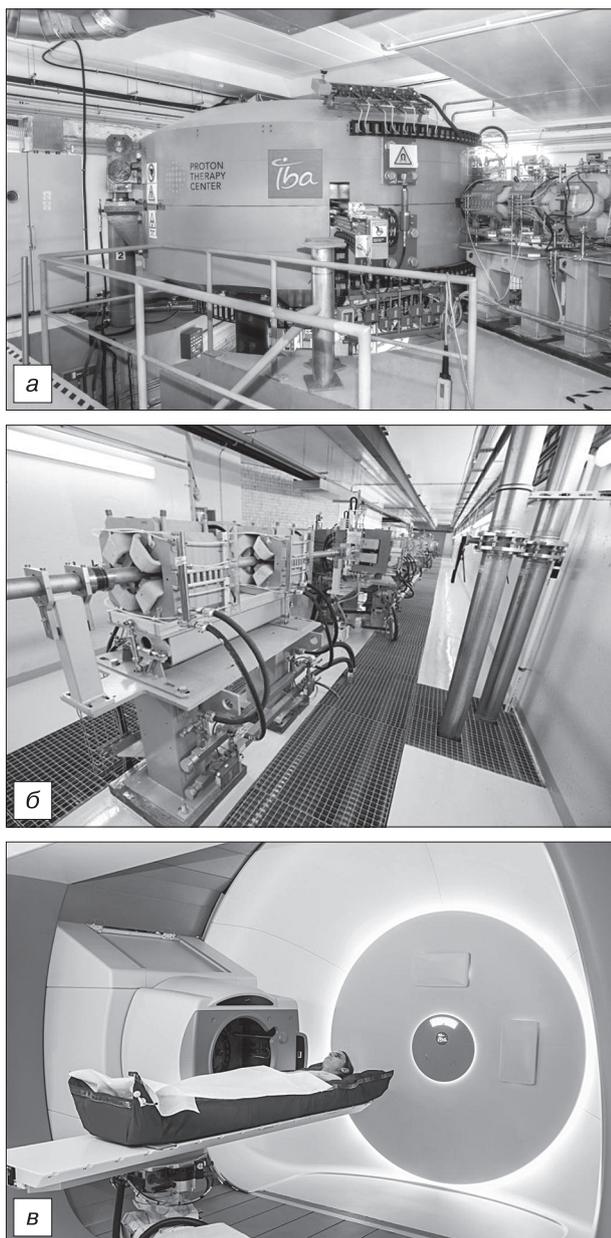


Рис. 3. Фотографии циклотрона (а), системы транспортировки протонного пучка (б) и вращающейся облучающей установки Gantry с роботизированным столом (в) в ООО «Онкологический центр протонной терапии» (г. Прага, Чешская Республика).

Главными преимуществами этой технологии является прицельная доставка дозы облучения в мишень опухоли и значительное снижение радиационной нагрузки персонала.

Технологическое обеспечение протонной терапии складывается из следующих главных частей: циклотрона, системы для транспортировки пучка, облучающей установки с радиационной головкой (рис. 3, а–в).

Источником протонов является водород. Для отделения протонов от электронов, протоны ускорены электромагнитным полем (в случае технологии фирмы IBA на энергию 233 МэВ). Протоны, которые приобрели требуемую энергию в циклотроне, вступают в систему для транспорта пучка. Их энергия

регулируется в оборудовании, обозначаемом как degrader (в котором протоны замедляются прохождением через определенный слой углерода), и пучок далее распределяется транспортной системой в отдельные комнаты для облучения. В кабинетах для облучения располагаются радиационные головки – nozzle, в которых формируется пучок протонов, а далее сканирующие магниты направляют его в отдельные пункты – мишени опухоли.

Эти головки могут быть фиксированными (тогда необходимо менять положение больного по отношению к головке) или вращающимися (gantry-технологии – положение пациента остается неизменным). Протонные излучатели в настоящее время оснащены роботизированным столом, позволяющим обеспечить оптимальное проникновение пучка в тело больного.

В связи с очень точным распространением доз в область очага опухоли протонное облучение очень чувствительно к точности исполнения. В связи с этим необходимо использование технологии IGRT. Обычно используется ортогональная RTG-проекция с поправкой положения больного в соответствии с положением костных структур или в соответствии с положением контрастных маркеров, имплантированных в очаг опухоли

Клиническое применение

В 2011 г. было зарегистрировано более 80 тыс. больных, прошедших протонное облучение. До этого, в первых десятилетиях, клинический опыт протонной терапии ограничивался опухолевыми заболеваниями мозга и глаз. Причиной этого была малая распространенность протонной терапии и отсутствие gantry-технологии, что исключало облучение из оптимальных углов. Со временем к показаниям добавились опухоли предстательной железы и неопластические процессы у детей. С увеличивающимся количеством клиник, специализирующихся в протонной терапии, значительно расширился и диапазон показаний. Сейчас большинство мировых протонных центров начали лечение рака поджелудочной железы, легкого и пищевода. В принципе, можно сказать, что большинство очагов можно лечить при помощи протонной терапии более эффективно, чем фотонной.

Главными проблемами более широкого применения протонного облучения являются его малая распространенность и высокая стоимость. Кроме того, остается вопрос эффективности лечения при некоторых видах патологии. Необходимо отметить, что при использовании одинаковых доз и подобной радиобиологической эффективности облучения нельзя ожидать лучших клинических результатов в смысле локального контроля или общей выживаемости. Единственным параметром, который может быть улучшен в такой ситуации, является токсичность терапии. Это намечает направление, в котором может развиваться протонная терапия – эскалация дозы, или использование альтернативных фракциональных режимов с целью повышения локального контроля и выживаемости. Также это указывает на то, что проведение рандомизированных клинических исследований, в которых единственным условием была бы физическая сущность облучения, не имеют с точки зрения результатов лече-

ния онкологических заболеваний особого смысла. Ведущим критерием может быть оценка токсичности лечения.

Парадоксально, что показания для протонной терапии не обосновываются данными, полученными в ходе рандомизированных исследований (меланома глаза, хордома и хондросаркома основания черепа, детская радиотерапия). Лечение назначается первично на основании показателей дозиметрических исследований или собственного эмпирического опыта. Труднодоступные для облучения локализации опухолей (рак поджелудочной железы, пищевода, легкого), отсутствие рандомизированных данных часто считается препятствием к использованию протонной терапии.

Частные вопросы клинического использования протонной терапии

Уvealная меланома

Наиболее изученной, с задокументированными результатами лечения, является группа пациентов с опухолями глаза. Однако рандомизированных исследований и в этой группе мало и они не решают проблематику энуклеации по сравнению с протонной терапией. Эти процессы анализировались только в сравнительных исследованиях [9]. Эти работы не доказали разницу в выживаемости и смертности между двумя группами наблюдения. Сравнение с брахитерапией было проведено путем метаанализа [16]. Из полученных данных следует, что процент локальных рецидивов достоверно значительно более низкий при облучении частицами (отношение рисков 0,22; 95% доверительный интервал (С) 0,21–0,23), а разницы в смертности или доле энуклеации между брахитерапией и протонной терапией нет. Далее данные рефлексировать лучшие результаты протонной терапии с учетом индукции катаракты и ретинопатии. Несмотря на то, что авторы рекомендуют дальнейшее проведение исследований, видно, что протонная терапия в настоящее время является наилучшей для лечения увеальной меланомы. Интересно, что и в случае рецидивов после протонной терапии реиррадиация является, по крайней мере, одинаково эффективной с энуклеацией, при этом с более низким процентом возникновения диссеминации и смертности [7].

Опухоли детского возраста

Опухоли у детей имеют широкие показания для протонной терапии. В течение последних десятилетий лечение детских опухолей претерпело значительные изменения, и доля вылеченных детей приближается к 80%. В этой ситуации подчеркивается значение токсических эффектов в отсроченном и позднем периодах после перенесенной радиотерапии. Протонная терапия благодаря более благоприятному распределению дозы облучения снижает появление хронических последствий радиотерапии (когнитивный и гормональный дефицит, дефекты роста), а также уменьшает риск возникновения индуцированных опухолей [8].

До сих пор протонная терапия у детей копирует режимы, использованные в обычной радиотерапии и, несмотря на более высокие стартовые затраты, считается не только более эффективной, но и более экономичной [5].

Рак предстательной железы

С лечением карциномы предстательной железы ситуация более сложная. Единственным рандомизированным исследованием, включающим в себя протонную терапию, было исследование, сравнивающее 2 дозовых уровня, а не протонную терапию с фотонной (рис. 4) [20].

Однако это исследование доказало хорошие результаты лечения, частично благодаря использованному протонному бусту. То же самое было подтверждено шведской группой.

При использовании фотонной радиотерапии до дозы 50 Гр с последующим протонным бустом (4 раза по 5 Гр) была описана 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования для низкой (100%), средней (95%) и высокой (74%) степени риска [2].

Остальные опубликованные работы являются результатами проспективных исследований, и, с учетом множества методов, применяющихся при лечении опухолей предстательной железы, их сравнительная оценка является сложной. Существует целый ряд работ, оценивающих токсичность протонной терапии, и представленные результаты являются перспективными. Более новые работы описывают очень низкую токсичность с точки зрения как гастроинтестинальных расстройств, так и генитоуринарных. Кроме благоприятных профилей желудочно-кишечной и мочеполовой токсичности [4], описано и сохранение потенции. Она была снижена в указанной группе больных на 11% (учитывая первоначальное состояние) и сохранена у 94% мужчин как минимум в течение двух лет после терапии.

Очень низкую токсичность представили К. Nihei и соавт. [1], которые на группе из 151 больного с локализованным раком предстательной железы продемонстрировали появление поздних токсических эффектов II степени: у 2% больных со стороны прямой кишки (на основании эндоскопического исследования), у 4,1% – со стороны мочевого пузыря. Распределение дозы при протонной терапии было более точным, чем для фотонов, как показывает пример плана облучения (предписанная доза облучения составила 78 Гр на 39 сеансов) (рис. 5, а, б).

Опухоли основания черепа

Типичными опухолями, подлежащими лечению протонной радиотерапией, являются опухоли основания черепа. Лучшие результаты протонной терапии описаны при лечении хордомы и хондросаркомы. Следует отметить, что для этих редких опухолей нет рандомизированных исследований. Однако ретроспективные и проспективные анализы существуют для обоих видов патологии. М. Amichetti и соавт. [1] систематически анализировали результаты лечения хордомы основания черепа. Они описали 416 больных, у большинства из которых была не операбельная или частично операбельная опухоль. Результаты лечения этих больных сравнили с группой, пролеченной традиционным способом, и описали лучшие результаты для протонной терапии с самой высокой 10-летней выживаемостью. Год спустя те же самые авторы опубликовали подобную работу, касающуюся хондросаркомы основания черепа [1], где было описано 254 больных, леченных чаще всего

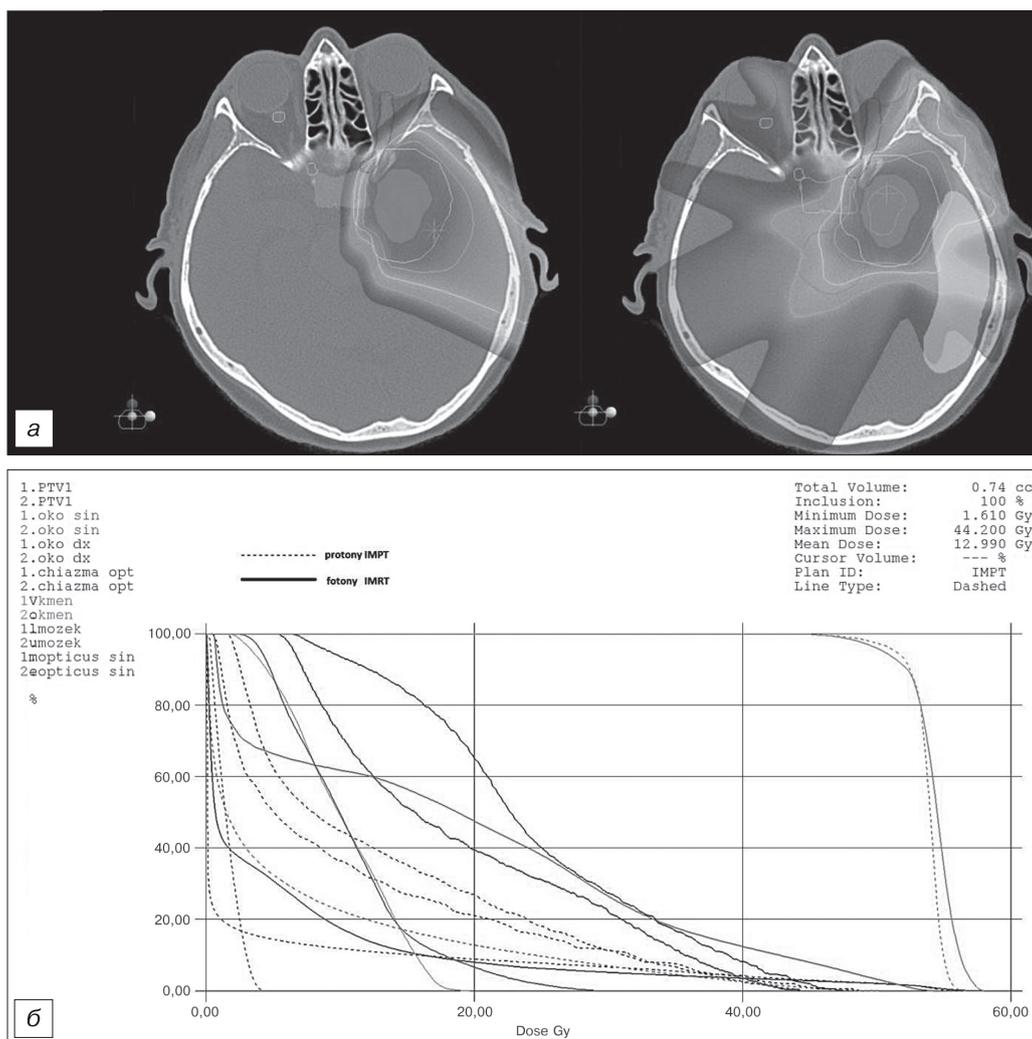


Рис. 6. Гистограммы распределения дозы облучения при лечении опухоли основания черепа (а) и соотношения доза – объем для IMRT и IMPT (б).

послеоперационной протонной терапией. Результаты работы показывают очень высокую вероятность излечения с минимумом осложнений при использовании послеоперационной протонной терапии. Хордома и хондросаркома сейчас являются патологическими состояниями, которые имеют наибольшую чувствительность к протонной терапии.

Опухоли центральной нервной системы

Для лечения опухолей ЦНС в настоящее время есть в распоряжении ряд очень прогрессивных методик фотонной радиотерапии (CyberKnife, GammaKnife), при помощи которых достигают очень хороших показателей с равномерным распределением дозы облучения в целевых объемах. При протонной терапии предлагаются особенно низкие интегральные дозы на ткань мозга и очень резкий спад дозы в выбранных областях мишени. Протонная терапия показана при тех образованиях, которые можно хорошо локализовать при томографических обследованиях. Самыми частыми показаниями являются глиомы с низкой злокачественностью, менигеомы и аденомы гипофиза. Ниже приведен пример распределения дозы облучения при лечении опухоли основания черепа (рис. 6, а, б): предписанная доза облучения 54 Гр на 27 сеансов (2 Гр/1 сеанс в день).

Рак легкого

Рак легкого можно рассматривать как радиочувствительное заболевание, о чем свидетельствует опыт, полученный из стереотаксической радиотерапии ранних стадий. Локальный контроль при применении достаточно высокой дозы (обычно ОБЭ $2 > 100$ Гр) превышает 90%, и токсичность этой терапии при соблюдении лимитов безопасности дозы на критические органы минимальная. Для опухолей поздних стадий не существует доказательств по данным рандомизированных исследований, касающихся значения дозовой эскалации, но ретроспективные анализы об этом свидетельствуют. Однако при использовании фотонного пучка при более объемных опухолях (обычно в стадиях больших, чем T2N0M0) сталкиваются с невозможностью соблюсти пороги переносимости доз облучения для критических органов, особенно в легочной ткани. Результатом этого является необходимость снижения дозы в мишени, нередко на уровень, исключающий ощутимый лечебный эффект. Эти проблемы в большинстве случаев преодолевает протонная терапия. Распределение дозы протонного пучка для ранних опухолей достигает параметров, сравнимых со стереотаксической фотонной радиотерапией с системами отслеживания

движущейся цели. Однако благодаря чрезвычайно благоприятному распределению дозы нет необходимости планировать терапию с помощью систем контроля по дыханию respiratory gating и можно использовать только 4D с планированием на ITV (internal target volume). Для поздних стадий использование 4D КТ и ITV также является необходимым. Параметры распределения дозы настолько высоки, что встает вопрос эффективного облучения лимфатических узлов средостения. В отличие от фотонной терапии здесь почти нет облучения тканей вне мишени облучения.

Для облучения при ранних стадиях рака легкого, рядом авторов опубликованы очень хорошие результаты. Н. Nakayama и соавт. [10] описывают у 55 неоперабельных больных раком легкого I стадии следующие результаты:

- 2-летняя общую выживаемость в 97,8% случаев,
- выживаемость без прогрессирования в 88,7% случаев,
- локальный контроль в 97% случаев.

Авторы использовали высокую дозу в комбинации с ускоренным лечебным режимом (66 Гр/10 сессии для периферических опухолей и 72,6 Гр/22 сессии для центральных опухолей). Подобные многообещающие результаты опубликовал и Бостонский протонный центр [17]. У 15 больных с раком легкого, неоперабельных по состоянию здоровья, они достигли, при использовании дозы от 42 до 50 Гр в 3–5 сеансах, локального контроля в течение двух лет после прохождения облучения фотонами в 100% случаях и общей выживаемости 64%.

Для III клинической стадии были опубликованы результаты для протонной терапии (74 Гр при 37 сессиях) в сочетании с комбинированной химиотерапией. Общая 3-летняя выживаемость 37,2 и 34,8% из них без локального рецидива (18). Токсичность протонной терапии ($n = 62$) сравнивалась с токсичностью фотонной терапии (3D-CRT, $n = 77$, IMRT, $n = 66$). И, несмотря на применение более высоких доз (74 Гр NF для протонов по сравнению с 63 Гр для фотонов), токсичность протонов была более низкой с пневмонитом III степени или воспалением пищевода 2 и 5% соответственно (3D-CRT 30 и 18%; IMRT 9 и 44%; $p < 0,001$) [12].

Для лечения рака легкого протонная терапия предлагает очень эффективные приемы при лечении на ранних стадиях, которые с точки зрения эффективности сравнимы с техниками стереотаксической радиотерапии с отслеживанием движущихся целей (SRT), а в облучении же обширных опухолей позволяет значительное увеличение дозы облучения или же элективную радиотерапию узлов средостения.

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы считается радиорезистентным заболеванием, и локальный контроль после фотонной радиотерапии минимальный. Однако локальный контроль при применении достаточной дозы возможен, это документирует опыт стереотаксической фотонной радиотерапии (6). Протоны являются альтернативной возможностью доставки ранее непредставительной дозы на область поджелудочной железы при драматическом снижении дозы на критические органы. В дозиметрическом исследовании, сравнивающем протоны с IMRT ($n = 8$), показано, что:

- доза на тонкую кишку (V 20 Гр) снижена до 15,4% по сравнению с 47,0% ($p = 0,0156$);
- доза на желудок снижена (V 20 Гр) до 2,3% по сравнению с 20% ($p = 0,0313$);
- доза на правую почку (V 18 Гр) до 27,3% по сравнению с 50,5%.

Японские авторы опубликовали работу [14], описывающую результаты применения на поджелудочную железу дозы 70,2 Гр/26 сеансов или 67,5 Гр/25 сеансов одновременно с конкомитантной подачей гемцитабина. Через год после облучения:

- локальный контроль 81,7%;
- выживаемость без прогрессирования 64,3%;
- общая выживаемость 76,8%, что можно считать многообещающим результатом. Токсичность терапии была высокая, но приемлемая.

Другие диагнозы

Следующей областью диагнозов, считающихся пригодными для использования протонного облучения, являются опухоли головы и шеи. Чаще всего к лечению рекомендуются больные с опухолями придаточных пазух носа по причине непосредственной близости критических структур. С дозиметрической точки зрения преимущества протонного пучка доказаны при соблюдении порога переносимости. Однако для техники карандашного сканирования (PBS) никаких дозиметрических исследований пока опубликовано не было. Клинических работ, оценивающих результаты, очень мало. М. Tguong и соавт. [15] описали 86% локальный и локорегиональный контроль после дозы 76 Гр у 20 больных с первичной карциномой клиновидной пазухи. Многообещающие результаты были опубликованы для неоперабельных опухолей придаточных пазух носа. У 39 больных при использовании доз больших, чем 60 Гр была достигнута 3-летняя выживаемость без прогрессирования в 49,1% случаев и поздний токсикоз – в 12,8% [19].

Следующей возможностью является использование протонной терапии для насыщения дозы в мишени [13]).

Новым назначением протонной терапии являются злокачественные лимфомы. Так же как у детей, излечимость лимфомы высока. Очень часто речь идет о молодых больных, где наличие позднего токсикоза радиотерапии является решающим. С дозиметрической точки зрения, нагрузка на здоровые ткани значительно меньше при использовании протонной радиотерапии [7]. Также можно предполагать значительное снижение вероятности возникновения нежелательных эффектов, особенно вторичных осложнений, таких как кардиотоксичность и легочные осложнения. Самым эффективным в настоящее время считается назначение радиотерапии на остаточную опухоль после химиотерапевтического лечения.

Заключение

На физическом уровне является неоспоримым тот факт, что протонная терапия имеет намного лучшие параметры, чем большинство технологий, доступных для фотонного облучения. На уровне клинических результатов здесь существуют только обоснованные предположения преимуществ протонной терапии, и ее использование полностью прини-

маются только для некоторых диагнозов. Современное развитие протонной терапии должно идти по направлению стереотаксической радиотерапии, при которой наиболее полно используются дозиметрические преимущества протонов и одновременно лечение значительно дешевле. Протонные излучатели, вероятно, являются самыми сложными приборами, используемыми в медицине, и поэтому они вызывают интенсивные дебаты о том, какие дорогостоящие приемы являются еще приемлемыми для общества. С другой стороны, цена протонной терапии не выходит за рамки, которые существуют в онкологии, тем более что речь идет о лечении, излечивающем и одновременно минимализирующем нежелательные хронические последствия. Протонная терапия расширяет возможности радиационной онкологии, предлагает лечение пока не излечимых опухолей, а в некоторых назначениях является альтернативой к хирургическим процедурам, и ее значение будет и в дальнейшем расти.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Amichetti M., Amelio D., Cianchetti M. A systematic review of proton therapy in the treatment of chondrosarcoma of the skull base. *Neurosurg. Rev.* 2010; 33: 155–65.
- Johansson S., Aström L., Sandin F. et al. Hypofractionated proton boost combined with external beam radiotherapy for treatment of localized prostate cancer. *Prostate Cancer*. 2012; 2012; article ID 654861.
- Hoppe B. S., Flampouri S. et al. Consolidative involved-node proton therapy for stage IA-IIIb mediastinal hodgkin lymphoma: Preliminary dosimetric outcomes from a phase II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: 260–7.
- Hoppe B. S., Nichols R. C., Henderson R. H. et al. Erectile function, incontinence, and other quality of life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger. *Cancer*. 2012; 118: 4619–26.
- Ludkvist J., Ekman M., Rehn Ericsson S. et al. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood edulloblastoma. *Cancer*. 2005; 103: 793–801.
- Mahadevan A., Miksad R., Goldstein M. et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 615–22.
- Marucci L., Ancukiewicz M., Lane A. M. et al. Uveal melanoma recurrence after fractionated proton beam therapy: comparison of survival in patients treated with reirradiation or with enucleation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 842–6.
- Merchant T. E. Proton beam therapy in pediatric onkolo. *Cancer J.* 2009; 15(4): 298–305.
- Mosci C., Lanza F. B., Barla A. et al. Uveal melanoma recurrence after fractionated proton beam therapy: comparison of survival in patients treated with enucleation or proton beam radiotherapy. *Ophthalmologica*. 2012; 227: 190–6.
- Nakayama H., Sugahara S., Tokita M. et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the University of Tsukuba. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 78: 467–71.
- Nihei K., Ogino T., Onozawa M. et al. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 390–6.
- Sejpal S., Komaki R., Tsao A. et al. Early findings on toxicity of protonbeam therapy with concurrent chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2011; 117: 3004–13.
- Slater J. D., Yonemoto L. T., Mantik D. W. et al. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 494–500.
- Terashima K., Demizu Y., Hashimoto N. et al. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother. Oncol.* 2012; 103: 25–31.
- Truong M. T., Kamat U. R., Liebsch N. J. et al. Proton radiation therapy for primary sphenoid sinus malignancies: treatment outcome and prognostic factors. *Head Neck*. 2009; 31: 1297–308.
- Wang Z., Nabhan M., Schild S. E. et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86: 18.
- Westover K. D., Seco J., Adams J. A. et al. Proton SBRT for medically inoperable stage I NSCLC. *Thorac. Oncol.* 2012; 7: 1021–5.
- Xiang Z. L., Erasmus J., Komaki R. et al. FDG uptake correlates with recurrence and survival after treatment of unresectable stage III on-small cell lung cancer with high-dose proton therapy and chemotherapy. *Radiat. Oncol.* 2012; 28: 144.
- Zenda S., Kohno R., Kawashima M. et al. Proton beam therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 1473–8.
- Zietman A. L., Desilvio M. L., Slater J. D. Comparison of conventional-dose vshigh-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2005; 294: 1233–9.

Поступила 13.05.14
Received 13.05.14