

ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ II. РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В.А. Климанов^{1,2,3}, Ж.Ж. Галяутдинова¹, М.В. Забелин¹

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: vaklimanov@mail.ru.
2. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва.
3. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва.

Реферат

Приведен аналитический обзор современного состояния протонной терапии в мире и в России, в частности, в области относительной биологической эффективности протонного облучения, клинических показаний к его применению, стоимости протонной терапии, перспектив ее дальнейшего развития и др. Часть I статьи опубликована в №4 журнала за 2018 г.

Ключевые слова: лучевая терапия, протоны, радиобиология, клиническое применение

Относительная биологическая эффективность протонов

Планирование облучения пациентов в ЛТ обычно базируется на специфических предписываемых дозах для мишеней и дозовых ограничениях (толерантные дозы) для нормальных тканей и не связывается с окончательными клиническими результатами (англ. endpoints) такими, как например, вероятность контроля над опухолью (англ. TCR) и вероятность осложнения в нормальных тканях (англ. NTCP). И хотя предпочтительнее основывать планы облучения на более подходящих с клинической и биологической точек зрения величинах, в ЛТ используются дозиметрические индикаторы как для фотонов, так и для протонов. Поэтому при облучении разными ионизирующими излучениями необходимо учитывать потенциальное различие в их радиобиологической эффективности. Эта проблема решается, если бы были известны значения предписываемых и толерантных доз для разных излучений и клинических случаев. Однако сегодня подобные данные, полученные в результате обобщения почти столетней клинической практики и радиобиологических исследований, имеются только для фотонного излучения. Чтобы их использовать в ПЛТ, предписанные дозы для фотонной терапии умножаются на коэффициент, учиты-

вающий различие в биологических эффектах при одной и той же дозе. Этот коэффициент называют относительной биологической эффективностью (ОБЭ, англ. RBE) и определяют как отношение поглощенной дозы образцового рентгеновского излучения к поглощенной дозе рассматриваемого вида излучения, приводящих к одинаковому биологическому эффекту. Строго говоря, ОБЭ зависит от многих факторов, в том числе от дозы, мощности дозы, конкретного биологического эффекта и др. Но основным фактором считается линейная потеря энергии (ЛПЭ). Для протонных пучков в клинически значимой области энергии ЛПЭ достаточно сильно зависит от энергии (рис. 20). Как видно из рис. 20, если на входе протона в воду с энергией 250 МэВ ЛПЭ протона не сильно отличается от ЛПЭ фотонов, то в конце пробега в области пика Брэгга ЛПЭ протонов превышает ЛПЭ фотонов уже почти на два порядка.

ОБЭ зависит также от уровня эффекта, что иллюстрируется на рис. 21, где показаны кривые доза–эффект для выживаемости одного из видов биологических клеток при облучении их протонами и фотонами.

Несмотря на эти и подобные им факты, МКРЕ рекомендует для протонного облучения постоянное значение ОБЭ = 1,1. И это не случайно, так как данная проблема очень сложная. Детальный аналитический обзор последних

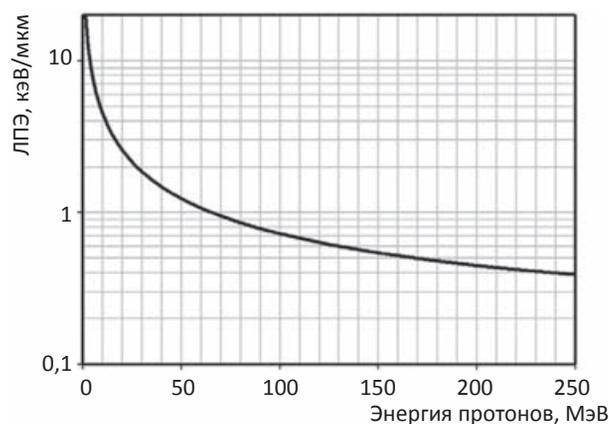


Рис. 20. Зависимость ЛПЭ от энергии протонов для воды [34]

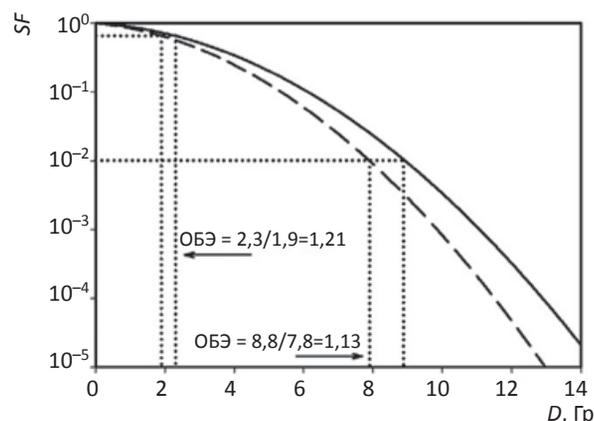


Рис. 21. Кривые доза–эффект для выживаемости клеток при облучении их фотонами (—) и протонами (- - -) [35]

данных по ОБЭ протонов сделан в работе [35]. Приведем некоторые выводы, сформулированные автором [35]:

- Вызывает удивление, что при том громадном количестве данных по ОБЭ для клинически значимых значений ЛПЭ, α/β -отношения (радиобиологический параметр) и доз эта величина ассоциируется до сих пор со значительными неопределенностями;
- Несмотря на обилие *in vitro* и *in vivo* свидетельств, что ОБЭ протонов зависит от многих факторов, использование универсального значения ОБЭ = 1,1 при облучении дозой 2 Гр не кажется неразумным, если усреднение проводится по всей области SOBR (хотя на самом деле среднее значение немного выше ~1,15). Осторожность требуется только при небольшой ширине модуляции пробегов и/или при малых значениях отношения α/β ;
- ОБЭ увеличивается с увеличением глубины проникновения протонов и особенно высокое значение имеет в конце SOBR. Для типичного размытия пика Брэгга и усреднении значений по α/β , средние значения ОБЭ во входном районе SOBR ~1,1, ~1,15 в центре и ~1,35 в дальнем районе SOBR, и только на дальнем спадающем участке SOBR значение ОБЭ достигает ~1,7;
- Значения ОБЭ увеличиваются с уменьшением отношения α/β , но не систематически. Значения ОБЭ протонов потенциально недооценены при низких α/β и завышены при высоких α/β ;
- ОБЭ в экспериментах по выживаемости клеток, в общем, растут с уменьшением дозы, особенно при высоких ЛПЭ или низких α/β .

Клинические рекомендации для применения протонной терапии

Применение ПЛТ для лечения опухолевых новообразований является наиболее перспективным направлением в радиационной онкологии, но связано с разработкой, реализацией и использованием сложных систем облучения, более того, нуждается в создании специализированных медицинских центров. Наблюдения Р. Вильсона о потенциальных преимуществах протонов при лечении рака создали интерес и привели к гипотезе, что сильно локализованное распределение дозы, полученное с помощью протонных пучков, приведет к более высокой вероятности локального контроля, безрецидивной выживаемости, общей выживаемости, а также снижению вероятности повреждения нормальных тканей. Эта гипотеза до сих пор остается движущей силой для проведения клинических исследований и создания компактных систем ПЛТ.

К настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт и получены результаты, подтверждающие эффективность ПЛТ для большинства самых распространенных локализаций опухолей. Результаты значительно превосходят по своей эффективности результаты от фотонного излучения, а в ряде случаев, таких как меланома глаза, ПЛТ является безальтернативным методом лечения. Кратко рассмотрим клинические результаты, полученные при облучении протонами некоторых видов злокачественных новообразований.

Меланома глаза

Меланома глаза представляет собой почти «идеальную» модель опухоли, требующей в силу своей радиорезистентности подведения высоких разовых и суммарных доз и оптимальной дозовой конформности. Протонная терапия меланомы глаза уже стала стандартом лечения.

Меланома является одним из видов опухоли, которая развивается из меланоцитов – клеток, содержащих тёмный пигмент (меланин), определяющий цвет кожных покровов. Чаще всего меланома характерна для кожных заболеваний, однако меланоциты встречаются и в других органах, где вырабатывается меланин. По сравнению с другими солидными опухолями, меланома глаза вызывает лишь небольшое число случаев смерти от рака в год и поддается лечению, однако около 25 % всех пациентов данной группы, в конечном счете, страдают от метастазов [36]. Терапия заболевания меняется в зависимости от размера опухоли и ее локализации и включает также местные аблативные процедуры глаза (энуклеация – удаление всего глазного яблока и других структур глазницы).

ПЛТ меланомы глаза и его придаточного аппарата можно проводить в качестве первичного лечения, в качестве спасительной терапии при рецидиве опухоли, а также в качестве неoadъювантной терапии до хирургической резекции. Физические свойства протонных пучков позволяют обеспечить высокие дозы излучения в опухоли, минимизируя дозовую нагрузку на окружающие здоровые ткани. Эта форма терапии является более эффективна для большинства разновидностей меланомы глаза, чем любой другой метод, обеспечивая исключительно высокую вероятность локального контроля опухолей, осо-

бенно в случае диффузной меланомы радужной оболочки, многие из которых являются неоперабельными. Сопутствующий ущерб здоровым глазным структурам является предсказуемым и поддается лечению как в случае катаракты. Синдром токсичности опухоли менее предсказуем, но часто поддается лечению с помощью различных методов. Следует отметить также, что для опухолей больших размеров традиционные лучевые или хирургические органосохраняющие методы являются бесперспективными. Поскольку больные зачастую отказываются от удаления глаза, то предлагаемая альтернатива протонного лечения приносит определённое улучшение в смысле выживаемости и повышения качества жизни этих больных [37].

Традиционно перед началом лечения в зависимости от расположения и размера опухоли в область интереса, как правило, под общим наркозом, вживляют от 3 до 5 танталовых меток (рис. 22) для последующего позиционирования опухоли под рентгенологическим контролем по совпадению рентгеноконтрастных маркеров (скрепок) с дозно-анатомическим планом. Для определения в системе планирования области облучения измеряют расстояние между ними, а также до края опухоли и лимба.

Во время процедуры лечения пациента фиксируют термопластической маской (рис. 23) в вертикальном положении. Взгляд неподвижно фиксируется, при этом веки по возможности убираются из поля облучения. Облучение происходит одним горизонтальным пучком, но для достижения оптимальной конформности с нескольких направлений и с использованием различных коллиматоров и компенсаторов в соответствии с направленным пучком и формой мишени в данной проекции (рис. 24).

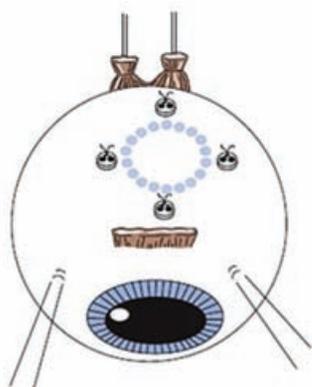


Рис. 22. Танталовые маркеры, пришитые к склере



Рис. 23. Иммобилизация пациента термопластической маской

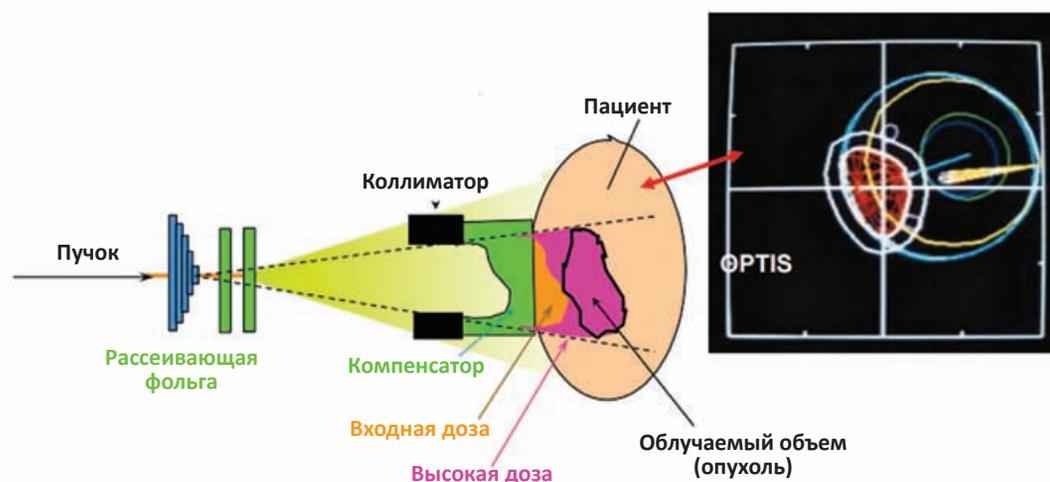


Рис. 24. Меланома глаза – типичная настройка доставки пучка протонов (адаптировано [38])

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

- Безопасность в отношении здоровых тканей глаза – точная фокусировка пучка позволяет воздействовать на область локализации опухоли с миллиметровой точностью, не оказывая негативного влияния на сосуды и нервные окончания глаза. Также разрушающему действию не подвергаются и ткани, расположенные за опухолью, так как вся энергия протонов локализована только на опухоли (эффект пика Брэгга).
- Безопасное и эффективное лечение рецидива рака, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и высоких доз на критические структуры, расположенные близко к мишени, особенно в случае предварительно проведенной лучевой терапии или брахитерапии.
- Локальный контроль опухоли в 95 %.
- Сохранение глаза и его функции.
- Возможность комбинации с другими методами терапии меланомы глаза, в первую очередь с применением иммуностимулирующего лечения.

Опухоли основания черепа

Опухоли основания черепа – редкие опухоли, лечение которых создает ряд проблем не только для нейрохирургов, но и для радиационных онкологов. Эти опухоли постоянно являются предметом исследований, поскольку грозят серьезными осложнениями из-за их анатомического расположения. Как правило, хи-

рургическая резекция представляет наиболее фундаментальное средство для лечения опухолей головного мозга. Однако лучевая терапия является предпочтительным методом лечения злокачественных и доброкачественных внутричерепных опухолей и опухолей основания черепа из-за трудностей в выполнении широкой или полной резекции опухоли в связи с близостью жизненно важных сосудов, черепно-мозговых нервов, ствола головного мозга и др. Это делает роль послеоперационной лучевой терапии важной. Аналогичным образом, локальное облучение по традиционным методам может иногда оказаться неэффективным при лечении опухолей головного мозга, так как толерантные дозы для зрительных нервов, глаз и ствола мозга строго ограничены. В этих условиях ПЛТ имеет огромное преимущество, позволяя локализовать дозу в объеме мишени различной формы с сохранением окружающих критических структур мозга.

Такие резистентные опухоли, как глиобластомы и анапластические менингиомы, требуют подведения высоких доз для установления прочного локального контроля опухоли и выживаемости с приемлемыми рисками. Протонное облучение позволяет достичь более конформного распределения дозы по сравнению с 3D конформной лучевой терапией с модулированной интенсивностью (ЛТМИ), и преимущество протонов становится еще более очевидным для больших объемов. Распределение низких и средних доз в тканях облученного головного мозга обуславливает

большое преимущество протонов перед фотонами, а также мотивирует проведение ЛТ у более молодых пациентов, снижая риск возникновения вторичного радиационно-индуцированного новообразования. Кроме того, ПЛТ можно проводить в режиме однократного или малофракционированного облучения с применением фиксирующих приспособлений и систем точного наведения в мишень.

В работе [39] сообщается о 51 больном с менингиомой основания черепа, пролеченных с 1994 по 2002 гг. комбинированной терапией фотонами и протонами в Институте Кюри в Орсе. При медиане наблюдения 25,4 мес 4-летний локальный контроль и общая выживаемость составили 98 и 100 % соответственно. Неврологическое улучшение наблюдали для 69 % пациентов, а стабилизацию – в 31 %. В работе [40] сообщили о 46 больных с частично резецированными или рецидивирующими менингиомами, пролеченных с 1988 по 1996 гг. комбинированным методом фотонной и протонной лучевой терапии в больнице штата Массачусетс (MGH). При среднем сроке наблюдения в 53 мес общая выживаемость на 5 и 10 лет составила 93 и 77 % соответственно, а безрецидивная выживаемость на 5 и 10 лет составила 100 и 88 %. У трех пациентов имелись рецидивы опухоли в 61, 95 и 125 мес. У 17 % пациентов развились тяжелые отдаленные осложнения от ПЛТ, в том числе в виде офтальмологических, неврологических и отоларингологических осложнений. В работе [41] при медиане наблюдения 40 мес контроль опухоли было отмечен для 89 % у 27 пациентов с менингиомами основания черепа большого размера (средний объем 43,7 см³), пролеченных методами ПЛТ. Постоянные неврологические нарушения были зарегистрированы у 3 пациентов.

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

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

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

Педиатрия

Протонная терапия в педиатрии оказалась наиболее эффективной и более безопасной, чем фотонная лучевая терапия. В детской онкологии предотвращение даже умеренного облучения нормальных тканей имеет первостепенное значение, так как дети наиболее чувствительны к побочным эффектам лучевой терапии. Поскольку лучевая терапия онкологических новообразований дает более широкие возможности, повышенное внимание в детской онкологии сконцентрировано именно на токсичности лечения, то есть на уменьшении нежелательных ранних и поздних побочных эффектов терапии. Для поздних осложнений ожидается, что уменьшение дозы и облучаемого объема снизит и их количество. Тем не менее, полное выражение поздних эффектов может возникнуть у детей через пять/десять лет после лечения, или даже позже [42]. Поздние лучевые реакции у детей стали одним из основных направлений лечения необратимых долгосрочных побочных эффектов лучевой терапии педиатрических раковых заболеваний, особенно, таких как нарушение роста, нейрокогнитивная токсичность, ототоксичность, которые впоследствии воздействует на обучаемость и развитие речи, почки и приводят к дисфункции эндокринных и половых желез [43–48]. Еще одним очень серьезным побочным эффектом лучевой терапии, которым в высшей степени подвержены именно дети, являются радиационно-индуцированные вторичные злокачественные образования [49].

Поскольку биологический эффект протонов и фотонов по существу близок, то скорость контроля опухоли или самого лечения вряд

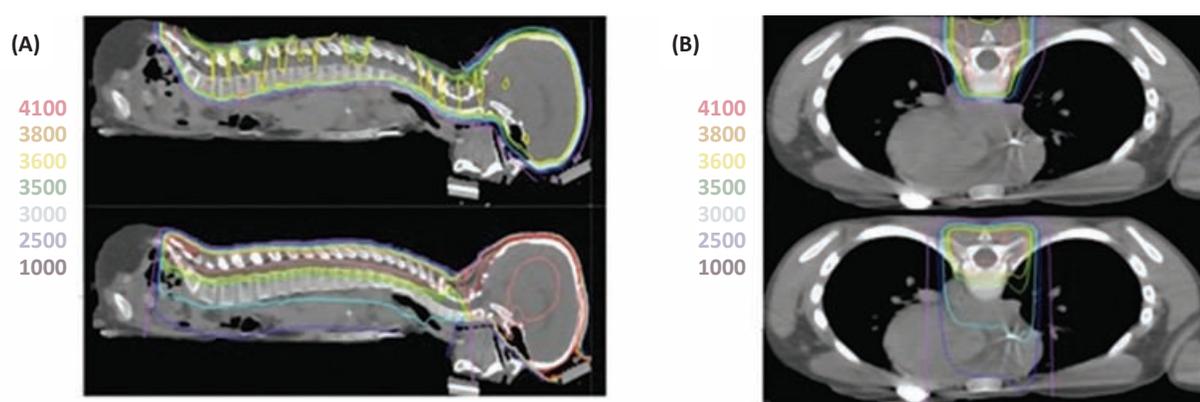


Рис. 25. Сравнение ПЛТ и ЛТМИ фотонами: Сагиттальная (А) и аксиальные (В) изображения протонного излучения (вверху) и ЛТМИ (внизу) в лечении краниоспинальной оси при медуллобластоме высокого риска дозой 36 Гр. В левой части каждой панели приведены дозы в сГр. Протоны обеспечивают покрытие мишени предписанной дозой при ее ограничении дистально по отношению к облучаемой области. При ЛТМИ увеличивается доза для всей брюшной полости (А) и доза на сердце (В) [51]

ли отличаются между этими двумя методами. Однако физические свойства протонов позволяют снизить дозы на окружающие нормальные ткани (рис. 25), а, следовательно, решить главные задачи в детской радиационной онкологии – как существенно улучшить результаты лечения, снизив вероятность возникновения ранних и поздних лучевых реакций, так и увеличить тем самым показатели долгосрочной выживаемости и качества жизни пациента [50, 51].

С началом применения протонной терапии в США детская выживаемость с конца 1960-х гг. по настоящее время увеличилась с 30 % до 70–80 % [52].

Рак молочной железы

Одной из самых распространенных локализаций, при которой протонная терапия может оказаться предпочтительной, является рак молочной железы (РМЖ). Послеоперационная лучевая терапия существенно улучшает локальный контроль при лечении как раннего, так и местно-распространенного РМЖ, снижает риск возникновения местного рецидива и умеренно снижает смертность от рака, но может приводить к повышенной поздней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и вторичных злокачественных новообразований [53]. Хотя локальное облучение как фотонами, так и электронами ограничивается непосредственно молочной железой или грудной стенкой, как правило, при простых методах планирования с минимальной поздней токсичностью, в том

числе регионарного лечения лимфатических узлов, малым дозам облучения могут подвергаться и здоровые органы, находящиеся вне зоны поражения. Одной из главных задач дозиметрического планирования при радиационном лечении РМЖ является уменьшение возможных негативных отдаленных последствий лучевой терапии.

Усложнение методов облучения молочной железы и грудной стенки, в том числе и ЛТМИ показало [53], что заметно снижается уровень облучения сердца и легкого. Кроме того, современные системы адъювантного лечения, такие как антрациклиновая химиотерапия с добавлением или без таксанов или трастузумаба напрямую связаны с кардиотоксичностью [54]. Подведение высоких доз к сердцу может дополнительно увеличить этот риск. Как показывает работа [55], зачастую фотонная лучевая терапия была связана с кардиотоксичностью. Несмотря на то, что ЛТМИ значительно снижает среднюю дозу в контралатеральной молочной железе по сравнению с обычными тангенциальными методами облучения [56], но при этом происходит увеличение облучения нормальных тканей [57].

ПЛТ позволяет значительно уменьшить «паразитную» дозу в контралатеральной молочной железе и интегральную дозу, получаемую пациентом. Следовательно, логично предположить, что для определенных клинических ситуаций, например, местнораспространенной стадии РМЖ, вовлечение в процесс парастернальных лимфоузлов, осложнения в виде кардиотоксичности после проведенной химиотерапии, мо-

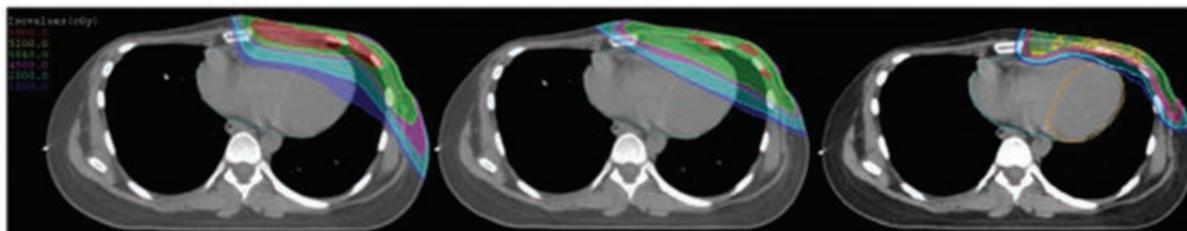


Рис. 26. Аксиальные изображения на уровне сердца для 3-хмерной лучевой терапии фотонами (слева), электронами (в центре) и протонов (справа)

лодой возраст пациентки, наличие постоянных имплантатов, «неудачное» расположение сердца, медиально-расположение опухоли левой молочной железы, уже существующие патологии сердца, сниженная подвижность верхних конечностей и предрасположенность к множественным злокачественным новообразованиям, может быть рекомендована протонная лучевая терапия, приводящая к снижению интегральной дозы на критические органы, находящиеся в непосредственной близости от облучаемой области груди и грудной стенки (рис. 26).

Рак предстательной железы

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) продолжает играть важную роль в лечении пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). С широким внедрением скрининга ПСА, увеличилась доля пациентов с диагнозом на ранней стадии заболевания. Для многих из этих пациентов ДЛТ представляет собой эффективный вариант лечения с четко определенным профилем токсичности. Способность уничтожать локализованный РПЖ зависит от дозы облучения, которую необходимо подвести к железе. Эта доза часто ограничивается толерантностью здоровых органов и тканей (прямой кишки, мочевого пузыря). Пациенты с РПЖ были одними из первых, позволившими извлечь выгоду из клинического использования ЛТМИ еще в середине 1990-х гг. в США [58]. На основе современных методик обратного планирования ЛТМИ позволила улучшить распределение дозы в объеме опухоли и снизить облучение здоровых тканей.

ПЛТ используется при лечении рака предстательной железы уже в течение нескольких десятилетий, и интерес общественности к ее использованию продолжает расти. В литературе опубликовано много исследований, цель кото-

рых состояла в том, чтобы определить относительные дозиметрические преимущества и недостатки методов ЛТМИ и конформной ПЛТ с учетом ряда факторов, приводящих к неопределенности в значениях дозы от протонов, таких как чувствительность к подвижности мишени.

Первое описание использования протонов в лечении РПЖ было опубликовано в 1979 г. для лечения 17 пациентов с локализованным раком простаты в больнице общего профиля штата Массачусетс [59]. Лечение хорошо переносилось, и этот опыт помог заложить основу для дальнейшего изучения методов ПЛТ, эскалации дозы, подводимой к простате, и уменьшения токсичности, связанной с лечением.

С появлением техники активного сканирования значительно изменились методика протонной терапии, и уже несколько центров используют такие технологии, как сканирование тонким пучком. Тем не менее, хотя теоретически и доказаны дозиметрические преимущества протонного пучка, клинически значимые улучшения для больных РПЖ неизвестны. Данные, полученные из опыта применения ПЛТ с пассивно рассеянным пучком для лечения РПЖ на ранней стадии, показали не очевидные результаты в сравнении с современными методами ЛТМИ. Протоны имеют теоретическое преимущество, но до сих пор существует мало доказательств, подтверждающих их значительное превосходство при лечении РПЖ. Чтобы определить, какое лечение в данном случае лучше, потребуется большее количество пациентов, участвующих в рандомизированном исследовании, и большее количество лет наблюдения.

Немелкоклеточный рак легкого

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является еще одним перспективным направлением, где ПЛТ имеет потенциально преимуще-

ществленную эффективность. Однако клинические сравнения пациентов, получавших либо фотонную, либо протонную терапии при раке легкого, встречаются довольно редко из-за относительно небольшого общего количества подобных исследований, отчасти из-за трудностей в получении страховки, покрывающей лечение НМРЛ методом ПЛТ. Но выполненный в работе [60] ретроспективный сравнительный анализ проведенной химиотерапии совместно с лучевой терапией – стандарт медицинской помощи для 3 стадии НМРЛ – выявил сильную токсичность у большинства пациентов. При фотонной лучевой терапии невозможно подведение дозы, приводящее к высокой вероятностью контроля опухоли без чрезмерной токсичности. Авторы выдвинули гипотезу, что ПЛТ позволит подводить более высокие дозы к опухоли и с меньшими дозами в нормальных тканях, чем фотонная лучевая терапия в виде конформной ДЛТ или ЛТМИ. Они сравнили результаты ПЛТ + химиотерапия ($n = 62$), 3D фотонная ЛТ + химиотерапия ($n = 74$) или ЛТМИ + химиотерапия ($n = 66$). Средняя общая доза облучения составила 74 Гр для группы протонов и 63 Гр для других групп. Тяжелый пневмонит (степень 3+) и эзофагит в группе протонов (2 и 5 %) были ниже, несмотря на более высокую дозу облучения (для 3D ДЛТ 30 % и 18 %; ЛТМИ 9 % и 44 %). Медиана выживаемости составила 17,7 мес для группы 3D ДЛТ, 17,6 мес для группы ЛТМИ и 24,4 мес для группы ПЛТ. Авторы обнаружили, что к опухоли легких могут быть подведены более высокие дозы ПЛТ с более низкими показателями эзофагита и пневмонита.

Приведенные выше результаты были достаточно многообещающими для инициации нового рандомизированного исследования «ЛТМИ против ПЛТ». В настоящее время планируется еще одно исследование для выявления потенциальных клинических преимуществ ПЛТ по сравнению с фотонной ЛТ. Технология продолжает совершенствоваться, и сканирование тонким пучком и протонная терапия с модулированной интенсивностью (ПТМИ) могут показать лучшие клинические результаты, чем ПЛТ с пассивно рассеянным пучком. Наряду с развитием системной терапии усовершенствование методов ЛТ должно положительно повлиять на лечение неоперабельного рака легкого. Протоны позволяют безопасно повышать дозы до уровней, губительных для опухоли, щадя при этом

критические здоровые органы и ткани, что невозможно осуществить, используя фотоны, ни методом 3D ДЛТ, ни ЛТМИ [61].

Перспективные разработки аппаратуры, технологий, и методов

Клиническое изучение

В настоящее время широкое распространение получило мнение, что один из основных путей повышения эффективности ЛТ в лечении рака заключается в максимальном повышении дозы в мишени при непревышении толерантных доз в нормальных тканях. В этом отношении ПЛТ при одинаковых условиях всегда имеет преимущество над фотонной терапией даже в случае применения ЛТМИ или стереотаксиса. При ПЛТ интегральная доза практически всегда оказывается меньше, а щажение нормальных тканей лучше, чем при фотонной терапии. Особенно это значимо в лечении онкологических заболеваний у детей и молодых пациентов с точки зрения возникновения вторичного рака, вероятность появления которого растет с увеличением интегральной дозы и времени жизни после лечения. Поэтому периодически возникающие в научном мире дискуссии о желательности проведения рандомизированного клинического исследования сравнительной эффективности ЛТ пучками протонов и фотонов, по существу, не очень актуальны. Тем не менее, трудно возражать против подобных дополнительных исследований в широкой области диагнозов и локализаций опухолей при тщательном клиническом контроле. Такие исследовательские программы должны быть направлены на получение результатов при максимально возможном уменьшении ошибок в планировании ПЛТ и подведении дозы. При этом особое внимание следует обращать на неопределенности в определении пробега протонов в неомогенных тканях и погрешности, связанные с перемещением мишени в процессе облучения [63, 64]. К исследованиям подобного направления можно отнести, например, работы [65–67]. Представляет интерес также сравнение результатов облучения с помощью различных технологий протонной терапии.



Рис. 27. Изменение размеров циклотронов/синхроциклотронов в результате совершенствования их конструкции и переходу к сверхпроводящим магнитным системам

Прогресс в ускорительной технике

Учитывая большую активность научных коллективов в области развития новых методов и технологий ускорения протонов и совершенствования конструкции ускорителей, в ближайшие годы следует ожидать существенного прогресса в этом направлении. Подробный аналитический обзор достижений в данной области был сделан в работе [10], поэтому остановимся на этом вопросе кратко.

В первую очередь отметим появление циклотронов и синхроциклотронов, работающих на магнитах со сверхпроводящими обмотками. Это позволило создать компактные системы с увеличенной энергией ускорения. На рис. 27 показано, как изменялись размеры циклотронов/синхроциклотронов со временем, причем их вес уменьшался с 220 т (IBA, 1995) до 20 т (Still River, 2008).

Уменьшение веса ускорителя до 20 т позволило компании Mevion Medical System разработать компактную установку для ПЛТ, в которой сверхпроводящий фазотрон размещен на изоцентрическом гантри и может вращаться вокруг пациента (рис. 28). Такое решение дало возможность обойтись без больших и дорогих систем транспортировки пучка в процедурный кабинет, хотя при этом появился ряд дополнительных недостатков [10]. Подобные компактные ускорительные системы подходят для

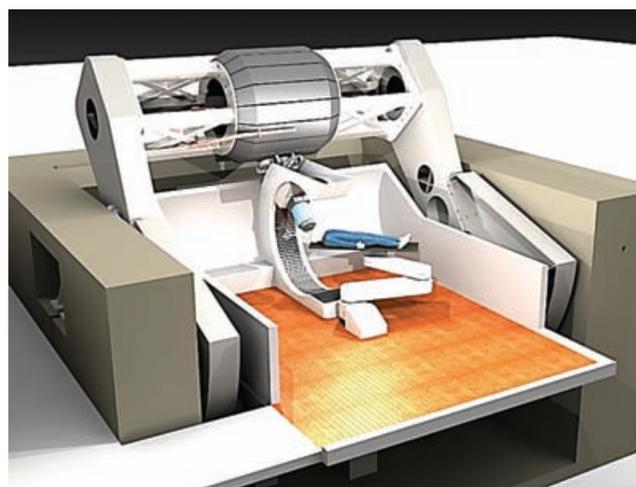


Рис. 28. Установка для протонной терапии компании Mevion Medical System на базе сверхпроводящего фазотрона, размещенного на изоцентрическом гантри, которое вращается вокруг пациента

создания радиационных комплексов один ускоритель – один процедурный кабинет для облучения протонами, потребность в которых ощущается у малых и средних, в основном, частных хорошо оснащенных клиник. Такую же задачу, по существу, решает компактный синхротрон конструкции ЗАО «Протом» [11], правда, для облучения на горизонтальном пучке.

В настоящее время в большинстве центров ПЛТ используются изохронные циклотроны

и синхротроны, однако вполне вероятно, что в ближайшем будущем ускорители этих типов будут заменены FFAG-ускорителями (Fixed field alternating gradient). Этот вид ускорителей сочетает многие положительные качества циклотронов и синхротронов с фиксированными магнитными полями, как у циклотронов, и с импульсным ускорением, как у синхротронов. FFAG-ускорители могут иметь более короткие и частые циклы ускорения, чем синхротроны и, следовательно, более высокое значение среднего тока, что очень важно для технологии сканирования «пятна». Ограничением в этом случае является только скорость радиочастотного модулятора (RF). FFAG-ускорители имеют магнитное кольцо как в синхротронах, что позволяет выводить пучки протонов с различной фиксированной энергией. В сочетании с высокой частотой повторения импульсов (около 100 Гц) и возможностью пространственного управления «пятном» это качество делает их наиболее перспективными для ПЛТ по технологии сканирования [68]. Несколько опытных ускорителей данного типа уже построено.

Большие перспективы имеет также новый вид ускорителей с диэлектрическими стенками. У таких ускорителей градиент потенциала ускорения может на два порядка превышать градиент ускорения обычных ускорителей, что позволяет ускорять протоны не только в коротких промежутках между дуантами, но и по всей длине ускорителя. Эта особенность, естественно, даст возможность значительного уменьшения размеров установки. Подобный тип ускорителя уже построен в LNL [69].

Совершенствование технологий подведения дозы

Большая часть пациентов, получивших к настоящему времени ПЛТ, облучалась по технологии пассивного рассеяния пучка. Современные системы пассивного рассеяния намного более совершенны, чем прежние устройства. В них нередко имеется возможность электромагнитной селекции требуемого энергетического интервала. Предпринимаются усилия по разработке многолепестковых коллиматоров для протонов. Однако эти коллиматоры пока менее эффективны, чем подобные устройства для фотонной терапии.

Технология сканирования ТЛ является, по всей видимости, более перспективной. Именно

в направлении ее совершенствования была выполнена большая часть научных и конструктивных исследований в последнее десятилетие. Важным обстоятельством здесь является то, что данная технология обеспечивает возможность применения метода облучения с модуляцией интенсивности пучка протонов (ПТМИ, англ. *IMPT*). Теоретически такой способ доставки дозы позволяет существенно улучшить распределения дозы, уменьшая дозовую нагрузку на нормальные ткани и, тем самым, открывая дополнительные возможности для увеличения дозы в мишени.

Последние разработки систем сканирования ТЛ перемещают «пятно» пика Брэгга в плоскости, перпендикулярной геометрической оси насадку (2-мерное сканирование). Объем мишени при этом разделяется на отдельные «энергетические» слои (от максимальных к минимальным энергиям в соответствии с глубиной расположения слоев), и каждый слой облучается отдельно. Так же, как и в ЛТМИ для фотонов, в протонной ПТМИ перемещение «пятна» при облучении разных слоев мишени или с разных направлений может реализовываться двумя разными способами: а) дискретное перемещение «пятна»: облучение – выключение пучка – изменение энергии протонов для облучения другого по глубине слоя мишени или перемещение гантри на другое направление облучения – облучение, такой способ часто называют *stop and shoot*; б) динамическое (или непрерывное) перемещение «пятна» в растровом или в линейном вариантах без выключения пучка. При растровом динамическом сканировании принципиально может изменяться в зависимости от локализации «пятна» как скорость сканирования, так и интенсивность пучка (и, возможно, даже энергия протонов) по отдельности или вместе. Конкретные значения этих величин на каждый момент времени в новейших системах дозиметрического планирования ПЛТ определяются специальными оптимизационными модулями.

Важнейшей задачей при использовании в ПЛТ технологии сканирования является развитие методов уменьшения и даже исключения неопределенностей (погрешностей), вызываемых ошибками в определении пробегов протонов или перемещением (движением) объема мишени в процессе облучения. Перемещение мишени может происходить по разным при-

чинам, важнейшей из которых является дыхание, поэтому особенно актуальна данная проблема при облучении легких. Сегодня в ПЛТ принципиально имеется два основных способа уменьшения погрешностей движения: а) выключение/включение пучка (англ. beam gating), когда пучок выключается на время выхода мишени из позиции, для которой происходило планирование облучения [70]; б) перепланирование («перекрашивание», англ. repainting) «пятна», перепланирование слоя или перепланирование всего облучаемого объема, что фактически означает неоднократное сканирование конкретной позиции «пятна», слоя или всего объема облучения. В литературе предлагаются разные варианты repainting, например, в работе [71] описана комбинация gating и repainting, в работе [72] рассматривается сочетание изменений положения «пятна» и энергии пучка. Достаточно подробный обзор разных методов уменьшения погрешностей, связанных с движением мишени, имеется в работе [73].

Отметим, что применение на практике быстрого перепланирования всего объема облучения требует разработки новых технологий доставки пучка в области быстрого сканирования, увеличения частоты повторения импульсов и быстрого изменения энергии пучка протонов.

Совершенствование методов расчета распределений дозы

В большинстве систем планирования (СП), предназначенных для установок с пассивным методом рассеяния пучка, в настоящее время используются различные модификации метода ТЛ. Этот метод при всех своих достоинствах не обеспечивает требуемую высокую точность расчета дозы в сложной по геометрии гетерогенной среде. Отметим при этом, что влияние гетерогенности на дозовые распределения для протонной терапии значительно сильнее, чем в фотонной. Применение метода Монте-Карло для расчета дозы в СП, безусловно, позволило бы резко улучшить точность расчетов, но такой подход сопряжен с большим увеличением объема вычислений и, следовательно, с увеличением во много раз времени расчета. Тем не менее, постоянное увеличение быстродействия компьютеров, применяемых в клиниках для планирования облучения, использование технологий параллельных расчетов и графических процессоров (*GPU*) позволяет надеяться, что в

ближайшем будущем применение для планирования метода Монте-Карло станет рутинным.

На данном этапе метод Монте-Карло оказывается очень полезным для вычисления разных данных, требуемых при приемке СП для протонов, особенно для технологий сканирования, позволяя во много раз ускорить эту процедуру [74].

Оптимизация планирования ПТМИ

В силу большей чувствительности протонов к негомогенностям, чем фотонов, применяемые в настоящее время в СП оптимизационные алгоритмы недостаточно точно учитывают погрешности, возникающие из-за неопределенностей в значениях пробегов протонов и из-за изменения картины рассеяния в присутствии негомогенностей. В случае применения технологии пассивного рассеяния пучка возникающая проблема частично решается добавлением к объему мишени дополнительного окаймления или использованием внутреннего объема мишени, который находится из 4D компьютерной томографии. Однако для технологии ПТМИ, где результирующее дозовое распределение складывается из нескольких тысяч пиков Брэгга, каждый из которых может испытывать влияние негомогенностей, такой подход чреват появлением серьезных погрешностей в дозовых распределениях. Одно из предлагаемых в литературе решений этой проблемы состоит во включении возможных погрешностей в оптимизационные расчеты, чтобы гарантировать, что план облучения надежно предсказывает действительное дозовое распределение [75, 76].

Применение ПЭТ для верификации облучения

Как отмечалось выше, часть взаимодействий протонов с веществом происходит в виде ядерных реакций, некоторые продукты которых, в частности ^{11}C , ^{15}O , ^{10}C , содержат больше протонов, чем требуется для стабильности ядер. В результате такие ядра испытывают радиоактивный распад с испусканием позитронов. Эта особенность взаимодействий протонов привела к идее применения ПЭТ для визуализации треков протонов, образующихся в процессе облучения в теле пациентов. Данные по пространственному распределению β^+ -активности далее можно сравнить с предварительно рассчитанными распределениями этой активности для реализу-

емого плана облучения. В результате получаем надежный, правда не дешевый, способ верификации облучения прямо *on line* или непосредственно сразу после облучения. Естественно, что такая возможность верификации протонного облучения заинтересовала многих физиков. Предварительные результаты исследований в этом направлении оказались многообещающими (например, [77, 78]).

Протонная компьютерная томография

Идея применить протоны для визуализации возникла достаточно давно [79]. С тех пор исследования в этом направлении продолжаются, особенно они активизировались после начала широкого применения ПЛТ. Результаты расчетных и экспериментальных работ на животных в этом направлении показали, что неточности, возникающие при планировании протонного облучения из-за неполноценного моделирования многократного кулоновского рассеяния и погрешностей в определении тормозных способностей протонов при использовании результатов фотонной КТ приводят к значимым отклонениям расчетных данных по дозам от результатов экспериментов.

Основная причина неточностей заключается в погрешности конвертирования чисел Хаунсфилда, измеряемых при фотонной КТ, в данные по тормозным способностям протонов для элементов, входящих в состав организма и возможных имплантатов. Результирующие погрешности в определении пробегов протонов составляют 3 % и более. Они становятся особенно значимыми при использовании в расчетах доз метода ТЛ, в котором учет неомогенностей производится на основе перехода к радиологическим длинам. Эти погрешности можно существенно уменьшить, применяя прямое измерение относительных значений тормозных способностей протонов с помощью протонной КТ [80]. В России над разработкой протонного варианта КТ активно работают в ОИЯИ и в коллективе ЗАО «Протом» под руководством В.Е. Балакина.

Снижение стоимости протонной терапии

В настоящее время протонная терапия является более дорогим способом лечения, чем фотонная. В 2003 г., по оценке авторов работы

[81], ее стоимость при условии ряда простых усовершенствований оценивалась примерно в 1,7 раза выше, чем стоимость фотонной терапии. Впоследствии в литературе регулярно появлялись публикации (например, [82, 83]), авторы которых показывали, что по критерию польза/стоимость традиционная фотонная терапия для лечения большинства локализаций новообразований уступает протонной терапии. Значение понятия «польза» при этом рассчитывалось на базе вероятностного подхода с применением теории риска, определения значений *TCP*, *NTCP*, увеличением времени дожития после лечения и т.п. Тем не менее, есть смысл вслед за работой [15] указать некоторые пути уменьшения абсолютной стоимости протонной терапии:

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

Заключение

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

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

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

Несмотря на потенциальную эффективность ПЛТ при лечении практически всех видов и локализаций опухолей на данный момент только для меланомы глаза и опухолей основания черепа имеются рандомизированные клинические подтверждения того, что протоны

превосходят по своей эффективности 3D конформную фотонную лучевую терапию и ЛТМИ. Результаты многолетних исследований показали, что наиболее перспективными показаниями для применения ПЛТ являются в первую очередь радиорезистентные опухоли и опухоли, расположенные близко к критическим структурам. Для других локализаций клиническое превосходство еще должно быть доказано. Среди них:

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

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

Список литературы

1. Wilson R.R. Radiological use of fast proton // *Radiology*. Vol. 47. 1946. P. 487–491.
2. Lawrence J.H. et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report // *Cancer Res*. Vol. 18. 1958. P. 121–134.
3. PTCOG. PTCOG patient statistics of particle therapy centers per end of 2014. 2015.
4. Newhauser W.D., Zhang R. The physics of proton therapy. // *Phys. Med. Biol*. 2015. Vol. 60. P. R155 – R209.
5. Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams // *Med. Phys*. 1997. Vol. 24. № 12. P. 2024–2033.
6. ICRU Report 49: Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles. Bethesda, MD. 1993.
7. Mazal A. Proton beams in radiotherapy // In: *Handbook of Radiotherapy Physics*. Eds. P. Mayles, A. Nahum, J.-

- C. Rosenwald. 2007. Taylor&Francis Group. P. 1005–1032.
8. Preston W.M., Koehler A.M. Proton beam dosimetry. 1968. Harvard Cyclotron Laboratory, personal communication.
 9. Sjirk Niels Boon. Dosimetry and quality control of scanning beams. Thesis. 1968. Groningen.
 10. Кленов Г.И., Хорошков В.С., Черных А.Н. Ускорители для протонной лучевой терапии // Мед. физика. 2014. № 1(61). С. 5–17.
 11. <http://www.protom.ru>.
 12. Кац М.М. Развитие центров терапии пучками протонов и ионов. Обзор // Мед. физика. 2005. № 2. С. 25–39.
 13. Kats M.M. Compact and non expensive systems for transport proton and ion beams between of medical accelerator and fixated horisontally patient at many directions // Report on RuPAC 2008. Zvenigorod, Russia, 2008.
 14. Koehler A.M., Schneider R.J., Sisterson J.M. Range modulator for proton and heavy ions // Nucl. Instrum. Methods. Vol. 131. 1975. P. 437–440.
 15. Smith A.R. Proton therapy // Med. Phys. 2009. Vol. 36. № 2. P. 556–568.
 16. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2ю – М.: Изд-во НИЯУ МИФИ. 2011.
 17. Berger M.J. Penetration of proton beams trough water I. Depth-dose distribution, spectra and LET distribution // Report NISTIR 5226. National Institute of Standards and Technology, Physics Laboratory, Gaithersburg. 1993.
 18. Abramowitz M., Stegun I.A. Eds. Handbook of Mathematical Functions. – New York: Dover. 1972.
 19. Koch N., Newhauser W. Virtual commissioning of a treatment planning system for proton therapy of ocular cancers // Radiat. Prot. Dosim. 2005. Vol. 115. P. 159–163.
 20. Hogstrom K.R., Mills M.D., Almond P.R. Electron beam dose calculations // Phys. Med. Biol. 1981. Vol. 26. P. 445–459.
 21. Hong L., Gotein M., Buccuilini M. et al. Pencil beam algorithm for proton dose calculations // Phys. Med. Biol. V. 41, 1996, P. 1305–1330.
 22. Schaffner B., Pedroni E., Lomax A. Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation // Phys. Med. Biol. 1999. Vol. 44. P. 27–41.
 23. Szymanowski H., Oelfke U. 2D pencil beam scaling: an improved proton dose algorithm for heterogeneous media // Phys. Med. Biol. 2002. Vol. 47. P. 3313–3331.
 24. Ciangaru G., Polf J. C., Bues M., Smith A.R. Benchmarking analytical calculations of proton doses in heterogeneous matter // Med. Phys. 2005. Vol. 32. P. 3511–3523.
 25. Westerly D. C., Mo X., Tome W. A. et al. A generalized 2D pencil beam scaling algorithm for proton dose calculation in heterogeneous slab geometries // Med. Phys. 2013. Vol. 40. P. 061706.
 26. Schaffner B. Proton dose calculation based on in-air fluence measurements // Phys. Med. Biol. 2008. Vol. 53. P. 1545–1562.
 27. Parodi K., Mairani A., Sommerer F. MC-based parametrization of the lateral dose spread for clinical treatment planning of scanned proton and carbon ion beams // J. Radiat. Res. 2013. Vol. 54. P. i91–i96.
 28. Pelowitz D.B. MCNPX User's Manual, Version 2.7.0. Los Alamos National Laboratory. 2011.
 29. Agostinelli S., Allison J., Amako K., Apostolakis J. Geant4 – a simulation toolkit // Nucl. Instrum. Methods. A. 2003. Vol. 506. P. 250–303.
 30. Zhang R., Fontenot J., Mirkovic D. et al. Advantages of MCNPX-based lattice tally over mesh tally in high-speed Monte Carlo dose reconstruction for proton radiotherapy // Nucl. Technol. 2013. Vol. 183. P. 101 – 106.
 31. Taddei P.J. et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams // Phys. Med. Biol. 2009. Vol. 54. P. 2259–2275.
 32. Jia X., Schumann J., Paganetti H., Jiang S. B. GPU-based fast Monte Carlo dose calculation for proton therapy // Phys. Med. Biol. 2012. Vol. 57. P. 7783–7797.
 33. Vadapalli R., Yepes P., Newhauser W.D., Lichti R. Grid-enabled treatment planning for proton therapy using Monte Carlo simulations // Nucl. Technol. 2011. Vol. 175. P. 16–21.
 34. Janni J.F. Proton range energy tables, 1 keV–10 GeV Atomic Data // Nucl. Data Tables 1982. Vol. 27. P. 147–529.
 35. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy variations as a function of biological endpoint, dose and linear energy transfer // Phys. Med. Biol. 2014. Vol. 59. P. R419–R472.
 36. <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/proton-therapy/overviews-of-proton-therapy/ocular-melanoma-and-proton-therapy>.
 37. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma // Clin. Exper. Ophthalmol. 2004. Vol. 32. P. 639–647.
 38. Мицын Г.В., Ольшевский А.Г., Сыресин Е.М. Протонная терапия сегодня и завтра // Ежедельник ОИЯИ “Дубна”. 2008. № 32.
 39. Goitein G.P. Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom // Teaching Course 2010 OPTIS PTCOG 49. 2010.
 40. Noël G., Bollet M.A., Calugaru V. et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 62. № 5. P. 1412–1422.
 41. Wenkel E., Thornton A.F., Finkelstein D. et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 48. № 5. P. 1363–1370.

42. Vernimmen et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 49 № 1. P. 99–105.
43. Romb B., Vennarini S., Vinante L. et al. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results // *Ital. J. Pediatr.* 2014. Vol. 40. P. 74.
44. Robison L.L., Armstrong G.T., Boice J.D. et al. The childhood cancer survivor study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 14. P. 2308–2318.
45. Ishida Y., Sakamoto N., Kamibeppu K. et al. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: part 2: impact of radiotherapy // *Int. J. Hematol.* 2010. Vol. 92. № 1. P. 95–104.
46. Fischer E.G., Welch K., Shillito J. et al. Craniopharyngioma in children: long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy // *J. Neurosurg.* 1990. Vol. 73. № 4. P. 534–540.
47. Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation // *J. Clin. Oncol.* 1989. Vol. 7. № 6. P. 754–760. Pubmed 2715805.
48. Adan L., Trivin C. et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults // *J. Clin. Endocrinol. & Metabolism.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 5245–5251. Pubmed 11701685.
49. Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation // *J. Clin. Oncol.* 1989. Vol. 7. № 6. P. 754–760. Pubmed 2715805.
50. Dores G.M., Metayer, C. et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 16. P. 3484–3494. Pubmed 12177110.
51. Mulhern R.K., Palmer S.L. Neurocognitive late effects in pediatric cancer // *Current Problems in Cancer.* 2003. Vol. 27. № 4. P. 177–197. Pubmed 12855950.
52. Cotter S.E., McBride S.M., Yock T.I. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood // *Technol. Cancer Res. Treatment.* Vol. 11. № 3. 2012. P. 267–278.
53. Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9503. P. 2087–2106.
54. Li J.S., Freedman G.M., Price R. et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer // *Med. Phys.* 2004. Vol. 31. № 5. P. 1023–1031.
55. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience // *Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 5. P. 1215–1221.
56. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume // *Rays.* 2005. Vol. 30. № 2. P. 157–168.
57. Bhatnagar A.K., Brandner E., Sonnik D. et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces the dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation: initial report // *Cancer J.* 2004. Vol. 10. P. 381–385.
58. Hall E.J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers // *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 65. № 1. P. 1–7.
59. Burman C., Chui C.S. et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 39. № 4. P. 863–873.
60. Shipley W.U. et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma // *JAMA.* 1979. Vol. 241. № 18. P. 1912–1915.
61. Sejpal S., Komaki R., Tsao A. et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer // *Cancer.* 2011. Vol. 117. № 13. P. 3004–3013.
62. 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 with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617 // *Lancet Oncology.* 2015. Vol. 16. № 2. P. 187–199.
63. Goitein M., Cox J. Should randomized clinical trial be required for proton radiotherapy? // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 175–176.
64. Suit H. et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No // *Radiother. Oncol.* 2008. Vol. 86. P. 148–153.
65. Cotter S.E., Herrup D.A., Friedmann A. et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity modulated radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. P. 1367–1373.
66. Brodin N.P., Munck A.F., Rosensch P. et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma // *Acta Oncol.* 2011. Vol. 50. P. 806–816.
67. Kristensen I., Nilsson K., Nilsson P. Comparative proton and photon treatment planning in pediatric patients with various diagnoses // *Int. J. Particle Therapy.* 2015. Vol. 3. P. 367–375.
68. Keil E., Sessler A.M., Trbojevic D. Hadron cancer therapy complex using nonscaling fixed field alternating gradient accelerator and gantry design // *Phys. Rev. ST Accel. Beams.* 2007. Vol. 10. P. 054701.
69. Caporaso G.J. et al. A compact linac for intensity modulated proton therapy based on a dielectric wall accelerator // *Phys. Medica.* 2008. Vol. 24. P. 98–101.

70. Lu H. M., Brett K., Shapr G. et al. A respiratory-gated treatment system for proton therapy // *Med. Phys.* 2007. Vol. 34. P. 3273–3278.
71. Furukawa T., Inaniwa T., Sato S. et al. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion therapy // *Med. Phys.* 2007. Vol. 34. P. 1085–1097.
72. Bert C., Laito N., Schmidt A. Target motion tracking with scanned particle beam // *Med. Phys.* 2007. Vol. 34. P. 4768–4771.
73. Bert C., Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy // *Phys. Med. Biol.* 2011. Vol. 56. P. R113–R144.
74. Newhauser W. et al. Monte Carlo simulations for configuring and testing an analytical proton dose-calculation algorithm // *Phys. Med. Biol.* 2007. Vol. 52. P. 4569–4584.
75. Pflugfelder D., Wilkens J.J., Oelfke U. Worst case optimization: A method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy // *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol. 53. P. 1689–1700.
76. Liao L, Lim G.J., Li Y. Robust Optimization for intensity modulated proton therapy plans with multi-isocenter large fields // *Int. J. Particle Therapy.* 2016. Vol. 4. P. 305–311.
77. Parodi K. et al. Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68. P. 920–934.
78. Nishio T., Ogino T. Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system // *Med. Phys.* 2006. Vol. 33. P. 4190–4197.
79. Cormack A.M. Representation of a function by its line integrals with some radiological applications // *J. Appl. Phys.* 1963. Vol. 34. P. 2722–2727.
80. De Assis J.T. et al. Proton computed tomography as a tool for proton therapy planning: Preliminary computer simulations and comparisons with x-ray CT basics // *X-Ray Spectrom.* 2005. Vol. 34. P. 481–492.
81. Goitein M., Jermann M. The relative costs of proton and x-ray radiation therapy // *Clin. Oncol.* 2003. Vol. 15. P. S37–S50.
82. Mailhot V., Kim J., Bussière M. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma // *Cancer.* 2013. Vol. 119. № 24. P. 4299–4307.
83. Reiazi R., Norozi A., Etedadialiabadi M.A. Literature survey on cost-effectiveness of proton beam therapy in the management of breast cancer patients // *Iran J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 8. №6. P. 4373.

RADIATION THERAPY

Proton Radiotherapy: Current Status and Future Prospects. Part 2. Radiobiological and clinical aspects

V.A. Klimanov^{1,2,3}, J.J. Galjautdinova¹, M.V. Zabelin¹

1. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: vaklimanov@mail.ru.

2. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia.

3. M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Abstract

An analytical review of the current state of proton therapy in the world and in Russia is given, in particular, in the area of the relative biological effectiveness of proton irradiation, clinical indications for its use, the cost of proton therapy, the prospects for its further development, etc.

Key words: radiation therapy, protons, relative biological effectiveness, clinical studies