

Российский научный центр
рентгенодиагностики
Минздрава России
(Россия, Москва)

УСКОРЕННЫЕ ПРОТОНЫ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.И. Щербенко

ACCELERATED PROTONS IN THE TREATMENT OF CNS TUMORS IN CHILDREN: A REVIEW OF THE LITERATURE

О.И. Щербенко

*Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий научно-организационным отделом, РНЦРР Минздрава России,
117342, Россия, Москва, ул. Профсоюзная д. 86.
Тел.: 8 (916) 573-42-72, 8 (495) 334-54-30,
E-mail: Sberbenko@mail.ru.*

O.I. Shcherbenko

*Doctor of Medicine, Professor, Head of Scientific-Organizational Department,
Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Russian Ministry of Health,
117897, Russia, Moscow, Profsoyuznaya St. 86.
Phone: 8 (916) 573-42-72, 8 (495) 334-54-30,
E-mail: Sberbenko@mail.ru.*

Для большинства детей, больных опухолями мозга, лучевая терапия является одним из основных компонентов лечебного комплекса. Основной проблемой при ее использовании является предупреждение отдаленных последствий у потенциально излечимых больных. Благодаря особенностям распределения энергии в тканях, применение ускоренных протонов для лучевой терапии позволяет обеспечить максимальное снижение радиационной нагрузки на критические структуры и уменьшить выраженность отдаленных последствий лечения по сравнению с наблюдаемыми после облучения фотонами при равнозначном непосредственном эффекте. В связи с этим протонное облучение предпочтительно для больных с потенциально излечимыми опухолями, для которых фотонное облучение связано с большим риском реализации поздних радиационных повреждений. Стоимость протонного облучения выше, но это компенсируется снижением затрат на лечение отдаленных последствий, чаще наблюдаемых после фотонной лучевой терапии.

Ключевые слова: дети, опухоли ЦНС, лучевая терапия, ускоренные протоны, фотонное излучение, осложнения, стоимость лечения.

For the majority of pediatric patients with brain tumors radiation therapy is one major component in a medical complex. The main problem with its use is the prevention of remote consequences for potentially curable patients. The use of radiation therapy with accelerated protons, due to the peculiarities of the distribution of energy in the tissues, allows for maximum reduction of the radiation load on critical structure and to reduce the severity of late effects compared with that observed after irradiation by photons with the equivalent immediate effect. In this regard, proton irradiation is preferable for patients with potentially curable brain tumors, for which the photon radiation is associated with risk of development of late complications. The higher cost of proton irradiation refunded by reduction in the cost of treating the consequences observed after photon radiation therapy.

Keywords: children, CNS tumors, radiation therapy, accelerated protons, photon radiation, complications, cost of treatment.

Введение

В 2015 г., согласно статистическим данным, в России было выявлено 8896 больных первичными опухолями ЦНС, из них 718 (8,1%) были в возрасте от 0 до 19 лет [1]. По удельному весу среди онкозаболеваний в детской и подростковой популяции эти опухоли занимают второе место после гемобластозов. В лечении большинства опухолей ЦНС в настоящее время эффективно используется лучевая терапия, но ее последствия для растущих тканей детского организма могут быть весьма плачевными. Они могут привести к снижению интеллектуальных возможностей, ухудшению зрения и слуха, задержке роста костей и развитию гормональных расстройств. Снизить частоту и выраженность этих последствий можно двумя путями: уменьшением суммарных доз радиации и прецизионным ограничением зоны облучения только пределами опухоли и ее субклинического распространения. Успех в решении второй задачи зависит от технических возможностей аппаратов для лучевой терапии, а также от условий ее реализации. В этой области в последние три десятилетия достигнут существенный прогресс. Вместо гаммаустановок, простых и экономичных в эксплуатации, но не позволяющих осуществлять прецизионное облучение, в клиниках развитых стран мира стали использоваться линейные ускорители электронов, генерирующие фотонное излучение необходимой энергии. Современные ускорители снабжены компьютерами, позволяющими не только формировать дозовое поле любой конфигурации, но и модифицировать мощность дозы и форму зоны облучения непосредственно в процессе сеанса в соответствии с заданной программой. Такие установки в комплексе с системами предлучевой подготовки, оснащенными магнитно-резонансными и компьютерными томографами, позволяют выполнять прецизионное облучение с существенным уменьшением дозовой нагрузки на критические структуры. Однако в силу физических законов, определяющих линейную потерю энергии при прохождении фотонного пучка через ткани, его применение не позволяет полностью исключить воздействие на критические структуры, расположенные вблизи опухоли. Поэтому определенный риск развития отдаленных последствий лучевой терапии для детей, излеченных от опухолей, в течение их последующей жизни сохраняется, хотя он и меньше, чем после облучения на гаммаустановках.

Создание терапевтических ускорителей элементарных частиц и, в частности, ускорителей протонов, открыло новые возможности щадящей лучевой терапии. Ускоренные протоны обладают примерно такой же радиобиологической эффективностью, как и гамма-излучение кобальта-60 и цезия-137 [2], поэтому их можно применять при всех локализациях опухолей, нуждающихся в дистанционной лучевой терапии.

При этом уникальным преимуществом протонного пучка (ПП) является способность терять энергию не на всем пути прохождения через ткани, как это имеет место в случае фотонного излучения, а только в определенной зоне, расположение которой можно модифицировать путем изменений энергии пучка. Эта зона обозначается как «пик Брегга». В этой зоне ПП создает максимум ионизации и отдает практически всю свою энергию. Следовательно, по пути ПП, до и после мишени, ткани получают минимальную дозу ионизирующей радиации. Это позволяет существенно ограничить радиационную нагрузку на критические структуры, повреждение которых в будущем может существенно ухудшить качество жизни излеченного ребенка [3]. По физико-дозиметрическим характеристикам ПП имеет существенные преимущества по сравнению с самыми современными методиками фотонного облучения [4]. Столь привлекательные физические качества ПП обеспечили его широкое распространение во многих развитых странах. Уже к 2010 г. в мире имелось около 30 центров протонной терапии, в которых получили помощь около 60 000 больных [5].

Теоретически, наиболее подходящим объектом для использования ПП являются опухоли ЦНС, целый ряд форм которых у детей поддается стойкому излечению. Перед врачом, работающим с этой категорией больных, стоит главная задача избавить их от опухоли, но вместе с тем врач должен обеспечить и должное качество их жизни в будущем.

Целью настоящей работы был анализ информации, доступной в поисковой системе Medline и посвященной результатам использования ПП в лечении наиболее часто встречающихся опухолей ЦНС у детей.

Эмбриональные опухоли задней черепной ямки

Основную часть этой группы составляют медуллобластома и примитивные нейроэктодермальные опухоли. Их особенностью является способность к метастазированию по лептоменингеальному пространству, что требует обязательного включения в лечебный комплекс краниоспинального облучения, дополняемого локальным облучением зоны ложа первичной опухоли. Совершенствование схем послеоперационной химиотерапии в последние годы позволило уменьшить дозы краниоспинального облучения у больных медуллобластомой, включенных в группу стандартного риска, с 36 Гр, применяемых ранее, до 23,4 Гр, но при этом доза на заднюю черепную ямку осталась в прежних пределах (54–55 Гр) [6, 7]. Но, как и раньше, даже в условиях использования самой современной методики интенсивно-модулированного облучения (IMRT) на линейном ускорителе, не удастся избежать радиационного воздействия на такие радиочувствительные структуры как хрусталик глаза, внутреннее ухо, гипоталамус и гипофиз,

щитовидную железу, ростковые зоны позвонков, сердце, медиальные отделы легких. Это создает риск проявления в отдаленном будущем таких неприятных последствий, как гормональные нарушения, развитие индуцированных опухолей, задержки роста позвоночника, катаракты. Теоретически, использование ПП для лечения детей, больных медуллобластомой, имеет явные клинико-дозиметрические преимущества в плане уменьшения риска повреждений ростковых зон позвонков, хрусталика, гипоталамической зоны и внутреннего уха [8–10]. При этом противоопухолевый результат протонного облучения при медуллобластомах равен таковому после облучения современными методиками фотонного. Так, в работе V.R. Eaton et al. проанализированы результаты лечения 88 детей, больных медуллобластомой, наблюдавшихся в 2000–2009 гг. [11]. Дети были разделены на группы, схемы лечения в которых были идентичными, за исключением лучевой терапии: у 45 детей использовали фотонное излучение ускорителя с энергией 6 МэВ, а у 43 – ПП. Распределение больных по методикам, объему хирургического вмешательства, схемам химиотерапии, разовым и суммарным дозам на всю кранио-спинальную ось и на заднюю черепную ямку было одинаковым. Показатели 6-летнего безрецидивного течения и общей выживаемости не отличались в обеих группах, но в группе после фотонного облучения у трех больных развились индуцированные опухоли, в то время как после протонного таких случаев не отмечено.

Некоторые авторы отметили меньшую частоту токсических эффектов после протонного облучения при медуллобластомах по сравнению с фотонным со стороны эндокринных органов, когнитивных функций, хрусталиков [12–16]. Информации о разнице в выраженности задержки роста позвоночника в литературе нам пока не встретилось. Возможно, это обусловлено недостаточными сроками использования ПП для лечения этой опухоли.

Глиомы

Несмотря на все достижения нейроонкологии, результаты лечения глиом высокой степени злокачественности остаются неудовлетворительными. Сочетание хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии позволяет добиться длительной ремиссии примерно только у четверти больных [17]. Поэтому пока, судя по данным литературы, основным объектом применения ПП являются глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ), при которых в большинстве случаев имеются реальные шансы на достижение длительных ремиссий. Радикальное удаление таких опухолей обеспечивает подавляющему большинству больных стойкое излечение, и в таких случаях лучевая терапия не требуется. Но, если имеется остаточная или неудаляемая ГНСЗ, использование ПП представляется самым оптимальным вариантом:

вероятность поздних осложнений после фотонного облучения значительно выше, чем после протонного, особенно при часто встречающихся ГНСЗ зрительного нерва и центральных отделов мозга [18–20]. В.А. Greenberger et al. провели протонную лучевую терапию 32 детей с ГНСЗ зрительных путей в суммарных дозах 48,6–54,0 ГрЭкв и получили 100% 8-летнюю безрецидивную выживаемость с сохранением или улучшением зрения у 83% больных и обратимыми сосудистыми нарушениями только у двоих детей (6,2%) [21].

Эпендимомы

Основной причиной неудач после комплексного лечения анапластических эпендимом являются местные рецидивы, что требует применения суммарной дозы не менее 50–55 Гр [22]. В условиях использования фотонного излучения для лечения эпендимом наиболее частой локализации – в задней черепной ямке, – имеется реальный риск повреждения внутреннего уха, поэтому предпочтительным вариантом излучения при этой локализации является ПП. С. Ares et al. применили ПП для облучения задней черепной ямки у 50 детей, больных эпендимомой [23]. Они получили показатель пятилетней выживаемости 84%, локальный контроль 78% и токсические осложнения только у троих больных (6%): два случая односторонней глухоты и один случай фатального некроза ствола мозга. Если же сравнивать противоопухолевый эффект лучевой терапии эпендимом при помощи фотонного излучения с использованием методики IMRT или протонного облучения, то M. Sato et al. не выявили достоверной разницы в показателях безрецидивного течения среди 38 больных, лечившихся на ускорителе электронов методикой IMRT, и 41 больного, получившего лечение ПП [24].

Протонное облучение с эффектом используется также при рецидивах эпендимом после предшествовавшей лучевой терапии. Так в работе E. Bouffet et al. 18 больным с рецидивом эпендимомы после предшествовавшего полного курса лучевой терапии была проведена повторная терапия ПП в дозе 54 ГрЭкв [25]. Трехлетний срок пережил 81% больных, в то время как в группе пациентов, которым при рецидиве сделали только повторную операцию и провели курс химиотерапии, этот срок пережило только 7%. При среднем сроке наблюдения 3,7 года только у двоих больных после протонного облучения наблюдалась эндокринная дисфункция и еще у одного – трудности с обучением. Однако в работе J.R. Gunther et al. отмечено, что после протонного облучения задней черепной ямки чаще, чем после облучения фотонным пучком по методике IMRT, наблюдались изменения на МРТ в стволе мозга. Это было расценено авторами как доказательство необходимости ограничения дозы протонов на ствол мозга пределом 1/3 от дозы в максимуме [26].

Краниофарингиома

Самым радикальным методом лечения этой доброкачественной опухоли является операция. Однако полное удаление краниофарингиом возможно далеко не у всех больных, а после частичного удаления опухоль в большинстве случаев возобновляет рост. Применение протонного облучения при этих опухолях имеет несомненные преимущества в плане распределения дозы по сравнению с фотонным: это минимизация дозы на гипоталамус, улитку, зрительные нервы и хрусталик [27, 28]. С помощью ПП при краниофарингиомах удается достичь небывалый эффект – до 100% стойкой ремиссии [29]. Противоопухолевый эффект применения ПП при краниофарингиомах такой же, как и после фотонного облучения, но риск развития поздних осложнений значительно ниже.

Менингиомы

P. Mozes et al. сравнили скорость регрессии менингиом при облучении протонным пучком в дозе 56 ГрЭкв и фотонным облучением в дозе 56 Гр [30]. Через 1 и 2 года было установлено, что скорость регрессии оказалась одинаковой в обоих случаях и зависела только от степени дифференцировки опухоли. Достоинства ПП выражались в значительно меньшей радиационной нагрузке на прилегающие к опухоли ткани мозга.

Герминомы

Высокая чувствительность гермином к химио- и лучевой терапии позволяют достичь 90% показателя 5-летнего безрецидивного течения. Длительные сроки жизни таких больных создают риск реализации радиационных эффектов со стороны здоровых тканей. По данным S. Acharya et al., при анализе состояния больных, проживших 20 и 30 лет после химиолучевого лечения герминомы с облучением желудочков мозга фотонами, у них был повышен риск нарушений мозгового кровообращения в 59 раз, показатель 25-летней кумулятивной летальности от вторых опухолей на 16% [31]. Y. Sawamura et al. констатировали необходимость проведения гормонозаместительной терапии у 58 из 85 больных герминомой, получивших химиолучевое лечение [32]. Поскольку с помощью ПП возможно строго ограничить зону облучения только желудочками мозга, то его применение позволяет существенно снизить дозы на гиппокамп, гипофиз, зрительные нервы и за счет этого уменьшить частоту поздних радиационных повреждений [33].

Опухоли основания черепа и гипофиза

В обзоре литературы, опубликованном G. Noel et al., авторы отметили удовлетворительный результат применения протонного облучения при опухолях основания черепа и основных пазух [34]. При хордомах

основания черепа Y. Hayashi et al проводили после субтотального удаления опухоли облучение протонным пучком 9 больных в дозах 77,44 ГрЭкв за 64 фракции и 10 больных в дозе 78,4 Гр за 56 фракций в режиме мультифракционирования [35]. При медиане срока наблюдения 61,7 мес (от 31,5 до 114,5 мес) в первой группе показатели 5-летнего местного контроля, безрецидивной и общей выживаемости составили 75%, 94% и 83,2%, во второй группе – 100%, 100% и 88,9%, соответственно. Осложнения выразились развитием двустороннего некроза височных долей у одного больного в первой группе и транзиторными нарушениями кровообращения в стволе у двух больных во второй группе. Все осложнения были купированы консервативно.

Использование протонного пучка представляется наилучшим вариантом лучевого лечения аденом гипофиза, поскольку возможность точной локализации максимума дозы в зоне опухоли и максимальное ограничение нагрузки на соседние структуры позволяют подвести необходимую дозу и обеспечить нужный эффект у большинства больных без повреждения гипоталамической области [36].

Лучевая нагрузка на здоровые органы

При использовании протонного пучка, несмотря на точную локализацию максимума дозы от него, необходимо иметь в виду фактор наведенной радиоактивности в виде образования нейтронов в процессе взаимодействия протонов с коллиматором, которые могут распространяться на значительные расстояния. Проведенные фантомные измерения показали, что доза от наведенной радиоактивности на область сердца при облучении протонным пучком опухоли мозга у ребенка, в зависимости от направления ПП, на каждый 1 ГрЭкв протонного облучения составляла от 63 мкГр до 149 мкГр [37]. Снизить дозы на здоровые органы от вторичного излучения можно двумя путями: увеличением расстояния между коллиматором и телом и модификацией направления ПП [38]. По крайней мере, фантомные измерения показали, что лучевая терапия опухолей мозга ПП у беременных женщин сопровождается значительно меньшей лучевой нагрузкой на плод по сравнению с фотонным излучением [39].

Осложнения протонной терапии

Для создания полного представления о риске развития радиационных повреждений в результате применения ПП в лечении опухолей у детей необходимы более длительные сроки наблюдения. Однако накопленная информация уже сейчас позволяет сделать вывод, что хотя полностью избежать развития отдаленных последствий после использования ПП и не удастся, но их частота не только не превышает частоту развития повреждений после фотонной терапии, но даже существенно ниже таковой. Это особенно за-

метно в отношении гормональных расстройств, снижения слуха и зрения, сохранения когнитивных способностей. Так, по данным исследования D. Giantsoudi et al., среди 111 детей, получавших в 2002–2011 гг. комплексное лечение с использованием ПП по поводу медуллобластомы, при медиане срока наблюдения 4,2 года повреждения выявлены у 3,6% больных, в т.ч. только у 2,7% в степени 3+ [40]. Н. Fukushima H et al. анкетировали 32 больных медуллобластомой, получавших облучение протонным пучком в 1983–2011 гг. [41]. Медиана возраста больных в момент начала лечения 6,2 года. Медиана срока наблюдения 63 месяца (от 48 до 340 мес.). Из 32 пациентов, находившихся под наблюдением, у 11 выявлены посттерапевтические изменения, существенно не отражавшиеся на качестве жизни. Частота осложнений возрастала по мере увеличения сроков наблюдения. К такому же выводу пришли M. Mizumoto et al., проследившие в течение пяти и более лет 62 пациента, получавших протонное облучение в возрасте от 0 до 19 лет, медиана возраста 10 лет. У 24 детей опухоль располагалась в области шеи и головы, у 22 – в головном мозге, и у 16 – в других участках тела. При сроках наблюдения от 5 до 31,2 года вторая локализация опухоли выявлена у 4 человек, из них в трех случаях это были опухоли расположенные вне зоны использования ПП и в одном (аденома гипофиза) в зоне. Осложнения чаще наблюдались у больных, получавших лечение по поводу опухолей головы и шеи: у 22% больных через 5 лет и у 42% через 10 лет. Частота и выраженность поздних эффектов нарастали по мере увеличения сроков жизни, но оба показателя были достоверно ниже, чем после фотонного облучения, что и описано в литературе [42].

Финансово-экономические аспекты протонной лучевой терапии

Стоимость создания и эксплуатации ускорителя протонов выше, чем ускорителей электронов, что отражается на стоимости лучевой терапии. Но при оценке соотношения «цена-эффект» необходимо учиты-

вать не только стоимость самого лучевого лечения, но и стоимость терапии, необходимой для купирования потенциально возможных осложнений. В обзорной статье V. Verma et al. приводятся расчеты сравнительной стоимости протонной и фотонной терапии ребенка 5 лет, больного медуллобластомой. Сама лучевая терапия требует затрат в размере \$ 12 364 при лечении с помощью ПП и \$ 5 121 при лечении на современном линейном ускорителе. Однако если учесть стоимость лечения теоретически возможных отдаленных осложнений после фотонного облучения, то она возрастает до \$ 40 967, а после использования ПП составит \$17 484. Таким образом, в сумме выходит, что все лечение конкретного больного на протяжении его жизни при использовании протонного пучка обходится почти в три раза дешевле, чем лечение фотонным излучением ускорителя [43].

Заключение

Использование ПП в детской нейроонкологии позволяет существенно улучшить физико-дозиметрические параметры лучевой терапии, снизить вероятность развития отдаленных последствий по сравнению с фотонным облучением и сохранить качество жизни излеченных пациентов. С клинических и экономических позиций применение ПП целесообразно при лечении детей с потенциально излечимыми новообразованиями головного мозга и черепа, расположенными вблизи жизненно важных структур. К этой группе можно отнести глиомы зрительных путей низкой степени злокачественности, первичные и рецидивные анапластические эпендимомы задней черепной ямки, менингиомы основания черепа, краниофарингиомы, опухоли гипофиза, опухоли основания черепа, медуллобластомы, герминомы. При равнозначности противоопухолевого эффекта протонного и фотонного облучения более высокая стоимость самого протонного облучения компенсируется снижением затрат на последствия лучевой терапии по сравнению с фотонным излучением ускорителей.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году: заболеваемость и смертность / под редакцией А.Д. Каприна [и др.]. – М.: Мос. науч.-исслед. онкологический ин-т имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 249 с.: ил.
2. Paganetti H., Niemierko A., Ancukiewicz M. et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2002. – Vol. 53, № 2. – P. 407–421.
3. Merchant T.E., Hua C.H., Shukla H. et al. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function // Pediatric Blood and Cancer – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 110–117.
4. Schüler E., Eriksson K., Hynning E. et al. Very high-energy electron (VHEE) beams in radiation therapy; Treatment plan comparison between VHEE, VMAT, and PPBS // Medical Physics. – 2017. – Vol. 44. – № 6. – P. 2544–2455.
5. Bouyon-Monteau A., Habrand J.L., Datchary J. et al. La protonthérapie: avenir de la radiothérapie? Premire partie: aspects cliniques // Cancer/Radiotherapie. – 2010. – Vol. 14. – № 8. – P. 727–738.

6. Packer R.J., Gajjar A., Vezina G. et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 25. – P. 4202–4208.
7. Merchant T.E., Kum L.E., Krasin M.J. et al. Multiinstitution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2008. – Vol. 70. – № 3. – P. 782–727.
8. Miralbell R., Lomax A., Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuro-ectodermal tumors: Spinal theca irradiation // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1997. – Vol. 38. – № 4. – P. 805–811.
9. St. Clair W.H., Adams J.A., Bues M. et al. Advantage of protons compared to conventional x-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2004. – Vol. 58. – № 3. – P. 727–734.
10. Lee C.T., Bilton S.D., Famiglietti R.M. et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2005. – Vol. 63. – № 2. – P. 362–372.
11. Eaton B.R., Esiashevili N., Kim S. et al. Clinical Outcomes Among Children With Standard Risk Medulloblastoma in Proton and Photon Treated Cohorts // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2016. – Vol. 94. – № 1. – P. 133–138.
12. Ris M.D., Packer R., Goldwein J. et al. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19. – № 15. – P. 3470–3476.
13. Eaton B.R., Esiashevili N., Kim S. et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18. – № 6. – P. 881–887.
14. Pulsifer M.B., Sethi R.V., Kubltbau K.A. et al. Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2015. – Vol. 93. – № 2. – P. 400–407.
15. Brodin N.P., Munck af Rosenschöld P., Blomstrand M. et al. Hippocampal sparing radiotherapy for pediatric medulloblastoma: impact of treatment margins and treatment technique // *Neuro-Oncology*. – 2014. – Vol. 16. – № 4. – P. 594–602.
16. Cochran D.M., Yock T.I., Adams J.A., Tarbell N.J. Radiation dose to the lens during craniospinal irradiation-an improvement in proton radiotherapy technique // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2008. – Vol. 70. – № 5. – P. 1336–1342.
17. MacDonald T., Arenson E.B., Ater J. et al. Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma: final analysis of Children's Cancer Group Study 9933 // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104. – № 12. – P. 2862–2871.
18. Harrabi S.B., Bougatf N., Mabr A. et al. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2016. – Vol. 192. – № 11. – P. 759–769.
19. Merchant T.E., Hua C.H., Shukla H. et al. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2008. – Vol. 51. – № 1. – P. 110–117.
20. Fuss M., Hug E.B., Schaefer R.A. et al. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1999. – Vol. 45. – № 5. – P. 1117–1126.
21. Greenberger B.A., Pulsifer M.B., Ebb D.H. et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2014. – Vol. 89. – № 5. – P. 1060–1068.
22. Merchant T.E., Li C., Xiong X. et al. Conformal radiotherapy after surgery for pediatric ependymoma: a prospective study // *Lancet Oncology*. – 2009. – Vol. 10. – № 3. – P. 258–266.
23. Ares C., Albertini F., Frei-Welte M. et al. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma // *Journal of Neurooncology*. – 2016. – Vol. 128. – № 1. – P. 137–145.
24. Sato M., Gunther J.R., Mahajan A. et al. Progression-free survival of children with localized ependymoma treated with intensity-modulated radiation therapy or proton-beam radiation therapy // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123. – № 13. – P. 2570–2578.
25. Bouffet E., Hawkins C.E., Ballourab W. et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2012. – Vol. 83. – № 5. – P. 1541–1548.
26. Gunther J.R., Sato M., Chintagumpala M. et al. Imaging Changes in Pediatric Intracranial Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2015. – Vol. 93. – № 1. – P. 54–63.

27. Boebling N.S., Grosshans D.R., Bluett J.B. et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2012. – Vol. 82. – № 2. – P. 643–652.
28. Leroy R., Benabmed N., Hulstaert F. et al. Proton therapy in children: A systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2016. – Vol. 95. – № 1. – P. 267–278.
29. Indelicato D.J., Bradley J.A., Sandler E.S. et al. Clinical outcomes following proton therapy for children with central nervous system tumors referred overseas // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2017. – May 24. [Epub ahead of print].
30. Mozes P., Dittmar J.O., Habermehl D. et al. Volumetric response of intracranial meningioma after photon or particle irradiation // *Acta Oncologica*. – 2017. – Vol. 56. – № 3. – P. 431–437.
31. Acharya S., DeWees T., Shinohara E.T. et al. Long-term outcomes and late effects for childhood and young adulthood intracranial germinomas // *Neuro-Oncology*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 741–746.
32. Sawamura Y., Ikeda J., Shirato H. et al. Germ cell tumors of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes // *European Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 34. – № 1. – P. 104–110.
33. Park J., Park Y., Lee S.U. et al. Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors // *Radiation Oncology*. – 2015. – Vol. 10. – P. 135.
34. Noel G., Gondi V. Proton therapy for tumors of the base of the skull. Proton therapy for tumors of the base of the skull // *Chinese Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 5. – № 4. – P. 51.
35. Hayashi Y., Mizumoto M., Akutsu H. et al. Hyper fractionated high-dose proton beam radiotherapy for clival chordomas after surgical removal // *The British Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 89. – № 1063. – P. 20151051.
36. Watson D.A., Tanguturi S.K., Spiegel D.Y. et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2014. – Vol. 90. – № 3. – P. 532–539.
37. Bonfrate A., Farab J., De Marzi L. et al. Influence of beam incidence and irradiation parameters on stray neutron doses to healthy organs of pediatric patients treated for an intracranial tumor with passive scattering proton therapy // *Physica Medica*. – 2016. – Vol. 32. – № 4. – P. 590–599.
38. Matsumoto S., Koba Y., Kobno R. et al. Secondary Neutron Doses to Pediatric Patients During Intracranial Proton Therapy: Monte Carlo Simulation of the Neutron Energy Spectrum and its Organ Doses // *Health Physics*. – 2016. – Vol. 110. – № 4. – P. 380–386.
39. Geng C., Moteabbed M., Seco J. et al. Dose assessment for the fetus considering scattered and secondary radiation from photon and proton therapy when treating a brain tumor of the mother // *Physics in Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 61. – № 2. – P. 683–695.
40. Giantsoudi D., Sethi R.V., Yeap B.Y. et al. Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas of Injury // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2016. – Vol. 95. – № 1. – P. 287–296.
41. Fukushima H., Fukushima T., Suzuki R. et al. Co-morbidity and quality of life in childhood cancer survivors treated with proton beam therapy // *Pediatrics international: official Journal of the Japan Pediatric Society*. – 2017. – 14 May. [Epub ahead of print].
42. Mizumoto M., Murayama S., Akimoto T. et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey // *Cancer Science*. – 2017. – Vol. 108. – № 3. – P. 444–447. 017 Apr 3.
43. Verma V., Shah C., Rwigema J.C. et al. Cost-comparativeness of proton versus photon therapy // *Chinese Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 5. – № 4. – P. 56.

References

1. [Malignant neoplasms in Russia in 2015: morbidity and mortality. Ed. by A.D. Caprina [and others]. M.: Moscow Herzen Science Oncological Institute. 2017. 249 p., Ill. (In Russ)].
2. Paganetti H., Niemierko A., Ancukiewicz M., Gerweck L.E., Goitein M., Loeffler J.S., Suit H.D. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002; 53(2): 407-421.
3. Merchant T.E., Hua C.H., Shukla H., Ying X., Nill S., Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatric Blood and Cancer*. 2008; 51(1): 110-117. doi: 10.1002/pbc.21530.
4. Schüler E., Eriksson K., Hynning E., Hancock S.L., Hiniker S.M., Bazalova-Carter M.Z., Wong T., Le Q.T., Loo B.W., Maxim P.G. Very high-energy electron (VHEE) beams in radiation therapy; Treatment plan comparison between VHEE, VMAT, and PPBS. *Medical Physics*. 2017; 44(6): 2544-2455. doi: 10.1002/mp.12233.
5. Bouyon-Monteau A., Habrand J.L., Datchary J., Alapetite C., Bolle S., Dendale R., Feuvret L., Helfre S., Calugaru V., Cosset J.M., Bey P. La protonthérapie: avenir de la radiothérapie? Première partie: aspects cliniques. *Cancer. Radiothérapie*. 2010; 14(8): 727-738. doi: 10.1016/j.canrad.2010.01.008.

6. Packer R.J., Gajjar A., Vezina G., Rorke-Adams L., Burger P.C., Robertson P.L., Bayer L., LaFond D., Donabue B.R., Marymont M.H., Muraszko K., Langston J., Sposto R. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(25): 4202-4208.

7. Merchant T.E., Kum L.E., Krasin M.J., Wallace D., Chintagumpala M.M., Woo S.Y., Ashley D.M., Sexton M., Kellie S.J., Abern V., Gajjar A. Multiinstitution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008; 70(3): 782-727.

8. Miralbell R., Lomax A., Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuro-ectodermal tumors: Spinal theca irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1997; 38(4): 805-811.

9. St. Clair W.H., Adams J.A., Bues M., Fullerton B.C., La Shell S., Kooy H.M., Loeffler J.S., Tarbell N.J. Advantage of protons compared to conventional x-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004; 58(3): 727-734.

10. Lee C.T., Bilton S.D., Famiglietti R.M., Riley B.A., Mabajan A., Chang E.L., Maor M.H., Woo S.Y., Cox J.D., Smith A.R. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2005; 63(2): 362-372.

11. Eaton B.R., Esiasbvili N., Kim S., Weyman E.A., Lauren T., Thornton L.T., Mazewski C., MacDonald T., Ebb D., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T. Clinical Outcomes Among Children With Standard Risk Medulloblastoma in Proton and Photon Treated Cohorts. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016; 94(1): 133-138. doi: 10.1016/j.ijrobp.

12. Ris M.D., Packer R., Goldwein J., Jones-Wallace D., Boyett J.M. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(15): 3470-3476.

13. Eaton B.R., Esiasbvili N., Kim S., Patterson B., Weyman E.A., Thornton L.T., Mazewski C., MacDonald T.J., Ebb D., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T.I. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro-Oncology*. 2016; 18(6): 881-887. doi: 10.1093/neuonc/nov302.

14. Pulsifer M.B., Sethi R.V., Kublthau K.A., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T.I. Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2015; 93(2): 400-407. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.012.

15. Brodin N.P., Munck af Rosenschöld P., Blomstrand M., Kiil-Bertlesen A., Hollensen C., Vogelius I.R., Lantering B., Bentzen S.M., Björk-Eriksson T. Hippocampal sparing radiotherapy for pediatric medulloblastoma: impact of treatment margins and treatment technique. *Neuro-Oncology*. 2014; 16(4): 594-602. doi: 10.1093/neuonc/not225.

16. Cochran D.M., Yock T.I., Adams J.A., Tarbell N.J. Radiation dose to the lens during craniospinal irradiation-an improvement in proton radiotherapy technique. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008; 70(5): 1336-1342.

17. MacDonald T., Arenson E.B., Ater J., Sposto R., Bevan H.E., Bruner J., Deutsch M., Kurczynski E., Luerssen T., McGuire-Cullen P., O'Brien R., Shab N., Steinbok P., Strain J., Thomson J., Holmes E., Vezina G., Yates A., Phillips P., Packer R. Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma: final analysis of Children's Cancer Group Study 9933. *Cancer*. 2005; 104(12): 2862-2871.

18. Harrabi S.B., Bougatf N., Mohr A., Haberer T., Herfarth K., Combs S. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2016; 192(11): 759-769. doi: 10.1007/s00066-016-1005-1009.

19. Merchant T.E., Hua C.H., Shukla H., Ying X., Nill S., Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatric Blood and Cancer*. 2008; 51(1): 110-117. doi: 10.1002/pbc.21530.

20. Fuss M., Hug E.B., Schaefer R.A., Nevimny-Stickel M., Miller D.W., Slater J.M., Slater J.D. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1999; 45(5): 1117-1126.

21. Greenberger B.A., Pulsifer M.B., Ebb D.H., MacDonald S.M., Jones R.M., Butler W.E., Huang M.S., Marcus K.J., Oberg J.A., Tarbell N.J., Yock T.I. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2014; 89(5): 1060-1068. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.

22. Merchant T.E., Li C., Xiong X., Kum L.E., Boop F.A., Sanford R.A. Conformal radiotherapy after surgery for pediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncology*. 2009; 10(3): 258-266.

23. Ares C., Albertini F., Frei-Welte M., Bolsi A., Grotzer M.A., Goitein G., Weber D.C. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *Journal of Neurooncology*. 2016; 128(1): 137-145.

24. Sato M., Gunther J.R., Mabajan A., Jo E., Paulino A.C., Adesina A.M., Jones J.Y., Ketonen L.M., Su J.M., Okcu M.F., Khatua S., Dauser R.C., Whitehead W.E., Weinberg J., Chintagumpala M.M. Progression-free survival of children with localized ependymoma treated with intensity-modulated radiation therapy or proton-beam radiation therapy. *Cancer*. 2017; 123(13): 2570-2578. doi: 10.1002/cncr.30623.

25. Bouffet E., Hawkins C.E., Ballourab W., Taylor M.D., Bartels U.K., Schoenboff N., Tsangaris E., Huang A., Kulkarni A., Mabbot D.J., Laperriere N., Tabori U. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012; 83(5): 1541-1548. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.039.
26. Gunther J.R., Sato M., Chintagumpala M., Ketonen L., Jones J.Y., Allen P.K., Paulino A.C., Okcu M.F., Su J.M., Weinberg J., Boebling N.S., Khatua S., Adesina A., Dauser R., Whitehead W.E., Mabajan A. Imaging Changes in Pediatric Intracranial Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2015; 93(1): 54-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.018.
27. Boebling N.S., Grosshans D.R., Bluett J.B., Palmer M.T., Song X., Amos R.A., Saboo N., Meyer J.J., Mabajan A., Woo S.Y. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012; 82(2): 643-652. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.027.
28. Leroy R., Benahmed N., Hulstaert F., Van Damme N., De Ruysscher D. Proton therapy in children: A systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016; 95(1): 267-278. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025.
29. Indelicato D.J., Bradley J.A., Sandler E.S., Aldana P.R., Sapp A., Gains J.E., Crellin A., Rotondo R.L. Clinical outcomes following proton therapy for children with central nervous system tumors referred overseas. *Pediatric Blood and Cancer*. 2017; May 24. doi: 10.1002/pbc.26654. [Epub ahead of print].
30. Mozes P., Dittmar J.O., Habermehl D., Tonndorf-Martini E., Hideghety K., Dittmar A., Debus J., Combs S.E. Volumetric response of intracranial meningioma after photon or particle irradiation. *Acta Oncologica*. 2017; 56(3): 431-437. doi: 10.1080/0284186X.2016.1259659.
31. Acharya S., DeWees T., Shinohara E.T., Perkins S.M. Long-term outcomes and late effects for childhood and young adulthood intracranial germinomas. *Neuro-Oncology*. 2015; 17(5): 741-746. doi: 10.1093/neuonc/nou311.
32. Sawamura Y., Ikeda J., Shirato H., Tada M., Abe H. Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. *European Journal of Cancer*. 1998; 34(1): 104-110.
33. Park J., Park Y., Lee S.U., Kim T., Choi Y.K., Kim J.Y. Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors. *Radiation Oncology*. 2015; 10: 135. doi: 10.1186/s13014-015-0441-5.
34. Noel G., Gondi V. Proton therapy for tumors of the base of the skull. Proton therapy for tumors of the base of the skull. *Chinese Clinical Oncology*. 2016; 5(4): 51. doi: 10.21037/cco.
35. Hayashi Y., Mizumoto M., Akutsu H., Takano S., Matsumura A., Okumura T., Kawabe T., Zenkobe J., Sakurai H., Tsuboi K. Hyper fractionated high-dose proton beam radiotherapy for clival chordomas after surgical removal. *The British Journal of Radiology*. 2016; 89(1063): 20151051. doi: 10.1259/bjr.20151051.
36. Watson D.A., Tanguturi S.K., Spiegel D.Y., Niemierko A., Biller B.M., Nachtigall L.B., Bussière M.R., Swearingen B., Chapman P.H., Loeffler J.S., Shih H. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2014; 90(3): 532-539. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.068.
37. Bonfrate A., Farah J., De Marzi L., Delacroix S., Héroult J., Sayab R., Lee C., Bolch W.E., Clairand I. Influence of beam incidence and irradiation parameters on stray neutron doses to healthy organs of pediatric patients treated for an intracranial tumor with passive scattering proton therapy. *Physica Medica*. 2016; 32(4): 590-599. doi: 10.1016/j.ejmp.2016.03.009.
38. Matsumoto S., Koba Y., Kobno R., Lee C., Bolch W.E., Kai M. Secondary Neutron Doses to Pediatric Patients During Intracranial Proton Therapy: Monte Carlo Simulation of the Neutron Energy Spectrum and its Organ Doses. *Health Physics*. 2016; 110(4): 380-386. doi: 10.1097/HP.0000000000000461.
39. Geng C., Moteabbed M., Seco J. et al. Dose assessment for the fetus considering scattered and secondary radiation from photon and proton therapy when treating a brain tumor of the mother. *Physics in Medicine and Biology*. 2016; 61(2): 683-695. doi: 10.1088/0031-9155/61/2/683.
40. Giantsoudi D., Sethi R.V., Yeap B.Y., Eaton B.R., Ebb D.H., Caruso P.A., Rapalino O., Chen Y.L., Adams J.A., Yock T.I., Tarbell N.J., Paganetti H., MacDonald S.M. Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas of Injury. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016; 95(1): 287-296. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.015.
41. Fukushima H., Fukushima T., Suzuki R., Iwabuchi A., Hidaka K., Masumoto K., Muroi A., Yamamoto T., Mizumoto M., Sakurai H., Sumazaki R. Co-morbidity and quality of life in childhood cancer survivors treated with proton beam therapy. *Pediatrics international: official Journal of the Japan Pediatric Society*. 2017; 14 May. doi: 10.1111/ped.13323. [Epub ahead of print].
42. Mizumoto M., Murayama S., Akimoto T., Demizu Y., Fukushima T., Ishida Y., Osbiro Y., Numajiri H., Fuji H., Okumura T., Shirato H., Hideyuki Sakurai H. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Science*. 2017; 108(3): 444-447. 017 Apr 3. doi: 10.1111/cas.13140.
43. Verma V., Shab C., Rwigema J.C. et al. Cost-comparativeness of proton versus photon therapy. *Chinese Clinical Oncology*. 2016; 5(4): 56. doi: 10.21037/cco.2016.06.03.