

Цитирование: Деньгина Н.В., Митин Т.В., Воробьев Н.А. По следам XXIII Российского онкологического конгресса: дискуссия «станет ли вся лучевая терапия протонной?». Злокачественные опухоли. 2019;9 (4)

ПО СЛЕДАМ XXIII РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА: ДИСКУССИЯ «СТАНЕТ ЛИ ВСЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРОТОННОЙ?»

Н.В. Деньгина¹, Т.В. Митин², Н.А. Воробьев³

1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

2. Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США

3. Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье представлены два мнения в отношении протонной лучевой терапии, ее физических основ, дозиметрических особенностей и клинической эффективности в сравнении с более традиционным фотонным облучением, а также мнение авторов в отношении целесообразности расширения показаний к протонной терапии и открытия новых центров по лечению протонами в мире. Данный обзор стал продолжением дискуссионной сессии по протонной терапии, состоявшейся на XXIII Российском онкологическом конгрессе в ноябре 2019 года.

Ключевые слова: протонная терапия, фотонная лучевая терапия

Несмотря на то, что ноябрь 2019 года с его важнейшим событием для онкологической общественности нашей страны — XXIII Российским онкологическим конгрессом — остался позади, и мы с новыми надеждами смотрим в наступивший 2020, хочется оглянуться, чтобы более пристальное внимание уделить одной из тем состоявшейся на конгрессе дискуссионной сессии — протонной терапии. Подобный вопрос — станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной? — нередко всплывал на сессиях различных международных конгрессов десять-пятнадцать лет назад, когда мир анализировал первый долговременный опыт применения протонного излучения для лечения больных со злокачественными опухолями различных локализаций. Тогда же в большом количестве начали появляться и доклады, и публикации по результатам проспективных клинических исследований по применению продвинутых технологий фотонного облучения — IMRT, IGRT, VMAT, RapidArc, SBRT и т. д., несколько заслонив собой всегда существовавший интерес к протонной терапии. Все в нашей жизни развивается в соответствии с законами диалектики, и на новом витке нашей реальности мы видим возрождение интереса к данному виду лучевой терапии: тема протонов не раз затрагивается для рассмотрения в различных аспектах, и отнюдь не только на радиотерапевтических конгрессах. В России в настоящее время функционирует два протонных центра — в Санкт-Петербурге и Димитровграде (Ульяновская область), оба открыты относительно недавно, но в ближайшие годы планируется строительство и запуск еще нескольких центров. Если радиационные онкологи имеют более-менее

четкие представления о протонах, то у представителей других специальностей они весьма размыты, и вопросов о спектре применения протонной терапии, о возможных преимуществах или недостатках этого метода всегда бывает немало. Интерес подогревается и вопросами пациентов, которые нередко спрашивают своих лечащих врачей: стоит ли искать пути попадания на протонную лучевую терапию, зная, что это лечение в большинстве случаев влетит в немалую копеечку? Предпочтительнее ли оно, нежели облучение в родном городе на аппаратах, через которые проходят тысячи других пациентов ежегодно, и если да — то чем? И главное — является ли этот метод гарантией успеха, некоей радиотерапевтической панацеей? Вряд ли большинство из нас имеет точные ответы на все эти и многие другие вопросы, поэтому в качестве основных лекторов дискуссионной сессии были приглашены специалисты, знающие о протонной терапии не понаслышке: Николай Андреевич Воробьев, заведующий отделением протонной терапии Медицинского института им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, и Тимур Митин из Орегонского университета здоровья и науки, США. Увы, не все желающие смогли посетить сессию, чтобы узнать мнение экспертов, да и времени на вопросы и обсуждение темы после докладов оставалось мало. Но, учитывая немалый интерес онкологического сообщества к этой проблеме, мы возвращаемся к теме протонной терапии в статье-дискуссии: содержание лекций «ЗА» и «ПРОТИВ» и стали основой этой публикации.

Николай Воробьев: Станет ли вся лучевая терапия протонной? Аргумент «ЗА»

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

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

В отличие от других видов излучений, глубинное распределение дозы для протонов имеет зону медленного подъема с увеличением глубины проникновения, называемую «плато», за которым следует дозовый максимум — «пик Брэгга» (рис. 1). Амплитуда этого пика в три-четыре раза превышает дозу на поверхности среды. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля. Протонная терапия является в настоящее время наиболее мощным средством для получения высокой конформности дозных распределений, позволяя значительно уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани по сравнению с традиционными методами лучевой терапии пучками



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

фотонов и электронов, даже если мишень вплотную прилежит к критическим структурам организма, и безопасно увеличивая ее на опухоли. Более высокая доза приводит, соответственно, к повышению вероятности гибели раковых клеток [1].

Впервые предположение о возможности применения протонов в клинической практике высказал Роберт Ратбун Уилсон — американский физик, работавший в области ядерной физики и ускорителей частиц. В 1946 году Уилсон на страницах журнала «Radiology» высказал предположение о том, что протонный пучок может применяться в клинической практике. Однако, хотя это заявление было сделано в 1946 г., первый клинический Центр протонной терапии был открыт лишь спустя 40 лет — Loma Linda University Medical Center. В клинической практике протонная терапия применяется уже более 30 лет.

Технические системы для доставки дозы в протонной терапии постоянно совершенствуются. Несколько лет назад было представлено второе поколение систем для протонного облучения — система сканирования карандашным пучком (Pencil beam scanning). В результате процесс планирования облучения существенно упростился и сегодня занимает столько же времени, сколько и в случае фотонной терапии, также значительно снизилась стоимость оборудования. Быстрое техническое развитие и снижение стоимости систем для протонной терапии повысило доступность методики, что немедленно отразилось на динамике открытия новых центров протонной терапии.

Основные потенциальные клинические преимущества протонной терапии связаны со значительным снижением лучевой нагрузки на здоровые ткани. Это позволяет снизить частоту и выраженность лучевых реакций, снизить риск инвалидизации после лечения и риск развития радиоиндуцированных опухолей. За счет снижения токсичности появляется возможность более широко применять комбинированное химиолучевое лечение, уменьшить токсичность при проведении повторных курсов лучевой терапии в случае рецидива. В некоторых клинических ситуациях, за счет высокой конформности, протонная терапия позволяет повысить эффективность лечения путём увеличения дозы облучения. Это имеет важное значение в случае так называемых «радиорезистентных» опухолей.

Опухоли центральной нервной системы

Особенности расположения опухолей ЦНС существенно ограничивают возможности фотонной лучевой терапии. Доза, необходимая для достижения стойкого контроля над опухолью, зачастую превышает значения, допустимые для органов риска. В подобной ситуации радиотерапевту приходится принимать сложные клинические решения, делая выбор между подведением высокой дозы, способной обеспечить противоопухолевый эффект, и риском повре-

ждения жизненно важных структур. Даже в том случае, если удастся избежать летальных лучевых повреждений, существует высокий риск развития тяжелых нейрокогнитивных расстройств, которые могут быть временными у взрослых, но у детей часто носят необратимый характер. Исследования по сравнению протонной и фотонной лучевой терапии у пациентов с опухолями ЦНС показывают, что применение пучка протонов позволяет значительно снизить нагрузку на здоровые ткани [2], в частности, при проведении краниоспинального облучения. При использовании фотонов все структуры, находящиеся в проекции спинного мозга вплоть до передней грудной (пищевод, щитовидная железа, сердце) и передней брюшной стенки (кишечник, желудок), подвергаются облучению. При этом существенная лучевая нагрузка приходится на скелет и костный мозг (тела позвонков, ребра, грудина, кости таза). Применение протонной терапии позволяет избежать облучения перечисленных выше здоровых тканей, при этом снизив дозу практически до нуля, не доходя до переднего края тел позвонков. В 2013 году были опубликованы результаты исследования по оценке токсичности при проведении протонного и фотонного краниоспинального облучения у 40 взрослых пациентов, медиана наблюдения составила 57 месяцев. В группе протонного облучения было отмечено многократное снижение частоты таких осложнений, как потеря веса (16% при использовании протонов против 64% при фотонах, $p=0.004$), тошнота и рвота (26% против 71%), эзофагит (5% против 57%, $p<0.001$), и т. д. [3].

Хордома, хондросаркома

Заболеваниями, при которых протонная терапия применяется наиболее широко, являются хордомы и хондросаркомы основания черепа. Такие опухоли редко могут быть удалены хирургически. Применение лучевой терапии также ограничено из-за расположения опухоли в непосредственной близости от жизненно важных структур — ствола головного мозга, черепных нервов, спинного мозга. Конформная лучевая терапия в дозах 50–60 Гр не обеспечивает требуемого противоопухолевого эффекта, демонстрируя неудовлетворительные показатели безрецидивной выживаемости (менее 25% за 5 лет) [4]. Более высокие дозы могут привести к необратимым повреждениям структур головного мозга и летальному исходу. В тоже время, использование протонного пучка позволяет подводить дозы до 72 Гр и более, при этом демонстрируя низкие показатели токсичности [5], что способствует значительному повышению безрецидивной выживаемости. Так, в исследованиях, проводимых в клинике Paul Scherrer Institute с применением методики модулированной по интенсивности протонной терапии (IMPT), медиана дозы составила 73,5 Гр при хордоме и 68,4 Гр при хондросаркоме. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 81% и 94% для хордом и хондросарком соответственно.

Токсичность 3–4 степени на протяжении 5 лет не превысила 6% [6,7].

Поскольку для хордом и хондросарком свойственна высокая частота рецидивирования, пациенты часто нуждаются в проведении повторных курсов облучения. В 2013 году McDonald и соавторы опубликовали результаты проведения повторного курса протонной терапии у 16 пациентов с рецидивом хордомы. У 8 пациентов перед повторным облучением было выполнено частичное удаление опухоли. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 85%, двухлетняя общая выживаемость — 80%. Нежелательные явления 4 степени были отмечены у 1 пациента, токсичности 5 степени отмечено не было. Полученные результаты свидетельствуют о том, что протонная терапия может эффективно применяться при необходимости проведения повторных курсов облучения по поводу рецидивов, демонстрируя высокие показатели локального контроля и выживаемости в тех ситуациях, когда выбор лечебных методик ограничен [8].

Рак легкого

Стандартом лечения неоперабельных форм местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является проведение комбинированной химиолучевой терапии. При этом показатели выживаемости нельзя назвать удовлетворительными, в то время как большинство пациентов страдают от выраженной токсичности, связанной с лечением. При проведении лучевой терапии в дозах 60–64 Гр в комбинации с химиотерапией 5-летняя выживаемость не превышает 15%, медиана выживаемости — 18–20 месяцев, а частота рецидивов достигает 80%. Более чем у 50% пациентов отмечаются серьезные, жизнеугрожающие токсические реакции, такие как пневмонит и эзофагит III и более степени. Исследования по изучению эскалации дозы фотонов до 74 Гр показали, что наряду со снижением риска рецидива, существенно возрастает частота летальных осложнений, смертность от которых превышает возможные положительные эффекты при использовании высоких доз излучения [9–11]. Эти результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее повышение дозы при использовании фотонов у пациентов с местнораспространенным НМРЛ, по всей видимости, невозможно. В тоже время, в исследовании, проведенном в клинике MD Anderson Cancer Center, было продемонстрировано, что применение протонной терапии в дозе 74 Гр позволяет повысить медиану выживаемости (29,4 месяца), снизить частоту рецидивов до 20%, а также значительно снизить частоту и выраженность лучевых реакций (дерматит 11%, эзофагит 11%, пневмонит 2%) [12].

Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможной эскалации дозы при помощи протонной терапии с целью увеличения выживаемости, снижения частоты рецидивов, снижения токсичности и возможной интенсификации химиотерапии. В клинике MD Anderson Cancer

Center в настоящее время идет набор пациентов в исследование 3 фазы по сравнению эффективности фотонной и протонной лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным НМРЛ.

Опухоли головы и шеи

В большом количестве работ по сравнению планов облучения и дозного распределения при использовании протонной и фотонной терапии у пациентов с опухолями головы и шеи отмечено существенное снижение лучевой нагрузки на органы риска в случае применения протонов [13–19].

Подведение туморицидных доз к опухолям, расположенным в области основания черепа, затруднено, а в некоторых случаях невозможно по причине близкого расположения ствола головного мозга. Частота и тяжесть осложнений фотонной лучевой терапии опухолей головы и шеи заставляет снижать дозу, проводить незапланированные перерывы в облучении и заканчивать курс ранее запланированного срока. Применение фотонной 3D-конформной лучевой терапии при опухолях околоносовых пазух приводит к слепоте вследствие ретинопатии или нейропатии зрительного нерва у 24–40% пациентов [20–21]. Работы по сравнительной оценке дозного распределения показали явное преимущество протонной терапии по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией и IMRT у пациентов с опухолями полости носа и околоносовых пазух [22]. В исследовании Okano и соавт. было включено 13 пациентов с синоназальной карциномой T4b стадии, которым проводилась химиотерапия с последующим курсом протонной лучевой терапии. Полный регресс был отмечен у 85% пациентов, потери зрения или некроза головного мозга не выявлено ни у одного пациента [23]. В другом исследовании оценивались возможности протонной терапии в комбинации с хирургическим и лекарственным лечением у пациентов с опухолевым поражением клиновидных пазух. Показатели двухлетнего локального контроля при дозе 76 Гр составили 86%, 2-летняя безрецидивная выживаемость 31%, 2-летняя общая выживаемость 53%. У 6 пациентов отмечен мукозит 3 степени, офтальмопатии 3–4 степени не выявлено [24].

В терапии опухолей носоглотки и ротоглотки предпочтение отдается химиолучевому лечению. Современная фотонная терапия с применением методики IMRT позволяет снизить частоту таких осложнений, как ксеростомия и дисфагия. Однако многими авторами было показано существенное преимущество протонной терапии, заключающееся в лучшем покрытии мишени предписанной дозой излучения и снижении нагрузки на здоровые ткани [25,26]. Ввиду данного обстоятельства протонная терапия может применяться не только в терапии первичных опухолей носо- и ротоглотки, но и у пациентов с рецидивом после лучевого лечения. В исследовании Lin и соавторов представлен опыт лечения 16 пациентов

с рецидивом опухоли носоглотки после курса фотонной лучевой терапии. Облучение протонами проводилось в дозах 60–70 Гр. Показатели двухлетнего локального контроля и безрецидивной выживаемости составили 50% [27]. Из серьезных нежелательных явлений отмечены язва слизистой носоглотки (1 пациент) и остеонекроз (1 пациент). Осложнений со стороны органов центральной нервной системы не отмечено.

Злокачественные опухоли у детей

Среднее число ежегодно регистрируемых злокачественных опухолей у детей увеличилось за последнее десятилетие на 20%. В большинстве случаев лучевая терапия является неотъемлемым компонентом, значительно повышая эффективность лечения. В тоже время, облучение способно оказывать пагубное воздействие, замедляя рост и развитие костей, мышц, органов нервной системы. Также повышается риск развития радиоиндуцированных опухолей. По данным литературы, риск развития вторичных радиоиндуцированных опухолей у пациентов, в детстве получавших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований ЦНС, составляет 10,7% [28]. Вторичные опухоли являются второй по частоте причиной смерти у данной группы пациентов [29]. Также они являются основной причиной гибели тех, кто преодолел 10-летний рубеж с момента лечения [30].

В немногочисленных клинических исследованиях отмечено, что проведение протонной терапии сопровождается существенно меньшим риском развития вторичных радиоиндуцированных опухолей, нежели при использовании фотонов. В одном из ретроспективных исследований оценивался риск развития вторичных опухолей у взрослых, получавших протонную и фотонную лучевую терапию. В каждую группу было набрано по 558 пациентов с медианой наблюдения около 6 лет. Частота развития вторичных опухолей после облучения протонами была ниже и составила 6,9 случаев на 1000 пациентов против 10,3 в группе фотонной терапии [31].

Применение протонной терапии при краниоспинальном облучении также должно способствовать снижению риска развития радиоиндуцированных опухолей. В исследованиях, основанных на математическом моделировании и данных о биологических эффектах ионизирующего излучения, предиктивный риск развития вторичных опухолей оказался в 4–10 раз выше, а предиктивный риск смерти от вторичных опухолей в 2–5 раз выше при использовании фотонной лучевой терапии, чем в случае применения протонов [32]. При оценке рисков, связанных с проведением краниоспинального облучения у пациентов с медуллобластомой было установлено, что вероятность развития радиоиндуцированных опухолей при использовании протонной терапии существенно ниже, чем при использовании фотонов и составляет 4% и 30%, соответственно [33].

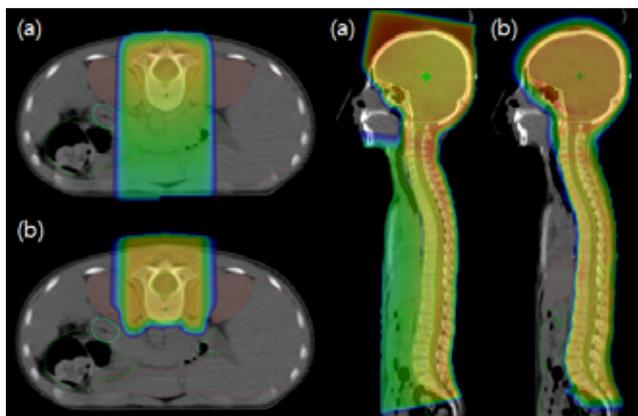


Рисунок 2. Распределение дозы при фотонной (а) и протонной (б) терапии.

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

Экономические преимущества

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

Таблица. Стоимость фотонной и протонной лучевой терапии при медуллобластоме [34]

	Фотонная терапия	Протонная терапия	Различие
Лучевая терапия	5,622 \$	13,552 \$	x2,5
Лечение осложнений	44,905 \$	5,613 \$	x8
Всего	50,527 \$	19,165 \$	x2,6

вательно, позволяет сократить расходы на проведение последующей заместительной гормонотерапии.

В 2016 году был опубликован обзор исследований, посвященных оценке стоимости применения протонной терапии в зависимости от патологии и возраста пациентов [35]. Было установлено, что с точки зрения финансовой нагрузки на систему здравоохранения, применение протонной терапии может быть экономически эффективным при местнораспространенных формах НМРЛ, при терапии рака левой молочной железы, опухолей головы и шеи, у пациентов детского возраста.

Любую, даже самую эффективную методику лечения очень легко дискредитировать. Особенно в тот период, когда идет определение показаний для применения и места данной методики среди других видов терапии. Одним из ключевых факторов, определяющих эффективность метода, является правильный отбор пациентов. Если активно набирать в группу протонной терапии пациентов с метастатическим поражением головного мозга, или проводить лечение только детям, но с глиомами ствола, то мы не увидим преимуществ протонной терапии. Чуда не произойдет, пациенты с изначально плохим прогнозом не станут жить дольше за счет применения протонов.

В разных центрах проблему отбора пациентов для протонной терапии решают по-разному. Где-то исходят из принципов экономической целесообразности, в других клиниках используют специальные прогностические модели, которые помогают оценить риски развития нежелательных явлений при использовании протонов и фотонов у пациента с тем или иным заболеванием. Исходя из физических особенностей протонов, можно выделить несколько групп пациентов, для которых применение протонной терапии является наиболее предпочтительным:

1. Пациенты, у которых в силу особенностей расположения опухоли невозможно подвести требуемую противоопухолевую дозу, не вызвав тяжелого лучевого повреждения здоровых тканей.
2. Пациенты из группы благоприятного прогноза, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни и высоким риском дожить до вторичных радиоиндуцированных опухолей или поздней лучевой токсичности.
3. Пациенты, нуждающиеся в проведении повторного курса лучевой терапии по поводу рецидива.

В 2017 году Американское Общество Радиационных Онкологов (ASTRO) опубликовало специальный документ для страховых компаний, согласно которому покрытие расходов при использовании протонной терапии рекомендовано для пациентов с опухолями органа зрения, с доброкачественными и злокачественными опухолями спинного мозга, больным с опухолями основания черепа (в т. ч. хордомы), с гепатоцеллюлярным раком, всем пациентам детского возраста и пациентам, нуждающимся в проведении повторного курса лучевой терапии по поводу рецидива [36].

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

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

Тимур Митин: Станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной? Аргумент «ПРОТИВ»

Являются ли протоны более предпочтительными, чем фотоны, и станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной?.. На мой взгляд, любые дебаты несут риск ошибки, поскольку мир не представляется лишь черным или белым для большинства аспектов нашей жизни. Однако я вполне убежден, что протоны пока не готовы полностью заменить фотоны и электроны в лучевой терапии. Надеюсь, что со временем протоны будут доступнее и дешевле и, следовательно, станут еще одной модальностью в арсенале радиационного онколога, в комбинации с фотонами и электронами, что выглядит наиболее предпочтительно для каждого индивидуального пациента на основании дозиметрических представлений. Вместе с тем моя уверенность в том, что протонные установки не способны заменить линейные ускорители электронов повсеместно, велика.

Я не хочу казаться Дон Кихотом, сражающимся с ветряными мельницами протонных центров. У меня был личный опыт лечения пациентов протонами в Массачусеттском Главном Госпитале в Бостоне. Теперь я работаю в академическом центре штата Орегон, где протонов нет, и когда меня спрашивают, нужны ли нашей клинике протоны, я всегда отвечаю, что пока считаю это неоправданным вложением капиталов. В трех часах от моего центра, в Сиэтле, есть протонный центр Вашингтонского Университета, куда я посылаю своих пациентов, когда считаю, что им протоны смогли бы потенциально улучшить результаты лечения. В среднем таких больных набирается не более 5 человек в год (педиатрической онкологией я не занимаюсь). И когда эти пациенты консультируются у моих коллег радиотерапевтов протонного центра Сиэттла, то по сравнительному анализу двух планов — с протонами и фотонами (а это является стандартной практикой в их центре) — только

половине из них мои коллеги рекомендуют протоны. На мой взгляд, выгоднее оплатить нескольким пациентам в год дорогу в Сиэтл и проживание в гостинице, чем строить новый протонный центр в Портленде.

Пик Брэгга реален, и нет никакого сомнения в том, что физические свойства протонов имеют определенные дозиметрические преимущества. К слову, многие выдающиеся радиационные онкологи утверждали, что превосходства фотонов настолько очевидны, что даже нет необходимости проводить рандомизированные исследования по их сравнению с фотонами, это неприемлемо и даже не этично [37–39].

Но протоны намного дороже фотонов, и это заставляет нас задуматься — а насколько велика должна быть клиническая разница, чтобы за нее больше платить? Представьте, что вы бронируете билет на рейс Москва-Лондон и видите, что один из рейсов быстрее других, минут на 5. Захотите ли вы платить на 50% больше за перелет, который быстрее лишь на 5 минут? А если бы разница была в 1 час?

В реальности система здравоохранения и авиационная индустрия во многом сравнимы, как минимум, по двум причинам: 1) прогресс и 2) конкуренция. Мы хотим летать быстрее и при этом безопаснее. А поскольку существует немало различных компаний — мы хотим летать дешевле. Точно так же мы хотим получить лечение более эффективное и менее токсичное. Мы надеемся получить лучшее из возможных видов лечения, независимо от цены — и при этом надеемся получить его бесплатно. Но что было бы, если бы нам надо было заплатить за лечение, дающее лишь 1% прибавки к 5-летней выживаемости? Что если выживаемость остается такой же, но токсичность на 1% ниже при применении в два раза более дорогостоящего вида лечения? И какова должна быть величина этой разницы в цене?

Если за нас платят, будь то государство или какая-то компания, то цена нас мало тревожит. Но страховые фирмы в США заявили, что не будут оплачивать лечение, которое не основано на доказательной медицине. В медицине только рандомизированное исследование может доказать,

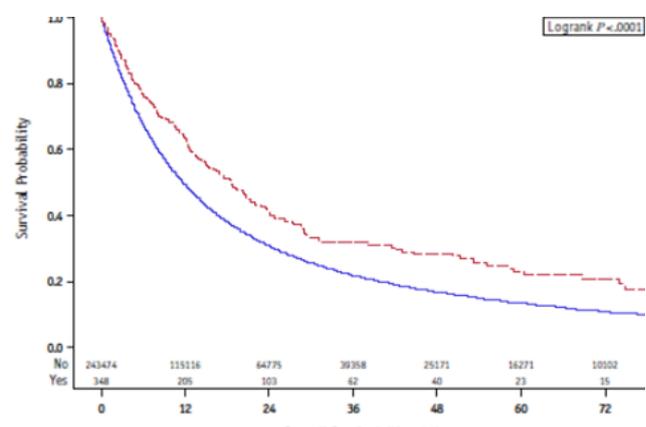


Рисунок 3. Общая выживаемость больных НМРЛ, получавших протонную либо фотонную лучевую терапию [40].

является ли одно лечение лучше другого. Все ретроспективные исследования могут только предположить такую вероятность, обозначить гипотезу, которую затем следует либо доказать, либо опровергнуть. И протоны не являются исключением.

Давайте возьмем несколько клинических примеров. Ретроспективный анализ Национальной раковой базы данных США показал, что больные, которые получали лучевую терапию протонами по поводу рака легкого, имели лучшую выживаемость, чем пациенты, пролеченные фотонами [40]. Таких выводов (подтвержденных соответствующими графиками, рис. 3) обычно бывает достаточно, чтоб пациент начал изыскивать возможность получения именно протонной терапии — а кто бы не хотел оказаться в числе принадлежащих верхней кривой?

Но почему протоны должны привести к лучшей выживаемости — если предписанные дозы были одинаковы? Возможно, облучение протонами более безопасно с точки зрения осложнений? Другое ретроспективное исследование из центра MD Anderson Cancer Center показало, что частота и эзофагитов, и, что важнее, пневмонитов была значительно ниже среди пациентов, пролеченных протонами, по сравнению с теми, кто получал фотонную лучевую терапию [41]. Фактически, аргументация в пользу протонов была сильна, причем настолько, что одна

пациентка 37 лет с немелкоклеточным раком легкого III N2 стадии после лобэктомии поехала в MDACC, когда она узнала, что ей надо пройти адъювантное облучение, и ей сказали, что протонная терапия — единственный путь избежать переоблучения сердца и легких, что протоны необходимы ей по медицинским показаниям! Страховая компания запросила мое мнение, и я затребовал лечебные планы как для протонов, так и для фотонов.

Честно говоря, требуется несколько минут, чтобы, взглянув поочередно на два плана, постараться понять, который из них выглядит дозиметрически более привлекательно (рис. 4).

Гистограммы доза-объем также были чрезвычайно похожи, возможно, с минимальными расхождениями по малым дозам. Максимум дозы на спинном мозге был ниже с протонами (8,91 Гр против 20,13 Гр с фотонами) — но осложнения начинаются, когда доза достигает 45 Гр. К примеру: вода закипает лишь при 100 градусах по Цельсию, поэтому неважно, достигла температура воды 8 градусов или 20 в данный момент — вода не закипит. Дозы на легких были тоже очень схожи, сердце оказалось вне облучения в обоих случаях. Должна ли страховая компания платить вдвое больше за протонную терапию, если IMRT план обеспечивает чрезвычайно схожие дозиметрические параметры? Должна ли эта молодая женщина на 6 недель

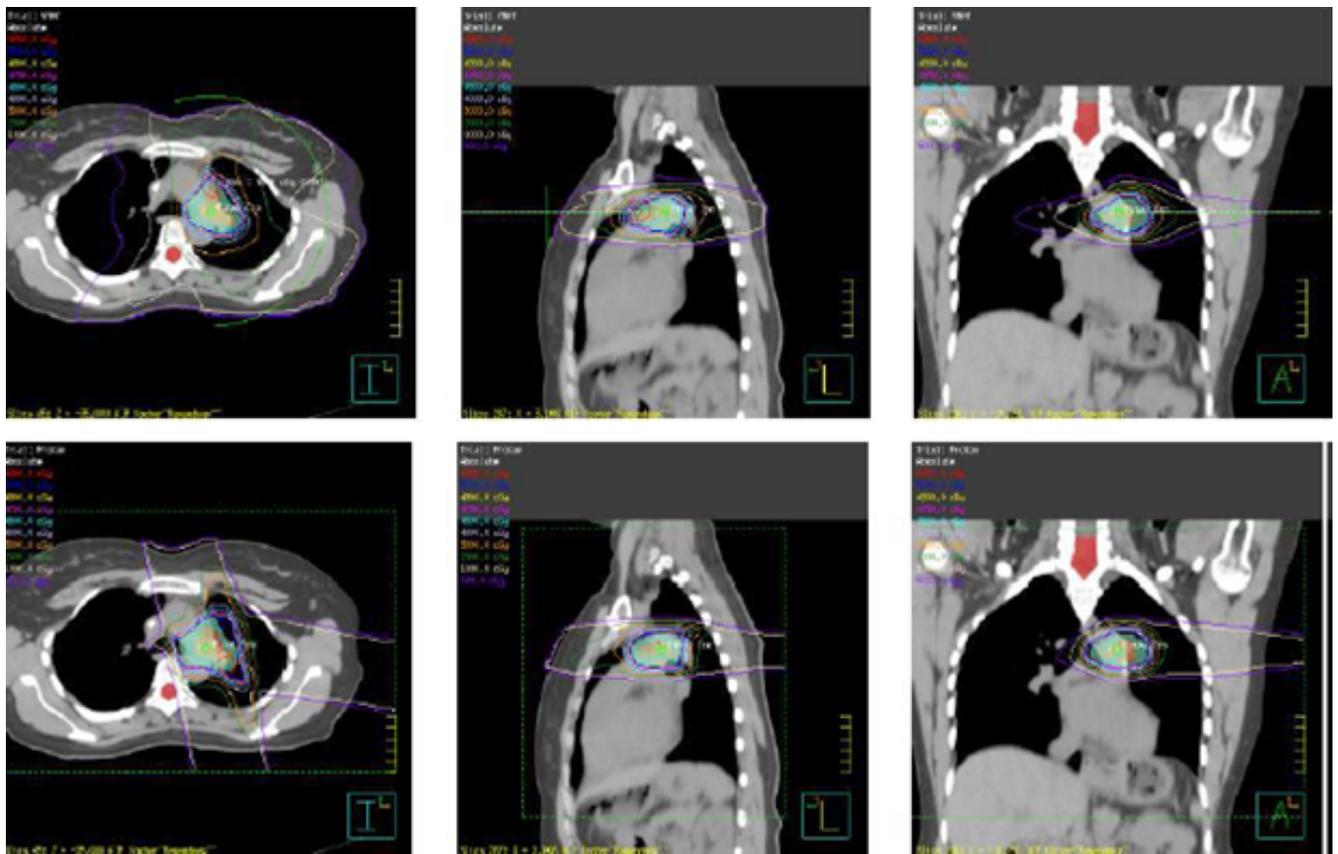


Рисунок 4. Дозиметрические планы при облучении фотонами и протонами.

переезжать в другой город, платить за отель и питание, не видеть детей, не помогать им с домашним заданием, не жить обычной жизнью целых 6 недель, зная при этом, что она должна ценить каждый день этой жизни при ее диагнозе — немелкоклеточный рак легкого III стадии?!

Единственный путь ответа на этот вопрос — рандомизированное клиническое исследование. И врачи из MDACC и Massachusetts General Hospital смогли это осуществить [42]. Больные были рандомизированы в группы протонной или фотонной лучевой терапии. Для каждого пациента было создано по 2 плана — протоны и IMRT. Временами один план выглядел лучше другого, однако больных с приемлемыми IMRT планами было больше, чем с протонными, и это стало первой неожиданностью. Второй сюрприз обнаружился на момент анализа данных: протоны минимизировали дозу на сердце, но не на пищеводе или легких! Фактически, несмотря на то, что малые дозы на легком (V5 и V10) были ниже с протонами, высокие дозы на легких (V20) были реально выше также на протонных планах. Наконец, истина открылась в графиках, демонстрирующих, что происходит, когда протоны включаются в рандомизацию. Не оказалось разницы по частоте лучевого пневмонита, не было различий ни в локальном контроле, ни в общей выживаемости. По результатам проспективного рандомизированного клинического исследования протоны не были безопаснее фотонов, и они же не стали эффективнее фотонов.

Обратимся к другому примеру — рак пищевода. Есть немало опубликованных данных по дозиметрическим вычислениям с красивыми картинками, не ставящими под сомнение тот факт, что протоны лучше для больных раком пищевода. И снова, ретроспективное исследование из MDACC вышло с изначальным предположением, что протоны уменьшают легочную и гастроинтестинальную токсичность по сравнению с IMRT (еще раз: при сопоставлении ретроспективных данных). Не только токсичность, но даже и показатели выживаемости ретроспективно выглядели лучше при сравнении протонов с IMRT [43,44].

Но что происходит, когда сравнение проводится в рандомизированных клинических исследованиях? Результаты одного из них были представлены буквально недавно, в сентябре на ASTRO 2019 [45]. Сто семь больных раком пищевода были рандомизированы в группу IMRT либо протонного облучения на фоне химиотерапии, исследователи оценивали прежде всего общую токсичность лечения и выживаемость без прогрессирования. Дозиметрически протоны выиграли, снизив дозу на сердце, легких и печени и даже поддерживая более высокие дозы на опухоли. повлияло ли это на общую выживаемость? Нет. Ок, помогло это хотя бы улучшить выживаемость без прогрессирования? Нет. Как насчет частоты ответов? Смогла ли более высокая доза на опухолевом объеме отразиться в виде более высокой частоты полных патоморфологических ответов? Нет, показатели полных и частичных ответов оказались сопоставимы в обеих группах. Тогда, возможно,

протоны оказались безопаснее и менее токсичны? Снова нет, как показала оценка качества жизни.

Рак простаты. В течение 2 лет в MGH мне приходилось лечить пациентов с раком простаты и протонами, и фотонами, наблюдая невероятно схожую частоту рецидивов, также как и схожую частоту осложнений со стороны прямой кишки. Ректальная токсичность, в частности, ректальная кровоточивость, обычно ассоциирована с более высокой дозой на передней стенке прямой кишки, которая получает такую же дозу, как и опухоль — и даже немного более высокую дозу с протонами, чем с фотонами. Я видел больных, прошедших протонную терапию по поводу локализованного рака простаты с диагностированным биохимическим рецидивом, видел много больных с ректальным кровотечением. Фактически, ретроспективные анализы предполагают, что применение протонов может быть ассоциировано с более высоким риском развития ректального кровотечения у больных раком простаты [46]. А вот совсем свежие данные — еще даже неопубликованные — от моих коллег из Вашингтонского Университета в Сиэтле [47]. У 50% больных развилось ректальное кровотечение I степени и у 25% — II степени после облучения простаты протонами. Проанализировав свои результаты, авторы поняли, что надо что-то менять.

Если мы хотим снизить ректальную токсичность при радикальном облучении простаты, для этого есть доказанный эффективный метод, который гораздо дешевле протонной терапии: все, что нужно сделать — поместить спейсер между простатой и передней стенкой прямой кишки, тем самым мы можем снизить риск любых осложнений со стороны этого органа с 9% до 2%, полностью ликвидировав токсичность степени 2+ [48]. Ректальное кровотечение перестает быть темой обсуждения при использовании спейсера. То же самое сделали мои коллеги в Вашингтонском университете — они стали использовать спейсер для своих пациентов, получающих протоны и добились хороших результатов. Только возникает вопрос — а зачем нужно использовать более дорогое (и более токсичное) лечение, если все равно приходится использовать спейсер?

Наконец, в добавление к отсутствию клинических преимуществ по результатам рандомизированных исследований, протоны тоже небезопасны. Вспомните ранние этапы экспериментов с рентгеновским излучением, когда ни физики, ни врачи не имели понятия ни о том, какие дозы безопасны, ни о радиационно-индуцированных опухолях. Радиационные источники внедрялись вручную. Существует немало технических аспектов, которые делают протоны небезопасными в руках неопытных врачей и — особенно — неопытных физиков.

Однорукавное пилотное исследование по протонной терапии анального рака, проведенное в MGH — учреждении с, возможно, наибольшим опытом в этой области среди всех центров мира — было основано на дозиметрических преимуществах лечения протонным пучком [49]. К сожа-

лению, двое больных во время лечения погибли, причем один из них — однозначно из-за возникших осложнений. Выживаемость и локальный контроль не были лучше по сравнению с фотонами. Токсичность 3 степени и выше также оказалась схожей с таковой при применении фотонов, по данным многочисленных проспективных исследований в Северной Америке.

Еще пример. Когда у детей, проходящих протонную лучевую терапию первичных опухолей головного мозга в проспективных исследованиях, зарегистрировали слишком высокую частоту некроза ствола мозга, NCI собрал панель экспертов — врачей, физиков, биологов, неврологов — и потребовал провести детальный анализ токсичности [50]. Более 6 с половиной сотен детей с опухолями задней черепной ямки проходили протонную лучевую терапию в 3 протонных центрах США — MGH, MDACC и университете Флориды. Частота симптомного некроза составила 2,38%, летальный некроз — у 0,4% пациентов. Радиационные онкологи и физики тщательно проанализировали планы всех пациентов с некрозом. Оказалось, что существует немало неопределенностей в отношении воздействия протонов на ткани. Относительная биологическая эффективность протонов не является универсально равной 1.1, как мы привыкли думать, а варьирует от ткани к ткани и от глубины к глубине. Фактически ОБЭ может увеличиться до 1.3 к концу пробега пучка — и, если пучок заканчивается как раз на стволе, ствол по сути получает гораздо большую дозу, чем мы планировали подвести, на 30% и даже выше. К тому же пик Брэгга заканчивается на определенной глубине, но вот ГДЕ точно — неизвестно. Этот феномен получил название «погрешность диапазона дозы». Из-за этой погрешности, с целью обеспечения адекватного покрытия опухоли, разные протонные центры добавляют различные отступы, которые в свою очередь прибавляют дополнительной токсичности протонам на органах, находящихся в непосредственной близости от мишени.

Я бы менее всего хотел, чтобы дети с опухолями головного мозга перестали получать протонную терапию, когда это возможно и клинически показано. Не стоит забывать, что и с IMRT может случиться некроз ствола мозга. NCI попросил Госпиталь Етогу провести ретроспективный анализ подобных пациентов с опухолями задней черепной ямки, пролеченными с помощью IMRT [51]. И да, действительно, стволовой некроз — крайне негативное последствие любой лучевой терапии, как протонной, так и фотонной. Но оно может быть контролируемо при особо тщательном планировании. В университете Флориды более ранние протоколы лечения, позволявшие подведение больших доз к стволу мозга, приводили к очень высокому риску его некроза. Как только протоколы были выверены, и максимально возможные дозы на стволе были уменьшены, частота некрозов снизилась до нуля.

Таким образом, протонная терапия должна проводиться с высочайшей осторожностью и с наличием опыта персона-

ла. Протоны зачастую в литературе сравнивают с острее-шим хирургическим скальпелем — что ж, если вы дадите более острый скальпель неопытному хирургу, только что вышедшему из института, и попросите его выполнить панкреато-дуоденальную резекцию, то, наиболее вероятно, риск осложнений будет неимоверно высок. То же самое и с протонами. То, что центр инвестировал 100 миллионов долларов и построил протонный центр, отнюдь не означает, что все показатели сразу начнут расти, а осложнения тут же уменьшатся. Я бы даже сказал, все будет с точностью до наоборот — центр будет проходить долгий и трудный путь становления, путь ошибок и их усвоения.

Если в клинике с фотонным ускорителем вполне может работать один врач и один физик, то протонная терапия сродни ракетной науке. Список физиков со степенью, работающих в протонном центре MDACC, составляет десятки имен. Число только физиков, работающих в протонном центре MGH, превышает семьдесят — высококлассных специалистов, обеспечивающих качество и безопасность (насколько это возможно) протонной лучевой терапии для каждого пациента. Описание процесса дозиметрического планирования и верификации плана для каждого больного в MGH, и реальное начало лечения каждого протонного пациента сродни запуску ракеты в космос. Все это требует опыта, экспертизы, людских ресурсов и финансирования. И при этом не исключает риск неудач.

Итак, на данный момент не существует рандомизированных исследований, которые бы показали какие-либо преимущества протонной терапии для онкологических больных. Поэтому миф, что протоны эффективнее и безопаснее — всего лишь миф, но становящийся религией. По данным постера, представленного на ASCO 2019 канадскими авторами [52], вебсайты центров протонной терапии вводят больных в заблуждение, утверждая, что протоны повышают шанс излечения (61% утверждений), минимизируют осложнения (85%) и приводят к улучшению качества жизни (39%).

Однако размножение протонных центров в мире имеет одно преимущество: то, что со временем опыта по применению протонов будет больше, и, будем надеяться, врачи в команде с медицинскими физиками научатся проводить более безопасную и не столь дорогую протонную лучевую терапию. Исследования в этой области активно продолжаются.

И все же я хочу быть оптимистом. Есть ли будущее у протонов? Есть ли шанс у них стать стандартным лечением? Да, есть — если мы докажем явное преимущество у метода облучения под названием FLASH-RT: когда вместо дозы в 1 Грей в минуту ткани получают более 40 Грей за секунду! Пока эта технология находится в стадии развития, но уже есть первые интригующие результаты экспериментов на животных, которые демонстрируют высокую эффективность и чрезвычайно низкую токсичность технологии [53]. И пока FLASH-RT возможна только с использованием протонов.

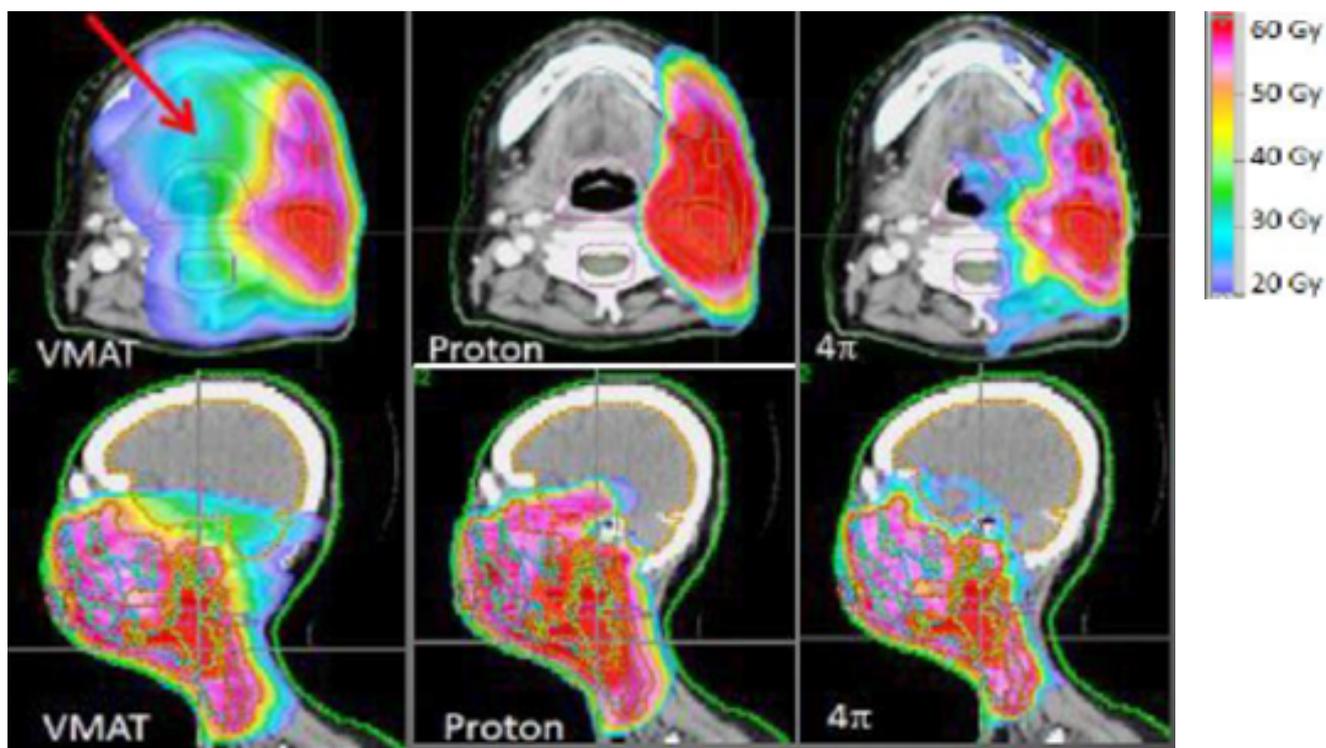


Рисунок 5. Изодозные распределения при использовании VMAT, протонного облучения и техники «4π» фотонной лучевой терапии при опухолях головы и шеи [54].

Но мы еще не используем все возможности фотонов в нашей практике. Взгляните на эти лечебные планы, находящиеся рядом друг с другом (рис. 5). Изодозное распределение справа с краю выглядит чрезвычайно схожим с тем, что в центре. В клинике университета UCLA разработана техника планирования «4π», осуществить которую можно на любом ускорителе путем оптимизации множественных некопланарных пучков с помощью продвинутого алгоритма планирования. Рискну утверждать,

что с подобной технологией мы сможем максимально приблизиться к протонным планам в большинстве клинических ситуаций, но по цене стандартной фотонной терапии.

...Между самолетом Конкорд и протонным ускорительным комплексом — как ни странно это звучит — масса схожего (рис. 6). И протоны, и сверхзвуковые пассажирские самолеты — отнюдь не новые изобретения: оба были разработаны больше 50 лет назад. И конкорды, и протон-



Рисунок 6. Сверхзвуковой самолет Конкорд и протонный ускоритель.

ные центры были как минимум в 10 раз дороже, чем их соперники — Боинги и линейные ускорители. Затраты на использование значительно выше. Только счет за годовую электроэнергию в протонном центре достигает 1 миллиона долларов — в отличие от максимум 8 тысяч долларов в клинике с линейным ускорителем. Последний Конкорд совершил полет в 2003 году. Не побоюсь предположить, что участь протонных центров была бы такой же, если

бы система здравоохранения функционировала исключительно по принципу затраты-потребности.

Однажды мы сможем летать на Луну или Марс, и нам однозначно придется летать туда на ракетах. Но для полета из Москвы в Санкт-Петербург в данный момент, да и в будущем, именно самолеты останутся более адекватными — более дешевыми, доступными и надежными. Такая же долгая и славная судьба, на мой взгляд, будет и у фотонов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Деньгина, к. м. н., заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областного клинического онкологического диспансера», директор по лечебным вопросам Центра Томотерапии «R-Spei», Ульяновск, Россия, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Тимур В. Митин, д. м. н., отделение радиационной медицины, Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США

Николай А. Воробьев, к. м. н., Заведующий отделением конформной лучевой терапии, Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

For citation: Dengina N. V., Mitin T., Vorobjov N. A. Back to the XXIII Russian oncology congress: will radiotherapy soon become entirely the proton one? Malignant Tumours. 2019; 9 (4)

BACK TO THE XXIII RUSSIAN ONCOLOGY CONGRESS: WILL RADIOTHERAPY SOON BECOME ENTIRELY THE PROTON ONE?

N. V. Dengina¹, T. Mitin², N. A. Vorobjov³

1. Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

2. Oregon Health and Science University, Portland, USA

3. Medical Institute named after Sergey Berezin, St. Petersburg, Russia

Abstract

The article presents two opinions regarding proton radiation therapy, its physical basis, dosimetric specifics and clinical efficacy in comparison with more traditional photon irradiation, as well as the authors' opinions concerning the expanding indications for proton therapy and the rationale for opening new centers for proton treatment in the world. This review has become a continuation of the discussion session on proton therapy held at the XXIII Russian Oncology Congress in November 2019.

Keywords: proton therapy, photon radiation therapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department, Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

Timur V. Mitin, MD, PhD, Radiation Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, USA

Nikolay A. Vorobjov, MD, PhD, Head of Proton Therapy Department, Medical Institute named after Sergey Berezin, St. Petersburg, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Климанов В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. Лучевая терапия пучками протонов, ионов, нейтронов и пучками с модулированной интенсивностью, стереотаксис, брахитерапия, радионуклидная терапия, оптимизация, гарантия качества. Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ. — 2011.

2. <https://cerncourier.com/a/the-changing-landscape-of-cancer-therapy/>
3. Brown AP et al. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jun 1;86 (2):277–84. doi: 10.1016/j.ijrobp. 2013.01.014.
4. Zorlu F, Gurkaynak M, Yildiz F, et al. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci.* 2000;21:203–207.
5. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:59–68.
6. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: First long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1111–1118.
7. Rombi B, Ares C, Hug EB, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: Clinical outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol.* 2013;86:578–584.
8. McDonald MW, Linton OR, Shah MV. Proton therapy for reirradiation of progressive or recurrent chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:1107–1114.
9. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65 (4):1106–1111.
10. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617 [abstract]. 53rd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, 2011.
11. Cox JD: Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82 (3):1042–1044.
12. Sejjal S, Komaki R, Tsao A, et al. Early Findings on Toxicity of Proton Beam Therapy with Concurrent Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer* 2011;117:3004–3013.
13. Van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Potential benefits of scanned intensity-modulated proton therapy versus advanced photon therapy with regard to sparing of the salivary glands in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1216–1224.
14. Steneker M, Lomax A, Schneider U. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol.* 2006;80:263–267.
15. Miralbell R, Crowell C, Suit HD. Potential improvement of three dimension treatment planning and proton therapy in the outcome of maxillary sinus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22:305–310.
16. Miralbell R, Lomax A, Cella L, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:824–829.
17. Van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Using a reduced spot size for intensity-modulated proton therapy potentially improves salivary gland-sparing in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82: e313-e319.
18. Yoon M, Ahn SH, Kim J, et al. Radiation-induced cancers from modern radiotherapy techniques: Intensity-modulated radiotherapy proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1477–1485.
19. Weber DC, Chan AW, Lessell S, et al. Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiother Oncol.* 2006;81:243–249.
20. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: Relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:599–605.
21. Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck.* 2002;24:821–829.
22. Mock U, Georg D, Bogner J, et al. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:147–154.
23. Okano S, Tahara M, Zenda S, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 followed by proton beam therapy concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:691–696.
24. Truong MT, Kamat UR, Liebsch NJ, et al. Proton radiation therapy for primary sphenoid sinus malignancies: Treatment outcome and prognostic factors. *Head Neck.* 2009;31:1297–1308.
25. Van der Laan HP, van de Water TA, van Herpt HE, et al. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta Oncol.* 2013;52:561–569.
26. Van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Potential benefits of scanned intensity-modulated proton therapy versus advanced photon therapy with regard to sparing of the salivary glands in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1216–1224.
27. Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Repeat treatment with conformal proton therapy dose-volume histogram analysis. *Radiology.* 1999;213:489–494.

28. Armstrong, G. T. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010;14:298–303.
29. Mertens, A. C. et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl Cancer Inst.* 2008;100:1368–1379.
30. Morris, E. B. et al. Survival and late mortality in longterm survivors of pediatric CNS tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:1532–1538.
31. Chung, C. S. et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87:46–52.
32. Zhang, R. et al. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother. Oncol.* 2014;113:84–88.
33. Mu X, Bjork-Eriksson T, Nill S, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. *Acta Oncol.* 2005;44(6):554–562.
34. Lundkvist, J., Ekman, M., Ericsson, S. R., Jonsson, B. & Glimelius, B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol.* 2005;44:850–861.
35. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer.* 2016 May 15;122(10):1483–501.
36. https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf
37. Glimelius B, Montelius A: Proton beam therapy — Do we need the randomized trials and can we do them? *Radiother Oncol* 83:105–109, 2007
38. Goitein M, Cox JD: Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol* 26:175–176, 2008
39. Bentzen SM: Randomized controlled trials in health technology assessment: Overkill or overdue? *Radiother Oncol* 86:142–147, 2008.
40. Higgins KA, et al. National Cancer Database Analysis of Proton Versus Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int Journal Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(1):128–137.
41. Sejpal S, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011 117(13):3004–13.
42. Liao Z, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non — Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(18):1813–1822.
43. Wang J. et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Aug 1;86(5):885–91.
44. Xi M. et al. Comparative Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy Using Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy for Esophageal Cancer: A Retrospective, Single-Institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):667–676.
45. Lin SH et al. Results of a Phase II Randomized Trial of Proton Beam Therapy vs Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal Cancer. *ASTRO* 2019.
46. Sheets NC, et al., Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012 Apr 18;307(15):1611–20
47. Dinh, TT et al. Rectal Hydrogel Spacer Improves Late Gastrointestinal Toxicity Compared To Rectal Balloon Immobilization After Proton Beam Radiotherapy For Localized Prostate Cancer, In Press.
48. Hamstra DA et al., Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 97(5): 976–985, 2017.
49. Wo JH et al. A Pilot Feasibility Study of Definitive Concurrent Chemoradiation with Pencil Beam Scanning Proton Beam in Combination with 5 Fluorouracil and Mitomycin C for Carcinoma of the Anal Canal. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(4):733–733.
50. Haas-Kogan D. et al. National Cancer Institute Workshop on Proton Therapy for Children: Considerations Regarding Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 May 1;101(1):152–168.
51. Feghali et al., Prospective Phase II Randomized Trial Comparing Proton Therapy vs Photon IMRT for newly Diagnosed GBM: Secondary Analysis Comparison of Progression Free survival between RANO vs. Clinical and Radiological Assessment. *ASTRO* 2019.
52. Corkum MT et al. Online advertising and marketing claims by providers of proton beam therapy: are they guideline based? *ASCO* 2019 poster.
53. Beyreuther E, et al. Feasibility of proton FLASH effect tested by zebrafish embryo irradiation. *Radiother Oncol.* 2019 Oct;139:46–50.
54. Sheng K. et al. Evolution of Ipsilateral Head and Neck Radiotherapy. *Current Cancer Therapy Reviews* 2014;10(4).