

Для цитирования: *Солодкий В.А., Измайлов Т.Р., Полушкин П.В.* Сравнение эффективности протонной и фотонной терапии у пациентов с глиомами головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 127–135. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135

For citation: *Solodkiy V.A., Izmailov T.R., Polushkin P.V.* Comparison of the effectiveness of proton and photon therapy in patients with brain tumors. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 127–135. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОННОЙ И ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.А. Солодкий, Т.Р. Измайлов, П.В. Полушкин

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, 86. E-mail: ppolushkin.93@mail.ru

Аннотация

Благодаря развитию молекулярной генетики стала более понятной роль лучевой терапии и химиотерапии в лечении пациентов с глиомами различной степени злокачественности. Результатом этого является увеличение общей выживаемости у пациентов с данной патологией. По мере увеличения сроков выживаемости врачи чаще встречаются с проявлениями поздней лучевой токсичности, снижающими качество жизни у пациентов, прошедших лучевую терапию. В связи с этим остается актуальным вопрос о поиске оптимальных для пациентов методик лучевой терапии. Стандартным методом служит дистанционная фотонная лучевая терапия, однако, учитывая дозиметрические преимущества протонной терапии, её широкое применение потенциально может привести к увеличению общей выживаемости, уменьшению количества поздних лучевых осложнений и повышению качества жизни в постлучевом периоде. В данной работе приводятся некоторые сравнительные характеристики протонной и фотонной лучевой терапии у пациентов с глиомами различной степени злокачественности (WHO Grade I–IV). Так, приводятся особенности дозиметрического распределения протонов в тканях, приведены данные исследований, показывающих различия в выживаемости у пациентов, пролеченных фотонами, и пациентов, пролеченных протонами, а также раскрываются общие сведения о ранней и поздней лучевой токсичности, возникающей при лечении этими методиками.

Ключевые слова: радиотерапия, протонная терапия, фотонная терапия, онкология, глиомы.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF PROTON AND PHOTON THERAPY IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

V.A. Solodkiy, T.R. Izmailov, P.V. Polushkin

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia
86, Profsoyuznaya str., 117997, Moscow, Russia. E-mail: ppolushkin.93@mail.ru

Abstract

Owing to the development of molecular genetics, the role of radiation therapy and chemotherapy in treatment of patients with glioma (WHO Grade I–IV) has become more understandable. The overall survival among glioma patients has increased. As overall survival increases, oncologists are more likely to detect manifestations of late radiation toxicity that has a huge impact on Quality of Life in patients who have undergone radiation therapy in the past. In this regard, the question of finding more adequate radiation therapy techniques remains relevant. Photon radiation therapy is the standard method; however, considering dosimetric advantages of proton therapy over photon therapy, its widespread use can potentially lead to the increased overall survival, decreased number of late radiation-induced complications and improved quality of life in the post-radiation period. This article presents some comparative characteristics of proton and photon radiation therapy in patients with gliomas (WHO Grade I–IV). Dosimetry characteristics of protons in tissues were compared, data showing differences in survival of patients treated with photons versus patients treated with protons were

presented, and general information on early and late radiation-induced toxicity arising from the treatment by these methods was disclosed.

Key words: radiotherapy, proton therapy, photon therapy, oncology, gliomas.

Введение

Первичные опухоли головного мозга (ПОГМ) являются довольно редкой патологией, но в то же время объединяют под общим названием множество самостоятельных заболеваний, отличающихся друг от друга по макро-, микроскопической картине и прогнозу [1]. Стандартизованные по возрасту уровни заболеваемости ПОГМ в развитых индустриальных странах, согласно официальной статистике, наиболее высоки [2]. Опухоли головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) составляют приблизительно 1 % от всех вновь выявленных случаев онкологических заболеваний и 2 % от все случаев смерти от онкологических заболеваний в США [3, 4]. Значимая тенденция к возрастанию уровней заболеваемости опухолями ЦНС (С71–72) отмечена и в Российской Федерации. В период с 2000 по 2010 г. стандартизованный показатель заболеваемости вырос с 3,2 на 100 тыс. населения до 4,2 на 100 тыс. Среднегодовой темп прироста опередил все другие основные локализации и составил 2,9 % [5]. Этот же период ознаменовался повсеместным внедрением магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии, так что истинность этой тенденции необходимо тестировать последующим наблюдением.

Опухоли головного мозга встречаются в любом возрасте. Более того, в структуре заболеваемости детского населения опухоли головного мозга и других отделов нервной системы находятся на втором месте после злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани [5]. Общая годовичная заболеваемость, стандартизованная по возрасту для пациентов с опухолями ЦНС низкой степени злокачественности в США, по данным CBTRUS, составляет 15,49 человека на 100 тыс. населения; для опухолей ЦНС высокой степени злокачественности (Grade III–IV) 7,15 человека на 100 тыс. населения, при этом известна связь этого показателя с полом, возрастом, расовой принадлежностью. Более высокие показатели заболеваемости связаны с женским полом, белокожим населением, возрастной группой старше 40 лет и от 1 до 4 лет у детей [3].

Глиомы. Эпидемиология

Глиомы являются первичными (нейроэктодермальными) опухолями ЦНС, исходно возникающими из клеток глии. Глиомы составляют 26,6 % от всех опухолей головного мозга. Классифицируются глиомы на астроцитомы (включая глиобластомы), олигодендроглиомы, смешанные глиомы. В основном глиомы возникают в долях полушарий

головного мозга, однако небольшой процент может появляться в стволе головного мозга, мозжечке, спинном мозге [3].

Заболеваемость глиомами высокой степени злокачественности сильно варьирует в зависимости от географического положения. Так, наиболее высокие цифры заболеваемости отмечаются в Северной Европе [6]. В США ежегодно у около 20 тыс. взрослых диагностируются первичные глиомы. Глиомы высокой степени злокачественности (Grade III–IV) составляют 80 % от всех злокачественных опухолей ЦНС и более 95 % от общего количества выявляемых глиальных опухолей [3].

Клинические исходы варьируют и в основном зависят от WHO (World Health Organization) Grade гистологической классификации опухоли. Для глиом WHO Grade I общая 5-летняя выживаемость оценивается показателем более 95 % [7], в то время как медиана выживаемости для опухолей Grade IV измеряется месяцами [8]. Показатели общей выживаемости у пациентов с глиобластомой Grade IV составляют 37,4 % за год и 4,9 % за 5 лет. Отмечено, что одногодичная выживаемость несколько хуже у женщин – 35,8 %, в то время как у мужчин этот показатель приближается к 38,6 %. Показатели общей 5-летней выживаемости составляют 5 % и 4,9 % соответственно [9].

Снижение показателей общей выживаемости наблюдается у пациентов, чей возраст превышает 40 лет, и составляют 35,4 % за год и 3,8 % за 5 лет наблюдения. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются в группе пациентов от 15 до 39 лет и составляют 72,4 % за год и 22,1 % за 5 лет [9]. Опухоли ЦНС представляют собой наиболее распространенный тип солидных образований в детском возрасте. Самая высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга приходится на возрастную группу 0–4 года. Злокачественные глиомы составляют 6,5 % от всех интракраниальных новообразований в детском возрасте. Показатель общей 5-летней выживаемости у детей с глиомами высокой степени злокачественности не превышает 20 % [10].

Глиомы низкой степени злокачественности (Grade I–II) у детей составляют почти 40 % от всех новообразований головного мозга в детском возрасте. Основным гистологическим типом является пилоидная астроцитомы. Общая 5-летняя выживаемость у таких пациентов при своевременно оказанном хирургическом лечении выше 95 %.

Примерно в 10–20 % случаев глиомы поражают ствол головного мозга. У детей заболеваемость глиомами стволовой локализации составляет 3–4 на 100 тыс. населения в США. Выживаемость

таких пациентов также зависит от степени злокачественности глиомы. При высокозлокачественном гистологическом варианте опухоли одногодичная выживаемость составляет 41 %, 2-летняя – 15,3 %, 3-летняя – всего 7,3 % [11]. Особый интерес могут представлять пациенты со стволовым расположением глиом низкой степени злокачественности. Такие опухоли обладают медленным ростом, что обуславливает более благоприятный прогноз по сравнению с глиомами высокой степени злокачественности и потенциально лучший результат контроля над опухолью [12].

Лечение глиом

При лечении глиом низкой степени злокачественности на первый план выходит хирургический метод. При тотальном удалении опухоли и гистологическом подтверждении степени злокачественности Grade I–II дальнейшее лечение не показано. При субтотальном удалении опухоли в качестве дальнейшей тактики часто рассматривается динамическое наблюдение либо проводят радиотерапию при наличии неврологического дефекта, значительного роста резидуальной опухоли. При лечении глиом высокой степени злокачественности (Grade III–IV) применяют комплексные схемы лечения [13].

Общепринята методика облучения глиом ЦНС с использованием медицинских линейных ускорителей электронов. Применяется режим классического фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр. Суммарная очаговая доза зависит от степени злокачественности глиом. Глиомы низкоклеточные Grade I–II облучаются до СОД 50,4–54 Гр, высокозлокачественные Grade III–IV – до СОД 60 Гр [13].

Достижения молекулярной генетики позволили идентифицировать дополнительные прогностические/предиктивные мутации и эпигенетические нарушения, такие как мутация изоцитрат дегидрогеназы (IDH), ко-делеция хромосомы 1p/19q и гиперметилирование O-4-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT). Эти прогностические биомаркеры помогли лучше понять роль адьювантной лучевой терапии и химиотерапии для глиом WHO Grade II–IV [14–16]. Для пациентов с 1p/19q ко-делецией или IDH-мутантными глиомами WHO Grade III [17, 18] использование химиотерапии и радиотерапии в два раза увеличивает медиану общей выживаемости, по сравнению с лучевой терапией. Аналогично отдаленные результаты RTOG 9802 продемонстрировали, что добавление химиотерапии к лучевой терапии при лечении глиом WHO Grade II увеличивает медиану общей выживаемости с 7,3 до 13,3 года [15]. Ввиду того, что пациенты живут дольше, немаловажным становится такой фактор, как увеличение поздней токсичности. В частности, лучевая терапия может вызывать гипоталамо-гипофизарно аксиальную

дисфункцию, нейрокогнитивные изменения и увеличенный риск вторичных злокачественных новообразований [19].

Протонная терапия

Радиотерапия протонами представляет собой альтернативу радиотерапии, основанной на использовании фотонов. Благодаря физико-дозиметрическим особенностям протонного излучения появилась возможность в значительной степени снизить лучевую нагрузку на близкорасположенные критические органы, тем самым улучшая качество жизни пациентов в дальнейшем [20]. Терапия протонами нашла широкое применение. Первоначально протонная терапия использовалась для лечения радиорезистентных опухолей, таких как хордома, меланома. По мере развития технологий показания к применению протонов расширились [21]. К перечню возможных локализаций добавились опухоли головы и шеи, опухоли ЦНС у детей и взрослых, рецидивные опухоли головного мозга, опухоли лёгких, печени, поджелудочной и предстательной желез [22].

При облучении пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, у которых 5-летняя выживаемость достигает высоких показателей [17, 23], возрастает частота возникновения поздних лучевых реакций, приводящих к нарушению нейрокогнитивных функций, слуха и зрения, что в значительной мере ухудшает качество жизни пациентов [20]. Поэтому актуальным вопросом является возможность применения протонной терапии у таких пациентов.

Как и у взрослых, при наличии интракраниального новообразования у детей радиотерапия имеет большое значение с точки зрения возможности локального контроля и повышения общей выживаемости [24, 25]. При невозможности тотального удаления опухоли или остатке большого количества резидуальной опухолевой ткани в такой локализациях, как ствол мозга, следует рассмотреть мультимодальный подход к лечению [26, 27]. Преимущества комплексного подхода в терапии опухолей ЦНС заключаются в улучшении результатов лечения в детском возрасте. Однако в то же время существенной проблемой становится возникновение поздних постлучевых изменений в головном мозге и критических структурах, расположенных интракраниально. Результатами таких изменений являются нарушение нейрокогнитивной функции, проблемы в социальной адаптации, нейроэндокринные нарушения, сосудистые изменения в головном мозге и вторичные опухоли [28–30].

В ряде исследований [19, 26] были предприняты попытки продемонстрировать уменьшение риска развития поздних лучевых реакций у детей при облучении фотонами путем избирательности и выбора объема облучения с применением современных методик лучевой терапии. По данным

ряда исследований [31–33], протонная терапия благодаря своим дозиметрическим преимуществам способна уменьшить риск лучевой токсичности у данной группы пациентов.

Дозиметрические преимущества

Протонный пучок с радиобиологической точки зрения представляет собой поток частиц с низкой линейной передачей энергии, схожей с таковой при фотонном излучении. Кроме того, относительная биологическая эффективность протонного излучения также схожа с фотонным излучением. Относительная биологическая эффективность представляет собой коэффициент, учитывающий отличие в биологических эффектах различных видов излучений при одной и той же дозе и определяется как отношение поглощенной дозы образцового рентгеновского излучения к поглощенной дозе рассматриваемого вида излучения, приводящих к одинаковому биологическому эффекту. Для протонного облучения рекомендовано значение относительного биологического эффекта, равное 1,1 [34–36].

Физико-дозиметрической особенностью протонной терапии, принципиально отличающей её от фотонной терапии, является феномен пика Брега. При протонной терапии используются заряженные частицы с определенной энергией, от которой зависит длина пробега протонов в тканях. Данная величина может быть отрегулирована для достижения нужной глубины таргетной цели [22]. Это связано с тем фактом, что энергия, потерянная частицами, обратно пропорциональна квадрату скорости этих частиц. Так, при замедлении протона незадолго до его полной остановки выделяется большое количество энергии. Это приводит к возрастанию дозы в конце пути частицы с последующим снижением, что позволяет избежать излишней дозовой нагрузки на здоровые ткани. В клиническом смысле это позволяет увеличить потенциальную пользу от лечения над потенциальным вредом (терапевтический выигрыш) при лечении первичных глиом, путем уменьшения облученного объема ткани мозга и других нецелевых тканей и структур. При глиомах избегание таких радиочувствительных структур, как гиппокамп [37], кора головного мозга [38], гипоталамо-гипофизарная ось [39], а также общее уменьшение объема облученного головного мозга может впоследствии уменьшить риск возникновения влияющих на качество жизни факторов: усталость, нейрокогнитивные функции, эндокринные нарушения.

В исследовании Nagabi et al. [31] продемонстрировано, что протонная терапия позволяет в целом уменьшить максимальные и интегральные дозы на критические органы, а также на области головного мозга, ответственные за нейрокогнитивные функции. При сравнении двух планов (РВТ и фотонов) при адекватном охвате планируемого объема терапевтической дозой наблюдается сни-

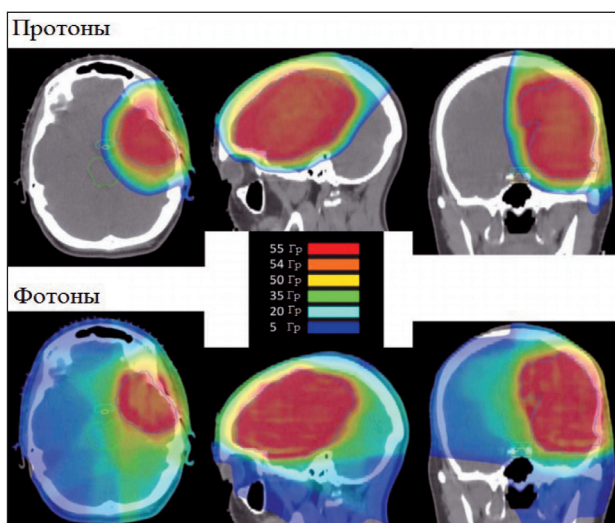


Рис. 1. Дозиметрические планы протонной и фотонной терапии при глиоме низкой степени злокачественности левой височной доли

Fig. 1. Dosimetric treatment planning for proton and photon therapy for low-grade glioma in the left temporal lobe

жение максимальной средней и интегральной доз в критических структурах головного мозга, тем самым достоверно снижая вероятность ухудшения качества жизни в будущем [31]. На рис. 1 представлено сравнение дозового распределения 3D-конформного плана при облучении фотонами и плана при облучении протонами у пациента с глиомой низкой степени злокачественности. Изоэффективные дозы были подведены к мишеням в обоих случаях, однако при протонной терапии меньшая доза подведена к нормальным тканям. Также представлено сравнение нагрузки на критические структуры при лечении протонами и фотонами (рис. 2). При сравнении двух планов, в случае протонной терапии, выявляется лучший охват дозой мишени облучения (рис. 3).

Выживаемость

В исследовании J. Jhaver et al. продемонстрировано, что в целом протонная терапия ассоциирована с увеличением общей 5-летней выживаемости по сравнению с конвенциональной фотонной терапией у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (WHO Grade I–II) – 46,1 % против 35,5 % соответственно ($p=0,009$). В то же время протонная терапия связана с повышением выживаемости при сравнении с такими методами фотонной терапии, как 3D – CRT и IMRT. В свою очередь, у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности выраженных различий в показателях общей выживаемости не выявлено, это связано с относительно низкими показателями данных выживаемости у этой группы больных. Данное исследование было ассоциировано со снижением поздних лучевых реакций при лечении протонным пучком [33]. На рис. 4 представлены

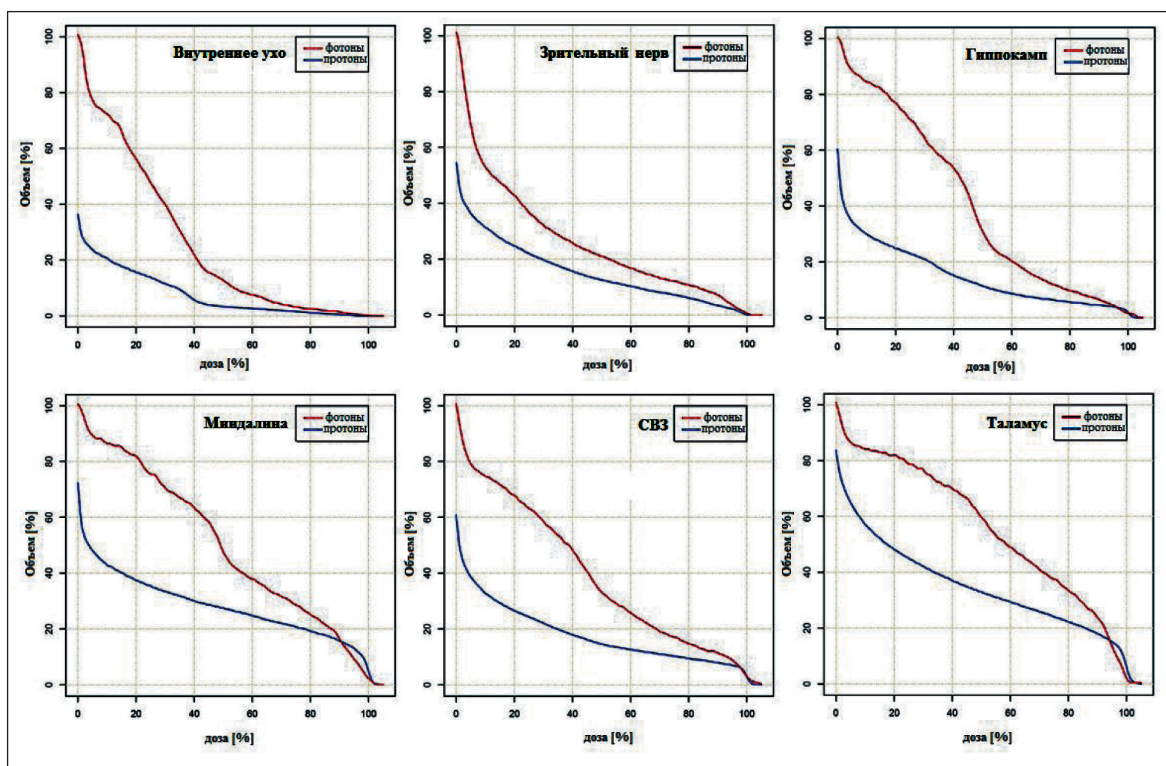


Рис. 2. Кумулятивные гистограммы доза – объем для парных органов риска, показывающие значительное уменьшение дозы при использовании протонной терапии по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией.

Примечание: СВЗ – субвентрикулярная зона

Fig. 2. Cumulative dose-volume histograms for paired organs at risk, showing significant dose reductions with proton therapy versus 3D-conformal radiation therapy. Note: SVZ – subventricular zone

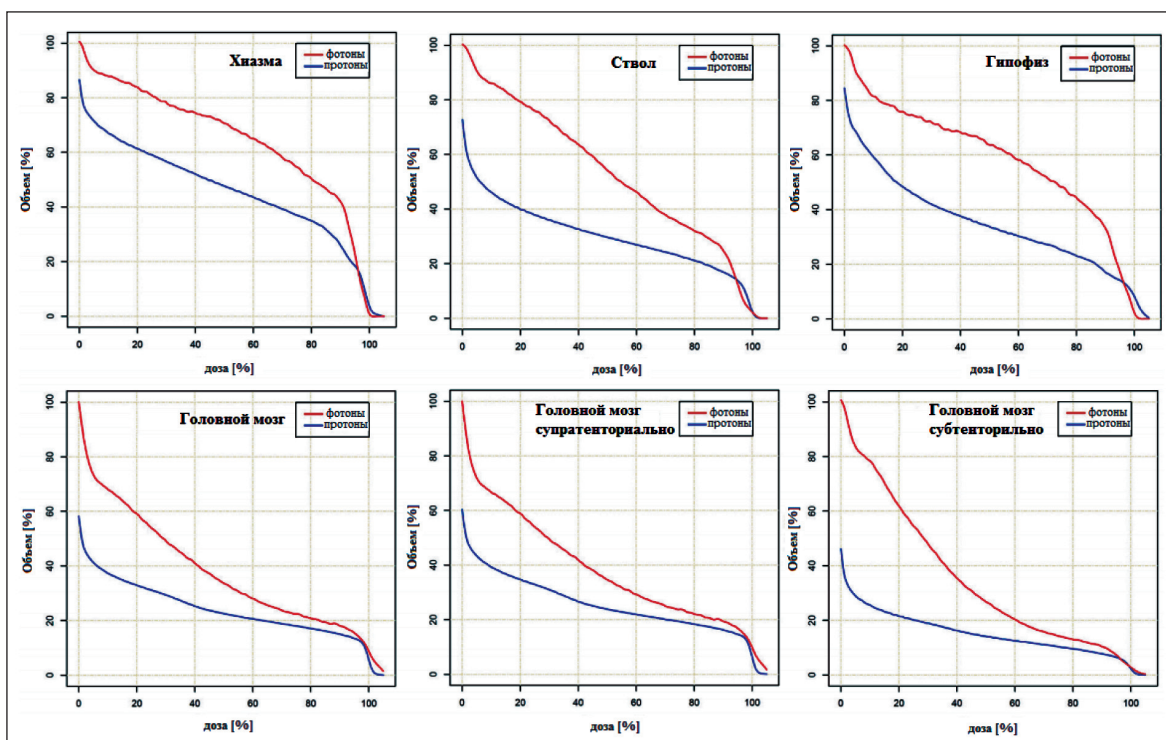


Рис. 3. Кумулятивная гистограмма доза – объем (DVH), сравнивающая охват мишени дозой для протонной и 3D-конформной методик

Fig. 3. Cumulative dose-volume histogram (DVH) comparing target dose coverage for proton and 3D-conformal techniques

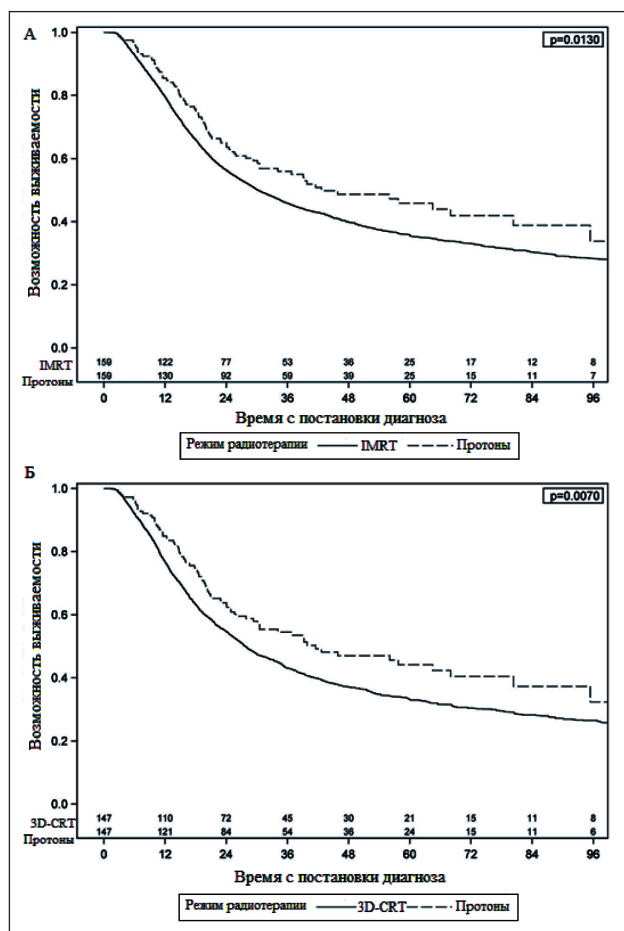


Рис. 4. Кривые Каплан–Мейера, сравнивающие протоны и 3D-конформные методики (IMRT, 3D-CRT)
 Fig. 4. Kaplan–Meier curves comparing protons and 3D-conformal techniques (IMRT, 3D-CRT)

кривые Каплан–Мейера, отображающие различия в показателях общей выживаемости у пациентов после протонной и фотонной терапии. Тем не менее различия в показателях общей выживаемости могут быть сомнительными ввиду того, что пациенты, получавшие протонную терапию, могли иметь лучший изначальный status performance для включения в исследования, что связано с повышением выживаемости.

Лучевая токсичность

Выгода в уменьшении лучевой токсичности и снижении поздних лучевых реакций лимитирована для пациентов с глиомами высокой степени злокачественности ввиду низких показателей общей выживаемости по сравнению с больными с глиомами низкой степени злокачественности. Между тем стоит учесть такие ситуации, когда объем облучения прилежит вплотную к критическим структурам, например гиппокампу, миндалевидному телу. При протонной терапии в конце пробега частицы выпускается максимум энергии и возрастает линейная передача энергии, возникает риск попадания большой дозы на прилежащие структуры. Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет подобные ситуации могут приводить к нейрокогнитивным расстройствам: потере памяти, снижению интеллекта и в общем – к снижению качества жизни и инвалидизации.

Н.А. Shih et al. проведено проспективное исследование, в котором оценивалась лучевая токсичность в процессе протонной терапии у 20 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности.

Таблица 1/Table 1

Лучевые реакции, проявившиеся с момента начала лучевой терапии и в течение 3 мес после её окончания

Radiation-induced reactions at the beginning of radiation therapy and within 3 months after its completion

Тип лучевой реакции/Type of radiation reaction	Количество реакций/Number of reactions		
	Grade I	Grade II	Grade III
Усталость/Fatigue	8	10	2
Эритема/Erythema	13	3	1
Головная боль/Headache	10	4	1
Судорожные припадки/Seizures	–	5	–
Изменение вкуса/обоняния/Change in taste/smell	1	2	–
Анорексия/Anorexia	1	1	–
Алопеция/Alopecia	17	–	–
Когнитивный дефицит/Cognitive deficits	1	–	–
Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting	4	–	–
Парестезия/Paresthesia	2	–	–
Головокружение/Dizziness	2	–	–
Тревожность/Anxiety	2	–	–
Бессонница/Insomnia	2	–	–
Двигательные нарушения/Movement disorders	2	–	–
Светобоязнь/Photophobia	1	–	–
Зуд/Itching	1	–	–

Таблица 2/Table 2

Лучевые реакции через 3 мес после окончания лучевой терапии
Radiation-induced reactions 3 months after the completion of radiation therapy

Тип лучевой реакции/ Type of radiation reaction	Количество реакций/Number of reactions		
	Grade I	Grade II	Grade III
Усталость/Fatigue	10	4	3
Судорожные припадки/Seizures	–	3	1
Головная боль/Headache	12	3	–
Бессонница/Insomnia	3	–	–
Алопеция/Alopecia	11	1	–
Слух/Hearing	3	1	–
Звон в ушах/Tinnitus	–	1	–
Головокружение/шаткость/Dizziness	5	1	–
Парестезия/Paresthesia	2	–	–
Температурная чувствительность/Thermal sensitivity	3	–	–
Слабость/Weakness	5	–	–
Заикание/Stuttering	1	–	–
Тошнота, рвота/Nausea, vomiting	4	–	–
Анорекия/Anorexia	1	1	–
Изменение вкуса/обоняния/Change in taste/smell	1	–	–
Тревожность/Anxiety	2	–	–
Дизартрия/Dysarthria	1	–	–
Двигательные нарушения/Movement disorders	2	–	–
Потеря зрения/Loss of sight	1	–	–
Нарушение проприорецепции/Violation of proprioception	1	–	–

ственности, а также через 3 мес после неё [20]. В табл. 1, 2 представлены данные, характеризующие распространенность лучевых реакций в процессе и по окончании радиотерапевтического лечения протонами. Результаты исследования продемонстрировали небольшую распространенность острых лучевых реакций Grade III, а также тяжелых поздних реакций.

Заключение

Уменьшение дозы радиации на здоровые ткани является одним из ключевых в радиотерапии. Способность уменьшать дозу радиации на здоровые ткани улучшилась с течением времени: от лечения целых долей или гемисфер головного мозга до

освоения компьютерной и магнитно-резонансной томографий (КТ и МРТ) для точного оконтуривания целевых объемов и в итоге к ныне существующим стандартам IMRT, где модификация потока фотонов позволяет создавать улучшенное конформное распределение доз в объеме интереса и минимизировать дозу, подводимую к здоровым, прилежащим тканям. Дозиметрическое превосходство протонной терапии при лечении глиом являлось объектом многих исследований и неоднократно обсуждалось прежде, данные дозиметрии ассоциированы с клинически значимым уменьшением токсичности, однако потенциальная выгода в увеличении показателей общей выживаемости в настоящее время остается дискуссионной.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun; 131(6): 803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.П., Красильников А.В., Вальков М.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы). *Вестник российского научного центра рентгенодиагностики.* 2013; 13(1): 1–37. [Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmailov T.P., Krasilnikov A.V., Val'kov M.Y. Epidemiology of primary brain tumors: (overview). *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology.* 2013; 13(1): 1–37. (in Russian)].
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Vecchione-Koval T., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol.* 2017 Nov 6; 19(suppl_5): v1v88. doi: 10.1093/neuonc/nox158.
- Seigel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2017.* CA Cancer J Clin. 2017 Jan; 67(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). М., 2019. 250 p. (in Russian)].
- Leece R., Xu J., Ostrom Q.T., Chen Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003–2007. *Neuro Oncol.* 2017 Oct 19; 19(11): 1553–1564. doi: 10.1093/neuonc/nox091.
- Brown P.D., Buckner J.C., O'Fallon J.R., Iturria N.L., Brown C.A., O'Neill B.P., Scheithauer B.W., Dinapoli R.P., Arusell R.M., Abrams R.A., Curran W.J., Shaw E.G.; North Central Cancer Treatment Group; Mayo Clinic. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 15; 58(4): 1153–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.020.
- Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A., Kesari S., Steinberg D.M., Toms S.A., Taylor L.P., Lieberman F., Silvani A., Fink K.L., Barnett G.H., Zhu J.J., Henson J.W., Engelhard H.H., Chen T.C., Tran D.D., Sroubek J., Tran N.D., Hottinger A.F., Landolfi J., Desai R., Caroli M., Kew Y., Honnorat J., Idbaih A., Kirson E.D., Weinberg U., Palti Y., Hegi M.E.,

Ram Z. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Dec 15; 314(23): 2535–43. doi: 10.1001/jama.2015.16669.

9. Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T., Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2018 Aug; 36(3): 395–419. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.001.

10. Tamber M.S., Rutka J.T. Pediatric supratentorial high-grade gliomas. *Neurosurg Focus*. 2003 Feb 15; 14(2): e1. doi: 10.3171/foc.2003.14.2.2.

11. Hassan H., Pinches A., Picton S.V., Phillips R.S. Survival rates and prognostic predictors of high grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2017; 135(1): 13–20. doi: 10.1007/s11060-017-2546-1.

12. Holzapfel J., Kandels D., Schmidt R., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., Krauss J., Kortmann R.D., Timmermann B., Thomale U.W., Albert M.H., Hernáiz Driever P., Witt O., Gnekow A.K. Favorable prognosis in pediatric brainstem low-grade glioma: Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer*. 2020 Jun 15; 146(12): 3385–3396. doi: 10.1002/ijc.32734.

13. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancers. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020; Version 3. doi: 10.6004/jncn.2008.0037.

14. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10; 352(10): 987–96. doi: 10.1056/NEJMoa043330.

15. Buckner J.C., Shaw E.G., Pugh S.L., Chakravarti A., Gilbert M.R., Barger G.R., Coons S., Ricci P., Bullard D., Brown P.D., Stelzer K., Brachman D., Suh J.H., Schultz C.J., Bahary J.P., Fisher B.J., Kim H., Murtha A.D., Bell E.H., Won M., Mehta M.P., Curran W.J.Jr. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374(14): 1344–55. doi: 10.1056/NEJMoa1500925.

16. Cairncross G., Wang M., Shaw E., Jenkins R., Brachman D., Buckner J., Fink K., Souhami L., Laperriere N., Curran W., Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3): 337–43. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2674.

17. Cairncross J.G., Wang M., Jenkins R.B., Shaw E.G., Giannini C., Brachman D.G., Buckner J.C., Fink K.L., Souhami L., Laperriere N.J., Huse J.T., Mehta M.P., Curran W.J.Jr. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10; 32(8): 783–90. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3726.

18. Erdem-Eraslan L., Gravendeel L.A., de Rooij J., Eilers P.H., Idbaih A., Spliet W.G., den Dunnen W.F., Teepen J.L., Wesseling P., Sillevs Smitt P.A., Kros J.M., Gorlia T., van den Bent M.J., French P.J. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3): 328–36. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1444.

19. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1; 89(5): 1060–1068. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.

20. Shih H.A., Sherman J.C., Nachtigall L.B., Colvin M.K., Fullerton B.C., Daartz J., Winrich B.K., Batchelor T.T., Thornton L.T., Mancuso S.M., Saums M.K., Oh K.S., Curry W.T., Loeffler J.S., Yeap B.Y. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. *Cancer*. 2015 May; 121(10): 1712–9. doi: 10.1002/cncr.29237.

21. Yuan T.Z., Zhan Z.J., Qian C.N. New frontiers in proton therapy: applications in cancers. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 Oct 22; 39(1): 61. doi: 10.1186/s40880-019-0407-3.

22. Mohan R., Grosshans D. Proton therapy – Present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Jan 15; 109: 26–44. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.006.

23. Youland R.S., Schomas D.A., Brown P.D., Nwachukwu C., Buckner J.C., Giannini C., Parney I.F., Laack N.N. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol*. 2013 Aug; 15(8): 1102–10. doi: 10.1093/neuonc/not080.

24. Ashley D.M., Merchant T.E., Strother D., Zhou T., Duffner P., Burger P.C., Miller D.C., Lyon N., Bonner M.J., Msall M., Buxton A., Geyer R., Kun L.E., Coleman L., Pollack L.F. Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children’s Oncology Group study P9934. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10; 30(26): 3181–6. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4341.

25. Geyer J.R., Spoto R., Jennings M., Boyett J.M., Axtell R.A., Breiger D., Broxson E., Donahue B., Finlay J.L., Goldwein J.W., Heier L.A., Johnson D., Mazewski C., Miller D.C., Packer R., Puccetti D., Radcliffe J., Tao M.L., Shiminski-Maher T.; Children’s Cancer Group. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20; 23(30): 7621–31. doi: 10.1200/JCO.2005.09.095.

26. Merchant T.E., Kun L.E., Wu S., Xiong X., Sanford R.A., Boop F.A. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1; 27(22): 3598–604. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9494.

27. Braunstein S., Raleigh D., Bindra R., Mueller S., Haas-Kogan D. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. *J Neurooncol*. 2017 Sep; 134(3): 541–549. doi: 10.1007/s11060-017-2393-0.

28. Williams N.L., Rotondo R.L., Bradley J.A., Pincus D.W., Fort J.A., Wynn T., Morris C.G., Mendenhall N.P., Indelicato D.J. Late Effects After Radiotherapy for Childhood Low-grade Glioma. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41(3): 307–312. doi: 10.1097/COC.0000000000000267.

29. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., Neglia J.P., Leisenring W., Robinson L.L., Mertens A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009 May 10; 27(14): 2328–38. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1425.

30. Petr J., Platzek I., Hofheinz F., Mutsaerts H.J.M.M., Aslani I., van Osch M.J.P., Seidlitz A., Krukowski P., Gommlich A., Beuthien-Baumann B., Jentsch C., Maus J., Troost E.G.C., Baumann M., Krause M., van den Hoff J. Photon vs. proton radiochemotherapy: Effects on brain tissue volume and perfusion. *Radiother Oncol*. 2018; 128(1): 121–127. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.033.

31. Harrabi S.B., Bougatf N., Mohr A., Haberer T., Herfarth K., Combs S.E., Debus J., Adebeg S. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol*. 2016; 192(11): 759–69. doi: 10.1007/s00066-016-1005-9.

32. Amelio D., Lorentini S., Giri M., Meliàdò G., Fava G., Ravanelli D., Amichetti M. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Versus Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) in Low-Grade Gliomas: A Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol*. 2013; 87(2): S253. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.658.

33. Jhaveri J., Cheng E., Tian S., Buchwald Z., Chowdhary M., Liu Y., Gillespie T.W., Olson J.J., Diaz A.Z., Voloschin A., Eaton B.R., Crocker I.R., McDonald M.W., Curran W.J., Patel K.R. Proton vs. Photon Radiation Therapy for Primary Gliomas: An Analysis of the National Cancer Data Base. *Front Oncol*. 2018 Nov 28; 8: 440. doi: 10.3389/fonc.2018.00440.

34. Климанов В.А., Галютудинова Ж.Ж., Забелин М.В. Протонная лучевая терапия: современное состояние и перспективы. Часть II. Радиобиологические и клинические аспекты. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2019; 2(1): 5–20. [Klimanov V.A., Galjautdinova J.J., Zabelin M.V. Proton Radiotherapy: Current Status and Future Prospects. Part 2. Radiobiological and clinical aspects. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; 2(1): 5–20. (in Russian)].

35. Delaney T.F. Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Radiat Res*. 2009; 171(6): 776.

36. Mizumoto M., Oshiro Y., Yamamoto T., Kohzaki H., Sakurai H. Proton Beam Therapy for Pediatric Brain Tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jul 15; 57(7): 343–355. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0003.

37. Pospisil P., Kazda T., Hynkova L., Bulik M., Dobiaskova M., Burkon P., Laack N.N., Slampa P., Jancalek R. Post-WBRT cognitive impairment and hippocampal neuronal depletion measured by in vivo metabolic MR spectroscopy: Results of prospective investigational study. *Radiother Oncol*. 2017 Mar; 122(3): 373–379. doi: 10.1016/j.radonc.2016.12.013.

38. Makale M.T., McDonald C.R., Hattangadi-Gluth J.A., Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan; 13(1): 52–64. doi: 10.1038/nrneuro.2016.185.

39. Taku N., Gurnell M., Burnet N., Jena R. Time Dependence of Radiation-induced Hypothalamic–Pituitary Axis Dysfunction in Adults Treated for Non-pituitary, Intracranial Neoplasms. *Clin Oncol*. 2017; 29(1): 34–41. doi: 10.1016/j.clon.2016.09.012

Поступила/Received 08.07.2019
Принята в печать/Accepted 13.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодкий Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Измайлов Тимур Раисович, доктор медицинских наук, заведующий дневным радиотерапевтическим стационаром клиники радиотерапии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Полушкин Павел Владимирович, ординатор второго года, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Солодкий Владимир Алексеевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Измайлов Тимур Раисович: разработка концепции научной статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Полушкин Павел Владимирович: обзор литературы, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Solodky, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology (Moscow, Russia).

Timur R. Izmailov, MD, DSc, Leading research scientist of the Laboratory of Radiation Therapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia).

Pavel V. Polushkin, 2nd year resident of radiation oncology, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Vladimir A. Solodky: critical review for important intellectual content.

Timur R. Izmailov: study conception, critical review for important intellectual content.

Pavel V. Polushkin: literature review, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.