

Протонная лучевая терапия рака прямой кишки. Обзор литературы

И.В. Козлова^{1,2}, Ю.Д. Удалов¹, Л.А. Данилова¹, А.В. Незвецкий¹, И.А. Богомолова¹, С.Е. Грищенко¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства; Россия, 433507 Димитровград, ул. Курчатова, 5в;

²ФГБУ ВО «Ульяновский государственный университет»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

Контакты: Ирина Валерьевна Козлова kozlovaiv@fvcmrfmba.ru

Колоректальный рак представляет собой значительную группу злокачественных новообразований, занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности в мире. Для пациентов с колоректальным раком требуется мультидисциплинарный подход при выборе тактики лечения с привлечением хирургов, радиотерапевтов и химиотерапевтов. В настоящее время невозможно переоценить роль лучевой терапии в лечении местно-распространенного рака прямой кишки. Целью данного обзора является обобщение современных данных о протонной лучевой терапии и ее роли в лечении рака прямой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак прямой кишки, протонная лучевая терапия

Для цитирования: Козлова И.В., Удалов Ю.Д., Данилова Л.А. и др. Протонная лучевая терапия рака прямой кишки: литературный обзор. Тазовая хирургия и онкология 2023;13(1):33–8. (In Russ.). 10.17650/2686-9594-2023-13-1-33-38

Proton beam therapy for rectal cancer: a literature review

I.V. Kozlova^{1,2}, Yu.D. Udalov¹, L.A. Danilova¹, A.V. Nezvetzky¹, I.A. Bogomolova^{1,2}, S.E. Gritsenko¹

¹Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology of the Federal Medical Biological Agency; 5v Kurchatov St., Dimitrovgrad 433507, Russia;

²Ulyanovsk State University; 42 Lev Tolstoy St., Ulyanovsk 432017, Russia

Contacts: Irina Valerievna Kozlova kozlovaiv@fvcmrfmba.ru

Colorectal cancer is a significant group of malignant neoplasms that dominates the morbidity and mortality patterns in the world. For patients with colorectal cancer, a multidisciplinary approach is required when choosing treatment tactics involving surgeons, radiotherapists and chemotherapists. At present, it is impossible to overestimate the role of radiotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer. The purpose of this review is to summarize current data on proton beam therapy and its role in the treatment of rectal cancer.

Keywords: protons, proton therapy, intensity-modulated proton beam therapy, rectal cancer

For citation: Kozlova I.V., Udalov Yu.D., Danilova L.A. et al. Proton beam therapy for rectal cancer: a literature review. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2023;13(1):33–8. (In Russ.). 10.17650/2686-9594-2023-13-1-33-38

Введение

Колоректальный рак представляет собой значительную группу злокачественных новообразований, занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности в мире. Для пациентов с колоректальным раком (КРР) требуется мультидисциплинарный подход при выборе тактики лечения с привлечением хирургов, радиотерапевтов и химиотерапевтов. В на-

стоящее время невозможно переоценить роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении местно-распространенного рака прямой кишки (РПК).

Выбор показаний для проведения предоперационной ЛТ достаточно сложен и основан на клиническом стадировании с TNM. Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации 2022 г. предоперационная ЛТ показана пациентам с I стадией нижеампулярного

отдела при T2, со ПА–III стадией при нижне- и среднеампулярном расположении опухоли и со ПС–III стадией при верхнеампулярном расположении [1].

Первые достоверные данные об улучшении локального контроля после неoadъювантной ЛТ были опубликованы в 1988 г. При рассмотрении 341 пациента, прооперированного с лечебной целью, 5-летняя выживаемость составила 59,1 и 69,1 % в группе контроля и группе комбинированного лечения соответственно ($p = 0,08$). Частота местных рецидивов через 5 лет составила 30 и 15 % в контрольной группе и группе адъювантной ЛТ соответственно ($p = 0,003$) [2].

Позднее, в 1997 г., Шведской группой по изучению РПК были доказаны очевидные преимущества неoadъювантной ЛТ при РПК. Исследование проводилось с 1987 по 1990 г., в нем участвовали 1168 пациентов. После 5 лет наблюдения частота местного рецидива составила 11 % (63 из 553 пациентов) в группе пациентов, получавших ЛТ до операции, и 27 % (150 из 557) в группе пациентов, подвергавшихся только хирургическому вмешательству ($p < 0,001$). Общая 5-летняя выживаемость составила 58 % в группе, получившей предоперационную ЛТ, и 48 % в группе только хирургического вмешательства ($p = 0,004$). Показатели выживаемости через 9 лет среди пациентов, перенесших лечебную резекцию, составили 74 и 65 % соответственно ($p = 0,002$) [3].

Тем не менее, несмотря на неoadъювантную химиолучевую терапию, частота рецидивов местно-распространенного РПК остается высокой, при этом системные рецидивы возникают у 30–40 % пациентов [4].

Кроме того, ЛТ на органы малого таза не лишена потенциальных долгосрочных рисков, которые включают несостоятельность анастомоза, образование свищей, кровотечение, недержание мочи, хронический колит, сужение кишечника, предрасполагающее к непроходимости, рубцевание мочевого пузыря, эректильную дисфункцию, диспареунию, перелом тазовых костей и вторичные злокачественные новообразования [5].

Развитие хирургической техники уменьшило частоту послеоперационных локальных рецидивов, однако у 5–11 % пациентов рецидив сохраняется даже после радикальной резекции РПК [6].

Местный рецидив РПК представляет собой уникальную клиническую проблему. Повторное хирургическое вмешательство сопряжено со снижением качества жизни, включая повреждение крестцового нерва при высокой резекции с неизбежным нарушением функции ходьбы и необходимость создания колостомы и уростомы при тотальной экзентерации органов малого таза [7].

Кроме того, ограничены возможности повторного облучения, поскольку большинство рецидивов возникают в ранее облученном поле. В исследовании R. Тао и соавт. было показано, что гиперфракционированные ускоренные схемы, состоящие из фракций по 1,5 Гр

2 раза в сутки до суммарной дозы 30–45 Гр (медиана – 39 Гр), с наиболее частой суммарной дозой 39 Гр ($n = 90$, 88 %), при повторном облучении безопасны. Пациенты, перенесшие операцию, имели значительно более высокий уровень поздней токсичности III–IV степени по сравнению с пациентами без операции (54 против 16 %, $p = 0,001$), 3-летняя частота поздней токсичности III–IV степени составила 34 % [8].

Исходя из этого, можно предположить, что более конформные методы, такие как стереотаксическое облучение тела (SBRT) или терапия частицами, могут дополнительно улучшить показатели безрецидивной выживаемости и снизить частоту лучевых осложнений.

Неoadъювантная химиолучевая терапия потенциально может уменьшить интенсивность лечения, при этом пациенты, достигшие полного клинического ответа, рассматриваются для наблюдения в режиме «наблюдай и жди», что позволяет избежать рисков, связанных с хирургическим вмешательством по поводу РПК.

На сегодняшний день все большее внимание радиотерапевтов привлекает протонная лучевая терапия (ПЛТ). Ввиду своих физических особенностей она нашла широкое применение в лечении различных видов рака у детей, меланомы глаза, опухолей центральной нервной системы, головы и шеи, предстательной железы [9–16].

Физической особенностью ПЛТ является феномен пика Брэгга. Пучок протонов проходит через биологические ткани, выделяя максимальную энергию в конце своего пробега. Таким образом, меняя энергию частиц, можно изменять место их полной остановки в тканях мишени (опухоли) с высокой точностью. В то же время при прохождении протонного пучка через ткани, расположенные до опухоли, его радиобиологическое воздействие в 3 раза меньше, чем в пике Брэгга, а после опухоли практически отсутствует. При этом глубина расположения пика Брэгга зависит от энергии частиц и может регулироваться [17]. При торможении пучка электронов пик Брэгга в веществе не наблюдается из-за того, что количество электронов с ростом глубины быстро уменьшается в результате их рассеивания. В конце пути количество электронов с энергией ~200 эВ оказывается чрезвычайно малым по сравнению с их числом на входе в среду [18]. Планы облучения с помощью протонов могут модулировать пик Брэгга, чтобы он соответствовал объему опухоли, используя, как правило, ограниченное количество лечебных полей (1–3), тогда как для фотонов требуется несколько ориентаций пучка, чтобы минимизировать дозы на органы, подверженные риску. Исследователями клиники «Бомонт» (Мичиган, США) был проанализирован оптимальный дизайн поля ПЛТ при лечении пациентов с РПК [19].

По состоянию на октябрь 2022 г. в мире функционировало около 120 центров ПЛТ. В Российской

Федерации 3 действующих протонных центра – Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба в Обнинске, Медицинский институт им. Березина Сергея в Санкт-Петербурге и Федеральный научно-клинический центр радиологии и онкологии ФМБА России в Дмитровграде.

Но на сегодняшний день очень мало исследований, которые бы оценивали роль ПЛТ в лечении КРР как в самостоятельном варианте, так и на этапе неоадьювантного лечения. В отечественных клинических рекомендациях в отличие от зарубежных сообществ ПЛТ упоминается как один из методов выбора на предоперационном этапе.

Данные о пользе ПЛТ при РПК получены главным образом из доклинических исследований по планированию неоадьювантного лечения. R.J. Colaso и соавт. сравнили планы ЛТ для 8 пациентов, перенесших неоадьювантную химиолучевую терапию по поводу операбельного (T2–3) РПК. Все планы соответствовали всем ограничениям нормальных тканей и были изоэффективны с точки зрения охвата планируемого объема (PTV). Протонные планы предлагали меньше медианного воздействия на нормальные ткани по сравнению с планами трехмерной конформной ЛТ (3DCRT) и ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) в отношении костного мозга таза на уровнях V5Gy – 70 vs 88 %, V10Gy – 43 vs 81–82 %, V15Gy – 37 vs 76–77 % и V20Gy – 32 vs 67–73 %, $p = 0,0156$, пространства тонкой кишки на уровнях V10Gy и V20Gy и мочевого пузыря при уровне V40Gy [20].

Это согласуется с работой других исследователей, которые ретроспективно сравнили предоперационные планы лечения с использованием протонов, RapidArc, IMRT и 3DCRT у 25 больных РПК II или III стадии. Анализ гистограммы доза-объем (DVH) показал снижение дозы на органы риска, включая тонкую кишку, яички и мочевой пузырь, с использованием протонов [21].

E. В. Jeans и соавт. описали 11 пациентов с первичным РПК стадии IIa–IVb, которым был проведен курс неоадьювантной ПЛТ в режиме гипофракционирования с разовой очаговой дозой 5 Гр, суммарной очаговой дозой 25 Гр с использованием методики сканирующего карандашного пучка в период с 2018 по 2019 г., с последующим проведением низкой передней резекции либо брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Исследователями было выполнено сравнение планов ПЛТ и фотонной ЛТ, при котором при ПЛТ доза облучения тонкой кишки, мочевого пузыря и головки бедренных костей была ниже. После окончания лечения не было зафиксировано осложнений выше I степени тяжести. Пациенты были прооперированы в среднем через 3 дня после завершения ЛТ. При медиане наблюдения 10,5 мес после операции ни у одного пациента не было зарегистрировано локального прогрессирования, а показатель общей выживаемости составил 100 % [22].

S.J.S. Kronborg и соавт. проанализировали гистограммы доза-объем у пациентов с переломом тазовых костей и без него с целью установить связь между методикой проведенной ЛТ – объемно-модулированной (VMAT), ПЛТ, IMRT – и частотой переломов у пациентов, получивших химиолучевую терапию по поводу РПК. В исследование были включены 27 пациентов, из них – 18 мужчин (66,6 %), средний возраст – 64 года, у 9 пациентов (33 %) были выявлены переломы тазовых костей. Было показано, что пациенты, получавшие химиолучевую терапию на основе VMAT, имеют высокие показатели переломов через 3 года. При сравнительном планировании было продемонстрировано потенциально более щадящее воздействие на кости при ПЛТ [23].

В нескольких исследованиях изучались потенциальные клинические преимущества эскалации дозы и комплексной бустерной терапии у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным РПК. Исследователями из Дании сравнивалась ПЛТ с модулированной интенсивностью (IMPT) с VMAT для повторного облучения рецидивов РПК с оценкой дозы облучения на окружающие органы риска. В исследование были включены 15 пациентов, ранее получивших ЛТ в разных вариантах фракционирования с суммарной дозой 25–60 Гр. Повторное облучение было запланировано в дозе 40,8 Гр по 1,2 Гр за фракцию 2 раза в день с применением капецитабина в дозе 1650 мг/м² в сутки. Для планов VMAT медиана целевого охвата составила: $D_{98\%} = 94,4\%$; для планов IMPT медианное целевое значение (CTV) равнялось: $D_{98\%} = 96,0\%$. При этом средние дозы на все органы риска были ниже при IMPT по сравнению с VMAT. Среднее значение дозы облучения тонкого кишечника, мочевого пузыря и костей таза снизилось с 3,2 до 0,4 Гр, с 8,2 до 1,7 Гр и с 8,7 до 4,2 Гр соответственно. Для мочеточников среднее значение было уменьшено с 10,6 до 9,3 Гр на ипсилатеральной стороне и с 5,7 до 0,03 Гр на контралатеральной стороне. Для органов риска, близких к мишени, разницы в максимальной дозе не наблюдалось [24].

Токсичность

Данные о клинической токсичности получены главным образом из японских ретроспективных обзоров и тематических исследований пациентов с рецидивирующим заболеванием. Так, одна группа ретроспективно включала 13 пациентов, получивших ПЛТ в дозе 70 Гр за 25 фракций по поводу местно-рецидивного нерезектабельного РПК. При наблюдении в течение 3,5 года частота локального контроля и медиана выживаемости без прогрессирования составили 46 % и 414 дней соответственно. У 1 пациента развилась токсичность III–IV степени в виде обструкции мочевыводящих путей. Летальных исходов, связанных с лечением, не было [25]. Ученными из Великобритании в 2021 г. был опубликован обзор 8 источников по ПЛТ

РПК, включающих 128 пациентов. В исследованиях было показано уменьшение лучевой нагрузки на органы риска (тонкий кишечник, мочевого пузыря и тазовые кости) при ПЛТ в сравнении с 3DCRT и IMRT. В 3 исследованиях сообщалось о клинических результатах ПЛТ при рецидивирующем РПК с общей выживаемостью 43, 68 и 77,2 % и в 1 исследовании – первичного РПК со 100 % безрецидивной выживаемостью [26].

Повторное облучение при раке прямой кишки методом протонной лучевой терапии

В исследовании, которое проводилось с 2016 по 2019 г., 28 пациентов прошли повторное облучение при РПК с использованием методики сканирующего карандашного пучка; из них 18 пациентов, получивших на 1-м этапе лечения суммарную дозу 54,0 Гр, были с рецидивом РПК; 10 пациентов перенесли ЛТ по поводу других злокачественных новообразований малого таза (8 – по поводу рака предстательной железы; 1 пациент получил дистанционную ЛТ и буст-брахитерапию по поводу рака эндометрия; 1 пациент – ЛТ по поводу рака яичников). Средняя доза повторного облучения составила 44,4 Гр (диапазон – 16,0–60,0 Гр; 21 из 28 два раза в день), 24 пациента из 28 получали одновременно химиотерапию, из них 18 пациентов принимали капецитабин. Острая токсичность III степени наблюдалась у 3 (10,7 %) пациентов, у 1 не была завершена ЛТ из-за токсичности. Позднюю токсичность I–II степени имели 4 (14,2 %) пациента, и у 1 пациентки наблюдалась токсичность, приведшая к летальному исходу через 26 мес после повторной ЛТ. Токсичность III степени в виде пресакрального свища развилась у 3 пациентов. При медиане наблюдения 28,6 мес годовичная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 45,0 (95 % ДИ, 26,2–63,8 %) и 81,8 % (95 % ДИ, 67,3–96,3 %) соответственно. Частота острой токсичности III степени была низкой – 10,7 % [27].

S. Moinigi и соавт. описали 15 случаев рецидивного РПК у пациентов, получавших протонную химиолучевую терапию методом пассивного рассеивания в режиме гиперфракционирования. Все пациенты ранее прошли ЛТ на область прямой кишки со средней суммарной дозой 50,4 Гр (диапазон – 25–80 Гр). Медиана времени между начальной ЛТ и повторной составила 4,7 года. При медиане наблюдения 13,9 мес после повторной ЛТ у 5 пациентов развились локальные рецидивы, а у 4 пациентов – отдаленные метастазы. Годичная общая выживаемость после повторной ПЛТ равнялась 67,5 %, годовая выживаемость без прогрессирования заболевания – 58,7 %. Токсичность I–II степени, включающая нарушение стула, тошноту, боль, повышенную утомляемость, дерматиты, мукозиты, болевой синдром, развилась у 10 пациентов. У 1 пациента

была зафиксирована лейкопения III степени, 1 пациент умер спустя 9 мес после проведения повторной ЛТ от агрессивного течения острого лейкоза [28].

Еще одно исследование, включающее 12 пациентов, подтверждает вышеупомянутые результаты при повторном облучении при рецидиве РПК методом ПЛТ. При этом у 6 пациентов лечение проводилось с радиомодифицирующим агентом – комбинацией тегафура, гимерацила и отерацила перорально 2 раза в день в дни облучения. Период наблюдения от начала ПЛТ составил 42,9 мес. Рецидив после проведенного лечения наблюдался у 10 (83,3 %) пациентов, у 7 (58,3 %) – отдаленные метастазы. Медиана времени выживания составила 67,1 мес (95 % ДИ 24,0–110,2 мес) [29].

В настоящее время проходит одно текущее с 2017 г. клиническое исследование, оценивающее ПЛТ с одновременной химиотерапией ранее облученного рецидивного РПК, а 2 других клинических испытания с 2018 г. изучают ПЛТ при метастатическом КРР – все под руководством корейских центров. Исследования направлены на лечение ранее облученного рецидивного РПК с помощью 70,4 Гр в 16 фракциях к общему объему опухоли и 44,8 Гр в 16 фракциях с клиническим целевым объемом, с одновременным приемом капецитабина, резекцией и введением спейсера или без таковых [30].

С 2018 г. на базе национального онкологического центра в Корее проходят 2 клинических исследования II фазы при проведении ПЛТ у пациентов с метастатическим КРР в легкие и печень. Основными целями исследований являются 3-летняя частота местного контроля в случае легочных поражений и 2-летняя частота местного контроля при поражении печени. Считается, что частота местного контроля при ПЛТ составляет ≥ 80 %, что на 20 % выше по сравнению с фотонной ЛТ. Планируемая дата окончания исследований – 2025 г. [31, 32].

С учетом физических свойств протонов ПЛТ демонстрирует многообещающую способность минимизировать дозу на нецелевые ткани. С более широким использованием ПЛТ для лечения различных злокачественных новообразований возобновился интерес к ее применению для лечения КРР. При локализованном РПК ПЛТ сохраняет от облучения костный мозг, тонкую кишку, головки бедренных костей, что может улучшить переносимость комбинированного лечения с целью улучшения клинических результатов.

Однако по-прежнему существует острая необходимость в дополнительных клинических испытаниях, чтобы продемонстрировать, влияет ли ПЛТ на общую выживаемость пациентов с КРР. Сохраняется потребность в дополнительных исследованиях исходов ПЛТ у пациентов с первичным заболеванием, чтобы подтвердить ее потенциальную роль в более высокой частоте полного ответа и уменьшении токсичности на органы риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак прямой кишки. Клинические рекомендации, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/554_3. Rectal cancer. Clinical Guidelines, 2022. (In Russ.).
2. Gérard A., Buuse M., Nordlinger B. et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208(5):606–14. DOI: 10.1097/0000658-198811000-00011
3. Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B. et al. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980–7. DOI: 10.1056/NEJM199704033361402
4. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40. DOI: 10.1056/NEJMoa040694
5. Nicholas S., Chen L., Choflet A. et al. Pelvic Radiation and normal tissue toxicity. *Seminars in Radiation Oncology* 2017;27(4):358–69. DOI: 10.1016/j.semradonc.2017.04.010
6. Van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3
7. Moriya Y., Akasu T., Fujita S. et al. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14:225–38. DOI: 10.1016/j.soc.2004.11.014
8. Tao R., Tsai C.J., Jensen G., Eng C. et al. Hyperfractionated accelerated reirradiation for rectal cancer: An analysis of outcomes and toxicity. *Radiother Oncol* 2017;122(1):146–51. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.12.015
9. Забелин М.В., Климанов В.А., Галаяудинова Ж.Ж. и др. Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы исследования. Исследования и практика в медицине 2018;5(1):82–95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10
 Zabelin M.V., Klimanov V.A., Galyautdinova Zh.Zh. et al. Proton radiation therapy: clinical application possibilities and research prospects. *Research and practice in medicine* 2018;5(1):82–95. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10
10. Baliga S., Yock T.I. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr* 2019;31(1):28–34.
11. Гордон К.Б., Смык Д.И., Гулидов И.А. Протонная терапия в течении опухолей области головы и шеи: состояние проблемы и перспективы развития (обзор). *Современные технологии в медицине* 2021;13(4):70–81. DOI: 10.17691/stm2021.13.4.08
 Gordon K.B., Smyk D.I., Gulidov I.A. Proton therapy in head and neck cancer treatment: state of the problem and development prospects (review). *Modern technologies in medicine* 2021;13(4):70–81. (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2021.13.4.08
12. Haque W., Butler E.B., Teh B.S. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer—a review. *Chin Clin Oncol* 2017; 6(Suppl 2):10. DOI: 10.21037/cco.2017.06.05
13. Rusňák Š., Necová L., Kasl Z. et al. Therapy of uveal melanoma A Review. *Cesk Slov Oftalmol* 2020;77(1):1–13. DOI: 10.31348/2020/10
14. Удалов Ю.Д., Самойлов А.С., Данилова Л.А. и др. Современное лечение немелкоклеточного рака легкого с внутримозговыми метастазами и метастатическим поражением печени, лимфатических узлов средостения, костей скелета. Клиническое наблюдение. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2021;66(3):82–7. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-82-87
 Udalov Yu.D., Samoilo A.S., Danilova L.A. et al. Modern treatment of non-small cell lung cancer with intracerebral metastases and metastatic lesions of the liver, mediastinal lymph nodes, skeletal bones. *Clinical observation. Medical Radiology and Radiation Safety* 2021;66(3):82–7. (In Russ.). DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-82-87
15. Удалов Ю.Д., Слобина Е.Л., Данилова Л.А. и др. Возможности протонной терапии при повторном облучении диффузной опухоли ствола мозга у детей. *Медицина экстремальных ситуаций* 2021;23(4):65–71. DOI: 10.47183/mes.2021.039
 Udalov Yu.D., Zlobina E.L., Danilova L.A. et al. The possibilities of proton therapy for repeated irradiation of diffuse brain stem tumors in children. *Extreme medicine* 2021;23(4):65–71. (In Russ.). DOI: 10.47183/mes.2021.039
16. Удалов Ю.Д., Незвецкий А.В., Данилова Л.А. и др. Анализ результатов протонной лучевой терапии пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2022;5(3):9–17. DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-9-17
 Udalov Yu.D., Nezvetzky A.V., Danilova L.A. et al. Analysis of the results of proton radiation therapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy* 2022;5(3):9–17. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-9-17
17. Панышин Г.А., Цаллагова З.С., Измайлов Т.Р. Радиотерапия злокачественных опухолей: фотоны или протоны? Часть 1. Пик Брэгга и краткая характеристика протонного пучка. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2020;101(6):369–72. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-6-369-372
 Pan'shin G.A., Tsallagova Z.S., Izmailov T.R. Radiotherapy of Malignant Tumors: Photons or Protons? Part 1. Bragg Peak and the Brief Characteristics of a Proton Beam. *Journal of radiology and nuclear medicine* 2020;101(6):369–72. (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-6-369-372
18. Пряничников А.А., Черняев А.П., Хорошков В.С. Введение в физику и технику протонной терапии. Учеб. пособие. Серия «Библиотека медицинского физика». М.: ООП физического факультета МГУ, 2019. 104 с.
 Pryanichnikov A.A., Chernyaev A.P., Khoroshkov V.S. Introduction to physics and proton therapy technique. Study guide. Series “Library of Medical physicist”. Moscow: OOP of the Faculty of Physics of Moscow State University, 2019. 104 p. (In Russ.).
19. Parzen J.S., Zheng W., Li X. et al. Optimization of field design in the treatment of rectal cancer with intensity modulated proton beam radiation therapy: how many fields are needed to account for rectal distension uncertainty? *Adv Radiat Oncol* 2021;6(5):100749. DOI: 10.1016/j.adro.2021.100749
20. Colaco R.J., Nichols R.C., Huh S et al. Protons offer reduced bone marrow, small bowel, and urinary bladder exposure for patients receiving neoadjuvant radiotherapy for resectable rectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:3–8. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.041
21. Wolff H.A., Wagner D.M., Conradi L.C. et al. Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: A planning study with clinical implications. *Radiother Oncol* 2012;102:30–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.10.018
22. Jeans E.B., Jethwa K.R., Harmsen W.S. et al. Clinical implementation of preoperative short-course pencil beam scanning proton therapy for patients with rectal cancer. *Adv Radiat Oncol* 2020;5(5):865–70. DOI: 10.1016/j.adro.2020.05.004
23. Kronborg C.J.S., Jørgensen J.B., Petersen J.B.B. et al. Pelvic insufficiency fractures, dose volume parameters and plan optimization after radiotherapy for rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;19:72–6. DOI: 10.1016/j.ctro.2019.09.001
24. Rønde H.S., Kallehauge J.F., Kronborg C.J.S. et al. Intensity modulated proton therapy planning study for organ at risk sparing in rectal cancer re-irradiation. *Acta Oncologica* 2021;60(11):1436–9. DOI: 10.1080/0284186X.2021.1953139
25. Hamauchi S., Yamazaki K., Yasui H. et al. Safety and efficacy of proton-beam radiation therapy for patients with locally recurrent

- rectal cancer. *Ann Oncol* 2012;23:xi132–67. DOI: 10.1016/S0923-7534(20)32506-0
26. Fok M., Toh S., Easow J. et al. Proton beam therapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2021;38:101638. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101638
27. Koroulakis A., Molitoris J., Kaiser A. et al. Reirradiation for rectal cancer using pencil beam scanning proton therapy: a single institutional experience. *Adv Radiat Oncol* 2021;6(1):100595. DOI: 10.1016/j.adro.2020.10.008
28. Moningi S., Ludmir E.B., Polamraju P. Definitive hyperfractionated, accelerated proton reirradiation for patients with pelvic malignancies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;19:59–65. DOI: 10.1016/j.ctro.2019.08.004
29. Hiroshima Y., Ishikawa H., Murakami M. et al. Proton beam therapy for local recurrence of rectal cancer. *Anticancer Res* 2021;41(7):3589–95. DOI: 10.21873/anticancer.15147
30. Hee Cheol Kim, Samsung Medical Center, Korea. Identifier: NCT03098108. URL: ClinicalTrials.gov.
31. Dae Yong Kim, National Cancer Center, Korea. Identifier: NCT03566355. URL: ClinicalTrials.gov.
32. Dae Yong Kim, National Cancer Center, Korea. Identifier: NCT03577665. URL: ClinicalTrials.gov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.