

# ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.4.08

УДК 617.51/.53–006–073.75

Поступила 11.02.2021 г.



**К.Б. Гордон**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения протонной терапии;  
**Д.И. Смык**, младший научный сотрудник отделения протонной терапии;  
**И.А. Гулидов**, д.м.н., профессор, зав. отделением протонной терапии

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал  
Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России,  
ул. Королева, 4, Калужская область, Обнинск, 249036

Протонная терапия (ПТ) ввиду дозиметрических особенностей (образование пика Брэгга, резкий спад дозы) является на сегодняшний день одним из наиболее высокотехнологичных методов лучевого лечения, превосходящим стандартные фотонные методики.

Традиционно на протяжении десятилетий ПТ применялась в первую очередь при опухолях области головы и шеи (ОГШ), в том числе локализованных в области основания черепа. И несмотря на то, что в последние годы области применения ПТ заметно расширились, опухоли ОГШ по-прежнему остаются ведущим показанием к облучению протонами, поскольку именно при данных нозологиях физико-дозиметрические и радиобиологические преимущества ПТ позволяют достичь наилучших результатов лечения.

Настоящий обзор посвящен применению ПТ опухолей ОГШ в мировой и российской медицине и перспективам ее дальнейшего развития, оценке радиобиологических особенностей ПТ, физико-дозиметрическому сравнению распределения протонов и фотонов. Показаны возможности ПТ при лечении опухолей основания черепа, ОГШ (полости носа, параназальных синусов, носо-, рото- и гортаноглотки и т.д.), опухолей глаза и слюнной железы. Проанализированы исследования по повторному облучению. Приведены последние экспериментальные данные, отражающие благоприятный профиль облучения протонами в сравнении с традиционными видами лучевого лечения.

Обзор позволяет сделать вывод о том, что ПТ на сегодняшний день — это динамично развивающийся метод облучения, открывающий новые возможности для повышения качества лечения онкологических больных, в особенности при локализациях новообразований в ОГШ.

**Ключевые слова:** протонная терапия; опухоли головы и шеи; повторная лучевая терапия.

**Как цитировать:** 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). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(4): 70–81, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.08>

## English

## Proton Therapy in Head and Neck Cancer Treatment: State of the Problem and Development Prospects (Review)

**K.B. Gordon**, MD, PhD, Senior Researcher, Proton Therapy Department;  
**D.I. Smyk**, Junior Researcher, Proton Therapy Department;

**Для контактов:** Гордон Константин Борисович, e-mail: [gordon@mrrc.obninsk.ru](mailto:gordon@mrrc.obninsk.ru)

I.A. Gulidov, MD, DSc, Professor, Head of the Proton Therapy Department

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva St., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

Proton therapy (PT) due to dosimetric characteristics (Bragg peak formation, sharp dose slowdown) is currently one of the most high-tech techniques of radiation therapy exceeding the standards of photon methods.

In recent decades, PT has traditionally been used, primarily, for head and neck cancers (HNC) including skull base tumors. Regardless of the fact that recently PT application area has significantly expanded, HNC still remain a leading indication for proton radiation since PT's physic-dosimetric and radiobiological advantages enable to achieve the best treatment results in these tumors.

The present review is devoted to PT usage in HNC treatment in the world and Russian medicine, the prospects for further technique development, the assessment of PT's radiobiological features, a physical and dosimetric comparison of protons photons distribution. The paper shows PT's capabilities in the treatment of skull base tumors, HNC (nasal cavity, paranasal sinuses, nasopharynx, oropharynx, and laryngopharynx, etc.), eye tumors, sialomas. The authors consider the studies on repeated radiation and provide recent experimental data on favorable profile of proton radiation compared to the conventional radiation therapy.

The review enables to conclude that currently PT is a dynamic radiation technique opening up new opportunities for improving therapy of oncology patients, especially those with HNC.

**Key words:** proton therapy; head and neck cancer; reirradiation therapy.

## Введение

Опухоли области головы и шеи (ОГШ) входят в десятку наиболее распространенных новообразований как в мире, так и в России [1, 2]. Лучевая терапия широко применяется как самостоятельный метод лечения данных заболеваний, а также в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения. При этом ввиду известных анатомических особенностей ОГШ является очень сложной областью для проведения облучения. Основным методом лучевой терапии, применяемым в рутинной практике для этих целей, служит фотонная терапия. Последние технические достижения в этой области: лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) и методика ротационного объемно-модулированного облучения (volumetric modulated arc therapy, VMAT) — позволили значительно повысить точность и конформность облучения, что заметно снизило нагрузку на окружающие мишень здоровые органы и ткани. Благодаря этому удалось значительно снизить частоту развития основных осложнений лучевой терапии опухолей данной локализации: ксеростомии и тризма жевательной мускулатуры [3, 4].

В то же время полученный дозиметрический выигрыш привел к росту частоты и степени выраженности острых лучевых реакций (мукозитов, радиоэпидермитов, общей слабости, тошноты, лимфоцитопении, алопеции). Эти реакции происходят вследствие увеличения объема облучаемых низкими дозами здоровых тканей при модуляции поля, а также угнетающего воздействия фотонов на функцию и количество лимфоцитов [3, 5]. С учетом физики дозного распределения становится все более очевидным, что стандартная фотонная терапия, вероятнее всего, уже достигла своего технологического предела и дальнейшие ее улучшения маловероятно скажутся на качестве облучения.

В связи с этим протонная терапия (ПТ) вызывает особый интерес, так как является одним из наиболее щадящих лучевых методов, который позволяет снизить токсичность и, как следствие, улучшить онкологические результаты лечения больных. Уникальные физические особенности заряженных частиц (пик Брэгга) позволяют добиться лучшего распределения дозы в здоровых тканях организма, чем при фотонной терапии, что значительно снижает частоту и выраженность радиоиндуцированных реакций.

## Технические и дозиметрические аспекты протонной терапии

Пучок протонов может быть сформирован с помощью двух основных методик: пассивного рассеивания и активного сканирования. При пассивном рассеивании пучок протонов распределяется в пространстве с помощью рассеивающей фольги, а форму ему придает апертурой, примерно так же, как это делается при 3D-конформной фотонной терапии. Глубинное распределение при этом модулируется с помощью компенсаторов. В сравнении с активным сканирующим пучком методика пассивного рассеивания на сегодняшний день является технически устаревшей, так как обладает худшими характеристиками распределения дозы, требует подготовки формирующих поле устройств, а также для нее характерно образование вторичных нейтронов.

Технология активного сканирования, модулированная по интенсивности пучка (intensity modulated proton therapy, IMPT), базируется на магнитных свойствах частиц. В циклотроне или синхротроне генерируется тонкий пучок протонов с индивидуальной энергией, необходимой для достижения глубины расположения опухоли. Траектория пучка отклоняется с помощью магнитов, и таким образом протоны постепенно

заполняют весь объем облучения мишени. В настоящий момент IMPT — наиболее прецизионный, широко применяемый вид ПТ.

Обратной стороной преимуществ пространственного распределения протонов является их чувствительность к физическим и геометрическим погрешностям, которые важно учитывать при подготовке и во время курса лечения [6–8]. Для более точного расчета доз и оптимизации планов лечения в современных планирующих системах применяют алгоритм Монте-Карло взамен ранее используемых упрощенных методик pencil-beam. В случаях потери массы пациентом, изменения геометрии мишени и при опухолях специфических локализаций, например новообразованиях околоносовых пазух, а также в тех ситуациях, когда нагрузки на органы риска очень близки к предельным значениям или незначительно их превышают, может потребоваться дополнительная верификация. К примеру, G.V. Gunn с соавт. [9] так оценили процесс планирования ПТ у 50 пациентов с опухолями ОГШ: в 38% случаев в процессе лечения была необходима коррекция плана из-за потери массы или изменений конфигурации опухоли, при этом в одном случае новое планирование пришлось проводить дважды.

Такой же «серой» зоной является и реальная величина относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов, показывающая разницу эффективной дозы протонов и фотонов. В настоящее время ОБЭ протонов принято считать равной 1,1, но все большее число исследователей полагают, что это значение вариативно и может быть выше в непосредственной близости к пику на кривой Брэгга [10]. В некоторых центрах ПТ при дозиметрическом расчете принимают во внимание как физическая доза, так и коэффициенты линейной передачи энергии и проводится индивидуальный расчет ОБЭ [11].

Сравнение дозиметрических преимуществ протонов перед фотонами в лечении опухолей назофарингеальной, синоназальной и орофарингеальной областей было впервые проведено еще в 1989–1992 гг. [12, 13]. К настоящему времени опубликовано большое количество статей, сравнивающих протонную терапию с фотонной: 3D-конформной терапией, IMRT и VMAT. Работы [14–17] подтвердили заметное снижение дозы при использовании ПТ в сравнении с IMRT в здоровых тканях у пациентов с уни- и билатеральными опухолями ротоглотки как в послеоперационном периоде, так и при повторных облучениях. В исследовании [18] проведено сравнение 25 планов ПТ у пациентов, пролеченных по поводу рака орофарингеальной зоны, с IMRT. При анализе полученных результатов было отмечено, что дозы, приходящиеся на передний и задний отделы ротовой полости, средние и нижние констрикторы глотки, пищевод и другие жевательные структуры, ствол мозга, мозжечок и другие органы ЦНС, в планах ПТ были значимо ниже.

Как уже было отмечено выше, лучевая терапия у

пациентов с опухолями ОГШ приводит к развитию как ранних, так и поздних реакций и осложнений. Чаще всего во время лечения у пациентов развиваются мукозиты, болевой синдром, слабость, изменения вкуса, дегидратация, потеря массы, рвота, локальные дерматиты. Большинство указанных реакций напрямую зависят от полученной дозы с тенденцией к усилению токсичности или полной дисфункции органа при больших дозах и объемах облучения. Накопленные данные позволили оценить риск развития реакций и предсказать их появление при анализе клинических и дозиметрических характеристик. К примеру, известны средние лучевые нагрузки при развитии ксеростомии [19, 20], дисфагии, в том числе приводящей к питанию через зонд [21, 22], гипотиреоза [23], отека гортани [24], тошноты [25] и других случаев ранних лучевых осложнений [26]. Большая часть данных по лимитам лучевых нагрузок на органы риска, которых стоит придерживаться в клинической практике, сейчас вошла в рекомендации группы QUANTEC [27].

При лечении методом ПТ имеется вполне ожидаемый выигрыв в виде снижения частоты развития токсичности [28]. Доказано, что тщательный отбор пациентов, основанный на сравнительных моделях, может не только снизить риски развития тяжелых лучевых осложнений, но и уменьшить затраты на дальнейшую реабилитацию [29, 30]. Стоит отметить, что данные о толерантности тканей к облучению к настоящему времени были получены преимущественно для фотонных методик. Тем не менее в исследовании P. Blanchard с соавт. [31] показано, что большинство из имеющихся ограничений могут быть использованы для планирования ПТ, хотя этот вопрос все еще требует дальнейшего изучения.

### Протонная терапия опухолей основания черепа

Исторически одной из первых внеозговых мишеней в ОГШ, пролеченных с помощью метода ПТ, были хордомы основания черепа. Данная локализация и морфологический тип опухоли ассоциированы с очень близким расположением к критическим структурам. Для успешного локального контроля хордомы и хондросаркомы требуется подведение высоких доз ионизирующего излучения. Облучить эту зону радикально без повышенного риска развития осложнений с помощью фотонной терапии крайне сложно, поэтому ряд специалистов сходятся во мнении о полезности проведения фотонной терапии только при отсутствии ПТ [32]. Кроме того, в большинстве случаев радикальное удаление образований данной локализации затруднено из-за сложностей анатомического расположения и распространенности опухоли. ПТ, как правило, позволяет проводить облучение в эффективных дозах, без превышения предельных лучевых нагрузок на окружающие структуры. Еще в 1999 г. в исследовании Y.E. Munzenrider с соавт. [33] были проанализиро-

ваны результаты лечения 519 пациентов с хордомами и хондросаркомами, пролеченных комбинацией фотонной и протонной терапии до суммарных доз в 66–83 изоГр. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после окончания лечения составила 73% в группе хордом и 98% — в группе хондросарком. Пятилетняя общая выживаемость была равна 80 и 91% соответственно. Важно отметить, что частота развития тяжелых осложнений IV–V степени была невелика. Так, всего 3 пациента (0,5%) умерли от повреждения ствола мозга, еще 8 (1,5%) страдали от повреждения височной доли, потери слуха, внутричерепной нейропатии и эндокринопатии.

Высокие показатели локального контроля при проведении ПТ были подтверждены и в других исследованиях [34, 35]. Пяти- и десятилетняя суммарная частота развития токсичности III–V степени в последних работах, опубликованных по данной тематике, также не превышала 10% [36–38].

### Протонная терапия опухолей органов головы, шеи

Стандартной методикой лечения опухолей полости носа и околоносовых пазух является хирургическое лечение с дальнейшей лучевой терапией в сочетании с химиотерапией или без нее в зависимости от стадии заболевания. В этом случае ПТ также позволяет достичь высоких суммарных доз с сохранением хорошего качества жизни пациентов. В Приложении приведены результаты исследований ПТ опухолей ОГШ, в том числе и данной локализации. Наибольшее число клинических наблюдений содержит работа V.A. Resto с соавт. [39], опубликованная в 2008 г. Исследование включало 102 пациента, пролеченных с 1991 по 2002 г. Большинство больных на первом этапе выполнялось хирургическое лечение с последующей сочетанной фотонно-протонной терапией. Радикальность операции в первую очередь влияла на общую выживаемость ( $p=0,02$ ), выживаемость без прогрессирования ( $p=0,009$ ) и риск отдаленного прогрессирования ( $p=0,03$ ). Показано, что в группе с полной резекцией опухоли показатель локального контроля составил 95%, в группе с частичной резекцией — 82%, а в группе, где пациентам проводилась только биопсия образования, он составил 87% ( $p=0,32$ ). В целом же неудачи лечения были связаны прежде всего именно с отдаленным прогрессированием: у 30% пациентов в течение пятилетнего срока наблюдения было отмечено возникновение отдаленных метастазов.

Работы, указанные в Приложении (табл. 1), включают в себя большое количество пациентов с высокими показателями выживаемости, но данные в них сравниваются с историческими группами пациентов, получавших фотонную терапию. Только одно исследование [40] включало в качестве контрольной группы пациентов, получавших фотонную терапию. Авторами установлено, что в группе IMRT чаще приходилось

прибегать к использованию наркотических анальгетиков и питательных зондов. Однако стоит отметить, что в этой группе было большое количество пациентов с опухолями носоглотки, которым требовалось профилактическое облучение шейных лимфоузлов. Важное наблюдение (см. Приложение, табл. 1), — хорошие показатели выживаемости и локального контроля у пациентов с меланомой слизистой оболочки полости носа, которым проводился только самостоятельный курс ПТ и у которых умеренная частота развития поздних лучевых осложнений III–IV степени достигала 20%, что в любом случае ниже в сравнении с группой фотонной терапии [41–43].

В 2014 г. S.H. Patel с соавт. [44] представили метаанализ адронной терапии, суммарно содержащий данные о лечении 286 пациентов с различными морфологическими типами опухолей придаточных пазух с 1975 по 2013 г. Медиана наблюдения составила 38 мес в группах адронной и фотонной терапии. Отмечено, что в группе облучения заряженными частицами были заметно выше как пятилетняя выживаемость ( $p=0,0038$ ), так и пятилетняя безрецидивная выживаемость ( $p=0,0003$ ). Показатель пятилетнего локорегионарного контроля в обеих группах был примерно одинаков ( $p=0,79$ ), но возрастал в группе адронной терапии по мере увеличения длительности наблюдения ( $p=0,031$ ). Несмотря на то, что большинство работ, включенных в метаанализ, носили ретроспективный характер, благодаря большому количеству наблюдений и повторяемости результатов на протяжении почти 40 лет исследователи сделали вывод о том, что лучевая терапия заряженными частицами (прежде всего именно ПТ) однозначно является высокоэффективной опцией лечения пациентов с опухолями носовой полости и придаточных пазух.

Одно из первых исследований, в котором описано применение ПТ в лечении опухолей глотки, опубликовано J.D. Slater с соавт. [45] в 2005 г. В него были включены результаты лечения 29 пациентов с II–IV стадиями опухолей, которые были пролечены сочетанием 3D-конформной лучевой терапии (до СОД, равной 50,4 Гр) и пассивно-рассеянной ПТ (буст 25,5 изоГр) в период с 1991 по 2002 г. Медиана наблюдения составила 28 мес, при этом авторы сообщили о хороших показателях пятилетнего локорегионарного контроля и безрецидивной выживаемости (88 и 65% соответственно). Частота возникновения лучевых осложнений III степени и выше за первые два года была менее 16%.

Стоит отметить, что большинство исследований на тему ПТ опухолей ротоглотки, носоглотки и ротовой полости уже имеют проспективный характер (см. Приложение, табл. 2).

P. Blanchard и соавт. в 2016 г. [46] опубликовали результаты сравнительного исследования двух групп пациентов, пролеченных по поводу рака ротоглотки (с использованием протонной и фотонной терапии). Первая группа из 50 человек, лечение которых

проводилось с помощью IMPT, сравнивалась с контрольной группой из 100 человек, пролеченных с помощью IMRT. Медиана наблюдения составила 32 мес. Статистически значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости не отмечено, но в группе IMRT частота снижения массы тела пациентов, а также необходимость установки питательного зонда в течение первых трех месяцев и года была выше ( $p=0,05$  и  $p=0,01$  соответственно).

В своей статье за 2016 г. T.T. Sio с соавт. [47] провели анализ качества жизни пациентов с опухолями носоглотки после прохождения IMPT и установили, что при использовании этой методики тяжесть постлучевых реакций снижается и восстановительный период проходит легче в сравнении с фотонной терапией. В обеих группах пациентов с разными видами лечения были отмечены высокие показатели локорегионарного контроля и выживаемости на протяжении двух лет после лечения, а также невысокая потребность в установке назогастральных зондов.

В другом проспективном исследовании, проведенном Y. Hayashi с соавт. [48], рассматривали комбинацию ПТ с интраартериальной химиотерапией в лечении местно-распространенного рака языка у пациентов, отказавшихся от хирургического лечения. Медиана наблюдения была равна 43 мес. Трехлетние показатели локального контроля, регионарного контроля, безрецидивной и общей выживаемости составили 86,6; 83,9; 74,1 и 87,0% соответственно. Не выявлено ни одного случая остеорадионекроза III степени, однако авторы отметили частое развитие кариеса (до 30%).

### Протонная терапия опухолей орбиты и слюнных желез

К преимуществам ПТ часто относят высокую вероятность сохранения органа или его функции после проведенного облучения. Так, в 2016 г. были опубликованы результаты комбинированного лечения (операция + ПТ) пациентов с опухолями перiorбитальной зоны [49, 50]. Основными конечными точками исследования E.V. Holliday с соавт. [50] были сохранение функции глаза, достижение онкологического результата и косметический эффект. В анализ были включены 20 пациентов, которым на первом этапе проводилось хирургическое лечение, а на втором — ПТ. В 7 случаях это были опухоли слезной железы, в 10 — опухоли слезного мешка или слезного канала и в 3 — опухоли века. По гистологии опухоли были представлены аденокарциномами и плоскоклеточным раком. Медиана наблюдения составила 27,1 мес, при этом не было зарегистрировано ни одного случая локального рецидива, что потребовало бы выполнения повторной операции. У одного пациента была отмечена регионарная прогрессия, и также в одном случае наблюдалось появление метастазов. Большинство осложнений лечения представлены развитием хронического слезотечения и кератопатии III степени (15%). У 4 пациентов (20%) отмечено снижение зрения.

Протонная терапия является также значимым направлением в лечении опухолей слюнных желез, известных своей радиорезистентностью и потребностью в подведении больших доз облучения для успешного локального контроля. P.V. Romesser с коллегами [51] изучали преимущества применения пассивно-рассеянной ПТ перед IMRT. Они установили, что в группе ПТ была заметно ниже частота развития изменения вкусового восприятия (5,6 против 65,2%), мукозитов (16,7 против 52,2%) и общей слабости (11,1 против 56,5%). Авторы [52] отметили большие дозиметрические различия ПТ и IMRT у пациентов с опухолями околоушных слюнных желез в пользу ПТ.

### Протонная терапия при повторном облучении

Необходимо отметить, что сниженная интегральная лучевая нагрузка при ПТ имеет большие перспективы применения при повторном облучении (см. Приложение, табл. 3). В 2016 г. P.V. Romesser и соавт. [53] представили мультицентровый ретроспективный анализ лечения 92 пациентов, облученных повторно ПТ с применением пассивно-рассеянного пучка, с 2011 по 2014 г. На первом году после проведенного лечения частота развития локорегионарного рецидива равнялась 25,1%, а общая выживаемость — 65,2%, при этом частота осложнений III–V степени составила 14,1%. J. Phan с соавт. [54] в том же году представили результаты повторного облучения протонами 60 больных с опухолями ОГШ, 45 из которых были пролечены с помощью IMPT: частота безрецидивной и общей выживаемости на первом году составила 68,4 и 83,8% соответственно. Что особенно важно, обе группы исследователей сошлись в том, что повторное облучение протонами заметно менее токсично, нежели в исторических группах фотонной терапии.

### Перспективы развития протонной терапии

Одним из наиболее серьезных факторов, сдерживающих развитие ПТ, остается высокая стоимость облучения протонами. Расчеты экономической целесообразности использования этого метода были неоднократно опубликованы [55, 56], и большинство этих исследований однозначно сходятся в одном: вне зависимости от страны и системы страхования проведение ПТ по стоимости в 2–3 раза превышает стандартную IMRT. Тем не менее более тщательный анализ полных расходов на лечение больного, включающих также и затраты на реабилитацию после облучения, позволил сделать вывод, что разница в стоимости практически нивелируется, так как частота развития осложнений после ПТ ниже, а при оценке отдаленных результатов и вовсе можно говорить о финансовой выгоде [57, 58]. По прогнозам, уже к

2023 г. в странах Европы будет 45 центров протонной и ионной терапии [59].

В последние годы в России отставание в количестве специализированных центров ПТ начало сокращаться заметными темпами. Уже более 5 лет проводится современная ПТ (ИМРТ) на российском оборудовании на базе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России [60]. Успешно функционируют центры в Санкт-Петербурге и Дмитровграде. Запланировано строительство комплексов практически в каждом федеральном округе. Необходимо отметить большой вклад российских исследователей в развитие метода ПТ [61–63].

Недавно было опубликовано сразу несколько результатов доклинических исследований, демонстрирующих, что облучение протонами помимо уже давно известных физико-дозиметрических преимуществ имеет заметно отличающийся от фотонов благоприятный профиль клеточного и биологического ответа мишени и тканей, экспрессии генов и белков [64–67]. Так, у мышей, получивших облучение всего тела протонами, в плазме крови был значительно выше уровень трансформирующего фактора роста  $\beta$ , чем после фотонной терапии [65]. Более того, получены данные, что фотонная терапия способствует ангиогенезу, таким образом усиливая вероятность метастазирования за счет активации различных проангиогенных факторов. Напротив, облучение протонами, как показано в исследовании S. Girdhani и коллег [66], не вызывает активации проангиогенных и провоспалительных генов, способствует нарушению инвазии опухолевых клеток *in vitro*, уменьшает скорость роста опухоли у мышей. Путем подавления интегринов и матриксных металлопротеиназ частицы протонов также значительно снижают инвазивные и миграционные свойства опухолевых клеток. M. Luru-Plesu с соавт. [68] в 2017 г. представили сравнительный анализ влияния протонной и фотонной терапии на лимфо-, ангиогенез, воспалительный, пролиферативный, а также иммунный и противоопухолевый ответы на моделях плоскоклеточного рака ОГШ. Авторы сделали довольно однозначный вывод о заметно более благоприятных эффектах при применении именно ПТ. Очевидно, что данный метод в реальной клинической практике так-

же может обладать более благоприятными биологическими свойствами по сравнению с фотонной терапией и его преимущества не ограничиваются только пространственным распределением дозы и ОБЭ.

## Заключение

На сегодняшний день современная протонная терапия представляет собой комбинацию различных технических новшеств в лучевой терапии. Она показала свою клиническую эффективность в облучении опухолей различной локализации. Большой вклад в эту эффективность вносит успешность применения протонной терапии в лечении опухолей области головы и шеи. Это незамедлительно нашло отражение в виде включения данного метода в национальные рекомендации по лечению опухолей ОГШ различных стран [69, 70].

Технологии активного сканирования, программные и технические улучшения в дозиметрическом планировании, отбор пациентов, использование методов визуализации, новое понимание радиобиологических особенностей протонов — все эти разработки позволяют протонной терапии занять значимое место в лечении опухолей всех локализаций. Все большее число опубликованных проспективных исследований дают возможность уверенно говорить о преимуществах протонной терапии и ее важной роли в современной онкологии в полном соответствии с принципами доказательной и персонализированной медицины.

Перспективными направлениями развития являются исследования по выбору оптимальной радиосенсибилизирующей лекарственной терапии, сочетания протонной терапии с иммунной терапией, а также новое технологическое направление — флеш-терапия, при которой доза подводится в ультраскоростном режиме, что приводит к многократному снижению лучевых изменений в здоровых тканях, но при этом в мишени доза остается неизменной.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие в написании статьи.

**Финансирование исследования.** Работа не имеет специального финансирования.

**Конфликт интересов** отсутствует.

ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Таблица 1  
Опухоли полости носа и околоносовых пазух

Исследования	Тип исследования	Период исследования, годы	п	Техника	ФТ	ПХТ, %	ОП, %	Морфология	Медiana наблюдения, мес	Результаты	Токсичность
V.A. Resto с соавт. [39]	Ретро	1991–2002	102	ПРПТ	–	4	100	Разная	61	5-летние: ЛК — 95, 82 и 87%; ОВ — 90, 53 и 49% в группах R0, R1 и биопсии	Не оценена
A.L. Russo с соавт. [71]	Ретро	1991–2008	54	ПРПТ	–	39	69	ПРГШ	82	5-летние: ПРК — 73%; ОВ — 47%	III степень — у 9; IV — у 6
N. Nakamura с соавт. [72]	Ретро	1999–2012	42	ПРПТ	–	26	0	Эстезионейробластома	69	5-летние ОВ/ВБП: 100/80% — группа А; 86/65% — группа В; 76/39% — группа С	III–IV степень — у 6; снижение зрения — 4; пикворея — 1; катаракта — 1
M. Takagi с соавт. [73]	Ретро	2002–2012	40	ПРПТ	–	0	0	Аденокарцинома	38	5-летние: ОВ — 63%; ВБП — 30%; ЛК — 76%	III–V степень — у 36 (26%); III — у 24 (остеонекрозы); IV — у 9 (потеря зрения); V — у 3 (лучевые язвы)
Y. Demizu с соавт. [41]	Ретро	2003–2011	33	ПРПТ	–	0	0	Меланома	18	2-летние: ЛК — 71%; ОВ — 44%	III–IV степень — у 3; катаракта, мукозит и боль
O.R. Linton с соавт. [74]	Ретро	2004–2012	26	ПРПТ	–	0	77	Аденокарцинома	25	2-летние: ЛК — 95%; ОВ — 93% (без предшествующего облучения)	Поздняя токсичность III степени — у 2, IV — у 1 и V — у 1 (после повторного курса)
H. Fuji с соавт. [42]	Ретро	2006–2012	20	ПРПТ	–	0	0	Меланома	35	3-летние: ОВ — 68%; ВБП — 60%	IV степень у 1 (нарушение зрения)
R. Dagan с соавт. [75]	Ретро	2007–2013	84	ПРПТ	–	75	74	Разная	32	3-летние: ЛК — 83%; без метастазов — 72%; ОВ — 68%	III–V степень (24%); некроз мозга — у 1; некроз костей/мягких тканей — у 7; 3 летальных исхода
S. Zenda с соавт. [43]	Про	2008–2012	32	ПРПТ	–	0	0	Меланома	36	1-летние: ЛК — 76%; 3-летние: ОВ — 46%; ВБП — 36%	>III степени — нет
M. McDonald с соавт. [40]	Ретро	2010–2014	40	ПРПТ	+	75	—	Разная	—	—	При IMRT чаще применялись зонды и наркотики
S.H. Patel с соавт. [44]	Ретро	1975–2013	286	ПРПТ/С-ионы	+	—	—	Разная	38	ОВ >5 лет в группе адрионной терапии (p=0,0038) и при большей медиане наблюдения (p=0,037), так же, как и ВБП (p=0,0003)	

Таблица 2  
Опухоли носо-, ротоглотки и ротовой полости

Исследование	Тип исследования	Период исследования, годы	п	Техника (доза)	ФТ	ПХТ	Локализация	Медиана наблюдения, мес	Результаты	Токсичность
J.D. Slater с соавт. [45]	Ретро	1991–2002	29	<sup>60</sup> Co (50,4 Гр); ПРПТ (25,5 изоГр)	–	–	Ротоглотка	28	5-летние: ЛРК — 88%; ВБП — 65%	>III степени — в 16%
К. Такауама с соавт. [76]	Про	2009–2012	33	ФТ (36 Гр) + ПРПТ (28,6–39,6 изоГр)	–	+	Ротовая полость	43	3-летние: ЛК — 86,6%; ЛРК — 83,9%; ОВ — 87,0%	>III степени — нет
A. Chan с соавт. [77]	Про	2006–2011	23	ПРПТ (70 изоГр)	–	+	Носоглотка	28	2-летние: ЛРК — 100%; ОВ — 100%	>III степени — нет
G.D. Lewis с соавт. [78]	Про	2011–2013	10	ИМРТ (70 изоГр)	+	+	Носоглотка	24	2-летние: ЛРК — 100%; ОВ — 88,9%	Меньше гастростом (p=0,02)
G.B. Gunn с соавт. [9]	Про	2011–2014	50	ИМРТ (70 изоГр)	+	+	Ротоглотка	30	3-летние: ЛРК — 91%; ОВ — 94,3%	Меньше гастростом и потери массы. Лучшее качество жизни

Таблица 3  
Повторное облучение опухолей органов головы и шеи

Исследование	Тип исследования	Период исследования, годы	п	Техника	ПХТ, %	ОП, %	Морфология	Медиана наблюдения, мес	Результаты	Токсичность
M.W. McDonald с соавт. [79]	Ретро	2004–2014	61	ПРПТ	29	47,5	ПРГШ (37), другие (24)	29	2-летние: ЛР — 19,7%; ОВ — 32,7%	III степень — у 8 (некрозы); IV — у 4: слепота — 1, некроз — 1; V — у 3
J. Phan с соавт. [54]	Про	2011–2015	60	ПРПТ (n=15) ИМРТ (n=45)	73	58	ПРГШ (40), другие (20)	13,6	1-летние: ВЛР — 68,4%; ОВ — 83,8%	Острая III степень (30%); зонды; поздняя III–V степень (16,7%)
P.B. Romesser с соавт. [53]	Ретро	2011–2014	92	ПРПТ	39	39	ПРГШ (52), другие (40)	13,3	1-летние: ЛРР — 25,1%; ОВ — 65,2%	Поздняя III–V степень (14,1%)
Y. Hayashi с соавт. [48]	Про	2009–2013	25	ПРПТ	—	46	ПРГШ	24	2-летние: ЛР — 30%; ОВ — 46%	IV степень — у 1

Примечания: п — число пациентов; ПРПТ — пассивно-рассеянная протонная терапия; ОП, % — частота выполнения операции; ПХТ, % — частота применения полихимиотерапии; ФТ — фотонная терапия; ЛР — локальный рецидив; ЛК — локальный контроль; ЛРК — локальный контроль; ЛРК — локорегионарный контроль; ОВ — общая выживаемость; ВЛР — выживаемость при локальном рецидиве; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ЛРР — локорегионарный рецидив; ПРГШ — плоскоклеточный рак головы, шеи; ретро — ретроспективный; про — проспективный.



## Литература/References

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019; 236 с.  
*Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu rossii v 2018 godu* [The state of oncological care for the population of Russia in 2018]. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (editors). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii; 2019; 236 p.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(1): 7–30, <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
3. Nutting C.M., Morden J.P., Harrington K.J., Urbano T.G., Bhide S.A., Clark C., Miles E.A., Miah A.B., Newbold K., Tanay M., Adab F., Jefferies S.J., Scrase C., Yap B.K., A'Hern R.P., Sydenham M.A., Emson M., Hall E.; PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 127–136, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70290-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70290-4).
4. Peng G., Wang T., Yang K.Y., Zhang S., Zhang T., Li Q., Han J., Wu G. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; 104(3): 286–293, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.08.013>.
5. Rosenthal D.I., Chambers M.S., Fuller C.D., Rebuena N.C., Garcia J., Kies M.S., Morrison W.H., Ang K.K., Garden A.S. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 747–755, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.012>.
6. Frank S.J., Cox J.D., Gillin M., Mohan R., Garden A.S., Rosenthal D.I., Gunn G.B., Weber R.S., Kies M.S., Lewin J.S., Munsell M.F., Palmer M.B., Sahoo N., Zhang X., Liu W., Zhu X.R. Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(4): 846–853, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.019>.
7. Fukumitsu N., Ishikawa H., Ohnishi K., Terunuma T., Mizumoto M., Numajiri H., Aihara T., Okumura T., Tsuboi K., Sakae T., Sakurai H. Dose distribution resulting from changes in aeration of nasal cavity or paranasal sinus cancer in the proton therapy. *Radiother Oncol* 2014; 113(1): 72–76, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.024>.
8. Góra J., Kuess P., Stock M., Andrzejewski P., Knäusl B., Paskeviciute B., Altorjai G., Georg D. ART for head and neck patients: on the difference between VMAT and IMPT. *Acta Oncol Stockh Swed* 2015; 54(8): 1166–1174, <https://doi.org/10.3109/0284186x.2015.1028590>.
9. Gunn G.B., Blanchard P., Garden A.S., Zhu X.R., Fuller C.D., Mohamed A.S., Morrison W.H., Phan J., Beadle B.M., Skinner H.D., Sturgis E.M., Kies M.S., Hutcheson K.A., Rosenthal D.I., Mohan R., Gillin M.T., Frank S.J. Clinical outcomes and patterns of disease recurrence after intensity modulated proton therapy for oropharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 360–367, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.021>.
10. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol* 2014; 59(22): R419–R472, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/22/r419>.
11. McNamara A.L., Willers H., Paganetti H. Modelling variable proton relative biological effectiveness for treatment planning. *Br J Radiol* 2020; 93(1107): 20190334, <https://doi.org/10.1259/bjr.20190334>.
12. Brown A.P., Urie M.M., Chisin R., Suit H.D. Proton therapy for carcinoma of the nasopharynx: a study in comparative treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(6): 1607–1614, [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90970-x](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90970-x).
13. Slater J.M., Slater J.D., Archambeau J.O. Carcinoma of the tonsillar region: potential for use of proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22(2): 311–319, [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90048-m](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90048-m).
14. Kandula S., Zhu X., Garden A.S., Gillin M., Rosenthal D.I., Ang K.K., Mohan R., Amin M.V., Garcia J.A., Wu R., Sahoo N., Frank S.J. Spot-scanning beam proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck malignancies: a treatment planning comparison. *Med Dosim* 2013; 38(4): 390–394, <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2013.05.001>.
15. Holliday E.B., Kocak-Uzel E., Feng L., Thaker N.G., Blanchard P., Rosenthal D.I., Gunn G.B., Garden A.S., Frank S.J. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: a case-matched control analysis. *Med Dosim* 2016; 41(3): 189–194, <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2016.01.002>.
16. Apinorasethkul O., Kirk M., Teo K., Swisher-McClure S., Lukens J.N., Lin A. Pencil beam scanning proton therapy vs rotational arc radiation therapy: a treatment planning comparison for postoperative oropharyngeal cancer. *Med Dosim* 2017; 42(1): 7–11, <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2016.09.004>.
17. Eekers D.B.P., Roelofs E., Jelen U., Kirk M., Granzier M., Ammazalorso F., Ahn P.H., Janssens G.O.R.J., Hoebbers F.J.P., Friedmann T., Solberg T., Walsh S., Troost E.G.C., Kaanders J.H.A.M., Lambin P. Benefit of particle therapy in re-irradiation of head and neck patients. Results of a multicentric in silico ROCOCO trial. *Radiother Oncol* 2016; 121(3): 387–394, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.020>.
18. MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group. Beyond mean pharyngeal constrictor dose for beam path toxicity in non-target swallowing muscles: dose-volume correlates of chronic radiation-associated dysphagia (RAD) after oropharyngeal intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; 118(2): 304–314, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.01.019>.
19. Eisbruch A., Kim H.M., Feng F.Y., Lyden T.H., Haxer M.J., Feng M., Worden F.P., Bradford C.R., Prince M.E., Moyer J.S., Wolf G.T., Chepeha D.B., Ten Haken R.K. Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): e93–e99, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.067>.
20. Houweling A.C., Philippens M.E.P., Dijkema T., Roesink J.M., Terhaard C.H., Schilstra C., Ten Haken R.K., Eisbruch A., Raaijmakers C.P. A comparison of dose-response models for the parotid gland in a large group of head-and-neck

cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(4): 1259–1265, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1685>.

21. Christianen M.E.M.C., Schilstra C., Beetz I., Muijs C.T., Chouvalova O., Burlage F.R., Doornaert P., Koken P.W., Leemans C.R., Rinkel R.N., de Bruijn M.J., de Bock G.H., Roodenburg J.L., van der Laan B.F., Slotman B.J., Verdonck-de Leeuw I.M., Bijl H.P., Langendijk J.A. Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study. *Radiother Oncol* 2012; 105(1): 107–114, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.08.009>.

22. Wopken K., Bijl H.P., van der Schaaf A., van der Laan H.P., Chouvalova O., Steenbakkers R.J., Doornaert P., Slotman B.J., Oosting S.F., Christianen M.E., van der Laan B.F., Roodenburg J.L., Leemans C.R., Verdonck-de Leeuw I.M., Langendijk J.A. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2014; 113(1): 95–101, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.09.013>.

23. Boomsma M.J., Bijl H.P., Christianen M.E.M.C., Beetz I., Chouvalova O., Steenbakkers R.J., van der Laan B.F., Woffenbittel B.H., Oosting S.F., Schilstra C., Langendijk J.A. A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(3): e351–e356, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.020>.

24. Rancati T., Fiorino C., Sanguineti G. NTCP modeling of subacute/late laryngeal edema scored by fiberoptic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(3): 915–923, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.087>.

25. Kocak-Uzel E., Gunn G.B., Colen R.R., Kantor M.E., Mohamed A.S., Schoultz-Henley S., Mavroidis P., Frank S.J., Garden A.S., Beadle B.M., Morrison W.H., Phan J., Rosenthal D.I., Fuller C.D. Beam path toxicity in candidate organs-at-risk: assessment of radiation emetogenesis for patients receiving head and neck intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014; 111(2): 281–288, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.02.019>.

26. Sapir E., Tao Y., Feng F., Samuels S., El Naqa I., Murdoch-Kinch C.A., Feng M., Schipper M., Eisbruch A. Predictors of dysgeusia in patients with oropharyngeal cancer treated with chemotherapy and intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2016; 96(2): 354–361, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.05.011>.

27. Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O., Eisbruch A., Jackson A., Marks L.B., Ten Haken R.K., Yorke E.D. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S3–S9, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>.

28. Jakobi A., Bandurska-Luque A., Stützer K., Haase R., Löck S., Wack L.J., Mönnich D., Thorwarth D., Perez D., Lühr A., Zips D., Krause M., Baumann M., Perrin R., Richter C. Identification of patient benefit from proton therapy for advanced head and neck cancer patients based on individual and subgroup normal tissue complication probability analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(5): 1165–1174, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.04.031>.

29. Cheng Q., Roelofs E., Ramaekers B.L., Eekers D., van Soest J., Lustberg T., Hendriks T., Hoebbers F., van der Laan H.P., Korevaar E.W., Dekker A., Langendijk J.A., Lambin P. Development and evaluation of an online three-

level proton vs photon decision support prototype for head and neck cancer — comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. *Radiother Oncol* 2016; 118(2): 281–285, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.029>.

30. Ramaekers B.L.T., Grutters J.P., Pijls-Johannesma M., Lambin P., Joore M.A., Langendijk J.A. Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(5): 1282–1288, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.006>.

31. Blanchard P., Wong A.J., Gunn G.B., Garden A.S., Mohamed A.S.R., Rosenthal D.I., Crutison J., Wu R., Zhang X., Zhu X.R., Mohan R., Amin M.V., Fuller C.D., Frank S.J. Toward a model-based patient selection strategy for proton therapy: external validation of photon-derived normal tissue complication probability models in a head and neck proton therapy cohort. *Radiother Oncol* 2016; 121(3): 381–386, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.022>.

32. Fossati P., Vavassori A., Deantonio L., Ferrara E., Krengli M., Orecchia R. Review of photon and proton radiotherapy for skull base tumors. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016; 21(4): 336–355, <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2016.03.007>.

33. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 57–63, <https://doi.org/10.1007/bf03038890>.

34. Ares C., Hug E.B., Lomax A.J., Bolsi A., Timmermann B., Rutz H.P., Schuller J.C., Pedroni E., Goitein G. 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(4): 1111–1118, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.055>.

35. Feuvret L., Bracci S., Calugaru V., Bolle S., Mammari H., De Marzi L., Bresson D., Habrand J.L., Mazon J.J., Dendale R., Noël G. Efficacy and safety of adjuvant proton therapy combined with surgery for chondrosarcoma of the skull base: a retrospective, population-based study. *Int J Radiat Oncol* 2016; 95(1): 312–321, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.016>.

36. Morimoto K., Demizu Y., Hashimoto N., Mima M., Terashima K., Fujii O., Otsuki N., Murakami M., Fuwa N., Nibu K. Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(5): 428–434, <https://doi.org/10.1093/jco/hyu010>.

37. Deraniyagala R.L., Yeung D., Mendenhall W.M., Li Z., Morris C.G., Mendenhall N.P., Okunieff P., Malyapa R.S. Proton therapy for skull base chordomas: an outcome study from the university of Florida proton therapy institute. *J Neuro Surg Part B Skull Base* 2014; 75(1): 53–57, <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354579>.

38. McDonald M.W., Linton O.R., Moore M.G., Ting J.Y., Cohen-Gadol A.A., Shah M.V. Influence of residual tumor volume and radiation dose coverage in outcomes for clival chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 304–311, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.011>.

39. Resto V.A., Chan A.W., Deschler D.G., Lin D.T. Extent of surgery in the management of locally advanced sinonasal malignancies. *Head Neck* 2008; 30(2): 222–229, <https://doi.org/10.1002/hed.20681>.

40. McDonald M.W., Liu Y., Moore M.G., Johnstone P.A. Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison

- of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2016; 11: 32, <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0600-3>.
41. Demizu Y., Fujii O., Terashima K., Mima M., Hashimoto N., Niwa Y., Akagi T., Daimon T., Murakami M., Fuwa N. Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(2): 186–191, <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0489-9>.
42. Fuji H., Yoshikawa S., Kasami M., Murayama S., Onitsuka T., Kashiwagi H., Kiyohara Y. High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 162, <https://doi.org/10.1186/1748-717x-9-162>.
43. Zenda S., Akimoto T., Mizumoto M., Hayashi R., Arahira S., Okumura T., Sakurai H. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother Oncol* 2016; 118(2): 267–271, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.025>.
44. Patel S.H., Wang Z., Wong W.W., Murad M.H., Buckley C.R., Mohammed K., Alahdab F., Altayar O., Nabhan M., Schild S.E., Foote R.L. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15(9): 1027–1038, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70268-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70268-2).
45. Slater J.D., Yonemoto L.T., Mantik D.W., Bush D.A., Preston W., Grove R.I., Miller D.W., Slater J.M. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 494–500, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.09.064>.
46. Blanchard P., Garden A.S., Gunn G.B., Rosenthal D.I., Morrison W.H., Hernandez M., Crutison J., Lee J.J., Ye R., Fuller C.D., Mohamed A.S., Hutcheson K.A., Holliday E.B., Thaker N.G., Sturgis E.M., Kies M.S., Zhu X.R., Mohan R., Frank S.J. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer — a case matched analysis. *Radiother Oncol* 2016; 120(1): 48–55, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.022>.
47. Sio T.T., Lin H.K., Shi Q., Gunn G.B., Cleeland C.S., Lee J.J., Hernandez M., Blanchard P., Thaker N.G., Phan J., Rosenthal D.I., Garden A.S., Morrison W.H., Fuller C.D., Mendoza T.R., Mohan R., Wang X.S., Frank S.J. Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon radiation therapy for oropharyngeal cancer: first comparative results of patient-reported outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(4): 1107–1114, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.044>.
48. Hayashi Y., Nakamura T., Mitsudo K., Kimura K., Yamaguchi H., Ono T., Azami Y., Takayama K., Hirose K., Yabuuchi T., Suzuki M., Hatayama Y., Kikuchi Y., Wada H., Fuwa N., Hareyama M., Tohnai I. Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; 13(5): e394–e401, <https://doi.org/10.1111/ajco.12502>.
49. Esmali B., Yin V.T., Hanna E.Y., Kies M.S., William W.N. Jr., Bell D., Frank S.J. Eye-sparing multidisciplinary approach for the management of lacrimal gland carcinoma. *Head Neck* 2016; 38(8): 1258–1262, <https://doi.org/10.1002/hed.24433>.
50. Holliday E.B., Esmali B., Pinckard J., Garden A.S., Rosenthal D.I., Morrison W.H., Kies M.S., Gunn G.B., Fuller C.D., Phan J., Beadle B.M., Zhu X.R., Zhang X., Frank S.J. A multidisciplinary orbit-sparing treatment approach that includes proton therapy for epithelial tumors of the orbit and ocular adnexa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 344–352, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.008>.
51. Romesser P.B., Cahlon O., Scher E., Zhou Y., Berry S.L., Rybkin A., Sine K.M., Tang S., Sherman E.J., Wong R., Lee N.Y. Proton beam radiation therapy results insignificantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol* 2016; 118(2): 286–292, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.008>.
52. Swisher-McClure S., Teo B.K., Kirk M., Chang C., Lin A. Comparison of pencil beam scanning proton- and photon-based techniques for carcinoma of the parotid. *Int J Part Ther* 2015; 2(4): 525–532, <https://doi.org/10.14338/ijpt-15-00005.1>.
53. Romesser P.B., Cahlon O., Scher E.D., Hug E.B., Sine K., DeSelm C., Fox J.L., Mah D., Garg M.K., Han-Chih Chang J., Lee N.Y. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 386–395, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.036>.
54. Phan J., Sio T.T., Nguyen T.P., Takiar V., Gunn G.B., Garden A.S., Rosenthal D.I., Fuller C.D., Morrison W.H., Beadle B., Ma D., Zafereo M.E., Hutcheson K.A., Kupferman M.E., William W.N. Jr., Frank S.J. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(1): 30–41, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.053>.
55. Thaker N.G., Frank S.J., Feeley T.W. Comparative costs of advanced proton and photon radiation therapies: lessons from time-driven activity-based costing in head and neck cancer. *J Comp Eff Res* 2015; 4(4): 297–301, <https://doi.org/10.2217/cer.15.32>.
56. Verma V., Mishra M., Mehta M. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer* 2016; 122(10): 1483–1501, <https://doi.org/10.1002/cncr.29882>.
57. Li G., Qiu B., Huang Y.X., Doyen J., Bondiau P.Y., Benezery K., Xia Y.F., Qian C.N. Cost-effectiveness analysis of proton beam therapy for treatment decision making in paranasal sinus and nasal cavity cancers in China. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 599, <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07083-x>.
58. Sarkar R.R., Tyree G., Guss Z.D., Murphy J. Cost-effectiveness of proton therapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102(3S): E403, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.1188>.
59. Durante M. Proton beam therapy in Europe: more centres need more research. *Br J Cancer* 2019; 120(8): 777–778, <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0329-x>.
60. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Балакин В.Е., Галкин В.Н., Гоголин Д.В., Гордон К.Б., Каприн А.Д., Лепилина О.Г., Ульяненко С.Е., Хмелевский Е.В. Новые возможности для протонной терапии в России. *Вопросы онкологии* 2016; 62(5): 570–572.
61. Gulidov I.A., Mardynsky Yu.S., Balakin V.E., Galkin V.N., Gogolin D.V., Gordon K.B., Kaprin A.D., Lepilina O.G., Ulyanenko S.E., Khmelevsky E.V. New opportunities for proton therapy in Russia. *Voprosy onkologii* 2016; 62(5): 570–572.
61. Khmelevsky E.V., Kancheli I.N., Khoroshkov V.S., Kaprin A.D. Morbidity dynamics in proton-photon or photon radiation therapy for locally advanced prostate cancer.

*Rep Pract Oncol Radiother* 2018; 23(1): 21–27, <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2017.11.001>.

62. Медведева К.Е., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Гоголин Д.В., Семенов А.В., Гордон К.Б., Лепилина О.Г., Каприн А.Д., Костин А.А., Иванов С.А. Возможности протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2019; 2: 70–74, [https://doi.org/10.12737/article\\_5ca607bf670c97.49055999](https://doi.org/10.12737/article_5ca607bf670c97.49055999).

Medvedeva K.E., Gulidov I.A., Mardynskiy Y.S., Gogolin D.V., Semenov A.V., Gordon K.B., Lepilina O.G., Kaprin A.D., Kostin A.A., Ivanov S.A. Proton therapy for re-irradiation of recurrent gliomas. *Medicinskaa radiologiya i radiacionnaa bezopasnost'* 2019; 2: 70–74, [https://doi.org/10.12737/article\\_5ca607bf670c97.49055999](https://doi.org/10.12737/article_5ca607bf670c97.49055999).

63. Кленов Г.И., Хорошков В.С. Развитие протонной терапии в мире и России. *Медицинская физика* 2005; 4: 5–23.

Klenov G.I., Khoroshkov V.S. Development of proton therapy in the world and in Russia. *Medicinskaa fizika* 2005; 4: 5–23.

64. Tian J., Zhao W., Tian S., Slater J.M., Deng Z., Gridley D.S. Expression of genes involved in mouse lung cell differentiation/regulation after acute exposure to photons and protons with or without low-dose preirradiation. *Radiat Res* 2011; 176(5): 553–564, <https://doi.org/10.1667/rr2601.1>.

65. Kajioka E.H., Andres M.L., Mao X.W., Moyers M.F., Nelson G.A., Gridley D.S. Hematological and TGF-beta variations after whole-body proton irradiation. *In Vivo* 2000; 14(6): 703–708.

66. Girdhani S., Lamont C., Hahnfeldt P., Abdollahi A., Hlatky L. Proton irradiation suppresses angiogenic genes and impairs cell invasion and tumor growth. *Radiat Res* 2012; 178(1): 33–45, <https://doi.org/10.1667/rr2724.1>.

67. Ogata T., Teshima T., Kagawa K., Hishikawa Y., Takahashi Y., Kawaguchi A., Suzumoto Y., Nojima K., Furusawa Y., Matsuura N. Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65(1): 113–120.

68. Lupu-Plesu M., Claren A., Martial S., N'Diaye P.D., Lebrigand K., Pons N., Ambrosetti D., Peyrottes I., Feuillade J., Héroult J., Dufies M., Doyen J., Pagès G. Effects of proton versus photon irradiation on (lymph)angiogenic, inflammatory, proliferative and anti-tumor immune responses in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogenesis* 2017; 6(7): e354, <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.56>.

69. *NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers V.1.2021*. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManager?fileManagerId=11180>.

70. *Стандарты лучевой терапии*. Под ред. Каприн А.Д., Костина А.А., Хмелевского Е.В. М: ГЭОТАР-Медиа; 2019; 384 с.

Standarty luchevoy terapii [Standards for radiation therapy]. Kaprin A.D., Kostin A.A., Khmelevsky E.V. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2019; 384 p.

71. Russo A.L., Adams J.A., Weyman E.A., Busse P.M., Goldberg S.I., Varvares M., Deschler D.D., Lin D.T., Delaney T.F., Chan A.W. Long-term outcomes after proton beam therapy for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 368–376, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.042>.

72. Nakamura N., Zenda S., Tahara M., Okano S., Hayashi R., Hojo H., Hotta K., Kito S., Motegi A., Arahira S., Tachibana H., Akimoto T. Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Radiother Oncol* 2017; 122(3): 368–372, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.12.020>.

73. Takagi M., Demizu Y., Hashimoto N., Mima M., Terashima K., Fujii O., Jin D., Niwa Y., Morimoto K., Akagi T., Daimon T., Sasaki R., Hishikawa Y., Abe M., Murakami M., Fuwa N. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 2014; 113(3): 364–370, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.031>.

74. Linton O.R., Moore M.G., Brigance J.S., Summerlin D.J., McDonald M.W. Proton therapy for head and neck adenoid cystic carcinoma: initial clinical outcomes. *Head Neck* 2015; 37(1): 117–124, <https://doi.org/10.1002/hed.23573>.

75. Dagan R., Bryant C., Li Z., Yeung D., Justice J., Dzieglewski P., Werning J., Fernandes R., Pargousis P., Lanza D.C., Morris C.G., Mendenhall W.M. Outcomes of sinonasal cancer treated with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 377–385, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.019>.

76. Takayama K., Nakamura T., Takada A., Makita C., Suzuki M., Azami Y., Kato T., Hayashi Y., Ono T., Toyomasu Y., Hareyama M., Kikuchi Y., Daimon T., Mitsudo K., Tohna I., Fuwa N. Treatment results of alternating chemoradiotherapy followed by proton beam therapy boost combined with intra-arterial infusion chemotherapy for stage III–IVB tongue cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142(3): 659–667, <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2069-0>.

77. Chan A., Adams J.A., Weyman E., Parambi R., Goldsmith T., Holman A., Truong M., Busse P.M., Delaney T. A phase II trial of proton radiation therapy with chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(3): S151–S152, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.391>.

78. Lewis G.D., Holliday E.B., Kocak-Uzel E., Hernandez M., Garden A.S., Rosenthal D.I., Frank S.J. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck* 2016; 38 (Suppl 1): E1886–E1895, <https://doi.org/10.1002/hed.24341>.

79. McDonald M.W., Zolali-Meybodi O., Lehnert S.J., Estabrook N.C., Liu Y., Cohen-Gadol A.A., Moore M.G. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck cancer with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(4): 808–819, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.07.037>.