

# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ХОРДОМ И ХОНДРОСАРКОМ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2023.15.5.05

УДК 617.51–006.33:615.849.1

Поступила 27.02.2023 г.



А.А. Лемаева, клинический ординатор;

И.А. Гулидов, д.м.н., профессор, зав. отделом лучевой терапии

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

Хордомы и хондросаркомы основания черепа являются редкими новообразованиями. Они располагаются в непосредственной близости к критическим структурам, что представляет собой серьезную проблему при лечении этих опухолей. Несмотря на достижения в области хирургии, радикальная резекция зачастую невозможна. Лучевая терапия при хордомиах и хондросаркомах основания черепа может повысить показатели общей выживаемости и локального контроля.

Проанализированы литературные данные и дана оценка эффективности методов лучевой терапии при хордомиах и хондросаркомах основания черепа. Показано, что наиболее перспективными методами лучевой терапии при хордомиах и хондросаркомах основания черепа являются протонная терапия сканирующим тонким пучком с модуляцией интенсивности и терапия ионами углерода. Данные методики показали высокий локальный контроль и общую выживаемость при низкой частоте тяжелой радиационно-индуцированной токсичности, что подтверждает их клинические преимущества. Установлено также, что при небольших размерах опухоли (менее 7 см<sup>3</sup>) можно эффективно использовать метод стереотаксической радиохирургии.

**Ключевые слова:** хордомиа; хондросаркома; основание черепа; лучевая терапия; протонная терапия.

**Как цитировать:** Lemaeva A.A., Gulidov I.A. Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: evaluation of the effectiveness of treatment methods (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2023; 15(5): 44, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.5.05>

## English

## Radiation Therapy for Chordomas and Chondrosarcomas of the Skull Base: Evaluation of the Effectiveness of Treatment Methods (Review)

A.A. Lemaeva, Resident;

I.A. Gulidov, MD, DSc, Professor, Head of the Radiotherapy 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., Obninsk, 249036, Russia

Chordomas and chondrosarcomas of the skull base are rare tumors. They are located in close proximity to critical structures, which poses a serious problem in the treatment of these tumors. Despite advances in surgery, radical resection is often not possible. Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base is able to improve overall survival and local control.

**The aim of this review** is to analyze the literature data and evaluate the efficacy of radiation therapy techniques for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. The most promising methods of radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base have been shown to be pencil-beam scanning proton therapy with intensity modulation and carbon ion therapy. These techniques have demonstrated high local control and overall survival with a low incidence of severe radiation-induced toxicity, which confirms their clinical benefits. It has also been found that stereotactic radiosurgery can be effectively used for small tumors (less than 7 cm<sup>3</sup>).

**Key words:** chordoma; chondrosarcoma; skull base; radiation therapy; proton therapy.

Для контактов: Лемаева Алёна Алексеевна, e-mail: [lemaeva.2015@mail.ru](mailto:lemaeva.2015@mail.ru)

## Введение

Хордомы и хондросаркомы основания черепа — редкие новообразования, характеризующиеся медленным, деструктивным и локально инвазивным ростом. Их часто группируют вместе из-за сходства анатомической локализации, клинических проявлений, гистопатологических и рентгенологических признаков, характера роста и прогноза.

Хордомы основания черепа составляют менее 0,2% [1, 2], хондросаркомы — 0,15% от всех внутричерепных новообразований [3]. В США ежегодно регистрируется примерно 350 случаев хордом [4], в мире — 0,08 случая на 100 000 человек [5]. Данные новообразования встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин, обычно между пятым и шестым десятилетием жизни. Хордомы возникают из остатков хорды. Они локализуются преимущественно в крестцовой области (50%), в области основания черепа (35%) и тел позвонков (15%) [6]. Типичная внутричерепная локализация — скат затылочной кости, верхушка пирамиды височной кости и меккелева ямка. Хондросаркомы образуются из мезенхимальных стромальных клеток или из эмбриональной части хрящевого матрикса черепа. Наиболее часто хондросаркома поражает кости осевого скелета (таз, лопатка, грудина и ребра), за которыми следуют проксимальный отдел бедренной кости и проксимальный отдел плечевой кости. Мужчины болеют в три раза чаще женщин. Эти новообразования обычно развивается в конце четвертого десятилетия жизни. Хондросаркомы основания черепа составляют 7% от общего числа хондросарком [7]. Типичная локализация — петроклиивальная область и вдоль каменно-затылочной щели.

Хордомы и хондросаркомы имеют высокую склонность к локальному рецидивированию, для них характерен инфильтративный рост с разрушением окружающей кости и мягких тканей [8, 9]. Данные опухоли обычно демонстрируют медленный характер роста и вызывают постепенное смещение сосудисто-нервных структур [10, 11]. Клинические проявления неспецифичны и могут значительно варьировать в зависимости от местоположения, протяженности и близости поражения к критическим структурам [12, 13].

Для визуализации опухоли требуются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Большинство хондросарком основания черепа расположены латерально, в отличие от хордом, которые, как правило, локализуются срединно [14].

Современная концепция лечения представляет собой комбинацию хирургической резекции опухоли и адьювантной лучевой терапии. Хордомы и хондросаркомы нечувствительны к химиотерапии, для их лечения не существует одобренных препаратов [15, 16].

Сложная структура основания черепа в сочетании с непосредственной близостью к черепным нервам и сосудам представляет собой серьезную проблему при лечении этих опухолей. Радикальная резекция с

отрицательным хирургическим краем обычно затруднительна из-за агрессивного и инфильтративного характера роста опухоли с вовлечением окружающих неврологических структур [17, 18]. Частота полной резекции, по данным литературы, варьирует от 0 до 60% [19, 20]. При невозможности выполнения полной резекции опухоли применяется частичная резекция, которая способствует улучшению общего соматического статуса пациента, а также уменьшению целевого объема для будущей лучевой терапии.

**Цель настоящего обзора** — анализ литературных данных и оценка эффективности методов лучевой терапии при хордомиах и хондросаркомах основания черепа.

Поиск литературы выполняли по реферативным базам данных Scopus и Web of Science, в поисковых системах PubMed, Science Direct, Google Scholar по ключевым словам chordoma, chondrosarcoma, skull base, radiation therapy, proton therapy, stereotactic radiation therapy, radiosurgery, ion therapy, surgery.

## Лучевая терапия. Методы лечения

Хордомы и хондросаркомы относятся к радиорезистентным опухолям и требуют подведения высоких доз при лучевой терапии, к тому же необходима оптимизация распределения дозы в сложных целевых объемах при условии соблюдения ограничений на близкорасположенные критические структуры. Для хордом была продемонстрирована четкая зависимость «доза–эффект», при которой лучший локальный контроль опухоли может быть достигнут у пациентов, получающих более 75 Гр, тогда как при суммарной очаговой дозе от 40 до 60 Гр контроль достигается только в 20% случаев [21].

Лучевая терапия может использоваться как самостоятельный вариант лечения при нерезектабельности опухоли, а также в адьювантном режиме — после резекции. Адьювантная лучевая терапия способна улучшить локальный контроль и общую выживаемость. В систематическом обзоре литературы [22] показано, что при добавлении к хирургическому лечению любой формы лучевой терапии у пациентов с внутричерепной хондросаркомой пятилетняя смертность снизилась с 25 до 9%.

Если используется лучевая терапия с применением пучка фотонов, то высокодозное облучение, как правило, невозможно из-за имеющихся ограничений дозовых нагрузок на критические структуры (зрительные нервы, хиазма, ствол головного мозга, спинной мозг, головной мозг и др.). В литературе сообщается о пятилетнем локальном контроле и беспрогрессивной выживаемости в пределах от 15 до 66%. Данные результаты свидетельствуют о том, что даже современные усовершенствованные методики фотонного облучения во многих случаях не позволяют достичь адекватного подведения на мишень радикальных доз, не превышающих уровень толе-

рантности критических структур при локализации опухоли в основании черепа [23].

Использование крупных фракций в целом не может решить данную проблему (табл. 1). Например, J.J. Martin с соавт. [24] сообщили о низком пятилетнем уровне локального контроля, который составил 53% после одной процедуры стереотаксической радиохирургии при лечении хордом с основания черепа. Другие авторы опубликовали похожие результаты [25, 26].

В то же время стереотаксическая радиохирургия представляет собой достаточно эффективный вариант лечения при небольших размерах опухоли. Так, в исследовании, проведенном в Великобритании [27], 15 пациентам в группе хордом и 9 пациентам в группе хондросарком со средним объемом опухоли 13 и 12 см<sup>3</sup> соответственно была проведена стереотаксическая радиохирургия гамма-ножом. Пяти- и десятилетняя общая выживаемость в группе хордом составила 67 и 53% соответственно, в группе хондросарком — 78% для обоих показателей. Показатели локального контроля опухоли через 5 и 10 лет в группе с хордомой — 67 и 49%, а в группе с хондросаркомой — 78% в оба момента времени. Размер опухоли менее 7 см<sup>3</sup> был ассоциирован с более длительной общей выживаемостью. Показатели общей выживаемости и локального контроля в данном исследовании сопоставимы с результатами лечения при использовании пучка протонов.

В крупном ретроспективном анализе [28] показано, что использование протонной терапии (в сравнении с фотонной терапией) в дозе более 70 Гр является предиктором улучшения пятилетней общей выживаемости. В исследовании [29] также выявлено, что применение протонной терапии позволяет примерно на 50% снизить дозу облучения прилегающих здоровых тканей по сравнению с фотонными пучками.

Пучки протонов и ионов углерода обладают физическим преимуществом по сравнению с фотонами:

распределение дозы в ткани начинается с низких значений при входе пучка, затем с увеличением глубины проникновения доза растет, и в конце пробега этих частиц формируется острый максимум — пик Брэгга, после которого доза падает до нуля на дистанции в несколько миллиметров. Благодаря наличию пика Брэгга и небольшому рассеянию на пути к облучаемой мишени возникают следующие преимущества: возможность концентрации дозы внутри объема мишени, т.е. в конце пробега частицы; минимизация дозы в окружающих тканях; возможность регулирования расположения протяженности дозового максимума; практически полное отсутствие рассеяния излучения; высокий краевой градиент дозы; отсутствие существенной лучевой нагрузки на ткани, расположенные за патологическим очагом по ходу распространения пучка протонов или ионов [30].

Протонная терапия при хордомимах и хондросаркомах основания черепа применяется в режиме традиционного фракционирования, что связано с близким расположением опухоли к критическим структурам. Для облучения используется два основных способа: пассивное рассеяние или наиболее передовой метод — активная сканирующая протонная терапия.

Наиболее распространенным методом проведения протонной лучевой терапии до недавнего времени являлось пассивное рассеяние, при котором пучок протонов распределяется в пространстве с помощью рассеивающей фольги, а форму ему придают 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

Т а б л и ц а 1

**Стереотаксическая радиохирургия в лечении хордом (CA) и хондросарком (CSA) основания черепа**

Литература	Количество пациентов	Средний объем опухоли (min–max), см <sup>3</sup>	Средняя предписанная СОД (min–max), Гр	Пятилетний локальный контроль, %	Пятилетняя общая выживаемость	Токсичность
J.J. Martin с соавт. [24]	28	9,8 (0,078–22,0)	16,0 (10,5–25,0)	CSA — 80 CA — 62,9	CSA — 88 (за 6 лет) CA — 53,4	Радионекроз у 3 пациентов (10,7%)
S. Krishnan с соавт. [25]	29	14,4 (0,6–65,1)	15 (10–20)	CSA — 100 CA — 32	CSA — 100 CA — 32	Осложнения (34%) включали дефицит черепных нервов (n=6), радиационный некроз (n=5) и дисфункцию гипофиза (n=3)
T. Hasegawa с соавт. [26]	37	22,0 (0,4–94,3)	14 (9–20)	CSA и CA — 76	CSA и CA — 80	Неврологический дефицит у одного пациента (0,3%)
J. Cahill с соавт. [27]	24	10 (1–36)	20 (13–25)	CSA — 78 CA — 67	CSA — 78 CA — 67	Токсичности III степени или выше не было

П р и м е ч а н и е: СОД — суммарная очаговая доза.

вторичных нейтронов [31]. Когда протоны сталкиваются с рассеивающим материалом и устройствами формирования луча, они теряют энергию или сужают диапазон действия облучения, необходимый для лечения пациента. При пассивном рассеивании сложнее добиться доставки оптимальной дозы в очаг [32].

В 1980 г. Т. Kanai и соавт. [33] предложили систему точечного сканирования для протонной лучевой терапии. Данная технология получила развитие в Paul Scherrer Institute [34], где в 1995 году было впервые проведено лечение с использованием точечного сканирования пучка протонов. В дальнейшем возможности метода точечного сканирования были расширены за счет модуляции интенсивности протонного излучения (IMPT) [35–37]. В настоящий момент IMPT — наиболее прецизионный, современный вид протонной терапии.

Сейчас протонная терапия тонким («карандашным») сканирующим пучком (PBS) — передовой способ лечения рака, применяемый пока в немногих протонных центрах мира (в основном в США, Западной Европе и Японии [38]). Технология активного сканиро-

вания, модулированная по интенсивности, 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 [32].

Дозиметрические исследования подтвердили, что использование протонной лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMPT) с технологией сканирования тонким пучком (PBS) и углеродно-ионной технологией с модуляцией интенсивности (IMCT) может улучшить покрытие целевого объема при минимизации дозы для окружающих критических структур, тем самым повышая терапевтический эффект для опухоли основания черепа [39].

Исторически первыми мишенями для протонной терапии стали хордомы и хондросаркомы основания черепа. В 1999 г. был представлен опыт двух учреждений, впервые внедривших протонную лучевую терапию в США (табл. 2). Первое крупное исследование

Таблица 2

## Протонная терапия в лечении хордом (CA) и хондросарком (CSA) основания черепа

Литература	Количество пациентов	Лучевая терапия	Предписанная СОД (min-max), изоГр	Пятилетний локальный контроль, %	Пятилетняя общая выживаемость, %	Токсичность
L. Feuvret с соавт. [19]	159	Протоны + фотоны	61–71	CSA — 96,4	CSA — 94,9	Показатели токсичности III–V степени за 5 и 10 лет составили 10%
J.E. Munzenrider и N.J. Liebsch [40]	519	Протоны + фотоны	66–83	CA — 73 CSA — 80	CA — 80 CSA — 91	3 случая (0,6%) смерти из-за повреждения ствола мозга, 8 случаев (1,5%) повреждений височной доли, 12 случаев (2,3%) оптической нейропатии, 15 случаев (2,9%) потери слуха, 32 случая (6,2%) эндокринопатий
E.B. Hug с соавт. [41]	58	PBS, PSPT	65–79	CA — 76 CSA — 92	CA — 79 CSA — 100	Поздняя токсичность III и IV степени у 4 пациентов (7%)
C. Ares с соавт. [42]	64	PBS	67–74	CA — 81 CSA — 94	CA — 62 CSA — 91	Поздняя токсичность высокой степени тяжести у 4 пациентов (6,25%)
J.S. Parzen с соавт. [43]	13	PBS	70,0–75,8	CSA и CA — 100	CSA и CA — 100	Токсичности III степени или выше не было
A.L. Holtzman с соавт. [44]	112	Протоны + фотоны	69,6–74,4	CA — 74	CA — 78	Токсичности III степени или выше не было. У 1 пациента (0,9%) развился некроз височной доли II степени
K. Gordon с соавт. [45]	31	PBS	70	CSA и CA — 85,3 (3 года)	CSA и CA — 66,3 (3 года)	2 случая (6,5%) токсичности ≥III степени, в том числе 1 случай (3,2%) миелита III степени и 1 случай (3,2%) повреждения ствола мозга V степени

Примечание: СОД — суммарная очаговая доза, PBS — протонная терапия сканирующим тонким пучком, PSPT — протонная терапия рассеивающим пучком.

было проведено на базе Massachusetts General Hospital (Бостон, США) [40] и включало 519 случаев хордом и хондросарком основания черепа. Пациенты получили курсы протонной и фотонной терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) в диапазоне от 66 до 83 изоГр. Период наблюдения составил от 1 до 254 мес (медиана — 41 мес). Показатели выживаемости без рецидива за 5 лет оказались значительно выше для хондросарком, чем для хордом: 98% против 73% и 94% против 54% через 10 лет соответственно. Общая выживаемость также была выше у пациентов с хондросаркомой, чем у пациентов с хордомой: 91% против 80% через 5 лет и 88% против 54% через 10 лет соответственно. Хочется отметить, что частота развития тяжелых осложнений была низкой. Зарегистрировано 3 случая (0,6%) смерти из-за повреждения ствола мозга, 8 случаев (1,5%) повреждений височной доли, 12 случаев (2,3%) оптической нейропатии, 15 случаев (2,9%) потери слуха (у 2/3 пациентов, получивших 62,7 изоГр и более на улитку или на слуховой нерв, выявлена тяжелая потеря слуха), 32 случая (6,2%) эндокринопатий. Высокие показатели локального контроля при проведении протонной терапии подтверждены и в других работах.

В исследовании, выполненном в Loma Linda University Medical Center [41], представлен успешный опыт применения протонной терапии после хирургической резекции у 58 пациентов. После различных хирургических вмешательств остаточная опухоль была обнаружена у 91% пациентов. Суммарная очаговая доза на область мишени составила 65–79 изоГр. Протонная терапия использовалась как с фиксированным точечным пучком, так и с подвижными системами гантри. Период наблюдения составил от 7 до 75 мес (медиана — 33 мес). Показатели пятилетнего локального контроля были равны 92% при хондросаркомах и 76% — при хордомах. Объем опухоли и вовлечение ствола мозга влияли на показатели локального контроля. Все опухоли объемом 25 мл или менее оставались локально контролируемы; в 56% случаев при опухолях размером более 25 мл возникли локальные рецидивы. У 94% пациентов без вовлечения ствола головного мозга рецидивов не выявлено; у пациентов с вовлечением ствола головного мозга (и снижением дозы из-за ограничений переносимости ствола головного мозга) контроль над опухолью достигнут лишь в 53% случаев. Общая пятилетняя выживаемость составила 100% для пациентов с хондросаркомой и 79% — с хордомой. Поздняя токсичность III и IV степени наблюдалась у четырех пациентов (7%) и сопровождалась симптомами у трех (5%).

В 2009 г. С. Ares и соавт. [42] сообщили о результатах применения протонной терапии сканирующим тонким пучком у 64 пациентов. Пациенты с хордомой основания черепа получали среднюю суммарную дозу на область мишени 73,5 изоГр (диапазон — 67–74 изоГр), а пациенты с хондросаркомой — 68,4 изоГр (диапазон — 63–74 изоГр). При медиане наблюдения

38 мес пятилетние показатели локального контроля составили 81% для хордом и 94% — для хондросарком. Общая пятилетняя выживаемость составила 62% для хордом и 91% — для хондросарком. Отмечено, что компрессия ствола головного мозга и объем видимой опухоли (GTV) более 25 см<sup>3</sup> являются предикторами более низких показателей локального контроля. Поздняя токсичность высокой степени тяжести наблюдалась только у четырех пациентов.

Позже, в 2014 г., D.R. Grosshans и соавт. [46] опубликовали результаты применения протонной терапии в лечении 15 пациентов с хордомами и хондросаркомами основания черепа. Средние предписанные дозы облучения составляли 69,8 изоГр (диапазон — 68–70 изоГр) для хордом и 68,4 изоГр (диапазон — 66–70 изоГр) для хондросарком. По сравнению с планами пассивного рассеяния, планы точечного сканирования продемонстрировали лучшую конформность при высоких СОД и обеспечили меньшую дозу на область височных долей и ствол мозга. Сообщалось только об одном случае местного рецидива и одном случае отдаленного метастазирования; случаев тяжелой токсичности при медиане наблюдения 27 мес не зарегистрировано.

L. Feuvret и соавт. [19] в 2016 г. сообщили о результатах лечения 159 пациентов с хондросаркомой основания черепа, получавших комбинацию фотонной и протонной терапии фиксированным горизонтальным пучком (n=126) или с использованием подвижной системы гантри (n=23). При подведении радикальных доз на область мишени (средняя СОД — 70,2 изоГр) авторы добились благоприятных результатов: пяти- и десятилетняя выживаемость составила 94,9 и 87% соответственно, а уровень токсичности был низким при медиане наблюдения 77 мес. Поздняя токсичность III–V степени за 5 и 10 лет составила 10% за оба периода наблюдения. При этом выявлено, что прогностическими факторами, увеличивающими показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, являются возраст менее 40 лет, первичная форма заболевания и объем опухоли менее 18 см<sup>3</sup>. Напротив, объем операции, дозиметрические параметры и близость критических структур не влияли на локальный контроль и общую выживаемость.

В 2021 г. исследователи из США [43] сообщили об успешном опыте лечения хордом и хондросарком основания черепа у 13 пациентов с помощью технологии PBS с одновременным использованием методики симультанного интегрированного буста для повышения конформности и уменьшения дозы на критические структуры по сравнению с последовательным увеличением объема облучения. Средняя доза на GTV составила 72,4 изоГр (диапазон — от 70,0 до 75,8 изоГр). Средний объем GTV равнялся 3,4 см<sup>3</sup> (диапазон — от 0,2 до 38,7 см<sup>3</sup>). Токсичности III степени или выше не наблюдалось. У одного пациента развился некроз височной доли II степени. При медиане наблюдения

10,7 мес показатели локального контроля и общей выживаемости были равны 100%.

Работа A.L. Holtzman и соавт. [44] также доказывает эффективность послеоперационной протонной терапии в высоких дозах при хордомиомах. В исследование включили 112 пациентов, 105 из которых (94%) получали протонную и 7 (6%) — комбинированную протонно-фотонную терапию в период с 2007 по 2019 г. На область мишени в среднем приходилось 73,8 изоГр (диапазон — от 69,6 до 74,4 изоГр). Через 5 лет после лучевой терапии общая выживаемость составила 78%, пятилетний локальный контроль — 74%. Среднее время до возникновения локального рецидива равнялось 2,4 года (диапазон — от 0,8 до 7,0 года). При медиане наблюдения 4,4 года (диапазон — от 0,4 до 12,6 года) тяжелых лучевых повреждений не отмечено.

В исследовании, выполненном в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба [45], проанализирован 31 случай лечения хордом и хондросарком основания черепа. Терапию проводили с помощью фиксированного горизонтального сканирующего точечного пучка протонов с модуляцией интенсивности в положении пациента сидя. Средняя суммарная доза составила 70 изоГр. Средний объем опухоли — 25,6 см<sup>3</sup>. Медиана наблюдения составила 21 мес, при этом авторы сообщили о хороших показателях двух- и трехлетнего локального контроля (93 и 85,3% соответственно), а также о низком уровне токсичности. У двух пациентов с хондросаркомой наблю-

далось прогрессирование в шейных лимфатических узлах и легких. Выявлено 2 случая тяжелой токсичности, в том числе 1 случай миелита III степени и 1 случай повреждения ствола мозга V степени.

M. Nie и соавт. [47] опубликовали систематический обзор клинического опыта применения протонной терапии при лечении хордом и хондросарком. В анализ включено в общей сложности семь исследований с участием 478 пациентов. Время наблюдения — в пределах от 21,0 до 61,7 мес. При планировании протонной терапии средний объем мишени составлял от 15 до 40 см<sup>3</sup>, а средняя СОД варьировала от 63,0 до 78,4 изоГр. Отмечены высокие показатели пятилетнего локального контроля (78%) и общей пятилетней выживаемости (85%) при низкой частоте тяжелой радиационно-индуцированной токсичности. Эта работа еще раз подтверждает достаточно высокую эффективность и низкую токсичность протонной терапии.

В литературе также представлен опыт использования терапии ионами углерода при хордомиомах и хондросаркомах основания черепа; при сравнении данной технологии с протонной терапией результаты сопоставимы (табл. 3).

В исследовании, проведенном в Японии [48], медиана наблюдения составила 53 мес. За это время не отмечено поздней токсичности тяжелой степени. У 19 пациентов с хордомой основания черепа, получавших 60,8 изоГр, отмечены отличные результаты; пятилетний локальный контроль и общая выживаемость составили 100%.

Таблица 3

**Ионная терапия в лечении хордом (CA) и хондросарком (CSA) основания черепа**

Литература	Количество пациентов	Лучевая терапия	Предписанная СОД, изоГр	Пятилетний локальный контроль, %	Пятилетняя общая выживаемость, %	Токсичность
D. Schulz-Ertner с соавт. [21]	96	Ионы углерода	60	CA — 70	CA — 88,5	Невропатия зрительного нерва RTOG/EORTC III степени в 4,1% случаев и некроз жировой складки у 1 пациента
J. Mizoe с соавт. [48]	19	Ионы углерода	60,8	CA — 100	CA — 100	Токсичности III степени или выше не было
M. Uhl с соавт. [49]	155	Ионы углерода	60	CA — 72	CA — 85	Токсичности III степени или выше не было
X. Guan с соавт. [50]	91	Протоны (P) и/или ионы углерода (I)		CA и CSA (2 года) P/I: 86,2 P/I: 86,7	CA и CSA (2 года) P/I: 87,2 P/I: 93,8	Острый мукозит III степени у 1 пациента (1%)
M. Mattke с соавт. [51]	111	Ионы углерода	66	CA — 65	CA — 83	Некроз височной доли у 20 пациентов (13,6%), из которых большинство случаев протекали бессимптомно (I степень токсичности) либо хорошо поддавались терапии стероидами или бевацизумабом (II–III степени токсичности)
	36	Протоны	74	CA — 61	CA — 92	
A. Iannafi с соавт. [52]	112	Ионы углерода	70,4 (РОД — 4,4)	CA — 71	CA — 82	Токсичности III степени или выше не было
		Протоны	74	CA — 84	CA — 83	

Примечание: СОД — суммарная очаговая доза, РОД — разовая очаговая доза.

D. Schulz-Ertner с соавт. [21] проанализировали результаты терапии хордом ионами углерода. У всех пациентов ( $n=96$ ) наблюдались большие по объему остаточные опухоли: средний объем — 80,3 (13,9–594,2) мл. Средняя СОД составила 60 изоГр. Предписанные суммарные дозы на опухоль более 60 изоГр и статус первичной опухоли были связаны с более высокими показателями локального контроля. При медиане наблюдения 31 мес общая пятилетняя выживаемость составила 88,5%, пятилетний локальный контроль — 70%. Поздняя токсичность отмечена в виде невропатии зрительного нерва (RTOG/EORTC III степени) в 4,1% случаев и некроза жировой складки у одного пациента. Незначительное повреждение височной доли (RTOG/EORTC I–II степени) наблюдалось у семи пациентов (7,2%).

В Германии [49] в период с 1998 по 2008 г. в общей сложности 155 пациентов с хордовой основой черепа получили лучевую терапию ионами углерода с использованием метода растрового сканирования. Средняя СОД составила 60 изоГр при разовой дозе 3 изоГр. Целевой объем находился в диапазоне от 2 до 294 мл (в среднем — 70 мл). Пятилетние и десятилетние показатели локального контроля составили 72 и 54% соответственно, а показатели общей выживаемости — 85 и 75% соответственно. Поздней токсичности тяжелой степени не отмечено.

Сравнение протонной и ионной терапии хордом и хондросаркомой основания черепа представлено в исследовании 2019 г. [50], проведенном в Китае. Лечение получил 91 пациент: 8 — только протонную терапию, 28 — комбинированную протонную и углеродно-ионную терапию, 55 — только терапию ионами углерода. Средний общий объем опухоли составил 37 см<sup>3</sup>. При медиане наблюдения 28 мес двухлетний локальный контроль, безрецидивная и общая выживаемость равнялись 86,2; 76,8 и 87,2% соответственно. Протонная и ионная терапия обладали сопоставимыми результатами токсичности, локального контроля и общей выживаемости, хотя период наблюдения был небольшой. При многофакторном анализе объем опухоли более 60 см<sup>3</sup> служил единственным значимым фактором для прогнозирования безрецидивной выживаемости, в то время как повторное облучение и объем опухоли более 60 см<sup>3</sup> являлись значимыми прогностическими факторами для общей выживаемости. Поздняя токсичность I–II степени наблюдалась у одиннадцати пациентов, у одного развился острый мукозит III степени.

В 2022 г. в исследовании, проходившем в Heidelberg Ion Beam Therapy Center (Германия) [51], также были показаны сопоставимые результаты при сравнении терапии хордом основания черепа протонами и ионами углерода. Лечение получили 147 пациентов, из них терапию ионами углерода — 111 человек, а протонами — 36 человек. Средняя доза на мишень равнялась 66 изоГр для ионной терапии и 74 изоГр — для протонной. В начале лучевой терапии компрессия

ствола головного мозга наблюдалась у 38% пациентов, контактное расположение без компрессии ствола мозга — у 18%, расположение вблизи ствола головного мозга на расстоянии менее 3 мм — у 16%. При медиане наблюдения 49,3 мес у 41 пациента (27,9%) выявлен местный рецидив. Существенных различий между терапией протонами и ионами углерода в отношении общей выживаемости, локального контроля или общей токсичности не наблюдалось. Показатели локального контроля за 1 год, 3 года и 5 лет составили 97, 80 и 61% (протоны) и 96, 80 и 65% (ионы углерода) соответственно. Показатели общей выживаемости составили 100, 92 и 92% (протоны) и 99, 91 и 83% (ионы углерода). Острые лучевые реакции, такие как мукозит или кожная токсичность, как правило, были умеренными и сходными в группе терапии ионами углерода и протонами. Всего выявлено 44 пациента с лучевыми реакциями в височной доле. Среди них наиболее тяжелым поздним токсическим эффектом стал некроз височной доли, обнаруженный у 20 пациентов, большинство случаев которого протекали бессимптомно (I степень токсичности) или хорошо поддавались терапии стероидами/бевацизумабом (II–III степени токсичности). В целом острой или поздней токсичности IV степени или летальных исходов, связанных с лечением, не наблюдалось. Результаты лечения хордом основания черепа протонами и ионами углерода представляются схожими в отношении контроля опухоли, выживаемости и токсичности.

В проспективном исследовании The National Center for Oncological Hadrontherapy (Италия) [52] ионная терапия использовалась в более крупной разовой дозе (4,4 изоГр за фракцию) и назначалась пациентам с более высоким риском, а протонная терапия при хордах основания черепа — в дозе 2 изоГр за фракцию в случаях низкого риска (небольшой остаточный объем опухоли). Медиана наблюдения составила 49 мес. В данном исследовании показано, что выбор типа излучения (протоны или ионы углерода) не повлиял на показатели локального контроля ( $p=0,15$ ) и общей выживаемости ( $p=0,82$ ). В группе ионной терапии показатели трех- и пятилетнего локального контроля были равны 77 и 71%, показатели общей выживаемости за эти же отрезки времени — 90 и 82% соответственно. В группе протонной терапии показатели трех- и пятилетнего локального контроля были равны 89 и 84%, показатели общей выживаемости за эти же отрезки времени — 93 и 83% соответственно. Острой токсичности III и более степени не наблюдалось. Компрессия ствола мозга и/или зрительного аппарата, остаточный объем опухоли и охват целевого объема были основными прогностическими факторами локального контроля.

В настоящий момент в рекомендациях NCCN и ESMO хордомы и хондросаркомы основания черепа представлены как предпочтительные мишени для протонной терапии и ионно-углеродной терапии, однако отмечается, что данные методы требуют дальнейшего

изучения и активного внедрения в клиническую практику [53, 54]. К сожалению, доступность этих технологий, особенно в развивающихся странах, еще недостаточна.

## Заключение

Лучевая терапия хордом и хондросаркомой основания черепа — сложная клиническая задача. Наиболее перспективными методами лучевой терапии при данных новообразованиях являются протонная терапия сканирующим тонким пучком с модуляцией интенсивности и терапия ионами углерода. Указанные методики показали высокий локальный контроль и выживаемость при низкой частоте тяжелой радиационно-индуцированной токсичности, что подтверждает их клинические преимущества. Установлено также, что при небольших размерах опухоли можно эффективно использовать метод стереотаксической радиохирургии. Однако необходимо дальнейшее изучение этих технологий: более углубленный анализ с упором на прогностические факторы, междисциплинарное планирование и оптимизация методик лечения.

**Вклад авторов:** А.А. Лемаева — формулировка темы научной статьи, разработка концепции, сбор материала, критический анализ литературы, написание и редактирование текста статьи; И.А. Гулидов — формулировка темы и научное редактирование текста статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## Литература/References

- Mizerny B.R., Kost K.M. Chordoma of the cranial base: the McGill experience. *J Otolaryngol* 1995; 24(1): 14–19.
- Lee S.Y., Lim Y.C., Song M.H., Seok J.Y., Lee W.S., Choi E.C. Chondrosarcoma of the head and neck. *Yonsei Med J* 2005; 46(2): 228–232, <https://doi.org/10.3349/yjm.2005.46.2.228>.
- Cianfriglia F., Pompili A., Occhipinti E. Intracranial malignant cartilaginous tumours. Report of two cases and review of literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1978; 45(1-2): 163–175, <https://doi.org/10.1007/bf01774391>.
- Wedekind M.F., Widemann B.C., Cote G. Chordoma: current status, problems, and future directions. *Curr Probl Cancer* 2021; 45(4): 100771, <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2021.100771>.
- Scheipl S., Igric J., Leithner A., Smolle M., Haybäck J., Liegl B. Chordoma: is there a molecular basis for diagnosis and treatment? *Pathologie* 2020; 41(2): 153–162, <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00761-4>.
- Tenny S., Varacallo M. *Chordoma*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Radiopaedia. *Chondrosarcoma of the skull base*. URL: <https://radiopaedia.org/articles/chondrosarcoma-of-the-skull-base?lang=us>.
- Chambers K.J., Lin D.T., Meier J., Remenschneider A., Herr M., Gray S.T. Incidence and survival patterns of cranial chordoma in the United States. *Laryngoscope* 2014; 124(5): 1097–1102, <https://doi.org/10.1002/lary.24420>.
- Walcott B.P., Nahed B.V., Mohyeldin A., Coumans J.V., Kahle K.T., Ferreira M.J. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): e69–e76, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70337-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70337-0).
- Kremenevski N., Schlafer S.M., Coras R., Kinfe T.M., Graillon T., Buchfelder M. Skull base chordomas and chondrosarcomas. *Neuroendocrinology* 2020; 110(9–10): 836–847, <https://doi.org/10.1159/000509386>.
- Arnautović K.I., Al-Mefty O. Surgical seeding of chordomas. *Neurosurg Focus* 2001; 10(3): E7.
- Roberti F., Sekhar L.N., Jones R.V., Wright D.C. Intradural cranial chordoma: a rare presentation of an uncommon tumor. Surgical experience and review of the literature. *J Neurosurg* 2007; 106(2): 270–274, <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.2.270>.
- Lustig L.R., Sciubba J., Holliday M.J. Chondrosarcomas of the skull base and temporal bone. *J Laryngol Otol* 2007; 121(8): 725–735, <https://doi.org/10.1017/s0022215107006081>.
- Igaki H., Tokuyue K., Okumura T., Sugahara S., Kagei K., Hata M., Ohara K., Hashimoto T., Tsuboi K., Takano S., Matsumura A., Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4): 1120–1126, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.05.064>.
- Italiano A., Mir O., Cioffi A., Palmerini E., Piperno-Neumann S., Perrin C., Chaigneau L., Penel N., Duffaud F., Kurtz J.E., Collard O., Bertucci F., Bompas E., Le Cesne A., Maki R.G., Ray Coquard I., Blay J.Y. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2916–2922, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt374>.
- Diaz R.J., Cusimano M.D. The biological basis for modern treatment of chordoma. *J Neurooncol* 2011; 104(2): 411–422, <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0559-8>.
- Al-Mefty O., Borba L.A. Skull base chordomas: a management challenge. *J Neurosurg* 1997; 86(2): 182–189, <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.2.0182>.
- Tzortzidis F., Elahi F., Wright D., Natarajan S.K., Sekhar L.N. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery* 2006; 59(2): 230–237, <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000223441.51012.9d>.
- Feuvret L., Bracci S., Calugaru V., Bolle S., Mammari H., De Marzi L., Bresson D., Habrand J.L., Mazeran 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 Biol Phys* 2016; 95(1): 312–21, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.016>.
- Gay E., Sekhar L.N., Rubinstein E., Wright D.C., Sen C., Janecka I.P., Snyderman C.H. Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: results and follow-up of 60 patients. *Neurosurgery* 1995; 36(5): 887–896, <https://doi.org/10.1097/00006123-199505000-00001>.
- Schulz-Ertner D., Karger C.P., Feuerhake A., Nikoghosyan A., Combs A.E., Jäkel O., Adler L., Scholz M., Debus J. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 449–457, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.059>.



22. Bloch O.G., Jian B.J., Yang I., Han S.J., Aranda D., Ahn B.J., Parsa A.T. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J Clin Neurosci* 2009; 16(12): 1547–1551, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.05.003>.
23. Fossati P., Vavassori A., Deantonio L., Ferrara E., Krenghli M., Orecchia R. Review of photon and proton radiotherapy for skull base tumours. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016; 21(4): 336–355, <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2016.03.007>.
24. Martin J.J., Niranjan A., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lozanne K.A., Lunsford L.D. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 2007; 107(4): 758–764, <https://doi.org/10.3171/jns-07/10/0758>.
25. Krishnan S., Foote R.L., Brown P.D., Pollock B.E., Link M.J., Garces Y.I. Radiosurgery for cranial base chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2005; 56(4): 777–784, <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000156789.10394.f5>.
26. Hasegawa T., Ishii D., Kida Y., Yoshimoto M., Koike J., Iizuka H. Gamma knife surgery for skull base chordomas and chondrosarcomas. *J Neurosurg* 2007; 107(4): 752–757, <https://doi.org/10.3171/jns-07/10/0752>.
27. Cahill J., Ibrahim R., Mezey G., Yianni J., Bhattacharyya D., Walton L., Grainger A., Radatz M.W.R. Gamma knife stereotactic radiosurgery for the treatment of chordomas and chondrosarcomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163(4): 1003–1011, <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04768-5>.
28. Palm R.F., Oliver D.E., Yang G.Q., Abuodeh Y., Naghavi A.O., Johnstone P.A.S. The role of dose escalation and proton therapy in perioperative or definitive treatment of chondrosarcoma and chordoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2019; 125(4): 642–651, <https://doi.org/10.1002/cncr.31958>.
29. *Proton and charged particle radiotherapy*. Delaney T.F., Kooy H.M. (editors). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
30. *Терапевтическая радиология: национальное руководство*. Под ред. Каприна А.Д., Мардынского Ю.С. М: ГЭОТАР-Медиа; 2018; с. 46–47.
- Terapevticheskaya radiologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Therapeutic radiology: national guidelines]. Kaprin A.D., Mardynskiy Yu.S. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2018; p. 46–47.
31. 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, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.08>.
32. Liu H., Chang J.Y. Proton therapy in clinical practice. *Chin J Cancer* 2011; 30(5): 315–326, <https://doi.org/10.5732/cjc.010.10529>.
33. Kanai T., Kawachi K., Kumamoto Y., Ogawa H., Yamada T., Matsuzawa H., Inada T. Spot scanning system for proton radiotherapy. *Med Phys* 1980; 7(4): 365–369, <https://doi.org/10.1118/1.594693>.
34. Pedroni E., Bacher R., Blattmann H., Böhringer T., Coray A., Lomax A., Lin S., Munkel G., Scheib S., Schneider U., Tourovsky A. The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realization. *Med Phys* 1995; 22(1): 37–53, <https://doi.org/10.1118/1.597522>.
35. Lomax A. Intensity modulation methods for proton therapy. *Phys Med Biol* 1999; 44: 185–205, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/1/014>.
36. Lomax A.J., Boehringer T., Coray A., Egger E., Goitein G., Grossmann M., Juelke P., Lin S., Pedroni E., Rohrer B., Roser W., Rossi B., Siegenthaler B., Stadelmann O., Stauble H., Vetter C., Wissler L. Intensity modulated proton therapy: a clinical example. *Med Phys* 2001; 28(3): 317–324, [https://doi.org/10.1007/978-3-642-59758-9\\_121](https://doi.org/10.1007/978-3-642-59758-9_121).
37. Lomax A.J., Pedroni E., Rutz H.P., Goitein G. The clinical potential of intensity modulated proton therapy. *Z Med Phys* 2004; 14(3): 147–152, <https://doi.org/10.1078/0939-3889-00217>.
38. Particle Therapy Co-Operative Group. *Particle therapy facilities in clinical operation (last update: august 2023). Information about technical equipment*. URL: <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>.
39. Kosaki K., Ecker S., Habermehl D., Rieken S., Jäkel O., Herfarth K., Debus J., Combs S.E. Comparison of intensity modulated radiotherapy (IMRT) with intensity modulated particle therapy (IMPT) using fixed beams or an ion gantry for the treatment of patients with skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2012; 7: 44, <https://doi.org/10.1186/1748-717x-7-44>.
40. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(S2): 57–63, <https://doi.org/10.1007/bf03038890>.
41. Hug E.B., Loredó L.N., Slater J.D., DeVries A., Grove R.I., Schaefer R.A., Rosenberg A.E., Slater J.M. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999; 91(3): 432–439, <https://doi.org/10.3171/jns.1999.91.3.0432>.
42. 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>.
43. Parzen J.S., Li X., Zheng W., Ding X., Kabolizadeh P. Proton therapy for skull-base chordomas and chondrosarcomas: initial results from the Beaumont Proton Therapy Center. *Cureus* 2021; 13(5): e15278, <https://doi.org/10.7759/cureus.15278>.
44. Holtzman A.L., Rotondo R.L., Rutenberg M.S., Indelicato D.J., De Leo A., Rao D., Patel J., Morris C.G., Mendenhall W.M. Clinical outcomes following dose-escalated proton therapy for skull-base chordoma. *Int J Part Ther* 2021; 8(1): 179–188, <https://doi.org/10.14338/ijpt-20-00066.1>.
45. Gordon K., Gulidov I., Koryakin S., Smyk D., Makeenkova T., Gogolin D., Lepilina O., Golovanova O., Semenov A., Dujenko S., Medvedeva K., Mardynsky Y. Proton therapy with a fixed beamline for skull-base chordomas and chondrosarcomas: outcomes and toxicity. *Radiat Oncol* 2021; 16(1): 238, <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01961-9>.
46. Grosshans D.R., Zhu X.R., Melancon A., Allen P.K., Poenisch F., Palmer M., McAleer M.F., McGovern S.L., Gillin M., DeMonte F., Chang E.L., Brown P.D., Mahajan A. Spot scanning proton therapy for malignancies of the base of skull: treatment planning, acute toxicities, and preliminary clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(3): 540–546, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.005>.
47. Nie M., Chen L., Zhang J., Qiu X. Pure proton therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: a systematic review of clinical experience. *Front Oncol* 2022; 12: 1016857, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1016857>.
48. Mizoe J., Hasegawa A., Takagi R., Bessho H.,

Onda T., Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull Base* 2009; 19(3): 219–224, <https://doi.org/10.1055/s-0028-1114295>.

49. Uhl M., Mattke M., Welzel T., Roeder F., Oelmann J., Habl G., Jensen A., Ellerbrock M., Jäkel O., Haberer T., Herfarth K., Debus J. Highly effective treatment of skull base chordoma with carbon ion irradiation using a raster scan technique in 155 patients: first long-term results. *Cancer* 2014; 120(21): 3410–3417, <https://doi.org/10.1002/cncr.28877>.

50. Guan X., Gao J., Hu J., Hu W., Yang J., Qiu X., Hu C., Kong L., Lu J.J. The preliminary results of proton and carbon ion therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and cervical spine. *Radiat Oncol* 2019; 14(1): 206, <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1407-9>.

51. Mattke M., Ohlinger M., Bougatf N., Harrabi S., Wolf R., Seidensaal K., Welzel T., Röder F., Gerum S., Ellerbrock M., Jäkel O., Haberer T., Herfarth K., Uhl M., Debus J. Proton and carbon ion beam treatment with active raster scanning method in 147 patients with skull base chordoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center—a single-center experience. *Strahlenther Onkol* 2022; 199(2): 160–168, <https://doi.org/10.1007/s00066-022-02002-4>.

52. Iannafi A., D'Ippolito E., Riva G., Molinelli S., Gandini S., Viselner G., Fiore M.R., Vischioni B., Vitolo V., Bonora M., Ronchi S., Petrucci R., Barcellini A., Mirandola A., Russo S., Vai A., Mastella E., Magro G., Maestri D., Ciocca M., Preda L., Valvo F., Orecchia R. Proton and carbon ion radiotherapy in skull base chordomas: a prospective study

based on a dual particle and a patient-customized treatment strategy. *Neuro Oncol* 2020; 22(9): 1348–1358, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa067>.

53. National Comprehensive Cancer Network. *Bone cancer (version 1.2022)*. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bone.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf).

54. Casali P.G., Bielack S., Abecassis N., Aro H.T., Bauer S., Biagini R., Bonvalot S., Boukovinas I., Bovee J.V.M.G., Brennan B., Brodowicz T., Broto J.M., Brugières L., Buonadonna A., De Álava E., Dei Tos A.P., Del Muro X.G., Dileo P., Dhooge C., Eriksson M., Fagioli F., Fedenko A., Ferraresi V., Ferrari A., Ferrari S., Frezza A.M., Gaspar N., Gasperoni S., Gelderblom H., Gil T., Grignani G., Gronchi A., Haas R.L., Hassan B., Hecker-Nolting S., Hohenberger P., Issels R., Joensuu H., Jones R.L., Judson I., Jutte P., Kaal S., Kager L., Kasper B., Kopeckova K., Krákorová D.A., Ladenstein R., Le Cesne A., Lugowska I., Merimsky O., Montemurro M., Morland B., Pantaleo M.A., Piana R., Picci P., Piperno-Neumann S., Pousa A.L., Reichardt P., Robinson M.H., Rutkowski P., Safwat A.A., Schöffski P., Sleijfer S., Stacchiotti S., Strauss S.J., Sundby Hall K., Unk M., Van Coevorden F., van der Graaf W.T.A., Whelan J., Wardelmann E., Zaikova O., Blay J.Y.; ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): IV79–IV95, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy310>.