

Протонная лучевая терапия у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы: особенности метода, анализ клинических данных

А.Ю. Смирнова¹, Г.Г. Радулеску², Н.А. Воробьев^{3,4}, И.В. Безъязычная¹, Н.И. Мартынова³, Д.А. Моргачева¹, М.Б. Белогузова^{1,2}, Ю.В. Диникина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

³ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 197373, Санкт-Петербург, ул. Глухарская, 16, корп. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Контактные данные: Анна Юрьевна Смирнова smirnova_a_yu@almazovcentre.ru

Актуальность. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются наиболее часто встречающимися солидными опухолями детского возраста, подход к лечению которых является мультимодальным и сочетает хирургический этап, интенсивную полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ). Вследствие токсичности, преимущественно отдаленной, ЛТ имеет ограниченное применение у пациентов детского возраста, особенно для детей младше 3 лет. Физические особенности протонной ЛТ (ПЛТ) позволяют минимизировать риск и виды токсических осложнений в сравнении с фотонной ЛТ (ФЛТ) и делают ее предпочтительнее в детском возрасте.

Цель исследования — проанализировать опыт проведения ПЛТ у пациентов младше 18 лет с различными вариантами злокачественных новообразований (ЗНО) ЦНС с оценкой факторов риска острой и отдаленной токсичности и ее клинических проявлений.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 63 курсов ПЛТ, выполненной 58 пациентам со ЗНО ЦНС за период с 2018 по 2022 г. на базе Центра протонной терапии ОО «ЛДЦ МИБС». Наиболее детально оценивались проявления локальной и системной острой токсичности с оценкой влияния возраста, объема ЛТ, использования предшествующей химиотерапии (ХТ) и сочетанной химиолучевой терапии на степень выраженности нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. В исследуемой когорте преобладали пациенты с эмбриональными ЗНО ЦНС (72,3 %). Медиана возраста составила 5 лет 2 месяца, медиана периода наблюдения — 15 мес. В 36 % случаев был достигнут полный ответ к началу проведения ПЛТ. Преобладали пациенты с проведением краниоспинального облучения (КСО) (60 %) в сочетании с локальной ПЛТ. Среди проявлений острой токсичности преобладали НЯ I–II степени. Наиболее часто встречались местные реакции в виде дерматитов (84 %), фокальных алопеций (96 %). Среди системных НЯ чаще всего имели место гематологические осложнения (84 %). Более выраженный профиль токсичности зарегистрирован в группе пациентов с КСО, в то время как потенцирующая ХТ, возраст пациента, предшествующая ПХТ не оказывали значимого влияния на выраженность большинства оцениваемых НЯ ($p > 0,05$).

Оценка поздних токсических эффектов (ПТО) была затруднительна ввиду недлительного периода катамнеза, кумулятивного влияния других методов лечения на развитие НЯ. Среди зарегистрированных ПТО: фокальные алопеции (14 %), эндокринопатии (7 %), неврологические проявления (6 %). У 1 (2 %) ребенка зарегистрированы тяжелый неврологический дефицит, вторичная эпилепсия с регрессом психомоторных навыков, что также может быть ассоциировано с потенцирующим влиянием предшествующей ХТ и высокодозной ХТ.

Заключение. Проведенный анализ наших данных и обзор литературы позволяют сделать заключение об относительно низком профиле токсичности ПЛТ, что является определяющим критерием для использования у пациентов детского возраста. Основным фактором риска развития НЯ является КСО. Приемлемая острая токсичность повторной ПЛТ позволяет использовать данный метод лечения у пациентов с прогрессированием/рецидивом заболевания при отсутствии альтернативных терапевтических опций.

Ключевые слова: дети, опухоли ЦНС, лучевая терапия, протонное облучение, токсичность

Для цитирования: Смирнова А.Ю., Радулеску Г.Г., Воробьев Н.А., Безъязычная И.В., Мартынова Н.И., Моргачева Д.А., Белогузова М.Б., Диникина Ю.В. Протонная лучевая терапия у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы: особенности метода, анализ клинических данных. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):11–26.

Информация об авторах

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>

Г.Г. Радулеску: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: radulesky@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-7276-9976>

Н.А. Воробьев: к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением протонной терапии ООО «ЛДЦ МИБС»; доцент кафедры онкологии СПбГУ, e-mail: vorobyov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>

И.В. Безъязычная: лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории детской нейроиimmunоонкологии Центра персонализированной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: bezyazchnaya.i@gmail.com; <https://www.orcid.org/0000-0003-4071-5468>

Н.И. Мартынова: врач-радиотерапевт отделения протонной терапии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: martynova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-1679-5173>

Д.А. Моргачева: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: morgacheva_da@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9540-1162>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиimmunоонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

Вклад авторов

А.Ю. Смирнова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме

Г.Г. Радулеску: разработка дизайна исследования, сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, составление списка литературы, написание текста рукописи

Н.А. Воробьев: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи

И.В. Безъязычная: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, составление списка литературы, написание текста рукописи

Н.И. Мартынова, Д.А. Моргачева: сбор данных, анализ полученных данных

М.Б. Белогурова: научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи

Ю.В. Диникина: разработка дизайна исследования, научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи

Proton beam therapy in pediatric patients with central nervous system tumors: method features, clinical data analysis

A.Yu. Smirnova¹, G.G. Radulesku², N.A. Vorobyov^{3, 4}, I.V. Bezyazchnaya¹, D.A. Morgacheva¹, N.I. Martynova³, M.B. Belogurova^{1, 2}, Yu.V. Dinikina¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; ³Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 2, 16 Glukharskaya St., S.-Petersburg, 197373, Russia; ⁴Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., S.-Petersburg, 199034, Russia

Introduction. Central nervous system (CNS) tumors are the most common pediatric solid tumor, that need multimodality treatment approach including surgery, intensive chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT). Due to toxicity, mostly late, RT has limited use in children, especially those under 3 years of age. The physical characteristics of proton beam therapy (PBT) minimize the risk and types of toxicity compared to photons, making it the preferred choice for pediatric use.

Aim – to analyze the experience of PBT in patients under 18 years of age with various types of CNS malignancies, the assessment of risk factors for acute and late toxicity and its clinical manifestations.

Materials and methods. A retrospective analysis of 63 courses of PBT performed in 58 patients with CNS malignancies for the period from 2018 to 2022 was carried out on Proton Center of the Sergey Beresin Medical Institute. The manifestations of local and systemic toxicity (predominantly acute) were analyzed, with an assessment of the influence of age, the volume of RT, the use of previous and concomitant CT on the severity of adverse events (AE).

Results. In the study cohort, patients with embryonal CNS malignancies predominated (72.3 %). Median age was 5 years 2 months, median follow-up was 15 months. In 36 % of cases, a complete response was achieved by the start of PBT. Patients with craniospinal irradiation (CSI) prevailed (60 %). Among the manifestations of toxicity, AE grade I–II predominated. The most common AE were local reactions (dermatitis (84 %), focal alopecia (96 %)). Among systemic AE, hematological complications (84 %) were the most often occurred. A more pronounced toxicity profile was registered in the group with CSI, while concomitant CT, the patient's age, previous CT did not significantly affect the severity of most of the assessed AE parameters ($p > 0.05$).

The analysis of late toxic effects was difficult due to the short follow-up period, the cumulative effect of other treatment modalities on the AE's development. The reported complications included persistent focal alopecia (14 % of cases), endocrinopathies (7 %), neurological manifestations (6 %). One (2 %) child had a severe neurological deficit, secondary epilepsy with psychomotor regression, which can also be associated with the potentiating effect of previous CT and high-dose CT.

Conclusion. The analysis of our data and literature review allows to conclude that PBT has relatively low toxicity profile, which is the determining factor for choosing this method of RT in pediatric patients. The main risk factor of AE's was CSI. The acceptable acute toxicity of repeat PBT makes it possible to be used in pts with disease progression or relapse in case of absence of alternative therapeutic options.

Key words: children, CNS tumors, radiotherapy, proton beam radiation, toxicity

For citation: Smirnova A.Yu., Radulesku G.G., Vorobyov N.A., Bezyazchnaya I.V., Morgacheva D.A., Martynova N.I., Belogurova M.B., Dinikina Yu.V. Proton beam therapy in pediatric patients with central nervous system tumors: method features, clinical data analysis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):11–26.

Information about the authors

A.Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov

National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>

G.G. Radulesku: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (Oncological), e-mail: radulesky@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-7276-9976>

N.A. Vorobyev: Cand. of Sci. (Med.), Radiation Therapist, Head of the Department Proton Radiotherapy DTC IIBS named after S. Berezin, Assistant Professor Department of Oncology at Saint-Petersburg State University, e-mail: vorobyov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>

I.V. Bezyazhynaya: Researcher of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: bezyazhynaya.i@gmail.com; <https://www.orcid.org/0000-0003-4071-5468>

N.I. Martynova: Radiation Therapist Clinics Radiosurgery, Stereotactic Radiotherapy and General Oncology, DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: martynova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-1679-5173>

D.A. Morgacheva: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: morgacheva_da@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9540-1162>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (Oncological), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

Authors' contributions

A.Yu. Smirnova: development of research design, data collections, data analysis, writing the text of the article, composing a resume

G.G. Radulesku: development of research design, data collections, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article

N.A. Vorobyev: data collections, data analysis, writing the text of the article

I.V. Bezyazhynaya: data collections, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article

N.I. Martynova, D.A. Morgacheva: data collections, data analysis

M.B. Belogurova: scientific editing, final approval of the article

Yu.V. Dinikina: development of research design, scientific editing, final approval of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / **Funding.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Введение

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают 2-е место [1] после лейкозов в структуре детской онкологической заболеваемости, при этом до 20 % случаев регистрируются у детей младше 3 лет. Более агрессивное течение заболевания у детей раннего возраста связано с часто встречающимися неблагоприятными гистологическими вариантами опухоли и молекулярно-генетическими поломками, что обуславливает у них менее благоприятный прогноз для жизни и требует эскалации противоопухолевой терапии. Однако интенсификация терапии у данной когорты больных связана с высоким риском развития как острых, так и поздних токсических осложнений лечения (ПТО), что нередко является лимитирующим фактором в первую очередь для проведения лучевой терапии (ЛТ).

Несмотря на чрезвычайное разнообразие опухолей ЦНС у детей по анатомическим, морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам, в настоящее время лечебная тактика все еще основана на использовании 3 методов терапии — хирургического, интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) и ЛТ. Современные возможности персонализации лечения включают опции таргетной и иммунотерапии на основании изучения молекулярно-генетического профиля опухоли.

Осложнения, возникающие при проведении ЛТ, подразделяют на острые, появляющиеся во время проведения курса облучения или сразу после его завершения (0–3 мес), и поздние, регистрируемые

через 3 мес и более после ЛТ. Токсичность данного метода определяется разовой и суммарной (СОД) дозами облучения, графиком проведения ЛТ, общим состоянием пациента и использованием сопутствующих методов лечения и сроков их проведения [2, 3].

Сегодня одной из важнейших проблем лечения являются разнообразные ПТО [4], смещая тем самым фокус терапии от «вылечить любой ценой» до минимизации токсичности проводимой противоопухолевой терапии с использованием новых лечебных стратегий.

Исторически ЛТ занимала одну из ключевых позиций в лечении опухолей ЦНС, однако в 1980–90-е годы с появлением интенсивной ПХТ в детской онкологии наиболее эффективным был признан комплексный подход в лечении указанной патологии.

До настоящего времени традиционно использовалась ЛТ с фотонным излучением (ФЛТ). Данный вид ЛТ позволял достигать хорошего локального контроля и приводил к увеличению общей выживаемости (ОВ) пациентов. Однако ФЛТ сопряжена с высоким процентом ПТО на окружающие здоровые ткани или органы риска (ОР), включая структуры ЦНС (хиазма, гипофиз, гипоталамус и др.), а также на экстракраниальные органы (сердце, легкие, кишечник, щитовидная железа и др.). [5]. Протонная ЛТ (ПЛТ) является передовым методом радиационной медицины, при котором используются протоны, а излучение подводится только в пределах лучевого пучка с минимальным рассеивающим эффектом на окружающие здоровые ткани, т. е. с минимальным воздействием на

ткани вне таргетного поля опухоли. При ПЛТ в отличие от традиционной ФЛТ доза на здоровые ткани снижается в 1,5–3 раза за счет уменьшения входящей дозы и отсутствия дозы на выходе (пик Брэгга), благодаря чему ПЛТ представляет альтернативу ФЛТ для детей с опухолями ЦНС, находящимися вблизи ОР (рис. 1) [4].

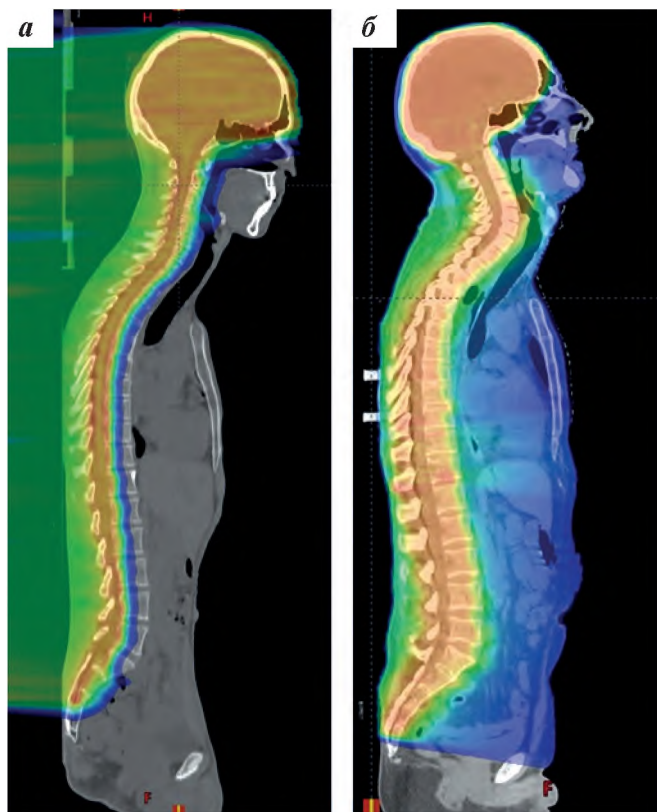


Рис. 1. Распределение ионизирующего излучения (5 % от предписанной дозы) при протонном (а) и фотонном (б) краниоспинальном облучении (КСО). В случае фотонов малые дозы покрывают все структуры, находящиеся в проекции спинного мозга, вплоть до передней грудной и брюшной стенки, увеличивая токсичность и повышая риск развития радиоиндуцированных опухолей

Fig. 1. Distribution of ionizing radiation (5 % of the prescribed dose) in proton (a) and photon (b) craniospinal irradiation (CSO). In the case of photons, low doses cover all structures located in the projection of the spinal cord up to the anterior chest and abdominal wall, increasing toxicity and the risk of development radio-induced tumors

Следует отметить, что биологические эффекты протонов и фотонов на опухоль практически одинаковые [6, 7], поэтому главным акцентом во всех исследовательских протоколах является оценка ПТО ЛТ. В работе R. Carbonara et al. [8] проведена ретроспективная оценка 88 опубликованных статей в целях оценки дозы ЛТ (протоны/фотоны) на ОР. Было отобрано 12 исследований, результаты которых включены в метаанализ. Метаанализ интракраниальных доз на ОР показал значимые преимущества протонов над фотонами: на ствол (среднее значение (СЗ): 2,07, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,21 против 2,93; $p < 0,00001$), правый гиппокамп (СЗ: 5,72, 95 % ДИ 0,25 против 11,16; $p < 0,04$), промежуточный мозг (СЗ: 5,08, 95 % ДИ 3,36 против 6,80; $p < 0,00001$), хиазму (СЗ: 4,34, 95 % ДИ 2,37 против 6,28; $p < 0,00001$).

Такие же результаты были получены при оценке оказываемого воздействия на улитку и гипофиз. Кроме этого, были продемонстрированы преимущества протонов над фотонами и на экстракраниальные ОР при КСО (сердце, легкие, желудок, кишечник и др.) [8–11], что подтверждает снижение дозы облучения при использовании ПЛТ как на интракраниальные, так и на экстракраниальные ОР.

Следует отметить сложности интерпретации данных проводимых исследований в отношении оценки ПТО из-за малой численности пациентов в изучаемых когортах, а также, как правило, возможности проведения только ретроспективной оценки, что нередко не позволяет должным образом оценить основную причину развития данных осложнений (основное заболевание, хирургическое лечение, химиотерапия (ХТ), ЛТ и др.). Развитие ПТО привело к ограничению назначения ЛТ детям в возрасте до 3–5 лет, однако в случаях агрессивного течения заболевания и невозможности достижения контроля над ростом опухоли при использовании только ХТ и операции актуальными становятся вопросы о применении более современных и менее токсичных видов ЛТ, а также нередко к редукции СОД [12, 13].

В настоящее время для достижения лучших результатов лечения и уменьшения ПТО следует выбирать не только вид ионизирующего излучения, но и технику проведения ЛТ. Самым прогрессивным методом ЛТ является “Pencil beam scanning” – сканирование карандашным пучком (СКП), который позволяет подводить высокие дозы конформной ЛТ и уменьшать нейтронную контаминацию ОР [14]. При СКП протоны проникают в самые труднодоступные места сложных или неправильной формы новообразований за счет сканирования опухоли по всему объему. В работе S. Tran et al. [15] проведена оценка ПТО ПЛТ при использовании техники СКП. В исследование был включен 221 пациент младше 18 лет с первичными опухолями ЦНС, получавших ПЛТ с 1999 по 2017 г. Средний возраст пациентов составил 3,1 (0,3–17,3) года, среднее время начала ПЛТ 4,1 (0,8–18,2) года. Средняя локальная доза ЛТ была 54 (18,0–64,8) Гр, доза КСО варьировала от 18 до 30 Гр. При этом КСО получил лишь 21 (10 %) пациент. Основные характеристики по нозологическим вариантам опухолей и возрасту пациентов на момент проведения ЛТ представлены в табл. 1 [15].

Ретроспективная оценка качества жизни была проведена у 206 пациентов старше 5 лет с использованием опросников PEDQOL через 2 и 5 лет после завершения ЛТ [15]. Авторы продемонстрировали, что когнитивные способности и социальное взаимодействие оказались ниже нормы в более поздние сроки завершения ПЛТ, отражая типичные отсроченные интеллектуальные нарушения и дефицит социальной адаптации в этой когорте больных. Это свидетельствует о том, что ПЛТ, хотя потенциально и имеет меньшее воздействие на ОР, чем ФЛТ, но, к сожалению, не исключает риск развития поздних когнитивных

Таблица 1. Основные характеристики исследуемой когорты пациентов [15]

Table 1. Main characteristics of the study patient's cohort [15]

Гистологический вариант опухоли <i>Histological tumor type</i>	Число пациентов (%) <i>Number of patients (%)</i>	Возраст пациентов, годы <i>Patient's age, years</i>
Эпендимомы <i>Ependimoma</i>	88 (39,8 %)	8 (0,8–15,2)
Глиомы <i>Glioma</i>	37 (16,7 %)	11,1 (2,2–17,9)
Краниофарингиомы <i>Cranio-pharyngioma</i>	22 (10 %)	9,9 (2,5–18,2)
Атипичная тератоидно-раб- доидная опухоль (АТРО) <i>ATRT</i>	21 (9,5 %)	2,1 (1,1–4,9)
Медуллобластома <i>Medulloblastoma</i>	15 (6,8 %)	4,9 (2,5–10,2)

нарушений, имеющих многофакторную этиологию, не всегда связанную с проведением ЛТ.

ПЛТ хорошо переносилась и практически не имела острых токсических осложнений, которые потребовали бы прервать проведение ЛТ. Только у 1 пациента имел место острый отек зрительного нерва IV степени, который был купирован терапией глюкокортикостероидами. В работе проанализированы поздние токсические осложнения II степени (табл. 2), обусловленные не только ЛТ, а самой опухолью, послеоперационными осложнениями и ХТ [15].

Таблица 2. Основные варианты токсичности, зарегистрированные у исследуемой когорты пациентов [15]

Table 2. The main variants of toxicity registered in the study cohort of the patients [15]

Вариант токсичности <i>Type of toxicity</i>	Число всех осложнений терапии (%) <i>Number all complications of therapy (%)</i>	Число осложнений ЛТ (%) <i>Number complications of radiotherapy (%)</i>
Эндокринопатия <i>Endocrinopathy</i>	60 (27,1 %)	37 (16,7 %)
Когнитивные нарушения <i>Cognitive disorders</i>	31 (14 %)	26 (11,8 %)
Нарушение слуха <i>Hearing impairment</i>	24 (10,5 %)	19 (8,6 %)
Оптическая нейропатия <i>Optic neuropathy</i>	37 (16,7 %)	3 (1,4 %)
Судорожный синдром <i>Convulsions</i>	12 (5,4 %)	5 (2,3 %)
Неврологические нарушения <i>Neurologic disorders</i>	72 (32,6 %)	14 (6,3 %)

Согласно данным, представленным в табл. 2, эндокринологические, когнитивные и слуховые нарушения были радиоиндуцированными, а зрительные нарушения, судороги, неврологические осложнения были чаще всего обусловлены другими причинами. Радиоиндуцированные ПТО > III степени тяжести были выявлены у 19 (8,6 %) пациентов, а IV–V степени тяжести только у пациентов с локализацией опухоли в стволе головного мозга. Синдром Мойя-Мойя как осложнение ПЛТ выявлен в 1,8 % случаев, т. е. в 2 раза реже, чем при ФЛТ [9]. Лучевой некроз диагностиро-

ван у 3 (1,4 %) пациентов и только в стволе головного мозга в сравнении с 2,5–3,7 % при использовании ФЛТ [16, 17]. Также при данной лучевой методике дефицит гормона роста был выявлен у 27,1 % в сравнении с 51,4–55,5 % при ФЛТ [10, 11], т. е. в 2 раза реже.

Метаанализ данного исследования [15] показал, что главными прогностическими факторами ПТО > III степени тяжести являлись возраст младше 3 лет на момент проведения ПЛТ, степень злокачественности опухоли (III–IV) и интенсивность ХТ, в то время как КСО – нет.

В многочисленных исследованиях подтверждены безопасность и эффективность ПЛТ, отмечена более низкая частота ПТО и вторых опухолей [18–24]. Все исследовательские группы в Европе и США дают примерно одинаковые результаты 6-летней ОВ для пациентов с опухолями ЦНС, которая зависит от пола, расы и возраста и составляет от 82 до 86 % [25, 26]. В настоящее время оценить различия в эффективности ЛТ протонами и фотонами не представляется возможным, несмотря на большое количество работ. Большинство исследований в настоящее время не выявило статистически значимых различий в ОВ и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) между пациентами, получавшими ПЛТ и ФЛТ [26, 27].

К острым токсическим осложнениям ЛТ относятся местные и системные реакции. Со стороны кожных покровов могут быть транзиторная кожная эритема, дерматиты, алопеция, со стороны желудочно-кишечного тракта – дисфагия, тошнота, рвота, диарея. Среди системных реакций следует отметить утомляемость, головные боли, бессонницу, гематологическую токсичность, нередко приводящую к инфекционным осложнениям.

В исследовании Suneja et al. проведена ретроспективная оценка развития острых токсических эффектов ПЛТ у 48 детей с опухолями ЦНС. Наиболее часто встречались кожные проявления, такие как дерматиты I–II степени (48 % и 13 %), алопеция I–II степени (31 % и 42 %), утомляемость I–II степени (67 % и 10 %), головная боль и бессонница I–II степени. Перечисленные нежелательные явления (НЯ) развивались, как правило, в середине цикла ПЛТ, достигая своего максимума к окончанию лучевого лечения [26]. У пациентов, получавших КСО, отмечалось развитие тошноты I–II степени (46 % и 4 %), при этом частота эпизодов рвоты была значимо меньшей (23 %), чем при ФЛТ. Только 7 из 12 пациентам потребовалось назначение антиэметической терапии при проведении КСО [28].

Большой интерес при КСО всегда представляла гематологическая токсичность. Следует учитывать, что в используемых протоколах лечения опухолей ЦНС у детей проведению КСО предшествуют интенсивные схемы ХТ, которые приводят к тяжелому истощению костномозгового кроветворения. Острое радиоиндуцированное повреждение костного мозга клинически проявлялось в виде цитопенического

синдрома и зависело от следующих факторов: объем облучения, разовая и СОД и сочетание с ХТ [28–32]. Так как при проведении КСО гемопоэтически активный костный мозг неизбежно становится мишенью воздействия ЛТ, что определяет высокий риск развития нейтропении, нередко приводящей к инфекционным осложнениям и соответственно к прерыванию лечения и удлинению тайминга ЛТ [29, 30, 33].

При ПЛТ в сравнении с ФЛТ при КСО имеет место значительное снижение объема дозы облучения на гемопоэтические стволовые клетки у детей любого возраста [34]. Эти преимущества ПЛТ, особенно при СКП способствуют лучшей переносимости КСО и меньшему истощению гемопоэтических резервов во время лечения, что снижает риск развития нейтропении и инфекционных осложнений [31, 35, 36].

В проспективном исследовании Song et al. оценили частоту острых токсических осложнений при проведении КСО при ПЛТ и ФЛТ. Было показано, что в группе пациентов, получавших ПЛТ, зарегистрировано меньше случаев тяжелой гематологической токсичности, в частности тромбоцитопении ($p = 0,012$), что, соответственно, требовало меньшей частоты трансфузий гемокомпонентов ($p = 0,042$) [37].

В ретроспективном исследовании Venarini et al. были оценены 20 пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС высокого риска, получивших КСО методом ПЛТ после завершения ХТ. При гематологическом мониторинге установлено, что лейкоциты и нейтрофилы снижались непосредственно после начала лечения, достигая минимальных значений примерно к 8–11-му сеансу лечения, к концу же терапии отмечалось восстановление гемопоэза. Согласно классификации НЯ по степени тяжести (СТСАЕ 5.0v), максимальная степень токсичности, зарегистрированная для лейкоцитов и нейтрофилов, соответствовала IV степени в середине периода ПЛТ у 5 % и 15 % пациентов соответственно. Показатели гемоглобина практически не менялись на протяжении курса ПЛТ, максимальная степень анемии соответствовала II степени (40 %). Уровень тромбоцитопении соответствовал I степени тяжести, достигая плато примерно к 12–15-му сеансам лечения, с последующим медленным восстановлением [37].

Прерывание курса ФЛТ, по данным Chang et al., имело место примерно у 36 % пациентов. Случаи лейкопении III–IV степени были описаны у 76 % больных, получавших ХТ перед ЛТ, нейтропении – у 50 %, тромбоцитопении – у 90 %, анемии – у 24 % [29]. Максимальная степень (III–IV) лейко- и нейтропении была диагностирована у 35 % и 70 % пациентов в середине курса лечения с полным восстановлением по завершении терапии. Тромбоцитопения III–IV степени и анемия в период лечения не регистрировались [37].

До настоящего времени нет единых рекомендаций по использованию ПЛТ в онкопедиатрии. В 2016 г. в Японии было создано первое руководство по использованию данного метода в детской практике [38].

С 2018 г. в Великобритании по рекомендации правительства произведены большие инвестиции в этот вид ЛТ в целях улучшения результатов лечения детей с опухолями ЦНС. Первый в России клинический центр ПЛТ ООО «ЛДЦ МИБС» был открыт в сентябре 2017 г., где используется методика “Pencil beam scanning”.

На сегодняшний день данные по использованию ПЛТ при различных нозологических формах опухолей ЦНС ограничены, но исследования, посвященные сравнительной оценке с ФЛТ как в отношении токсичности, так и ее эффективности, продолжаются. Thomas et al. провели дозиметрическую сравнительную оценку ФЛТ и ПЛТ и подтвердили факт снижения дозовой нагрузки на ОР при использовании ПЛТ [7], что также было продемонстрировано и в других работах [39, 40].

Возможности дозиметрического ограничения объема здоровых тканей, попадающих в зону облучения, при использовании ПЛТ позволяют снизить возрастные ограничения [41–44]. В работе Bernstein et al. в результате оценки раннего клинического исхода у 10 пациентов с АТРО, получавших ПЛТ, были продемонстрированы высокий уровень ОВ и отсутствие токсических осложнений [45]. Также авторами отмечена необходимость снижения дозы КСО для отдельных групп пациентов, что подтверждено другими исследованиями [45–53].

Цель нашей работы – оценка опыта проведения ПЛТ в 2 детских онкологических центрах г. Санкт-Петербурга, проведение анализа профиля токсичности с акцентом на НЯ и влияние различных факторов на проявления токсичности.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализирована когорта из 58 пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями (ЗНО) ЦНС, которым в составе комплексного лечения была проведена ПЛТ в период с апреля 2018 г. по апрель 2022 г. в Центре протонной терапии ООО «ЛДЦ МИБС» (г. Санкт-Петербург). Предшествующая, последующая ХТ и динамическое наблюдение проводились в специализированных отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ГБУЗ СПб КНПЦ СВМП(о).

Показания к проведению и объем ПЛТ определялись в соответствии с международными рекомендациями (NIT MED 2017, 2020, NIT REZ 2005, SIOP CNS GCT II, SIOP CPT 2009, MUV-ATRT) согласно гистологическому варианту, локализации ЗНО, возрасту пациента, степени распространения (M-статус), радикальности оперативного лечения, ответу на предшествующую терапию.

ПЛТ проводилась на установке Varian ProBeam с применением технологии СКП. Длительность ПЛТ зависела от СОД и в среднем составила 6 нед. Лечение проводилось с использованием индивидуальных фиксирующих устройств (термопластические маски, подголовники, подколенники) в целях обеспечения иммобилизации. Пациентам младшего возраста тера-

пия проводилась в условиях медикаментозной седации ($n = 27$). При планировании облучения направления полей выбирались таким образом, чтобы по возможности избежать прохождения лучевого пучка через критические структуры с низкой толерантностью к лучевой нагрузке (хиазма, зрительные нервы, гиппокампы, гипоталамус, гипофиз, хрусталики, ствол головного мозга и др.) (рис. 2).

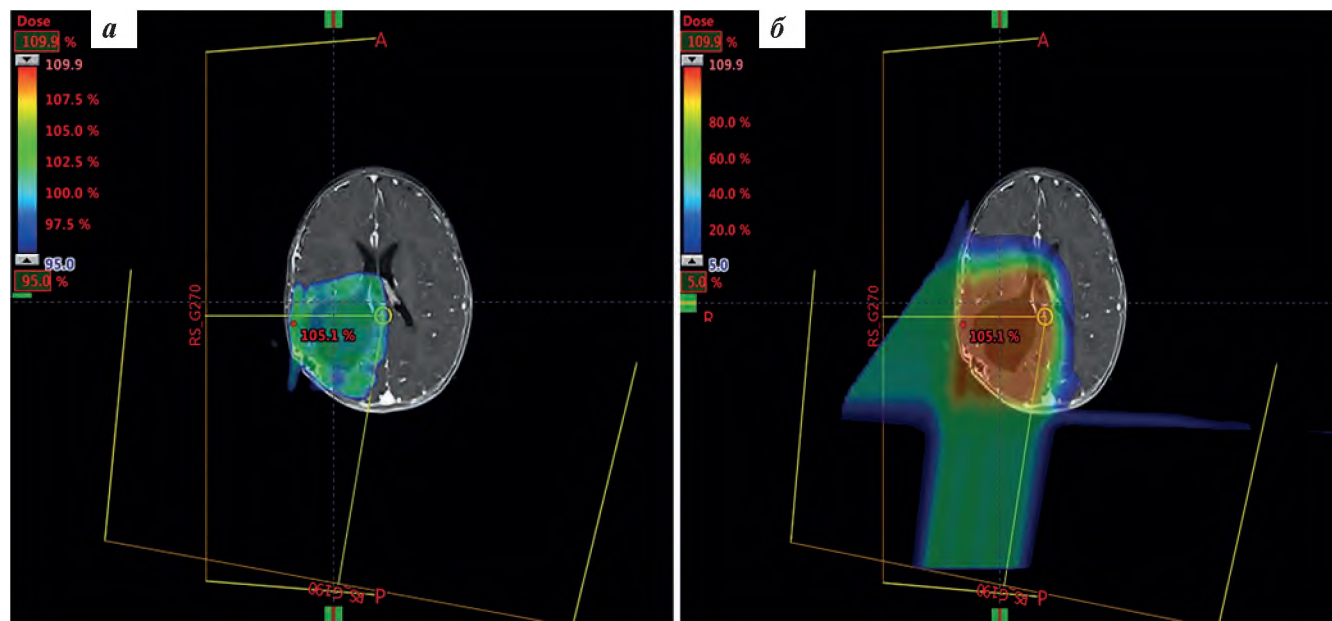


Рис. 2. Пример планирования ЛТ у ребенка 14 месяцев с диагнозом АТРО. Облучение ложа опухоли до СОД 54 Гр. Планирование облучения выполнено с применением 2 полей и созданием максимально быстрого снижения дозы: а – 95 % от предписанной дозы, б – 5 % от предписанной дозы

Fig. 2. Radiotherapy (RT) planning in a 14-months-old child with ATRT. Irradiation of the tumor bed up to cumulative dose is 54 Gy. Irradiation planning was performed using two fields and creating the fastest possible dose reduction: а – 95 % of the prescribed dose, б – 5 % of the prescribed dose

При КСО методика ПЛТ обеспечивает покрытие мишени лечебной дозой с использованием только заднего направления полей, что позволяет избежать облучения здоровых тканей, расположенных по периферии от спинного мозга, а наличие пика Брэгга позволяет создать максимум лечебной дозы в мишени, при этом снизив дозу до нуля при достижении переднего края тел позвонков. Благодаря этому не подвергаются лучевому воздействию структуры, лежащие

которых зарегистрировано в период проведения ЛТ (от первого сеанса до следующего дня после завершения последнего сеанса ЛТ). К поздней токсичности отнесены НЯ, зарегистрированные в период после 3 мес от завершения ЛТ. Сравнение параметров токсичности проводилось с использованием Chi-squared test, статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую когорту включены 58 пациентов, которым суммарно проведено 63 курса ПЛТ. У 56 пациентов ПЛТ выполнена в терапии 1-й линии, из них у 4 использовалась повторная ПЛТ при прогрессировании болезни (ПБ), у 2 – в качестве терапии 2-й линии после предшествующей комплексной терапии с включением ФЛТ. Медиана возраста составила 5 лет 2 месяца (14 месяцев – 17,5 года), 30 % пациентов были младше 3 лет. Преобладали мальчики – 58,6 %. Медиана наблюдения после завершения ПЛТ – 15 (0–46) мес.

Распределение по нозологическим формам было следующим: эмбриональные опухоли ЦНС – 72,3 % (медуллобластомы – 43 %, АТРО – 19 %, эмбриональные опухоли с многослойными розетками (ETMR) – 10,3 %), эпендимомы – 10,3 %, интракраниальные герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) – 12 %,

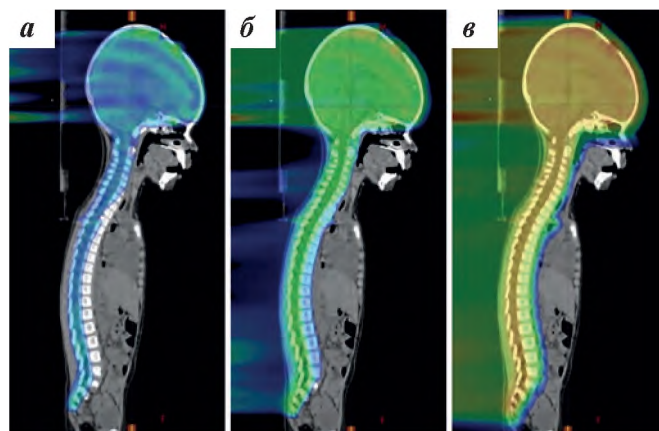


Рис. 3. Распределение дозы при КСО: а – 95 %, б – 50 %, в – 5 % от предписанной дозы

Fig. 3. Dose distribution in CSI: а – 95 %, б – 50 %, в – 5 % of the prescribed dose

ЗНО сосудистого сплетения (II–III степени) – 3,4 %, пинеобластомы – 2 %. Инфратенториальная локализация первичной опухоли была выявлена в 64 %

случаев, супратенториальная – в 36 %. Суммарная информация, характеризующая когорту пациентов, представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика когорты пациентов

Table 3. Characteristics of the patient's cohort

Название Title	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Всего пациентов <i>Total patients</i>	58 (100)
1-я линия/ <i>1st line</i>	56
2-я и > линия/ <i>2nd and > line</i>	2 (после ФЛТ/ <i>after photon therapy</i>) 4 (после ПЛТ/ <i>after proton beam therapy</i>)
Возраст, годы <i>Age, years</i>	
< 3 лет/ <i>under 3 y.o.</i>	17 (29,3)
> 3 лет/ <i>over 3 y.o.</i>	41 (70,7)
Пол <i>Gender</i>	
женский/ <i>female</i>	24 (41,4)
мужской/ <i>male</i>	34 (58,6)
Диагноз <i>Diagnosis</i>	
медуллобластома/ <i>medulloblastoma</i>	25 (43)
АТРО/ <i>ATRT</i>	11 (19)
ЕТМР	6 (10,3)
эпендимомы/ <i>ependymoma</i>	6 (10,3)
ГКО/ <i>germ cell tumors (GST)</i>	7 (12)
ЗНО сосудистого сплетения/ <i>tumors of choroid plexus</i>	2 (3,4)
пинеобластома/ <i>pineoblastoma</i>	1 (2)
Локализация <i>Location</i>	
супратенториальная/ <i>supratentorial</i>	21 (36)
инфратенториальная/ <i>infratentorial</i>	37 (64)
Стадия <i>Stage</i>	
R0M0	16 (28)
R+M0	17 (29)
R0M+	3 (5)
R+M+	22 (38)
Статус до начала ЛТ <i>Status before starting of RT</i>	
полный ответ (ПО)/ <i>CR</i>	21 (36)
частичный ответ (ЧО)/ <i>PR</i>	22 (38)
стабилизация болезни (СБ)/ <i>SD</i>	8 (14)
ПБ/ <i>PD</i>	7 (12)
Предшествующая терапия <i>Previous therapy</i>	
операция/ <i>surgery</i>	57 (98)
ПХТ/ <i>chemotherapy</i>	51 (88)
высокодозная ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)/ <i>HDCT with autoH SCT</i>	13 (22)
предшествующая ФЛТ/ <i>previous photon therapy</i>	2 (3)
предшествующая ПЛТ/ <i>previous proton beam therapy</i>	5 (8)
Объем ЛТ <i>RT volume</i>	
КСО + буст локально/ <i>CSI + tumor bed boost</i>	35 (60)
редуцированные дозы КСО/ <i>reduced doses of CSI</i>	9 (15)
стандартные дозы КСО/ <i>standard doses of CSI</i>	26 (45)
локальная ЛТ/ <i>local RT</i>	19 (33)
локальная ЛТ + буст на метастазы/ <i>local RT + boost to metastases</i>	3 (5)
WVI + буст локально/ <i>WVI + tumor bed boost</i>	1 (2)
Потенцирующая ХТ <i>Concomitant chemotherapy</i>	
проводилась/ <i>applied</i>	23 (40)
не проводилась/ <i>not applied</i>	35 (60)
Ответ после завершения терапии <i>Response after therapy's completion</i>	
ПО/ <i>CR</i>	29 (50)
ЧО/ <i>PR</i>	4 (7)
СБ/ <i>SD</i>	8 (14)
ПБ/ <i>PD</i>	13 (22)
не оценивался/ <i>unknown</i>	4 (7)
Текущий статус <i>Current status</i>	
живы без признаков заболевания/ <i>alive, no evidence of disease</i>	28 (48,5)
живы вне ремиссии/ <i>alive, no remission</i>	17 (29,5)
умерли/ <i>dead</i>	10 (17)
потеряны из-под наблюдения/ <i>lost of follow-up</i>	3 (5)

Преобладали пациенты с локальными стадиями заболевания — 57 %. Среди больных с М+-стадиями распределение было следующим: 3 % — М1, 5 % — М2, 35 % — М3. Первым этапом лечения у 98 % пациентов было хирургическое вмешательство, при этом радикальное удаление опухоли имело место в 33 % случаев, в 67 % наблюдений сохранялась остаточная опухоль. Оперативный этап лечения не проводился 1 пациенту с секретирующей ГКО (диагноз подтвержден лабораторно-инструментальными методами исследования). В 88 % случаев ПЛТ предшествовало проведение стандартных режимов ХТ с включением (по показаниям) регионарной ХТ в соответствии с международными рекомендациями. У 22 % пациентов была проведена ВДХТ с ауто-ТГСК.

На момент начала ПЛТ у 36 % пациентов был достигнут ПО, у 38 % — ЧО, у 14 % — СБ, у 12 % констатировано ПБ.

Объем ЛТ определялся гистологическим вариантом опухоли, возрастом пациента, стадией, ответом на предшествующую терапию. Медиана СОД на ложе опухоли составила 55 (24–68) Гр. КСО проведено 60 % пациентам. Редукция дозы КСО (23–25 Гр) была произведена в 26 % случаев (что определялось в соответствии с протоколом лечения). У всех пациентов ЛТ выполнена в полном объеме. Потенцирующая ХТ винкристином проводилась у 40 % пациентов с диагнозом медуллобластома. Подробная информация о проведении первичной ПЛТ представлена в табл. 4.

Повторный курс ПЛТ проведен в 10 % случаев ($n=6$) у пациентов с ПБ (табл. 5). У 1 ребенка выполнено 3 курса ПЛТ. Медиана до начала повторного облучения составила 19 (5–29) мес.

Проявлениями острой токсичности на фоне проводимой ПЛТ были дерматиты, алоpecia, тошнота, рвота, головная боль, миелотоксичность (рис. 4), нейротоксичность, вероятно, ассоциированная с сопутствующей ХТ винкристином. Среди наиболее распространенных НЯ отмечались местные реакции в виде дерматитов I–III степени тяжести (I — 73 %, II — 9 %, III — 2 %), фокальная алоpecia (96 %). Выраженность местных проявлений была прямо пропорциональна дозе ЛТ (> 24 Гр).

Частота развития тошноты составила 27 % (I степени — 20 %, II — 7 %), рвоты — 14 % (I степень), головной боли — 18 % (I степень). Максимальные клинические проявления были зарегистрированы на 1–2-й неделе терапии с последующим регрессом симптомов на фоне проводимой сопроводительной терапии, включающей антиэметические (прокинетики, блокаторы 5-НТ-3-серотониновых рецепторов), противоотечные (ингибиторы карбоангидразы) препараты. В 7 % случаев было необходимо использование глюкокортикоидов.

Гематологическая токсичность наблюдалась у 84 % пациентов, пик токсичности отмечен на 2–3-й неделе облучения с дальнейшим постепенным регрессом. Наиболее часто отмечалась лейко-/нейтропения (79 %), при этом I–II степени в 41 % случаев, III–IV степени — в 39 %. Тромбоцитопения имела место в 29 % случаев, из них I степени — 16 %, II — 5 %, III — 6 %, IV — 2 %. Анемия наблюдалась у 84 % пациентов (преимущественно ассоциирована с предшествующей ХТ) со следующим распределением по степеням тяжести: I — 28 %, II — 38 %, III — 18 %. В 6 % случаев больным потребовалось проведение заместительных гемотрансфузий, в 5 % — использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. В 9 % наблюдений в связи с развитием инфекционных осложнений, обусловленных миелотоксичностью III–IV степени, требовалось прерывание ПЛТ (от 1 до 10 дней, медиана — 3 дня). При перерыве в лечении более 5 дней проводился пересчет СОД с добавлением дополнительных фракций.

У 10 % пациентов отмечалось развитие периферической полинейропатии (у 8 % — I–II степени, у 2 % — III), ассоциированной с сопутствующей ХТ винкристином.

При отдельной оценке острой токсичности в группе пациентов, которым была проведена повторная ПЛТ, серьезных НЯ отмечено не было. Преобладали побочные эффекты I–II степени. У 1 больного была зарегистрирована лейко-/нейтропения III степени, не требовавшая коррекции сопроводительной терапии и перерывов в лечении. У 1 пациента были зафиксированы НЯ в виде головной боли, тошноты, рвоты,

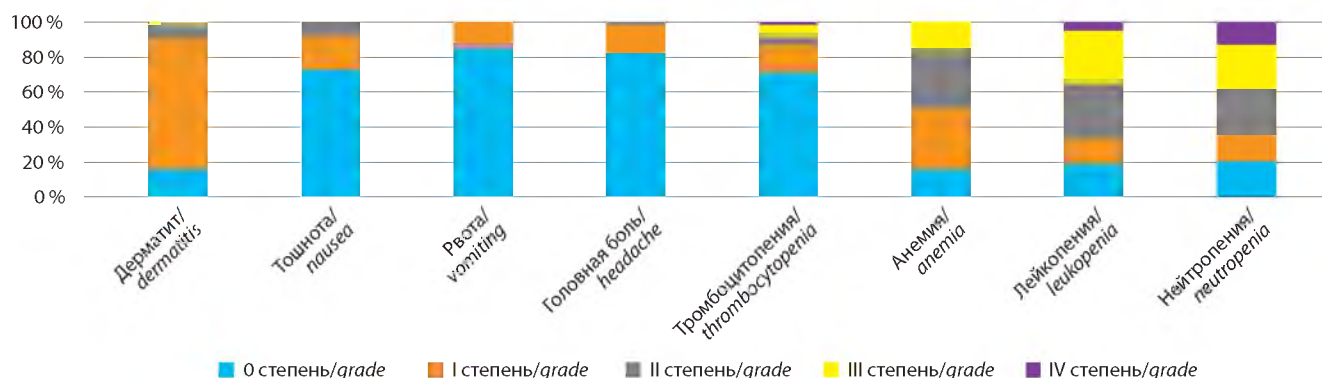


Рис. 4. Острая токсичность

Fig. 4. Acute toxicity

Таблица 4. Сводная информация по ПЛТ в 1-й линии, n = 56 (100 %)

Table 4. Cumulative information of proton beam therapy in 1st line therapy, n = 56 (100 %)

Диагноз Diagnosis	Число пациентов Number of patients	Возраст, ме- диана (мес) Age, median (months)	Стадия Stage	Протокол лечения Treatment protocol	Предше- ствующая ПХТ Previous chemotherapy	ВЛХТ HDCT	Статус до ЛТ Status before RT	Объем ЛТ RT volume	Пост-ЛТ ПХТ Subsequent chemotherapy	Ответ Response	БПВ PFS	ОВ OS
Медуллобластома/ medulloblastoma	24 (43 %)	96,5	R0M0 – 6 (25 %) R0M+ – 2 (8 %) R+M0 – 5 (21 %) R+M+ – 11 (46 %)	HIT MED 2017, 2020	20 (83 %)	1 (4 %)	ПО/CR – 9 (37,5 %) ЧО/PR – 12 (50 %) СБ/SD – 2 (8,3 %) ПБ/PD – 1 (4,2 %)	ККО + буст на заднюю череп- ную ямку*/CSI + boost to posterior cranial fossa – 24 (100 %) ККО, редуцированная доза/ reduced-dose CSI – 2 (8 %) ККО, стандартная доза/standard- dose CSI – 22 (92 %) Буст на метастазы*/metastases boost – 12 (50 %) Стандартное фракционирование/ standard fractionation – 22 (92 %) Гиперфракционирование/ hyperfractionation – 2 (8 %) Сопутствующая ХТ (винкри- стин)/concomitant chemotherapy (vincristine) – 22 (92 %)	20 (83 %)	NED – 13 (54 %) DOD – 2 (8 %) ЧО/PR – 4 (17 %) СБ/SD – 2 (8 %) Не оцени- вался ¹ /not evaluated – 3 (13 %)	18 мес/ months, 88,148 % Медиана/ median – 21,5 мес/ months	18 мес/months, 100 % Медиана/ median – 22,5 мес/months
АТРО/ATRT	10 (18 %)	20	R0M0 – 3 (30 %) R+M0 – 2 (20 %) R+M+ – 5 (50 %)	MUV ATRT	10 (100 %)	5 (50 %)	ПО/CR – 3 (30 %) ЧО/PR – 4 (40 %) СБ/SD – 1 (10 %) ПБ/PD – 2 (20 %)	Буст локально/local boost – 10 (100 %) ККО, редуцированная доза/ reduced-dose CSI – 2 (20 %) Буст на метастазы/ metastases boost – 3 (30 %)	3 (30 %)	NED – 4 (40 %) DOD – 4 (40 %) ПБ/PD – 6 (60 %)	18 мес/ months, 60 % Медиана/ median – 21,5 мес/ months	2-летняя/years- old, 90 % Медиана/ median – 44 мес/months
ETMR	6 (11 %)	37	R0M0 – 3 (50 %) R0M+ – 1 (17 %) R+M+ – 2 (33 %)	HIT MED 2017	5 (83 %)	5 (83 %)	ПО/CR – 4 (66,7 %) ЧО/PR – 2 (33,3 %)	ККО + буст локально/CSI + local boost – 5 (83 %) ККО, редуцированная доза/ reduced-dose CSI – 3 (50 %) ККО, стандартная доза/standard- dose CSI – 2 (33 %) Локальная ЛТ/local RT – 1 (17 %)	2 (33 %)	NED – 4 (66,7 %) DOD – 1 (16,65 %) СБ/SD – 1 (16,65 %)	2-летняя/ years-old, 83,3 % Медиана/ median – 27,5 мес/ months	2-летняя/years- old, 83,3 % Медиана/ median – 27,5 мес/months
ГКО/GCT несекретирую- щая/non-secreting секретирующая/ secreting	7 (12 %) 3 (5 %) 4 (7 %)	124	R0M0 – 2 (29 %) R+M0 – 4 (57 %) R+M+ – 1 (14 %)	SIOP CNS GCT II	7 (100 %)	–	ПО/CR – 3 (43 %) ЧО/PR – 2 (29 %) СБ/SD – 1 (14 %) ПБ/PD – 1 (14 %)	ККО + буст локально/ CSI + local boost – 1 (14 %) WVI + буст локально/ WVI + local boost – 1 (14 %) Локальная ЛТ/local RT – 5 (72 %)	–	NED – 5 (72 %) СБ/SD – 1 (14 %) LFU – 1 (14 %)	2-летняя/ years-old, 85,7 % Медиана/ median – 26 мес/ months	2-летняя/years- old, 100 % Медиана/ median – 26 мес/months
Эпендимома/ ependymoma	6 (11 %)	32	R0M0 – 1 (17 %) R+M0 – 5 (83 %)	HIT MED 2017	4 (67 %)	–	ПО/CR – 1 (17 %) ЧО/PR – 2 (33 %) СБ/SD – 2 (33 %) ПБ/PD – 1 (17 %)	Локальная ЛТ/ local RT – 6 (100 %)	–	NED – 1 (17 %) СБ/SD – 2 (33 %) ПБ/PD – 2 (33 %) LFU – 1 (17 %)	18 мес/ months, 44,4 % Медиана/ median – 22 мес/ months	2-летняя/years- old, 100 % Медиана/ median – 38,5 мес/months
ЗНО сосудистого сплетения/choroid plexus tumors	2 (3,5 %)	83,5	R+M0 – 1 (50 %) R+M+ – 1 (50 %)	SIOP CPT 2009	2 (100 %)	–	СБ/SD – 2 (100 %)	ККО, стандартная доза + буст локально/standard-dose CSI + local boost – 1 (50 %) Локальная ЛТ/local RT – 1 (50 %)	–	СБ/SD – 1 (50 %) Не оцени- вался ¹ /not evaluated – 1 (50 %)	Однолет- няя/years, 100 % Медиана/ median – 11 мес/ months	Однолетняя/ years, 100 % Медиана/ median – 11 мес/months
Пинеобластома/ pineoblastoma	1 (1,5 %)	44	R0M0	HIT MED 2017	+	+	ПО/CR	ККО, редуцированная доза + буст локально/reduced-dose CSI + local boost	–	DOT	28 мес/ months	28 мес/months

Примечание. ККО, редуцированные дозы – 23,4–25,2 Гр; ККО, стандартные дозы – 35,2 Гр при стандартном фракционировании, 40 Гр при гиперфракционировании; NED – без признаков заболевания; DOD – смерть от ПБ; DOT – смерть от осложнений лечения; WVI – облучение желудочков; LFU – потерян из-под наблюдения; * – доза ЛТ согласно протоколу лечения; ¹ – оценка ответа по срокам после завершения ПЛТ не проводилась.

Note. Reduced-dose CSI – 23,4–25,2 Gy; standard-dose CSI – standard fractionation 35,4Gy, hyperfractionation 40Gy; NED – no evidence of disease; DOD – death of disease (progression diasease); DOT – death of treatment toxicity; WVI – whole ventricle irradiation; LFU – lost of follow-up; * – radiation dose according to treatment protocol; ¹ – response by timing after completion of proton beam therapy was not assessed.

Таблица 5. Сводная информация: повторная ПЛТ

Table 5. Cumulative information: repeated proton beam therapy

Диагноз <i>Diagnosis</i>	Воз- раст, месяцы <i>Age, months</i>	Пол <i>Gender</i>	Стадия <i>Stage</i>	Протокол лечения <i>Treatment protocol</i>	№ кур- са ЛТ № RT course	Временной интервал между курсами ЛТ, мес <i>Interval between RT courses, months</i>	По- вторная операция <i>Second operation</i>	ПХТ (до) <i>Previous chem- otherapy</i>	ВЛХТ <i>HDC T</i>	Статус до ЛТ <i>Status before RT</i>	Объем ЛТ <i>RT volume</i>	Пост- ЛТ ПХТ <i>Subse- quent chemo- therapy</i>	Ответ <i>Response</i>	БПВ, меди- ана, мес <i>PFS, mediane, months</i>	ОВ, меди- ана, мес <i>OS, mediane, months</i>
Медуллобластома/ <i>medulloblastoma</i>	101	Жен- ский/ <i>female</i>	R+M2	HIT REZ 2005	2	28	ЧР/ <i>partial resection</i>	—	—	ЧО/PR	Буст на метастазы, 55 Гр/ <i>metastases boost, 55 Gy</i>	+	DOD	22	35
АТРО/ATRT	50	Муж- ской/ <i>male</i>	R+M3	Метроном- ная ХТ/ <i>metronomic chemotherapy</i>	2	17	ЧР/ <i>partial resection</i>	+	—	ПБ/PD	КСО, 25,2 Гр + буст на метастазы и ложе опухоли до 54 Гр/CSI, 25,2 Gy + boost to metastases and tumor bed up to 54 Gy	+	DOD	19	40
АТРО/ATRT	45	Жен- ский/ <i>female</i>	R+M3	Метроном- ная ХТ/ <i>metronomic chemotherapy</i>	2	26	ЧР/ <i>partial resection</i>	+	—	ПБ/PD	КСО, 35,2 Гр + буст на метастазы головного мозга до 55 Гр + на метастазы спинного мозга до 49,2 Гр/ CSI, 35,3 Gy + boost to brain metastases up to 55 Gy + boost to spinal cord metastases up to 49,2 Gy	—	DOD	18	43
АТРО/ATRT	34	Жен- ский/ <i>female</i>	R+M3	MUV ATRT, метроном- ная ХТ/ <i>MUV ATRT, metronomic chemotherapy</i>	2	19	—	+	+	СБ/SD	КСО, 36 Гр + буст на метастазы спинного мозга до 50 Гр/CSI, 36 Gy + boost to spinal cord metastases up to 50 Gy	—	ЧО/PR	8	30
Эпендимома/ <i>ependymoma</i>	51	Жен- ский/ <i>female</i>	R+M0	HIT REZ 2005	2	15	ЧР/ <i>partial resection</i>	—	—	ЧО/PR	Локальная ЛТ, 54 Гр/ <i>local RT, 54 Gy</i>		NED	22	43
Эпендимома/ <i>ependymoma</i>	74	Жен- ский/ <i>female</i>	R0M0	HIT REZ 2005	2	29	ТР/TR	—	—	ПО/CR	Локальная ЛТ, 54 Гр/ <i>local RT, 54 Gy</i>		ПБ/PD	32	77
Эпендимома/ <i>ependymoma</i>	80	Жен- ский/ <i>female</i>	R+M2	Индивиду- альная схе- ма/ <i>individual scheme</i>	3	5	ЧР/ <i>partial resection</i>	—	—	ЧО/PR	КСО, 36 Гр + буст на зад- нюю черепную ямку, 59,4 Гр/ boost to posterior cranial fossa, 59,4 Gy	—	NED	32	77

Примечание. ЧР – частичная резекция, ТР – тотальная резекция.

Note. TR – total resection.

ассоциированные с нарастанием внутричерепной гипертензии, симптомы которой купированы консервативной противоотечной терапией с включением кортикостероидов.

Степень выраженности острой токсичности была проанализирована в зависимости от проведения КСО, потенцирующей ХТ, возраста пациентов (табл. 6).

Проведение КСО ассоциировано с более выраженной гастроинтестинальной и гематологической токсичностью ($p < 0,05$). При сравнении когорт, получавших редуцированные и стандартные дозы КСО, статистически достоверной разницы частоты проявлений миелотоксичности не получено ($p = 0,79$).

Таблица 6. Влияние различных факторов на острую токсичность

Table 6. Factor's influence on acute toxicity

Токсичность Toxicity	КСО CSI		Потенцирующая ХТ Concomitant chemotherapy		Возраст Age	
	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No	< 3 лет < 3 y.o.	> 3 лет > 3 y.o.
Дерматит/dermatitis						
0	5	5	5	5	2	8
I	27	20	13	34	16	31
II	5	0	4	1	0	5
III	1	0	1	0	0	1
Chi-square test	$p = 0,2$		$p = 0,042$		$p = 0,327$	
Тошнота/nausea						
0	23	23	16	30	15	31
I	10	2	6	6	3	9
II	5	0	1	4	0	5
Chi-square test	$p = 0,0184$		$p = 0,45$		$p = 0,29$	
Рвота/vomiting						
0	29	25	19	35	18	36
I	9	0	4	5	0	9
Chi-square test	$p = 0,0086$		$p = 0,59$		$p = 0,04$	
Головная боль/headache						
0	29	23	20	32	16	36
I	8	2	3	7	2	8
II	1	0	0	1	0	1
Chi-square test	$p = 0,25$		$p = 0,656$		$p = 0,64$	
Тромбоцитопения/thrombocytopenia						
0	20	25	17	28	13	32
I	10	0	4	6	3	7
II	3	0	1	2	2	1
III	4	0	1	3	0	4
IV	1	0	0	1	0	1
Chi-square test	$p = 0,023$		$p = 0,92$		$p = 0,3867$	
Анемия/anemia						
0	1	9	1	9	2	8
I	10	12	6	16	8	14
II	17	4	10	11	6	15
III	10	0	6	4	2	8
Chi-square test	$p < 0,0001$		$p = 0,06$		$p = 0,71$	
Лейкопения/leucopenia						
0	3	9	3	9	6	6
I	1	8	1	8	4	5
II	14	6	9	11	2	18
III	17	2	8	11	6	13
IV	3	0	2	1	0	3
Chi-square test	$p < 0,0001$		$p = 0,263$		$p = 0,0756$	
Нейтропения/neutropenia						
0	3	10	3	10	7	6
I	3	7	3	7	1	8
II	12	4	7	9	2	14
III	12	4	7	9	3	11
IV	8	0	3	5	2	6
Chi-square test	$p = 0,0006$		$p = 0,75$		$p = 0,087$	

Примечание. В таблице представлены абсолютные значения (число пациентов, у которых встречались НЯ различной степени тяжести).

Note. The table shows the absolute values (the number of patients who experienced different grades of AE).

В группе пациентов, получавших химиолучевую терапию, токсичность сравнима с группой без потенцирующей ХТ. Достоверные различия получены только в частоте и выраженности постлучевых дерматитов ($p = 0,042$). Гематологическая токсичность среди пациентов, получавших предшествующую ПХТ и ВДХТ, и без предшествующей терапии была без значимых различий ($p > 0,05$).

Проведение оценки отсроченной и поздней токсичности ПЛТ в нашей группе затруднительно в связи с недостаточно длительным периодом катамнеза, кумулятивным влиянием других методов лечения (операция, ПХТ), локализацией ЗНО на развитие отдаленных осложнений. Среди зафиксированной токсичности достоверно связана с ПЛТ персистирующая фокальная алопеция (14 % случаев). Клинически значимая токсичность зарегистрирована у 13 % пациентов. В 7 % наблюдались эндокринопатии, требующие заместительной гормонотерапии (вторичный гипотиреозидизм – 5 %, гипопитуитаризм – 2 % – у ребенка с герминомой хиазмально-селлярной области, что может быть также обусловлено локализацией ЗНО). Неврологические последствия зарегистрированы в 6 % случаев, при этом у 1 (2 %) ребенка отмечался тяжелый неврологический дефицит (регресс психомоторного развития, вторичная эпилепсия), что, более вероятно, обусловлено предшествующей терапией, в том числе ВДХТ. У 1 (2 %) пациента через 3 мес после завершения 3-го курса ПЛТ зарегистрировано постлучевое осложнение в виде псевдопрогрессии опухоли по данным визуализации в области задней черепной ямки с частичным регрессом проявлений после терапии бевацизумабом.

Двухлетняя ОВ в исследуемой когорте пациентов составила 90,2 % (медиана наблюдения – 29 мес), 2-летняя БПВ – 68,29 % (медиана наблюдения – 20 мес). При сравнении показателей выживаемости в зависимости от возраста 2-летняя ОВ у пациентов младше и старше 3 лет составила 92,86 % и 89 % соответственно ($p = 0,85$) и БПВ – 48,63 % и 78,12 % соответственно ($p = 0,038$).

Обсуждение

Лечение ЗНО ЦНС основано на мультимодальном подходе, в составе которого одно из ведущих мест продолжает занимать ЛТ. Успехи указанного подхода к лечению позволили значимо улучшить результаты терапии, но отдаленные последствия каждого из ее видов являются серьезной проблемой, в частности такие, как нарушение роста, снижение когнитивных функций, нейроэндокринные расстройства, акустические, офтальмологические, репродуктивные нарушения, сердечно-сосудистые проблемы, развитие вторичных опухолей, ограничивают использование метода ЛТ и требуют разработки новых современных подходов. Биологические особенности ПЛТ в виде минимизации облучения окружающих здоровых тканей и ОР позволяют снизить вероятность как ПТО, так и острой токсичности, что является решающим

фактором в выборе вида ЛТ, а именно ПЛТ для детей раннего возраста [26].

Нами проведен ретроспективный анализ 58 пациентов с различными гистологическими вариантами ЗНО ЦНС, которым была проведена ПЛТ, в том числе повторно в 7 случаях. Большинство острых токсических осложнений были I–II степени (см. табл. 6) и чаще всего были связаны с применением КСО ($p < 0,05$). Среди проявлений острой токсичности преобладали местные реакции в виде дерматитов (I–II степени), фокальных алопеций. Гастроинтестинальная токсичность была более выражена у пациентов с КСО и проявлялась тошнотой I–II степени (27 % случаев), рвотой I степени (14 % случаев), купируемых использованием антиэметических препаратов, что подтверждается данными литературы [27, 37, 54]. При анализе влияния потенцирующей ХТ на токсичность достоверных различий не получено для большинства оцениваемых параметров, кроме частоты встречаемости дерматитов ($p = 0,042$). В 10 % случаев зарегистрированы явления полинейропатии, ассоциированные с применением винкристина на фоне ПЛТ ($p < 0,0001$). При анализе токсичности в зависимости от возраста получены следующие данные: у пациентов младшей возрастной группы менее выражена частота встречаемости рвоты ($p = 0,04$), по остальным параметрам проявления острой токсичности без достоверных различий.

Наиболее значимую роль среди проявлений острой токсичности играет гематологическая токсичность, выраженная преимущественно у пациентов, получивших КСО. В нашей группе такие больные преобладали, составляя 60 %. Механизмом развития миелотоксичности является прямое повреждение гемопоэтических стволовых клеток и патологические изменения во вспомогательных клетках, расположенных в строме и микроокружении костного мозга и регулирующих процесс кроветворения за счет секреции цитокинов и факторов роста. При этом радиоиндуцированная цитопения определяется такими факторами, как объем и доза облучения, а также предшествующей ХТ [37].

Сопроводительная терапия направлена на минимизацию риска и тяжести острой токсичности, что позволяет избегать длительных перерывов в лечении. Нейтропения является одним из наиболее частых побочных эффектов, приводящим к развитию инфекционных осложнений, что нередко ведет к перерыву в лечении, что оказывает негативное влияние на эффективность терапии [30, 33]. Доказана эффективность колониестимулирующих факторов в предотвращении развития фебрильной нейтропении и перерывов при проведении ЛТ. Тем не менее следует избегать их профилактического использования в период ЛТ ввиду увеличения токсичности на пролиферирующие гемопоэтические стволовые клетки, приводящее к истощению костного мозга [30, 55]. В нашей когорте пациентов гематологическая токсичность в большинстве случаев (70 %) была I–II степени и не тре-

бывала использования противомикробной терапии, колониестимулирующих факторов, заместительных гемотрансфузий, а также не приводила к длительным перерывам в ЛТ.

Показания к кратковременным перерывам (медиа-на – 3 дня) в лечении имелись у 9 % пациентов и были обусловлены развитием миелотоксичности III–IV степени и инфекционных осложнений. Согласно данным литературы, частота перерывов в период проведения ПЛТ значимо ниже, чем при использовании ФЛТ (до 25 %) [28, 56]. В нашей когорте ЛТ в полном объеме была проведена всем пациентам, повторных перерывов вследствие токсичности зарегистрировано не было.

Повторная ПЛТ имела приемлемый профиль острой токсичности, не превышающий выраженность радиоиндуцированных НЯ в I-й линии, что позволяет применять данную опцию при прогрессировании/ рецидивах ЗНО ЦНС, что особенно значимо для пациентов с эпендимомой с учетом ограничения альтернативных лечебных опций [26, 57].

Оценка поздних токсических осложнений в данном исследовании была ограничена относительно коротким периодом катамнеза (15 мес), наличием потенцирующего влияния других терапевтических опций и непосредственно локализации ЗНО. У большинства пациентов клинически значимой токсичности на момент проведения анализа зафиксировано не было. Зарегистрированные эндокринные (7 %) и неврологические (6 %) нарушения в большинстве случаев были обусловлены локализацией опухоли, а также предшествующей противоопухолевой терапией, в том числе ХТ и ВДХТ.

ОВ и БПВ в нашей когорте сопоставимы с показателями выживаемости по данным литературы. Более высокие показатели ОВ и БПВ получены у пациентов старшего возраста [25, 58].

Выводы

Анализ наших данных и обзор литературы показывают, что ПЛТ имеет относительно низкий профиль токсичности, что является определяющим критерием для ее проведения у пациентов детского возраста. Фактором риска развития НЯ является КСО, при этом влияния потенцирующей ХТ, возраста пациентов, предшествующей ПХТ на частоту и тяжесть НЯ не выявлено. Среди проявлений ранней токсичности преобладали местные реакции I–II степени тяжести в виде дерматитов (84 %), фокальных алопеций (96 %), из системных НЯ отмечены гематологические осложнения (84 %). На момент оценки результатов ПЛТ исследуемой когорты частота клинически значимой отдаленной токсичности зарегистрирована у 13 %, что может быть связано с кумулятивным эффектом предшествующих ПХТ, ВДХТ. Сравнительного анализа ПЛТ и ФЛТ в рамках представленной работы не проводилось, но данные литературы подтверждают меньшую выраженность осложнений ПЛТ, что является определяющим фактором для выбора метода ЛТ в онкопедиатрии. Для более достоверного анализа ПТО требуется более длительный период наблюдения. Следует отметить приемлемую острую токсичность повторной ПЛТ, что позволяет использовать данный метод лечения у пациентов с ПБ/рецидивом заболевания при отсутствии альтернативных терапевтических опций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smoll N.R., Drummond K.J. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neuroscience*. 2012;19(11):1541–4. doi: 10.1016/j.jocn.2012.04.009.
- Blaney S.M., Adamson P.C., Helman L.J. Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology. 8th edition. Wolters Kluwer Health, 2020. Pp. 394–5.
- Andreassen C.N., Alsner J., Overgaard J. Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis – where and how to look for it? *Radiother Oncol*. 2002;64(2):131–40. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00154-8.
- Steinmeier T., Schleithoff S.S., Timmermann B. Evolving radiotherapy techniques in paediatric oncology. *Clin Oncol*. 2019;31(3):142–50. doi: 10.1016/j.clon.2018.12.005.
- Main C., Dandapani M., Pritchard M., Dodds R., Stevens S.P., Thorp N., Taylor R.E., Wheatley K., Pizer B., Morrall M., Phillips R., English M., Kearns P.R., Wilne S., Jayne S. The effectiveness and safety of proton beam radiation therapy in children with malignant central nervous system (CNS) tumours: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2016;5(1):1–7. doi: 10.1186/s13643-016-0285-6.
- Mohan R., Grosshans D. Proton therapy – present and future. *Advanced drug delivery reviews*. 2017;109:26–44. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
- Thomas H., Timmermann B. Paediatric proton therapy. *Br J Radiol*. 2020;93(1107):20190601. doi: 10.1259/bjr.20190601.
- Carbonara R., Di Rito A., Monti A., Rubini G., Sardaro A. Proton versus photon radiotherapy for pediatric central nervous system malignancies: a systematic review and meta-analysis of dosimetric comparison studies. *J Oncol*. 2019;2019:5879723. doi: 10.1155/2019/5879723.
- Shalitin S., Gal M., Goshen Y., Cohen I., Yaniv I., Phillip M. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(2):113–22. doi: 10.1159/000327584.
- Stoker J., Vora S., Patel A., Grosshans D., Brown P.D., Vern-Gross T., Bues M., Daniels T., Allred B., Uejo A., Kosiorok H., Brusio M., Keole S. Advantages of intensity modulated proton therapy during hippocampal avoidance whole brain radiation therapy. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2018;8:28–32. doi: 10.1016/j.phro.2018.11.001.
- Vatner R.E., Niemierko A., Misra M., Weyman E.A., Goebel C.P., Ebb D.H., Jones R.M., Huang M.S., Mahajan A., Grosshans D.R., Paulino A.C., Stanley T., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T.I. Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2854–62. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1492.
- van Eys J., Cangir A., Coody D., Smith B. MOPP regimen as primary chemotherapy for brain tumors in infants. *J Neurooncol*. 1985;3(3):237–43. doi: 10.1007/BF00165184.
- Duffner P.K., Horowitz M.E., Krischer J.P., Burger P.C., Cohen M.E., Sanford R.A., Friedman H.S., Kun L.E. The treatment of malignant

- brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro Oncol.* 1999;1(2):152–61. doi: 10.1093/neuonc/1.2.152.
14. Pedroni E., Scheib S., Böhringer T., Coray A., Grossmann M., Lin S., Lomax A. Experimental characterization and physical modelling of the dose distribution of scanned proton pencil beams. *Phys Med Biol.* 2005;50(3):541–61. doi: 10.1088/0031-9155/50/3/011.
15. Tran S., Lim P.S., Bojaxhiu B., Teske C., Baust K., Zepfer S., Kliebsch U., Timmermann B., Calaminus G., Weber D.C. Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12):e28465. doi: 10.1002/pbc.28465.
16. Merchant T.E., Li C., Xiong X., Kun L.E., Boop F.A., Sanford R.A. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet oncol.* 2009;10(3):258–66. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70342-5.
17. Murphy E.S., Merchant T.E., Wu S., Xiong X., Lukose R., Wright K.D., Qaddoumi I., Armstrong G.T., Broniscer A., Gajjar A. Necrosis after craniospinal irradiation: results from a prospective series of children with central nervous system embryonal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):e655–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.061.
18. Indelicato D.J., Bradley J.A., Rotondo R.L., Nanda R.H., Logie N., Sandler E.S., Aldana P.R., Ranalli N.J., Beier A.D., Morris C.G., Mendenhall N.P. Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncol.* 2018;57(5):644–8. doi: 10.1080/0284186X.2017.1413248.
19. Sato M., Gunther J.R., Mahajan A., Jo E., Paulino A.C., Adesina A.M., Jones J.Y., Ketonen L.M., Su J.M., Okcu M.F., Khatua S., Dauser R.C., Whitehead W.E., Weinberg J., Chintagumpala M.M. Progression free survival of children with localized ependymoma treated with intensity modulated radiation therapy or proton beam radiation therapy. *Cancer.* 2017;123(13):2570–8. doi: 10.1002/cncr.30623.
20. Ares C., Albertini F., Frei-Welte M., Bolsi A., Grotzer M.A., Goitein G., Weber D.C. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol.* 2016;128(1):137–45. doi: 10.1007/s11060-016-2090-4.
21. Mizumoto M., Oshiro Y., Takizawa D., Fukushima T., Fukushima H., Yamamoto T., Muroi A., Okumura T., Tsuboi K., Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric ependymoma. *Pediatr Int.* 2015;57(4):567–71. doi: 10.1111/ped.12624.
22. MacDonald S.M., Sethi R., Lavally B., Yeap B.Y., Marcus K.J., Caruso P., Pulsifer M., Huang M., Ebb D., Tarbell N.J., Yock T.I. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol.* 2013;15(11):1552–9. doi: 10.1093/neuonc/not121.
23. Amsbaugh M.J., Grosshans D.R., McAleer M.F., Zhu R., Wages C., Crawford C.N., Mahajan A. Proton therapy for spinal ependymomas: planning, acute toxicities, and preliminary outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1419–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.034.
24. MacDonald S.M., Yock T.I. Proton beam therapy following resection for childhood ependymoma. *Child's Nervous System.* 2010;26(3):285–91. doi: 10.1007/s00381-009-1059-4.
25. Ostrom Q.T., Price M., Ryan K., Edelson J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: pediatric brain tumor foundation childhood and adolescent primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl.3):iii1–iii38. doi: 10.1093/neuonc/noac161.
26. Mizumoto M., Oshiro Y., Yamamoto T., Kohzaki H., Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric brain tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):343–55. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0003.
27. Suneja G., Poorvu P.D., Hill-Kayser C., Lustig R.A. Acute toxicity of proton beam radiation for pediatric central nervous system malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(9):1431–6. doi: 10.1002/pbc.24554.
28. Jefferies S., Rajan B., Ashley S., Traish D., Brada M. Haematological toxicity of craniospinal irradiation. *Radiother Oncol.* 1998;48(1):23–7. doi: 10.1016/S0167-8140(98)00024-3.
29. Chang E.L., Allen P., Wu C., Ater J., Kuttlesch J., Maor M.H. Acute toxicity and treatment interruption related to electron and photon craniospinal irradiation in pediatric patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(4):1008–16. doi: 10.1016/S0360-3016(01)02717-1.
30. Kumar N., Miriyala R., Thakur P., Madan R., Salunke P., Yadav B., Gupta A. Impact of acute hematological toxicity on treatment interruptions during craniospinal irradiation in medulloblastoma: a tertiary care institute experience. *J Neurooncol.* 2017;134(2):309–15. doi: 10.1007/s11060-017-2524-7.
31. Song S., Park H.J., Yoon J.H., Kim D.W., Park J., Shin D., Shin S.H., Kang H.J., Kim S.-K., Phi J.H., Kim J.Y. Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol.* 2014;53(9):1158–64. doi: 10.3109/0284186X.2014.887225.
32. Prabhu R.S., Cassidy R.J., Landry J.C. Radiation therapy and neutropenia. *Curr Problems Cancer.* 2015;5(39):292–6. doi: 10.1016/j.crrp.2015.07.010.
33. Baliga S., Yock T.I. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Curr Opinion Pediatr.* 2019;31(1):28–34. doi: 10.1097/MOP.0000000000000724.
34. Massimino M., Gandola L., Biassoni V., Spreafico F., Schiavelllo E., Poggi G., Pecori E., Vajna De Pava M., Modena P., Antonelli M., Giangaspero F. Evolving of therapeutic strategies for CNS PNET. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(12):2031–5. doi: 10.1002/pbc.24540.
35. Liu K.X., Ioakeim-Ioannidou M., Susko M.S., Rao A.D., Yeap B.Y., Snijders A.M., Ladra M.M., Vogel J., Zaslowe-Dude C., Marcus K.J., Yock T.I., Grassberger C., Braunstein S., Haas-Kogan D., Terezakis S.A., MacDonald S.M. A multi-institutional comparative analysis of proton and photon therapy-induced hematologic toxicity in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(3):726–35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.049.
36. Breen W.G., Paulino A.C., Hartsell W.F., Mangona V.S., Perkins S.M., Indelicato D.J., Harmsen W.S., Tranby B.N., Baja B.V.M., Gallotto S., Yock T.I., Laack N.N. Factors Associated with Acute Toxicity in Pediatric Patients Treated With Proton Radiation Therapy: A Report From the Pediatric Proton Consortium Registry. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12(2):155–62. doi: 10.1016/j.prro.2021.10.011.
37. Vennarini S., Del Baldo G., Lorentini S., Pertile R., Fabozzi F., Merli P., Megaro G., Scartoni D., Carai A., Tornesello A., Colafati G.S., Cachione A., Mastronuzzi A. Acute Hematological Toxicity during Cranio-Spinal Proton Therapy in Pediatric Brain Embryonal Tumors. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1653. doi: 10.3390/cancers14071653.
38. Mizumoto M., Fuji H., Miyachi M., Soejima T., Yamamoto T., Aibe N., Demizu Y., Iwata H., Hashimoto T., Motegi A., Kawamura A., Terashima K., Fukushima T., Nakao T., Takado A., Sumi M., Oshima J., Moriwaki K., Nozaki M., Ishida Y., Kosaka Y., Ae K., Hosono A., Harada H., Ogo E., Akimoto T., Saito T., Fukushima H., Suzuki R., Takahashi M., Matsuo T., Matsumura A., Masaki H., Hosoi H., Shigematsu N., Sakurai H. Proton beam therapy for children and adolescents and young adults (AYA's): JASTRO and JSPHO Guidelines. *Cancer Treat Rev.* 2021;98:102209. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102209.
39. Zhang R., Howell R.M., Taddei P.J., Giebler A., Mahajan A., Newhauser W.D. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother Oncol.* 2014;113(1):84–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.07.003.
40. Howell R.M., Giebler A., Koontz-Raisig W., Mahajan A., Etzel C.J., D'Amelio A.M., Homann K., Newhauser W.D. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat Oncol.* 2012;7(1):1–12. doi: https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-116.
41. Cotter S.E., Herrup D.A., Friedmann A., Macdonald S.M., Pieretti R.V., Robinson G., Adams J., Tarbell N.J., Yock T.I. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1367–73. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1989.
42. Kozak K.R., Adams J., Krejcarek S.J., Tarbell N.J., Yock T.I. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):179–86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1942.

43. Leiser D., Calaminus G., Malyapa R., Bojaxhiu B., Albertini F., Kliebsch U., Microutsikos L., Morach P., Bolsi A., Walser M., Timmermann B., Lomax T., Schneider R., Weber D.C. Tumour control and quality of life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):163–8. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.013.
44. Fukushima H., Fukushima T., Sakai A., Suzuki R., Kobayashi C., Oshiro Y., Mizumoto M., Hoshino N., Goton C., Urita Y., Kaneko M., Sekido N., Masumoto K., Sakurai H., Sumazaki R. Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015;20(3):217–22. doi: 10.1186/s13052-016-0288-x.
45. Bernstein K.D.A., Sethi R., Trofimov A., Zeng C., Fullerton B., Yeap B.Y., Ebb D., Tarbell N., Yock T.I., MacDonald S.M. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):114–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.004.
46. Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., Fouladi M., Broniscer A., Merchant T.E., Krasin M., Dalton J., Hale G., Kun L.E., Wallace D., Glibertson R.J., Gajjar A. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1491–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.187.
47. Fischer-Valuck B.W., Chen I., Srivastava A.J., Floberg J.M., Rao Y.J., King A.A., Shinohara E.T., Perkins S.M. Assessment of the treatment approach and survival outcomes in a modern cohort of patients with atypical teratoid rhabdoid tumors using the National Cancer Database. *Cancer.* 2017;123(4):682–7. doi: 10.1002/encr.30405.
48. Schrey D., Carceller Lechón F., Malietzis G., Moreno L., Dufour C., Chi S., Lafay-Cousin L., von Hoff K., Athanasiou T., Marshall L.V., Zacharoulis S. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. *J Neurooncol.* 2016;126(1):81–90. doi: 10.1007/s11060-015-1904-0.
49. Buscariollo D.L., Park H.S., Roberts K.B., Yu J.B. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer.* 2012;118(17):4212–9. doi: 10.1002/encr.27373.
50. Chen Y.W., Wong T.T., Ho D.M.T., Huang P.I., Chang K.P., Shiau C.Y., Yen S.H. Impact of radiotherapy for pediatric CNS atypical teratoid/rhabdoid tumor (single institute experience). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1038–43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.001.
51. Fossey M., Li H., Afzal S., Carret A.S., Eisenstat D.D., Fleming A., Hukin J., Hawkins C., Jabado N., Johnston D., Brown T., Larouche V., Scheinemann K., Strother D., Wilson B., Zelcer S., Huang A., Lafay-Cousin L. Atypical teratoid rhabdoid tumor in the first year of life: the Canadian ATRT registry experience and review of the literature. *J Neurooncol.* 2017;132(1):155–62. doi: 10.17116/neiro20218502117.
52. Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A.S., Johnston D., Zelcer S., Wilson B., Jabado N., Scheinemann K., Eisenstat D., Fryer C., Fleming F., Mpfu C., Larouche V., Strother D., Bouffét E., Huang A. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer.* 2012;48(3):353–9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.005.
53. Lee J., Kim D.S., Han J.W., Suh C.O. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in children treated with multimodal therapies: the necessity of upfront radiotherapy after surgery. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12):e26663. doi: 10.1002/pbc.26663.
54. Uemura S., Demizu Y., Hasegawa D., Fujikawa T., Inoue S., Nishimura A., Tojyo R., Nakamura S., Kozaki A., Saito A., Kishimoto K., Ishida T., Mori T., Koyama J., Kawamura A., Akasaka Y., Yoshida M., Fukumitsu N., Soejima T., Kosaka Y. The comparison of acute toxicities associated with craniospinal irradiation between photon beam therapy and proton beam therapy in children with brain tumors. *Cancer Med.* 2022;11(6):1502–10. doi: 10.1002/cam4.4553.
55. Kalaghchi B., Kazemian A., Hassanloo J., Zendehehdel K. Granulocyte colony stimulating factor for prevention of craniospinal radiation treatment interruption among central nervous system patients. *APJCP.* 2010;11(6):1499–1502. PMID: 21338187.
56. Mac Manus M.P., McCormick D., Trimble A., Abram W.P. Value of granulocyte colony stimulating factor in radiotherapy induced neutropenia: clinical and laboratory studies. *Eur J Cancer.* 1995;31(3):302–7. doi: 10.1016/0959-8049(94)00488-q.
57. Eaton B.R., Chowdhry V., Weaver K., Liu L., Ebb D., MacDonald S.M., Tarpell N.J., Yock T.I. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiother Oncol.* 2015;116:301–8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.023.
58. Lannering B., Sandström P.E., Holm S., Lundgren J., Pfeifer S., Samuelsson U., Stromberg B., Gustafsson G. Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984–2005. *Acta paediatrica.* 2009;98(10):1620–7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01417.x.

Статья поступила в редакцию: 08.08.2022. Принята в печать: 29.11.2022.

Article was received by the editorial staff: 08.08.2022. Accepted for publication: 29.11.2022.