

© А.А. Лемаева¹, И.А. Гулидов¹, К.Е. Медведева¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

Эффективность и безопасность протонной терапии при хордоми и хондросаркомах основания черепа: анализ трехлетних результатов

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Alyona A. Lemaeva¹, Igor A. Gulidov¹, Kira E. Medvedeva¹, Sergei A. Ivanov^{1,2}, Andrei D. Kaprin^{2,3,4}

Efficacy and Safety of Proton Therapy for Skull Base Chordomas and Chondrosarcomas: An Analysis of Three-Year Outcomes

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²Peoples Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Хордомы и хондросаркомы основания черепа — редкие радиорезистентные опухоли с высокой склонностью к локальным рецидивам, требующие комплексного подхода в лечении. Наиболее оптимальным методом лечения данных новообразований исторически считается протонная терапия сканирующим пучком.

Цель. Оценить эффективность и безопасность протонной терапии с использованием сканирующего пучка при лечении хордом и хондросарком основания черепа.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с хордмой и хондросаркомой основания черепа, которым была проведена протонная терапия на комплексе протонной терапии «Прометейс» (ЗАО «Протом») на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Планы лучевой терапии подготовлены с применением планирующей системы ProtomTherapyPlanner ver. 1.12-2.14 и алгоритма Монте-Карло. Были оценены показатели общей выживаемости, локального контроля и токсичности. Оценка ответа опухоли проводилась согласно критериям RECIST 1.1. Токсичность лечения определялась с использованием критериев классификации CTCAE v5.0.

Результаты. С 2016 по 2024 г. в исследовании приняли участие 62 пациента с хордмой (n = 46) и хондросаркомой (n = 16) основания черепа. Медиана наблюдения составила три года. Медиана объема GTV была равна 23 см³ (IQR = 12–39). Средняя СОД составила 70 изогр (64–74 изогр). Однолетняя и трехлетняя общая выживаемость — 98,4 и 94,1 % соответственно. Локальный контроль в течение первого года составил 100 %, а в течение третьего года — 77,9 %. Пациенты со статусом ECOG 0-1 имели статистически значимо лучшие показатели выживаемости и локального контроля (p < 0,05). У пациентов без

Introduction. Skull base chordomas and chondrosarcomas are rare, radioresistant tumors characterized by high rates of local recurrence and requiring multidisciplinary management. Scanning beam proton therapy has historically been regarded as the optimal radiation modality for these neoplasms.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of scanning beam proton therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas.

Materials and Methods. The study included patients with skull base chordomas or chondrosarcomas treated with proton therapy using the Prometheus proton therapy system at the A. Tsyb Medical Radiological Research Center. Treatment plans were developed using ProtomTherapyPlanner software (versions 1.12–2.14) with Monte Carlo algorithm optimization. Outcomes assessed included overall survival, local control, and treatment toxicity. Tumor response was evaluated according to RECIST 1.1 criteria, and toxicity was graded using CTCAE v5.0.

Results. Between 2016 and 2024, 62 patients with chordoma (n = 46) and chondrosarcoma (n = 16) were enrolled. Median follow-up was 3 years. The median gross tumor volume (GTV) was 23 cm³ (IQR 12–39), and the median total radiation dose delivered was 70 GyRBE (range 64–74 GyRBE). Overall survival rates at 1 and 3 years were 98.4 and 94.1 %, respectively. Local control rates were 100 % during the 1st year and 77.9 % during the 3d year. Patients with ECOG performance status 0–1 demonstrated significantly better survival and local control outcomes (p < 0.05). Lower local control rates were observed in non-operated patients and those with tumors adjacent

хирургического лечения в анамнезе с опухолью, расположенной вблизи ствола головного мозга, наблюдались более низкие показатели локального контроля. Лучевые осложнения тяжелой степени тяжести отмечены у 1,6 % пациентов.

Выводы. Применение протонной терапии сканирующим пучком обеспечило высокие показатели общей выживаемости и локального контроля при низкой токсичности. Лучшие результаты лечения отмечались у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0-1), проходивших комбинированную терапию. Кроме того, локализация опухоли вблизи ствола головного мозга отрицательно влияла на показатели локального контроля.

Ключевые слова: хордома; хондросаркома; основание черепа; протонная терапия

Для цитирования: Лемаева А.А., Гулидов И.А., Медведова К.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Эффективность и безопасность протонной терапии при хордоми и хондросаркомах основания черепа: анализ трехлетних результатов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2426

✉ Контакты: Лемаева Алена Алексеевна, lemaeva.mrrc@mail.ru

Введение

Хордомы и хондросаркомы основания черепа — редкие злокачественные новообразования, частота встречаемости которых среди всех внутричерепных опухолей не превышает 0,2 % [1, 2]. Данные опухоли характеризуются низким метастатическим потенциалом, высокой предрасположенностью к локальным рецидивам, а также медленным, локально инвазивным ростом. Хордомы развиваются из остатков хорды и наиболее часто расположены в области ската при внутричерепной локализации опухоли. Хондросаркомы возникают из хрящевой ткани и чаще локализуются в петроклиальной области.

Современный подход к лечению данных новообразований включает в себя хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой терапией [3, 4]. Основная цель хирургического вмешательства заключается в выполнении максимально возможной радикальной резекции, что зачастую невозможно, учитывая сложную анатомию основания черепа, а также близость опухоли к сосудисто-нервным структурам [5]. Согласно литературным данным, частота полной резекции не превышает 60 % [6–9].

Благодаря достижениям в области хирургии, развитию методов лучевой терапии результаты лечения пациентов с хордомами и хондросаркомами основания черепа улучшились. По данным литературы, после проведенного хирургического и лучевого лечения пятилетний локальный контроль находится в пределах 73–100 %, общая выживаемость — в пределах 62–100 % [10–14]. Однако ввиду редкой распространенности данных новообразований, отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований; большая часть имею-

щих сведений основана на крупных сериях случаев из ведущих центров.

Conclusion. Scanning beam proton therapy achieved high overall survival and local control rates with minimal toxicity. Optimal outcomes were observed in patients with good performance status (ECOG 0-1) receiving combined modality treatment. Tumor proximity to the brainstem was associated with reduced local control.

Keywords: chordoma; chondrosarcoma; skull base; proton therapy

For Citation: Alyona A. Lemaeva, Igor A. Gulidov, Kira E. Medvedeva, Sergei A. Ivanov, Andrei D. Kaprin. Efficacy and safety of proton therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: An analysis of three-year outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2426

щихся сведений основана на крупных сериях случаев из ведущих центров.

Общепризнано, что для достижения оптимального локального контроля необходимы суммарные дозы облучения более 70 Гр, т. к. данные опухоли являются радиорезистентными. В то же время такие высокие дозы лучевой терапии повышают риски лучевых осложнений. При планировании лучевой терапии перед специалистами возникает сложная задача по оптимизации распределения необходимой радикальной дозы в сложных целевых объемах при условии соблюдения допустимых ограничений на органы риска [3, 4, 15].

Физические свойства протонов, благодаря наличию пика Брэгга, позволяют существенно уменьшить дозу облучения, воздействующую на здоровые ткани, и увеличить дозу в области опухоли по сравнению с фотонной терапией [16, 17]. Наиболее современным и прецизионным методом протонной терапии является подход с использованием сканирующего пучка протонов с модуляцией интенсивности (Intensity-modulated radiotherapy — IMPT) [10, 12, 18]. Цель данного исследования заключается в оценке эффективности и безопасности протонной терапии с использованием сканирующего пучка при лечении хордом и хондросарком основания черепа.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного исследования, проведенного в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, представлен опыт применения протонной терапии для лечения хордом и хондросарком, локализованных в области основания черепа. Данное клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 185 от 16.02.2016).

Критерии включения были следующие: возраст старше 18 лет, статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) не выше 3, морфологически и/или клинико-рентгенологически верифицированный диагноз хордомы или хондросаркомы основания черепа, а также подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет, беременность или лактация, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (диабет в стадии декомпенсации, стенокардия напряжения и т. д.), психических (шизофрения, психозы, аффективно-бредовые состояния), инфекционных, заболеваний, аллергических состояний, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий, статус ECOG — более 3, наличие неконтролируемых опухолевых осложнений, отсутствие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

У пациентов были проанализированы следующие данные: статус ECOG, ранее проведенное лечение, дозиметрические планы лучевой терапии, близость расположения опухоли к критическим структурам, дозы протонного облучения, объемы облучения.

Перед началом лечения включенным в исследование пациентам была выполнена магнитная резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением в режимах T1 и T2 для дальнейшего планирования курса протонной терапии. Были также изготовлены стандартные иммобилизирующие устройства (термопластические маски), которые использовались для обеспечения воспроизведения положения пациента.

Общий объем опухоли (Gross Tumor Volume — GTV) определялся как видимый объем опухоли или ложе опухоли. Клинический целевой объем (Clinical Tumor Volume — CTV) включал объем опухоли до операции, остаточную опухоль, определяемую с помощью компьютерной томографии (КТ) и МРТ, и отступ 10 мм, с анатомической адаптацией, которая состояла в исключении из объема облучения ствола головного мозга, оптических нервов, хиазмы, неповрежденной мозговой ткани и других критических структур. Отступ на планируемый целевой объем (Planning Target Volume — PTV) равнялся 3 мм. В основном, лечение проводилось в два этапа с последовательным уменьшением полей облучения: на первом этапе терапия подводилась до 50 изоГр на область CTV, на втором — до 70–74 изоГр на область GTV. Лечение проводилось в режиме традиционного фракционирования, РОД облучения составляла 2 изоГр.

Лечение выполнялось на отечественном комплексе протонной терапии «Прометеус» (ЗАО Протом), дозиметрическое планирование проводили в системе ProtomPlanner v1.12 с использованием алгоритма Монте-Карло. Протонная терапия осуществлялась с использованием метода фиксированного сканирующего пучка протонов в положении сидя на вращающемся кресле. Были использованы многопольные оптимизированные планы, обычно включающие пять-шесть полей. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) протонной дозы принималась равной 1.1. Контроль укладки пациента осуществлялся с помощью конусной КТ протонного комплекса.

При планировании лучевой терапии были использованы следующие ограничения на органы риска: на зрительные нервы и хиазму максимальная доза на 2 % объема (D_2) составляла 60 изоГр, на поверхность ствола головного мозга D_{max} — 64 изоГр, на остальные органы риска ограничения были стандартны [13, 14, 19].

Клиническая оценка ответа опухоли проводилась по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением один раз в 3 мес. в течение первого года наблюдения, в последующем контроль проводился один раз в полгода.

Была проведена оценка следующих исходов: общей выживаемости, локального контроля и токсичности.

Оценка ответа опухоли выполнена по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours — Критерии оценки ответа при солидных опухолях). Токсичность была оценена с использованием общих терминологических критериев неблагоприятных событий (Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE v 5.0).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.3. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана — Майера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени (угрозы, *hazard*) и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Рассчитывались отношения рисков с 95 % доверительными интервалами (*hazard ratio* — HR; 95 % ДИ), оценивалась статистическая значимость влияния каждого предиктора. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры		Всего M ± SD / Me	Хордомы M ± SD / Me	Хондросаркомы M ± SD / Me	p
Количество пациентов		62	46	16	
Возраст, лет		50 ± 15	51 ± 15	46 ± 15	0,209
Пол	Женщины	35 (56,5 %)	24	11	0,381
	Мужчины	27 (43,5 %)	22	5	
ECOG 0		24 (38,7 %)	14	10	0,067
ECOG 1		36 (58,1 %)	30	6	
ECOG 2		2 (3,1 %)	2	0	
Прилежание ствола головного мозга		42 (67,7 %)	36	6	0,005*
Прилежание зрительных структур		10 (16,1 %)	9	1	0,430
R0		3 (5,1 %)	2	1	0,761
R1		5 (8,5 %)	3	2	
R2		51 (86,4 %)	38	13	
Неоперированные		3 (4,8 %)	3	0	0,562

Table 1. Patient characteristics

Parameter		All M ± SD / Me	Chordomas M ± SD / Me	Chondrosarcomas M ± SD / Me	p-value
Number of patients		62	46	16	
Age (years)		50 ± 15	51 ± 15	46 ± 15	0.209
Sex	Male	35 (56.5 %)	24	11	0.381
	Female	27 (43.5 %)	22	5	
ECOG 0		24 (38.7 %)	14	10	0.067
ECOG 1		36 (58.1 %)	30	6	
ECOG 2		2 (3.1 %)	2	0	
Brainstem apposition		42 (67.7 %)	36	6	0.005*
Visual structure apposition		10 (16.1 %)	9	1	0.430
R0		3 (5.1 %)	2	1	0.761
R1		5 (8.5 %)	3	2	
R2		51 (86.4 %)	38	13	
Non-operated		3 (4.8 %)	3	0	0.562

Таблица 2. Параметры протонной терапии

Параметр	Всего	Хордомы	Хондросаркомы	p
СОД (изоГр), Ме	70	70	70	0,204
Объем GTV (см³), Ме	23	23	22	0,818
Доза на ствол головного мозга (изоГр), Ме	57	58	51	0,012*
Доза на спинной мозг (изоГр), Ме	21	30	13	0,120
Доза на левый зрительный нерв (изоГр), Ме	49	50	46	0,587
Доза на правый зрительный нерв (изоГр), Ме	46	48	46	0,491
Доза на зрительный перекрест (изоГр), Ме	50	51	45	0,236

Table 2. Proton therapy parameters

Parameter	All	Chordomas	Chondrosarcomas	p-value
Total dose (Gy _{RBE}), Me	70	70	70	0.204
GTV volume (cm³), Me	23	23	22	0.818
Brainstem dose (Gy _{RBE}), Me	57	58	51	0.012*
Spinal cord dose (Gy _{RBE}), Me	21	30	13	0.120
Left optic nerve dose (Gy _{RBE}), Me	49	50	46	0.587
Right optic nerve dose (Gy _{RBE}), Me	46	48	46	0.491
Optic chiasm dose (Gy _{RBE}), Me	50	51	45	0.236

Результаты

На сегодняшний день в исследование вошло 62 пациента: 46 — с хордوماми, и 16 — с хондросаркомами, локализованными в области основания черепа. Диагноз был морфологически подтвержден у 59 человек. Все пациенты получили курс протонной терапии в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2016 по 2024 г.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. У большинства (96,8 %) был удовлетворительный статус ECOG. Основные жалобы до лечения: головная боль, головокружение, диплопия, снижение остроты зрения, птоз, снижение слуха. Прилежание ствола головного мозга чаще встречалось при хордомиах ($p = 0,005$).

Сводные данные о параметрах проведенной протонной терапии представлены в табл. 2. Медиана объема GTV была равна 23 см³ (IQR = 12–39). Средняя СОД составила 70 изоГр

(64–74 изоГр). Максимальная доза, которая приходилась на ствол головного мозга, была выше при хордомиах ($p = 0,012$).

По техническим причинам один пациент получил сочетанную лучевую терапию: на первом этапе — фотонную лучевую терапию до СОД 40 Гр, на втором — протонную до СОД 70 изоГр.

Медиана срока наблюдения после протонного облучения составила три года (IQR = 1,4–4,7 года).

При анализе общей выживаемости у исследуемых пациентов (рис. 1) были получены высокие показатели: одно-, двух и трехлетняя выживаемость составили 98,4 % (95 % ДИ: 89,1–99,8 %), 94,1 % (95 % ДИ: 82,6–98,1 %) и 94,1 % (95 % ДИ: 82,6–98,1 %) соответственно. Медиана выживаемости не была достигнута. Показатели общей выживаемости в зависимости от морфологии опухоли представлены в табл. 3.

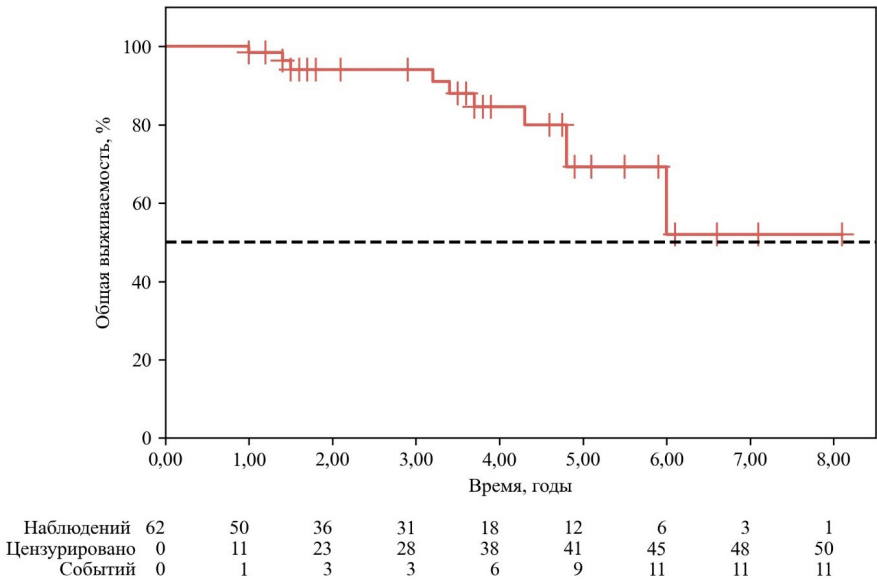


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с хордомиа и хондросаркомами основания черепа после протонной терапии
Fig. 1. Overall survival of patients with skull base chordomas and chondrosarcomas following proton therapy

Таблица 3. Показатели общей выживаемости и локального контроля в зависимости от морфологии опухоли

Срок наблюдения	Хордомы		Хондросаркомы	
	общая выживаемость	локальный контроль	общая выживаемость	локальный контроль
1 год	97,8 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
2 года	92,0 %	89,8 %	100 %	88,9 %
3 года	92,0 %	73,8 %	100,0 %	88,9 %

Table 3. Overall survival and local control rates by tumor morphology

Observation period	Chordomas		Chondrosarcomas	
	overall survival	local control	overall survival	local control
1 year	97.8 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
2 years	92.0 %	89.8 %	100 %	88.9 %
3 years	92.0 %	73.8 %	100.0 %	88.9 %

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа

Фактор риска	Многофакторный анализ			
	локальный контроль		общая выживаемость	
	ОР; 95 % ДИ	p	ОР; 95 % ДИ	p
ECOG-статус	6,622; 0,724–60,591	0,094	6,588; 1,262–34,394	0,025*
Хирургическое лечение	0,085; 0,014–0,504	0,007*	0,199; 0,022–1,801	0,151
Прилежание ствола	9,735; 1,099–86,202	0,041*	22836181,560; 0,000–inf	0,995

Примечание: ОР — отношение рисков.

Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors

Risk factor	Multivariate analysis			
	local control		overall survival	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
ECOG-status	6.622 (0.724–60.591)	0.094	6.588 (1.262–34.394)	0.025*
Surgical treatment	0.085 (0.014–0.504)	0.007*	0.199 (0.022–1.801)	0.151
Brainstem apposition	9.735 (1.099–86.202)	0.041*	22836181.560 (0.000–∞)	0.995

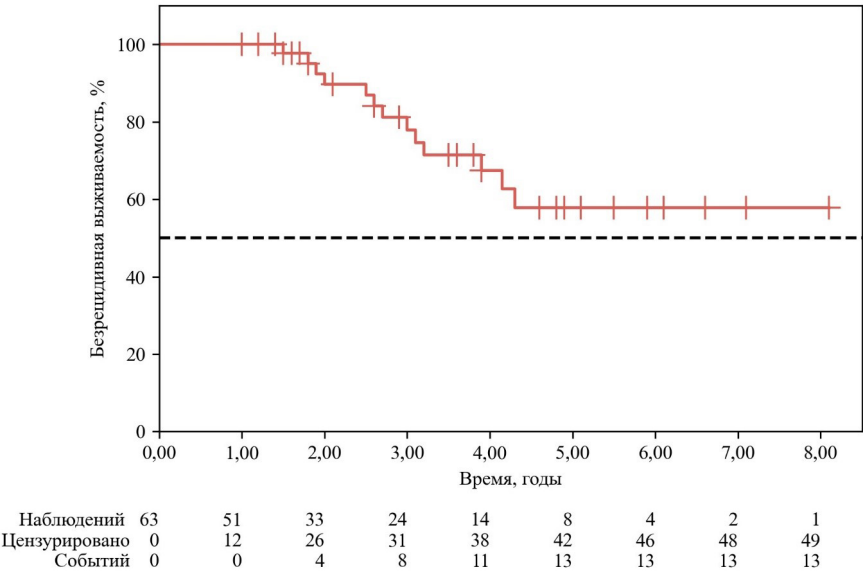


Рис. 2. Локальный контроль пациентов с хордами и хондросаркомами основания черепа после протонной терапии
Fig. 2. Local control rates in patients with skull base chordomas and chondrosarcomas following proton therapy

При однофакторном анализе оценивались следующие критерии: пол, возраст, морфологический тип опухоли, статус ECOG, прилежание зрительных структур и ствола головного мозга, наличие или отсутствие хирургического этапа лечения и объем резекции, объем GTV. Однофакторный анализ показал, что более низкие показатели общей выживаемости определяются у пациентов с ECOG-статусом 2 ($p = 0,041$) с локализацией опухоли вблизи ствола головного мозга ($p = 0,022$). Опираясь на данные однофакторного анализа, для последующего многофакторного анализа были отобраны три критерия, которые ранее показали свою статистическую значимость или тенденцию к ней: статус ECOG, хирургическое лечение в анамнезе, прилежание ствола головного мозга. Результаты представлены в табл. 4.

Было показано, что пациенты с хорошим соматическим статусом (ECOG 0-1) имеют более высокие показатели общей выживаемости. Локальный контроль опухоли за первый год наблюдения составил 100 % (95 % ДИ: 100–100 %), за второй год — 89,7 % (95 % ДИ: 74,6–96,0 %), за третий год — 77,9 % (95 % ДИ: 60,4–88,4 %) (рис. 2). Среднее время до развития рецидива заболевания после проведенной протонной терапии составило 32 ± 17 мес. Анализ факторов, влияющих на локальный контроль, показал, что при локализации опухоли вблизи ствола головного мозга определяются более низкие показатели локального контроля ($p = 0,049$). По результатам многофакторного анализа (табл. 3) было выявлено, что пациенты, опухоль

у которых расположена в непосредственной близости к стволу, при отсутствии в анамнезе хирургического лечения имеют более низкие показатели локального контроля.

11 пациентов умерло, в шести случаях — по причинам, не связанным с опухолью: три человека — от коронавирусной пневмонии, один — от желудочно-кишечного кровотечения, еще один — от инфаркта миокарда, один — от инсульта.

Все пациенты хорошо переносили лучевую терапию, без перерывов в лечении. В процессе курса протонной терапии были отмечены следующие острые лучевые реакции: кератит 1-й степени — у шести человек (9,4 %), кератит 2-й степени — у одного пациента (1,6 %), мукозит 1-й степени — у трех пациентов (4,7 %), мукозит 2-й степени — у трех человек (4,7 %).

Лучевые повреждения были выявлены у небольшого количества пациентов и включали некроз височной доли 2-й степени у трех человек (4,7 %), ксеростомию 1-й степени у одного пациента (1,6 %), двустороннюю лучевую катаракту 2-й степени — у одного пациента (1,6 %), и постоянную головную боль 2-й степени — у четырех пациентов (6,2 %). Наблюдался один случай лучевого повреждения тяжелой степени (1,6 %): миелит 3-й степени — у одного пациента.

Обсуждение

Сочетание хирургического вмешательства и постоперационного облучения является оптимальным подходом в лечении хордом и хондросарком основания черепа. Хирургический этап позволяет уменьшить объем опухоли, улучшить геометрию будущей мишени, уменьшить компрессию органов риска, обеспечивая тем самым более широкие возможности для последующей лучевой терапии. В проведенном исследовании было получено статистически значимое увеличение показателей эффективности лечения у пациентов, которым было проведено хирургическое лечение с последующей лучевой терапией.

При сеансах лучевой терапии улучшение клинических результатов наблюдается при использовании суммарных доз, превышающих 70 изогр. Преимущества протонной терапии позволяют доставлять радикальные дозы непосредственно в опухолевое образование, значительно уменьшая при этом облучение окружающих нормальных тканей. Согласно отечественным [20] и мировым клиническим рекомендациям [3, 4], протонная терапия целесообразна при лечении хордом и хондросарком основания черепа.

В данном исследовании применялся метод активного сканирования с модуляцией по интенсивности (IMPT), который считается наиболее современным средством протонной терапии. При

анализе данных 62 пациентов были получены высокие показатели одно- и трехлетней выживаемости. Однолетняя выживаемость составила 98,4 %, а трехлетняя — 94,1 %. Локальный контроль опухоли за первый год наблюдения достиг 100 %, в то время как на третий год он составил 77,9 %, что сопоставимо с результатами, представленными в международной практике.

Было показано, что протонная терапия при хордоми и хондросаркомах основания черепа характеризуется низким профилем токсичности. Зафиксирован всего один случай тяжелой токсичности: миелит 3-й степени.

Результаты проведенного исследования подтверждают имеющиеся мировые данные о высокой эффективности и безопасности протонной терапии с использованием сканирующего пучка. Так, в исследовании С. Агес и соавт. [11], проведенном в 2009 г., было проанализировано истории болезней 64 пациентов с хордами и хондросаркомами основания черепа. При медиане наблюдения 38 мес. пятилетняя общая выживаемость для хордом равнялась 62 %, для хондросарком — 91 %. Пятилетние показатели локального контроля составили 81 % для хордом, и 94 % — для хондросарком. Также было показано, что сдавление ствола головного мозга ($p = 0,007$) и объем GTV более 25 мл ($p = 0,03$) являлись факторами снижения показателей локального контроля. Поздняя токсичность высокой степени тяжести выявлена в 6,25 % случаев. Наиболее крупная серия случаев лечения сканирующим пучком 222 пациентов с данными новообразованиями была опубликована в 2016 г. Средний объем GTV составил 35,7 см³, а средняя СОД — 72,5 изогр. Пятилетний локальный контроль для пациентов с хордами составил 75,8 %, с хондросаркомами — 93,6 %. Показатели пятилетней выживаемости составили 86,4 %. Компрессия опухоли зрительных нервов или ствола, гистологический тип опухоли и объем GTV были факторами неблагоприятного прогноза. Токсичность 3-й и более степени составила 11,3 %, что выше других опубликованных результатов терапии сканирующим пучком. Авторы данной работы не указывали ограничения на органы риска, которыми они руководствовались [12].

Ранее опубликованный положительный опыт применения протонной терапии на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба [21, 22], включающий анализ как первичной лучевой терапии, так и повторного облучения при хордоми и хондросаркомах основания черепа, также дополняет данные мировой литературы об эффективности этого метода лечения.

Проанализировав литературу, можно сказать, что основными факторами, влияющими на эффективность протонной терапии, являются мор-

фология, размер опухоли и прилежание ствола головного мозга [12, 13].

В текущем исследовании, согласно результатам проведенного многофакторного анализа, было установлено, что пациенты со статусом ECOG 0-1 имеют более высокие показатели общей выживаемости. Локализация опухоли вблизи ствола головного мозга и отсутствие хирургического лечения в анамнезе отрицательно влияют на показатели локального контроля.

Одним из ограничений данного исследования, как и работ других авторов, является низкая мощность статистического анализа ввиду малой выборки пациентов.

Все операции проводились в других учреждениях, что усложняло маршрутизацию пациентов и приводило к неоднородности данных об оперативном лечении. Часть пациентов (12,5 %) была прооперирована несколько раз, прежде чем им был проведен курс протонной терапии.

Как было показано, гистологические различия между хордомами и хондросаркомами имеют важное прогностическое значение. Высокие показатели локального контроля и общей выживаемости (более 90 %) могут быть достигнуты даже при больших размерах хондросарком; эффективность лучевой терапии при хордомах, в свою очередь, немного ниже. В представленной нами работе показатели общей выживаемости и локального контроля также были чуть выше у пациентов с хондросаркомами, но статистически значимых различий выявлено не было. В данном исследовании не был проведен анализ гистологических подтипов хордом и хондросарком, т. к. в большинстве случаев в заключении по морфологическому исследованию эти данные не были указаны.

Тем не менее, несмотря на ограничения исследования, наш опыт является одним из наиболее представительных в рамках мирового. Полученные результаты по эффективности и безопасности протонной терапии сопоставимы с литературными данными. Для достижения лучших результатов лечения всем пациентам, прооперированным по поводу хордом или хондросарком основания черепа, необходима консультация врача-радиотерапевта для решения вопроса о необходимости проведения послеоперационного курса лучевой терапии. Как было показано, комбинированный метод сопряжен с более высокими результатами лечения. Уменьшение объема остаточной опухоли и степени вовлечения критических структур повышает вероятность локального контроля.

Заключение

Применение протонной терапии сканирующим пучком обеспечило высокие показатели

общей выживаемости и локального контроля при низкой токсичности. Лучшие результаты лечения отмечались у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0-1), проходивших комбинированную терапию. Кроме того, локализация опухоли вблизи ствола головного мозга отрицательно влияла на показатели локального контроля.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба, протокол № 185 от 16 декабря 2016 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol received approval from the Local Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (Protocol No. 185, December 16, 2016). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Лемаева А.А. — ведение пациентов, сбор материала исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Гулидов И.А. — идея публикации, научное редактирование;

Медведева К.Е. — ведение пациентов, сбор материала исследования;

Иванов С.А., Каприн А.Д. — научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Lemaeva A.A.: patient management, data collection, data processing, manuscript writing, data analysis and interpretation;

Gulidov I.A.: conceptualization, scientific editing;

Medvedeva K.E.: patient treatment, collection of research material;

Ivanov S.A., Kaprin A.D.: scientific editing. All authors contributed substantially to the work's conception, data acquisition, analysis, and interpretation; participated in drafting and revising the manuscript; approved the final version for publication; and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Mizerny B.R., Kost K.M. Chordoma of the cranial base: the McGill experience. *J Otolaryngol.* 1995; 24(1): 14-9.

2. Lee S.Y., Lim Y.C., Song M.H., et al. Chondrosarcoma of the head and neck. *Yonsei Med J.* 2005; 46(2): 228-32.-DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2005.46.2.228>.
3. Biermann J.S., Hirbe A., Ahlawat Sh., et al. Bone cancer. NCCN Guidelines: NCCN. 2025; version 2.2025: 53-57.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
4. Casali P.G., Bielack S., Abecassis N., et al.; 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): 79-95.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy310>.
5. Tzortzidis F., Elahi F., Wright D., et al. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery.* 2006; 59(2): 230-7.-DOI: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000223441.51012.9d>.
6. Samii A., Gerganov V., Herold C., et al. Surgical treatment of skull base chondrosarcomas. *Neurosurg Rev.* 2009; 32: 67-75.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10143-008-0170-4>.
7. Tzortzidis F., Elahi F., Wright D.C., et al. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chondrosarcomas. *Neurosurgery.* 2006; 58: 1090-8.-DOI: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000215892.65663.54>.
8. Sekhar L.N., Pranatartiharan R., Chanda A., et al. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base: Results and complications of surgical management. *Neurosurg Focus.* 2001; 10: 1-4.-DOI: <https://doi.org/10.3171/foc.2001.10.3.3>.
9. Almetty K., Pravdenkova S., Colli B.O., et al. Chordoma and chondrosarcoma: similar, but quite different, skull base tumors. *Cancer.* 2007; 110(11): 2457-67.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23073>.
10. Weber D.C., Rutz H.P., Pedroni E.S., et al. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: The Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 401-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.023>.
11. Ares C., Hug E.B., Lomax A.J., et al. 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): 1111-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.055>.
12. Weber D.C., Malyapa R., Albertini F., et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol.* 2016; 120(1): 169-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.011>.
13. Hug E.B., Loredi L.N., Slater J.D. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg.* 1999; 91(3): 432-9.-DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1999.91.3.0432>.
14. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol.* 1999; 175(S2): 57-63.-DOI: <https://doi.org/10.1007/bf03038890>.
15. Stacchiotti S., Sommer J. Building a global consensus approach to chordoma: A position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 71-83.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71190-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71190-8).
16. Palm R.F., Oliver D.E., Yang G.Q., et al. 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): 642-51.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31958>.
17. Holtzman A.L., Bates J.E., Morris C.G., et al. Impact of type of treatment center and access to care on mortality and survival for skull base chordoma and chondrosarcoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2021; 83(3): 328-38.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722228>.
18. Liu H., Chang J.Y. Proton therapy in clinical practice. *Chin J Cancer.* 2011; 30(5): 315-26.-DOI: <https://doi.org/10.5732/cjc.010.10529>.
19. Stacchiotti S., Sommer J., et al. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): e71-83.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71190-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71190-8).
20. Валиев А.К., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р., et al. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей. *Злокачественные опухоли.* 2022; 12(3s2): 323-325.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329>.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/2022-17.pdf>. [Valiev A.K., Teplyakov V.V., Musaev E.R., et al. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors. *Malignant tumors.* 2022; 12(3s2): 323-325.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329>.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/2022-17.pdf> (In Rus)].
21. Gordon K., Gulidov I., Koryakin S., et al. Proton therapy with a fixed beamline for skull-base chordomas and chondrosarcomas: outcomes and toxicity. *Radiat Oncol.* 2021; 16(1): 238.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01961-9>.
22. Lemaeva A., Gulidov I., Smyk D., et al. A single-center experience of the upright proton therapy for skull-base chordomas and chondrosarcomas: Updated results. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2024; 48: 100814.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100814>.

Поступила в редакцию / Received / 01.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.07.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Алена Алексеевна Лемаева / Alyona A. Lemaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2864-1211>; SPIN: 4009-9167.

Игорь Александрович Гулидов / Igor A. Gulidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>; SPIN: 2492-5581.

Кира Евгеньевна Медведева / Kira E. Medvedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6844-3076>; SPIN: 4547-5933.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergei A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrei D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.

