

Radioterapija s protonskimi žarki

Proton beam therapy

Casar Božidar¹, Strojjan Primož¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. Božidar Casar, univ. dipl. fiz.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: bcasar@onko-i.si

Poslano / Received: 24.04.2018

Sprejeto / Accepted: 03.05.2018

doi:10.25670/oi2018-002on

IZVLEČEK

Ob kirurškem in sistemskem zdravljenju je radioterapija eden od treh stebrov zdravljenja raka. Izjemen tehnološki razvoj na področju pospeševalnikov nabityh delcev je pripeljal do uveljavitve protone radioterapije kot terapije izbora pri določenih skupinah bolnikov obolelih za rakom, v prvi vrsti otrok. Velika konkurenčnost med proizvajalci je botrovala postopnemu znižanju cen protonskih pospeševalnikov, ki so v zadnjih letih postali dostopni tudi državam, ki ne sodijo med najbogatейše. Kompleksnost radioterapije s protoni, velikost naprav in še vedno sorazmerno visoka cena so glavne ovire, da protonskih centrov že v tem trenutku ni več in da takšnega centra še vedno ni niti v Sloveniji niti ne drugod v jugovzhodni Evropi. Izbor bolnikov, ki bi imeli pomembno klinično korist od protone radioterapije, je zahteven in tudi v svetu še ne docela dorečen. Prednost protone pred konvencionalno fotonsko radioterapijo je v večji biološki učinkovitosti protonskih žarkov. Tudi fizikalno gledano so dozimetrične lastnosti protonskih žarkov bistveno ugodnejše glede sevalne obremenitve zdravih tkiv in rizičnih organov: večina njihove energije se sprosti na mestu, kjer je tumor, za razliko od fotonskih žarkov, kjer se večina energije sprosti v prvih nekaj centimetrih pod površino kože, kjer žarki vstopajo v telo. Podobno kot mnoge druge države je tudi Slovenija pred odločitvijo, kdaj in kako ustvariti pogoje za protone terapijo, ki pa jo bo treba sprejeti hitro in transparentno.

Ključne besede: radioterapija, protoni, Braggov vrh, protone terapija, ciklotron

ABSTRACT

Together with surgery and systemic treatment, radiotherapy constitutes one of the three pillars of cancer treatment. Tremendous technological development of particle accelerators has led to the implementation of proton beam therapy as the treatment of choice for a specific group of patients with cancer, especially children. Competition among several manufacturers has contributed to the lowering of prices of proton accelerator, which have lately also become accessible to less wealthy countries. The complexity of proton therapy, size of accelerators, and lingering high prices are the three main reasons for a relatively low number of proton therapy centres around the world, and the fact that there are no such centres in Slovenia as of yet. While proton therapy is a valid treatment of choice for the particular patient group, it is still difficult to determine unambiguously which patients would benefit from it most. From a strictly physical point of view, the dosimetric properties of proton beams differ significantly from those of photons, and are advantageous compared to photons. Protons traverse the tissue and deposit only a small part of their energy until they reach a certain depth where nearly all of their energy is deposited, while photons deposit their energy almost entirely in the first few centimetres of the tissue exposed to the beams. Like many other countries, Slovenia is at a crossing where it has to decide on the time and mode of photon therapy implementation, which will have to be carried out in a prompt and transparent manner.

Keywords: radiotherapy, protons, Bragg peak, proton therapy, cyclotron

UVOD

Osnovni cilj radioterapije je doseči čim višjo stopnjo ozdravitve raka oziroma čim višjo lokalno kontrolo, ob tem pa znižati stopnjo tveganja za zgodnje in kasne posledice na najnižjo možno raven. Na ta način skušamo slediti osnovnemu bioetičnemu načelu »primum non nocere« (lat. »najprej poskrbi, da ne narediš škode«). Sodobno onkološko zdravljenje boleznih povečini zahteva temeljit premislek in tehtanje koristi, ki jo lahko prinese, in škodi, ki jo utegne povzročiti; radioterapija pri tem ni izjema.

Pri zdravljenju tumorjev z ionizirajočimi žarki je škoda, ki jo povzročamo zdravemu tkivu in organom, neizogibna. Vprašanje je, ali je, glede na pričakovano resnost poškodb teh tkiv in organov ter pričakovani izid zdravljenja, sprejemljiva ali ne. Vedenje o koristi in škodi ionizirajočega sevanja je bilo gonilo izjemnega razvoja radioterapije v preteklem stoletju, predvsem pa v zadnjih desetletjih. Uvedba in izpopolnitev diagnostičnih aparatov in slikovnih tehnik, kot so računalniška tomografija (CT), magnetorezonančno slikanje (MRI) in pozitronska emisijska tomografija

(PET), je omogočil bolj natančno lokalizacijo tumorja, kar je sprožilo razvoj novih obsevalnih tehnik, ki so omogočale konformnejše (tj. na samo bolezen omejeno) obsevalno zdravljenje: npr. intenzitetno modulirana in slikovno vodena radioterapija (IMRT in IGRT), stereotaktična radioterapija in radiokirurgija (SRT in SRS), če omenimo samo nekatere. Po drugi strani je razvoj računalniških sistemov za načrtovanje obsevanj, v povezavi z razvojem sodobne dozimetrije, omogočil natančnejši izračun prejetih obsevalnih doz. Oboje skupaj je botrovalo vzpostavitvi visoko natančne radioterapije, kot jo poznamo danes.

V Sloveniji je radioterapija na zgledni ravni. Nenazadnje je Mednarodna agencija za atomsko energijo (IAEA) Sektor radioterapije na Onkološkem inštitutu Ljubljana prepoznala kot »Center of competence«, kar pomeni, da je radioterapija, ki jo izvaja, primerljiva s tisto v najsodobnejših centrih v Evropi in po svetu. V klinično prakso smo uvedli skorajda vse moderne radioterapevtske tehnike in zatrdimo lahko, da bolnike z rakom trenutno zdravimo geometrično in dozimetrično tako natančno, kolikor nam tehnologija in medicinsko ter fizikalno znanje v tem trenutku to dopuščajo. Ta trditev velja za konvencionalno obsevalno zdravljenje s fotonimi žarki linearnih pospeševalnikov in drugih podobnih naprav (npr. tomoterapevtske enote).

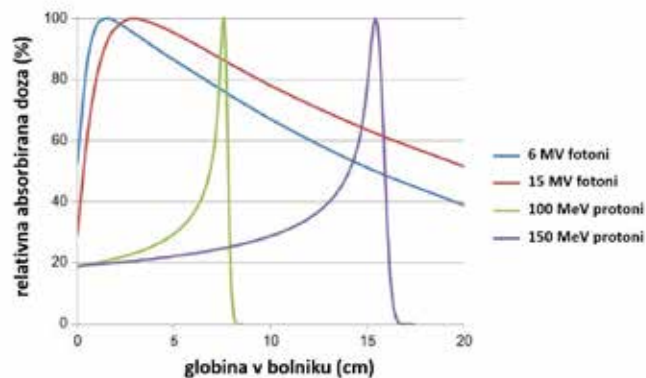
PROTONSKA TERAPIJA

Pri konvencionalni fotoniki radioterapiji pospešujemo elektrone v linearnem pospeševalniku do energij okoli 15 MeV, ki se v t.i. tarči, v katero je usmerjen elektronski curek, v procesu zavornega sevanja pretvorijo v fotone. V protonskem pospeševalniku je postopek drugačen: tu pospešujemo protone, ki po tem, ko dosežejo zeleno energijo, tudi vstopijo v bolnika. Ker imajo protoni 2000-krat večjo maso od elektronov, je njihovo pospeševanje mnogo zahtevnejše. Da bi s protoni lahko dosegli globoko ležeče tumorje, jih moramo pospešiti do približno 60% svetlobne hitrosti, kar je enako kinetični energiji 230 MeV. Za to potrebujemo posebne pospeševalnike, ciklotrone ali sinhrotrone oziroma tehnologijo, ki je v osnovi podobna tisti, s katero so fiziki v CERN-u leta 2012 odkrili Higgsov bozon. Slednje potrjuje, da je radioterapija tehnološko najkompleksnejša veja medicine in je njen razvoj neločljivo povezan z razvojem sodobne fizike.

DOZIMETRIČNE ZNAČILNOSTI PROTONSKIH ŽARKOV

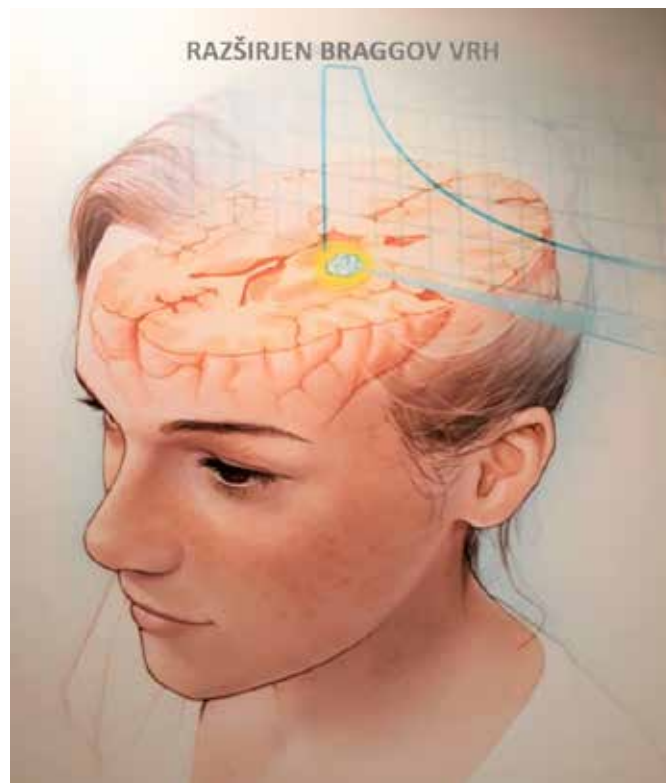
Za razliko od fotonskih žarkov, ki večino svoje energije predajo tkivu v prvih nekaj centimetrih po vstopu v telo, predajo protoni večino svoje energije v določeni globini, ki je odvisna od njihove kinetične energije. Mestu (globini v tkivu), kjer protoni predajo večino svoje energije, pravimo Braggov vrh. Pred Braggovim vrhom predajo protoni snovi oziroma tkivom sorazmerno malo svoje energije, za njim pa praktično nič več. Po tej svoji lastnosti se protoni bistveno razlikujejo od megavoltnih fotonskih žarkov, ki jih dobimo s konvencionalnimi linearnimi pospeševalniki.

Če torej obsevamo tumor (tarčni volumen ali tarča), ki je na mestu Braggovega vrha in v njegovi neposredni okolici, protonski žarki zdravih tkiv pred in za tumorjem pomembno ne poškodujejo oziroma so obsevalne poškodbe veliko manjše kot pri podobnem obsevanju s fotoni. Verjetnost neželenih stranskih učinkov in poznih zapletov (sekundarnih rakov) je zaradi manjše »razpršenosti« doze v okolici tarče zato manjša, kar je posebej pomembno pri otrocih in bolnikih z dobro prognozo [1]. Slika 1 prikazuje razlike v absorbirani dozi oz. absorbirani energiji, ki jo sevanje preda enoti mase tkiva med protoni in fotoni za štiri pogoste energije, ki se trenutno uporabljajo v radioterapiji.



Slika 1: Primerjava relativnih globinskih porazdelitev absorbirane doze ionizirajočega sevanja v bolniku za dve pogosti fotoniki in dve protonski energiji. Pri fotonih se večina energije absorbira v prvih nekaj centimetrih pod površino kože, medtem ko se pri protonih večina energije absorbira globlje v tkivu, na mestu Braggovega vrha. Zdravi organi in tkiva, ki se nahajajo na poti protonskih žarkov, so veliko manj obsevani kot v primeru fotonskih žarkov.

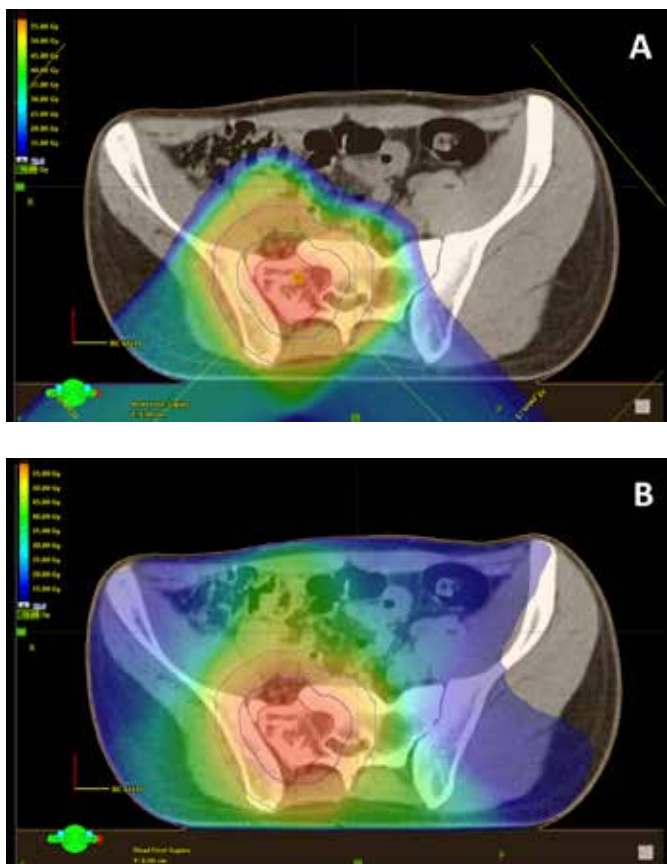
Na sliki 2 je še nazorneje prikazano, kako protonski žarki predajo energijo v bolniku: v tem primeru vidimo, da je Braggov vrh nekoliko razširjen. Razširjen Braggov vrh dobimo z ustrezno modulacijo/spreminjanjem energije protonov, s čimer dosežemo, da je tumorski volumen pokrit z večjim številom Braggovih vrhov oziroma z njihovo konvolucijo. Na ta način dobimo homogeno pokritost tumorja s predpisano dozo kljub temu da je posamezen Braggov vrh zelo oster.



Slika 2: Ilustracija relativnega deleža absorbirane doze v bolniku pri obsevanju s protonskimi žarki. Braggov vrh je nekoliko razširjen, kar pomeni da »pokrije« volumen tumorja – tarče. To je posledica obsevanja z več različnimi protonskimi energijami; postopku pravimo modulacija energije protonskih žarkov.

PRIMERJAVA OBSEVALNIH NAČRTOV IN IZBOR BOLNIKOV

V delujočih protonskih centrih, ki so povezani s centri, kjer zdravijo s fotoni, je pogost način odločanja o načinu zdravljenja pri posameznih bolnikih (tj. fotoni ali protoni), primerjava obsevalnih načrtov, izdelanih za obsevanje s fotoni in protoni. V kolikor je kakovost obsevalnih načrtov podobna tj. podobna pokritost tumorja s predpisano dozo in zgolj minimalne razlike v dozni obremenitvi zdravih tkiv ter organov, se običajno odločijo za zdravljenje s fotoni; v nasprotnem bolnike napotijo na obsevalno zdravljenje s protoni. Na sliki 3A je prikazan obsevalni načrt za obsevanje s protoni z dvema obsevalnima poljema, na sliki 3B pa obsevalni načrt za obsevanje s fotoni (tomoterapija). Obsevalna načrta sta bila izdelana za 16 let starega bolnika z Ewingovom sarkomom, ki naj bi bil obsevan z dozo 60 Gy (obsevalni režim 2 Gy x 30 frakcij). Sliki prikazujeta izodozne porazdelitve radiobioloških ekvivalentov (RBE) absorbirane doze, ki v primerih uporabe različnih vrst žarkov omogočajo ustrezno primerjavo in ocenjevanje obsevalnih načrtov. RBE nam pove, kolikšen je biološki učinek različnih vrst sevanja na celice glede na fizikalno izračunano ali izmerjeno dozo sevanja. Pri obsevanju s fotoni visokih energij (nekaj MV) je RBE = 1.0, pri obsevanju s protoni pa je RBE = 1.1 [2]. Slednje pomeni, da je biološki učinek protonov na celice 10% večji kot pri fotonih ob fizikalno enaki absorbirani dozi.



Slika 3: Dva obsevalna načrta za primer 16-letnega bolnika z Ewingovim sarkomom. A: obsevalni načrt za obsevanje s protoni z dvema obsevalnima poljema in B: obsevalni načrt za obsevanje s fotoni – tomoterapija. V obeh primerih je najnižja še prikazana doza označena z modro barvo in je enaka 10 Gy. (Klinični primer iz Skandion klinike, Uppsala, Švedska, z dovoljenjem.)

Pri obeh obsevalnih načrtih je pokritost tarčnega volumna ustrezna, je pa ključna razlika pri obsevanju zdravih organov in tkiv v okolici. Najnižja še prikazana izodoza na obeh obsevalnih načrtih (10 Gy) pokriva pri fotonskem obsevalnem načrtu znatno večje področje kot pri protonskem (podobno velja tudi za druge izodoze), kar je bil glavni razlog, da so se v tem primeru odločili za obsevalno zdravljenje s protoni. Na ta način so zmanjšali verjetnost kasnih neželenih posledic oziroma razvoja sekundarnega raka pri mladem bolniku s sorazmerno dobro prognozo.

Na opisan način se postavljajo indikacije za obsevanje s protoni pri večini bolnikov v centrih, ki niso zgolj komercialno usmerjeni oz. imajo možnost zdraviti bolnika z eno in drugo vrsto žarkov. Pri manjšem delu bolnikov pa ima obsevanje s protoni samo po sebi prednost pred obsevanjem s fotoni. Prva takšna skupina so otroci, pri katerih prednost protonom zagotavlja manjša »razpršenost« doze: otroci, ozdravljeni za rakom, imajo dolgo pričakovano življenjsko dobo, zato je pri njih potrebno v kar največji meri zmanjšati tveganje za nastanek z ionizirajočim sevanjem izzvanega raka. Druga skupina pa so bolniki s histološkimi entitetami, ki v konvencionalni radioterapiji veljajo za slabo odzivne na obsevanje (tj. radio-odporne). Pri njih izkoriščamo poleg boljše prostorske razporeditve doze tudi višji RBE protonov, ki omogoča učinkovitejše uničenje sicer radio-odpornih tumorskih celic (npr. hordom in hondrosarkom melanom, adenoidnocistični karcinom, glioblastom idr.).

TEHNIČNE REŠITVE ZA PROTONSKO TERAPIJO

Komercialno dostopni protonski pospeševalniki so v glavnem ciklotroni, sinhrociklotroni in sinhrotroni. Sinhrotroni so največji in najdražji, vendar poleg protonov omogočajo tudi pospeševanje težjih ionov (helij, ogljik, kisik), kar je velik raziskovalni izziv in pri ciklotronih ni mogoče.

Vsi obstoječi protonski pospeševalniki in spremljajoči sistemi lahko ponudijo obsevanje z neposrednim žarkom iz ene smeri (horizontalni ali vertikalni žarki), kakor tudi obsevanje iz več smeri, v kolikor je protonski pospeševalnik dodatno opremljen z gantrijem oziroma roko pospeševalnika, ki se lahko vrtili okoli bolnika. Čeprav je prednost gantrija očitna – bolnika lahko obsevamo iz več smeri in tako dosežemo nižjo sevalno obremenitev za zdrava tkiva – ima tudi slabost: gantriji so veliki (premer do 10 m) in zelo težki (100 ton), kar protonsko terapijo dodatno podraži [3].

V letu 2017 je po svetu klinično delovalo 79 centrov (od tega 27 v ZDA in 18 na Japonskem), kjer so izvajali protonsko terapijo ali pa terapijo s težjimi ioni. Med njimi so se v 61 centrih odločili za sisteme, ki imajo vsaj en gantri; v ostalih imajo sisteme brez gantrija, tj. bodisi s horizontalnimi ali vertikalnimi žarki ali pa s kombinacijo obeh [4]. V 68 centrih obsevajo s protonskimi žarki, v ostalih v glavnem tudi z ogljikovimi ioni. Po vsem svetu je v letu 2018 v izgradnji dodatnih 44 centrov za obsevanje s protoni in težjimi ioni, izmed katerih pa se je samo 5 centrov odločilo za rešitve brez gantrijev, navkljub višjim stroškom in velikosti gantrija.

Za Slovenijo, ki ne spada med najbogatejše države, se kot najprimernejša rešitev nakazuje uvedba protanske terapija s (sinhro) ciklotronom z dvema ali tremi obsevalnimi sobami, opremljenimi z gantriji. Primer obsevalne sobe za protonsko terapijo je prikazan na sliki 4.



Slika 4: Obsevalna soba za protonsko terapijo z gantrijem in robotsko mizo za bolnika.

PREMISLEKI OB PROTONSKI TERAPIJI

FIZIKALNO-BIOLOŠKI VIDIKI

Medtem, kot je RBE absorbirane doze pri fotonih dobro znan in je enak 1.0, tega pri protonih ne moremo z gotovostjo trditi. Čeprav poročilo ICRU navaja, da se pri protonih uporablja RBE = 1.1 [2], je ta utežni faktor nezanesljiv predvsem v okolici Braggovega vrha, kjer je lahko večji od 1.1 [5,6]. Ta negotovost lahko vodi do pomembno višjih doz, ki jih prejme zdravo tkivo/organ(i) v neposredni bližini tumorja: bodisi zato, ker je vključeno v tarčni volumen (načelo kliničnega varnostnega robu) ali pa zato, ker se nahaja dovolj blizu tarče, da v primeru spremembe prostorskega stanja (lege, oblike velikosti tumorja in/ali priležnih zdravih struktur) zdrkne v območje razširjenega Braggovega vrha (možnost geografske napake).

Po drugi strani je težko natančno določiti fizikalni doseg protonov v tkivu oziroma lego Braggovega vrha – nezanesljivost trenutno dosega vrednosti nekaj mm, kar prinaša določeno negotovost pri načrtovanju zdravljenja s protoni.

Kljub omenjenim pomislekom, pa velja poudariti, da je obsevanje s protoni natančnejše kot z visokoenergijskimi fotoni konvencionalnih medicinskih pospeševalnikov [7].

VELIKOST IN CENA PROTONSKIH POSPEŠEVALNIKOV

Še pred dobrim desetletjem je bila velikost protonskega centra z dvema ali tremi obsevalnimi sobama večja od nogometnega igrišča, cena pa je dosegala 150 do 200 milijonov evrov. Rezultat skokovitega tehnološkega razvoja protonskih pospeševalnikov in velike konkurence na trgu je v zadnjih letih prinesel spremembe na obeh področjih: protonski pospeševalniki so postali precej

manjši (najmanjši ciklotroni s superprevodnimi magneti imajo premer od 2 do 5 m) in so težki manj kot 20 ton (prej več kot 100 ton), po drugi strani pa precej cenejši in s tem dostopnejši tudi državam, ki ne sodijo med najbogatejše. Enostaven protonski center z dvema terapevtskima sobama je zdaj moč postaviti na prostoru nekaj 100 m² za manj kot 50 milijonov evrov.

MODELI ZA IZBIRO BOLNIKOV ZA PROTONSKO TERAPIJO

Kljub cenejšim pospeševalnikom je in bo ostala tudi v prihodnje protonska terapija dražja od terapije s fotoni. Racionalen razmislek zdravstvene politike, načelo strokovnosti in etičnosti so tu še posebej pomembni in so imeli veliko vlogo v vseh državah, kjer protonsko terapijo že izvajajo. Modelov, kako racionalno izbirati ali določiti bolnike, ki so primerni za protonsko terapijo, je več, trenutno pa izstopata dva [3]:

1. Izbira bolnikov, primernih za protonsko terapijo, poteka na podlagi ocene individualnih obsevalnih načrtov. V tem modelu izbire izdelamo za vsakega bolnika dva obsevalna načrta – s protoni in s fotoni – in se na podlagi razlik med njima odločamo, ali je bolnik primeren za terapijo s protoni. V kolikor je prognoza njegove bolezni v smislu ozdravljivosti in tveganja za nastanek okvar zdravih tkiv in organov, ki krnijo kakovost življenja, enaka ali podobna kot pri obsevanju s fotoni, bolnik ni kandidat za obsevanje s protoni.

2. Upravičenost do protonske terapije je strogo omejena in se izvaja samo pri določenih, vnaprej dogovorjenih rakih. Vodilo pri izdelavi takšnega nabora je lega tumorja (npr. baza lobanje, obnosne votline, oko/orbita, jetra) in/ali histološki tip tumorja (npr. hondrom, hondrosarkom, adenoidnocistični karcinom, melanom, glioblastom). V to skupino spadajo tudi tumorji pri otrocih zaradi že omenjenega manjšega tveganja za nastanek z

ionizirajočim sevanjem povzročena novega malignoma.

Oba sistema imata prednosti in pomanjkljivosti.

Pri prvem je individualna ocena kakovosti dveh obsevalnih načrtov, kljub vnaprej dogovorjenim kvantitativnim kriterijem, podvržena določeni meri subjektivnosti. Posledica je lahko, da zdravljenje s protonsko terapijo ni v celoti upravičeno, pri čemer se z zapolnitvijo zmogljivosti na obsevalnih napravah lahko omeji dostop do terapije s protoni bolnikom, ki bi imeli od nje večjo korist. Poleg tega je izdelava kompleksnih obsevalnih načrtov za eno in drugo vrsto žarkov izjemno zamudna.

Pri drugem sistemu je glavna pomanjkljivost njegova administrativna narava. Nabor rakov, ki bi bili primerni za protonsko terapijo, je lahko pravilen, lahko pa tudi ne. V letu 2014 je Ameriško združenje za terapevtsko radiologijo in onkologijo (ASTRO) objavilo seznam tumorjev, ki bi bili primerni za protonsko terapijo in za katere naj bi stroške krile zavarovalnice. Na tem seznamu npr. ni raka dojke, čeprav bi morda pri raku leve dojke s protoni bolj varovali srce pred sevalnimi poškodbami [8]. Zaradi visoke ozdravljivosti raka dojke, bi morebitne posledice poškodbe srca zaradi obsevanja bolnice lahko dočakale, zato se zdi obsevanje s protoni tudi pri tej vrsti raka v izbranih primerih smiselno in upravičeno.

Kot najboljša rešitev se nakazuje kombinacija obeh sistemov. Nekoliko širši, a vseeno strogo omejen in dogovorjen, seznam tipov rakov bi bil osnova za odločanje o načinu zdravljenja. Za bolnike s temi raki bi se vedno izdelala dva obsevalna načrta, s protoni in fotoni, strokovni radioterapevtski tim pa bi se odločil za eno ali drugo terapijo na podlagi predhodno opredeljenih, strokovno utemeljenih in nedvoumnih kvantitativnih meril.

ZAKLJUČEK

V zadnjih 100 letih je radioterapija prehodila dolgo in uspešno pot: od zdravljenja z rentgenskimi žarkih nizkih energij (nekaj 10 kVp) do uporabe žarkov višjih energij (nekaj 100 kVp). Z uvedbo linearnih pospeševalnikov je bilo omogočeno zdravljenje z visokoenergijskimi fotonskimi žarki (4 do 18 MV), ki se nadgrajuje s klinično uporabo protonskih žarkov z najvišjo energijo do 250 MeV, ki imajo povsem drugačno porazdelitev absorbirane doze v tkivu kot rentgenski oziroma fotonski žarki. Vzporedno je potekal razvoj opreme in tehnik, ki so omogočile natančnejšo lokalizacijo tumorjev in konformnejše obsevalno zdravljenje.

Polemike o pozitivnih in negativnih straneh protonske in fotonske terapije potekajo že skoraj dve desetletji [9]. Zato naj ob koncu omenimo zgovoren primer iz zgodovine radioterapije, ki morda lahko pripomore k boljšemu razumevanju in vrednotenju napredka v znanosti in medicini.

Direktor Ameriškega državnega inštituta za zdravljenje raka (USA National Cancer Institute), Carl Voegtlin, je ob polemikah glede zdravljenja z rentgenskimi žarki nizkih energij in z žarki, ki bi imeli višje energije, pred več kot 75 leti zapisal naslednje: »Nevertheless, it appears at present that, while supervoltage roentgen rays may perhaps prove of value in the treatment of some deep-seated tumors, no great advance can reasonably be expected from this therapy« (10).

Odgovor na takšno stališče je zapisal eminentni fizik Herbert M. Parker: »The publication of this report by so eminent an authority on cancer problems is regrettable ... If the chance of success is a little greater with supervoltage therapy this might well be classed as a great advance« (11).

Vprašanje, ali naj v Sloveniji stopimo na pot protonske terapije, bi moralo biti v luči zgodovinskih dejstev in izkušenj, preteklega

in sedanjega razvoja radioterapije ter predvsem potreb bolnikov, bolj ali manj retorično. Z vidika stroke to zagotovo drži, podobno kot drži, da določeni bolniki v Sloveniji potrebujejo in zato tudi dobijo draga onkološka zdravila. V kolikor naših bolnikov ne bomo mogli zdraviti s protonsko terapijo doma, jih bomo v vedno večjem številu morali pošiljati na drago zdravljenje v tujino. Brez dvoma so tovrstne storitve v tujini dražje kot bi bile doma in tudi presoja o upravičenosti napotitve posameznih bolnikov v tujino na zdravljenje s protoni bo ob pomanjkanju domačih izkušenj in možnosti preverjanja indikacij (tj. primerjave obsevalnih načrtov) nedvomno manj strokovna. Tega pa si zagotovo nihče ne želi.

LITERATURA

1. Moteabbed M, Yock TI, Paganetti H. The risk of radiation-induced second cancers in the high to medium dose region: a comparison between passive and scanned proton therapy, IMRT and VMAT for pediatric patients with brain tumors. *Phys Med Biol* 2014; 59(12): 2883-99.
2. ICRU report 78 "Prescribing, Recording and Reporting Proton Beam Therapy" Oxford U. Press, *Journal of the ICRU* 2007; 7(2)
3. Bortfeld T, Loeffler JS. Three ways to make proton therapy affordable. *Nature* 2017; 549: 451-3.
4. PTCOG – Particle Therapy Cooperative Group; <https://www.ptcog.ch/>
5. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol* 2014; 59(22): 419-72.
6. Lühr A, von Neubeck C, Krause M, Troost EGC. Relative biological effectiveness in proton beam therapy – Current knowledge and future challenges. *Clin Transl Radiat Oncol* 2016; 9: 35-41.
7. Baumann M et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Rev Cancer* 2016; 16: 234-49.
8. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nature Rev Clin Oncol* 2017; 14: 483-495.
9. Paganetti H, Yu CD, Orton CG. Point/Counterpoint: Photon radiotherapy has reached its limit in terms of catching up dosimetrically with proton therapy. *Med Phys* 2016; 43 (8): 4470-2.
10. Voegtlin C. Possibilities of Improved Therapy for cancer Patients. *Journal of the American Medical Association* 1941
11. Parker H. M. In response to Dr. Voegtlin's article. *Radiation Therapy – A Supplement to the Staff Journal of the Swedish Hospital, Seattle, WA.* 1941.