

# NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU Z OBSEVANJEM – PROTONSKA TERAPIJA

Božidar Casar

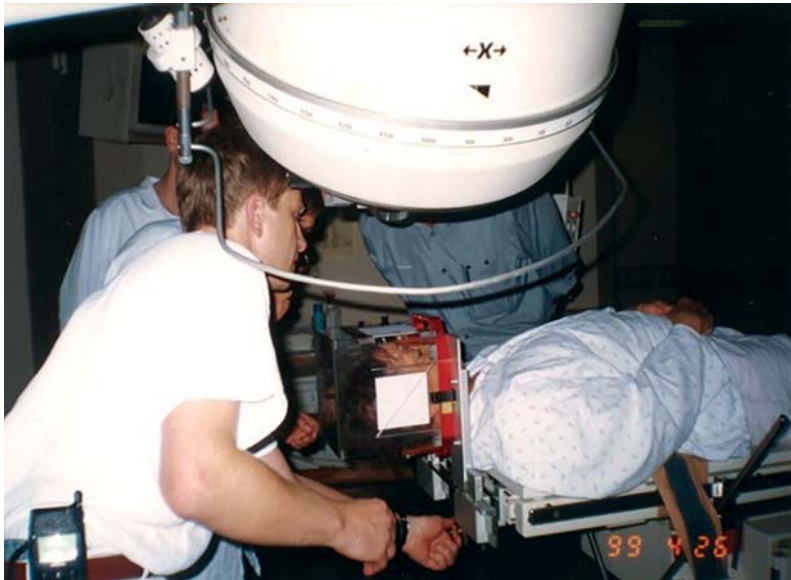
**POVZETEK.** Protonska terapija ima velik potencial pri zdravljenju raka z ionizirajočim sevanjem v primerjavi s konvencionalno terapijo s fotonskimi žarki. Ugodnejše fizikalne lastnosti protonov glede absorpcije v snovi imajo za posledico nižje doze, absorbirane v zdravih tkivih in organih, ob tem da doze na tumor niso manjše; zato ima protonska terapija manj zgodnjih in poznih stranskih učinkov. Zaradi teh prednosti se število protonskih centrov na svetu nenehno večja: leta 2018 jih je delovalo (s protoni ali težjimi ioni) že 84, ocenjujejo pa, da jih bo v naslednji treh letih že dvakrat več.

V Sloveniji protonskega centra za zdravljenje rakavih bolezni še nimamo. Protonska terapija je zelo draga, zato je le manjši del naših bolnikov, ki bi jo potrebovalo, napotenih v tujino. Skupina za protonsko terapijo, ki deluje v okviru Onkološkega inštituta v Ljubljani je ugotovila, da je izgradnja protonskega centra v Sloveniji strokovno in finančno upravičena ter da naši bolniki protonsko terapijo potrebujejo prav tako, kot drugi potrebujejo in dobijo draga onkološka zdravila. Sedaj je na potezi je slovenska vlada.

## UVOD

V zadnjih dveh desetletjih je zdravljenje rakavih bolnikov s konvencionalno radioterapijo, večinoma s fotonskimi žarki, izjemno napredovalo. Fotone dobimo v zavornem sevanju, potem ko v linearnih pospeševalnikih pospešimo elektrone in ti zadenejo tarčo, ki je iz snovi z visokim vrstnim številom  $Z$  [1]. Razvoj linearnih pospeševalnikov, računalniških načrtovalnih sistemov ter sistemov za nadzor lege bolnikov in položaja tumorjev je omogočil nastanek novih obsevalnih tehnik, kar je privedlo do skladnejšega (konformnejšega) obsevanja tumorjev z njihovo obliko oziroma robovi. Razvile so se tridimenzionalna konformna radioterapija (ang. *Tridimensional Conformal Radiotherapy – 3D CRT*), intenzitetno modulirana radioterapija (ang. *Intensity Modulated Radiotherapy – IMRT*), volumetrična ločna terapija (ang. *Volumetric Arc Therapy – VMAT*), slikovno vodena radioterapija (ang. *Image Guided Radiotherapy – IGRT*) in predvsem v zadnjem desetletju stereotaktična radioterapija telesa (ang. *Stereotactic Body Radiotherapy – SBRT*). Zaradi posebnih načel in omejitev obsevanja znotrajlobanjskih tumorjev se je že pred omenjenimi obsevalnimi tehnikami razvila stereotaktična radiokirurgija (ang. *Stereotactic Radiosurgery – SRS*); v Sloveniji smo to tehniko osvojili pred dvema desetletjema [2]. Na Sliki 1 je fotografija ene od faz postopka pri

prvem SRS-postopku, ki smo ga izvedli na Onkološkem inštitutu leta 1999. Opravili smo ga na linearnem pospeševalniku s fotoni nominalne energije 6 megaelktronskih voltov (MeV) in posebno dodatno opremo za usmerjanje žarkov – terciarnim kolimatorskim sistemom, ki smo ga naredili po lastnih načrtih [3]. Ta postopek pomeni začetek izjemnega razvoja slovenske radioterapije in hkrati prvo tridimenzionalno konformno obsevanje v Sloveniji. V dobrem desetletju in pol smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v klinično prakso uvedli prav vse omenjene sodobne radioterapevtske tehnike.



*Slika 1. Prvi stereotaktični radiokirurški poseg v Sloveniji leta 1999. Uporabili smo 6-megavoltne fotonske žarke in poseben dodatni sistem za natančno usmerjanje fotonskih žarkov, narejen po lastnih načrtih*

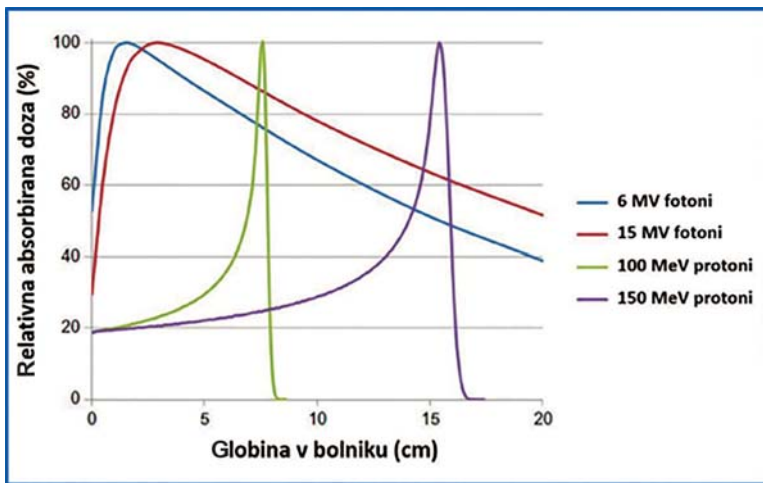
Izjemni napredek obsevanja s fotoni pa žal ni odpravil njihove neželene fizikalne lastnosti, namreč njihovega eksponentnega padanja absorpcije z globino. Ker tumorji običajno ne ležijo na površini, ampak globlje v telesu, pri obsevanju tumorjev s fotoni neizbežno obsevamo tudi zdravo tkivo, ki se nahaja na poti fotonskih žarkov. Za zdravje bolnikov z rakom nedvomno koristno uničevanje rakavega tkiva s fotoni zato nujno spremlja njihovo toksično delovanje na zdrava tkiva, brž ko je presežena doza (tolerancijska doza), ki jo brez večje škode prenesejo. Da bi dosegli optimalno učinkovitost

obsevalnega zdravljenja, moramo na mesto tumorja dostaviti čim višjo dozo, pri tem pa ne smemo preseči mejnih doz za kritične organe in tkiva v okolici tumorja, ki bi povzročile njihovo poškodbo. Omenjeni kompromis skušamo doseči z obsevanjem iz več smeri. S tem fokusiramo absorbirano dozo na mestu tumorja in porazdelimo dozo v okolici. Vendar ima tudi ta pristop svoje omejitve, saj z višanjem dostavljene doze ionizirajočega sevanja na področje tumorja prej ali slej dosežemo tudi mejno dozo za zdravo tkivo in organe, ki so v okolici. Da bi izboljšali opisano učinkovitost obsevalnega zdravljenja, potrebujemo sevanje (ali delce), ki imajo drugačne, ugodnejše fizikalne lastnosti glede absorpcije energije v tkivu. Taki delci so protoni in od njih še težji delci (ioni). V tem prispevku se bomo omejili samo na protone, kljub temu da imajo težji ioni nekatere fizikalne lastnosti, ki so še ugodnejše od tistih, ki jih imajo protoni.

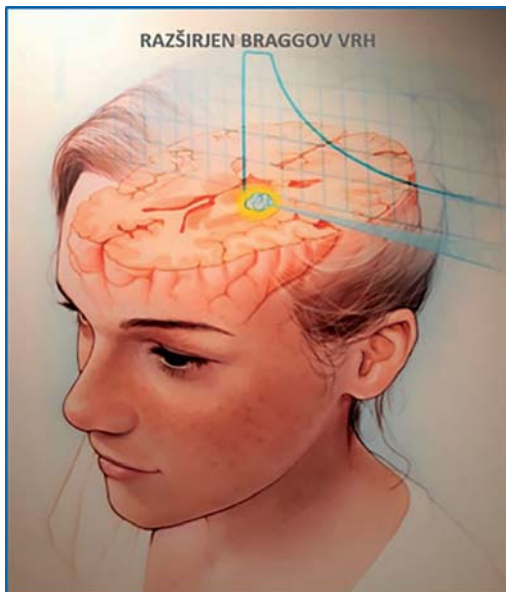
## FIZIKALNE IN BIOLOŠKE LASTNOSTI PROTONSKIH ŽARKOV

Poglavitna prednost protonskih žarkov pred fotonskimi je način njihove absorpcije v tkivu. Medtem ko fotonski žarki predajajo svojo energijo snovi (tkivu) postopoma, tako da večino energije (doze) predajo tkivu v prvih nekaj centimetrih pod površino kože, potem pa eksponentno vse manj, protoni oddajo večino svoje energije (doze) na točno določenem mestu, ki je globlje pod površino kože. Mestu, kjer protoni predajo večino svoje energije, pravimo Braggov vrh. Za tem vrhom protoni energije praktično več ne oddajajo, absorbirana doza v tkivu za njim zelo hitro pade na nič. Lega Braggovega vrha je odvisna od energije protonskih žarkov: čim višja je energija protonov, tem globlje leži Braggov vrh. Na Sliki 2 so shematsko prikazane štiri krivulje relativnih porazdelitev absorbirane globinske doze v bolniku: dve za fotonske žarke nominalnih energij 6 in 10 MV ter dve za protonske žarke energij 100 in 150 MeV [1].

Ker je Braggov vrh prostorsko zelo ostro omejen, tumorja ni mogoče zajeti z enim samim vrhom. Da predpisano dozo dobi vse tumorsko tkivo, je treba energijo protonov spreminjati oziroma modulirati: ko spreminjamo energijo protonskega žarka, spreminjamo tudi doseg protonov oziroma lego Braggovega vrha. Zajem vsega tumorja dosežemo s seštevanjem doze več Braggovih vrhov, katerih število je odvisno od velikosti tumorja. Potrebni so torej več ali manj vrhov, ki skupaj tvorijo t.i. razširjeni Braggov vrh: zaradi kombinacije več vrhov nima več izrazite koničaste oblike, ampak ima na mestu tumorja obliko platoja (Slika 3).



Slika 2. Relativne globinske porazdelitve absorbiranih doz ionizirajočega sevanja za dve nominalni energiji fotonov (6 in 10 MV) ter za dve različni energiji protonov (100 in 150 MeV). Pri fotonih pada absorbirana doza z globino eksponentno, po tem ko doseže maksimum absorpcije hitro pod površino, protoni pa oddajo večino svoje energije proti koncu svojega dosega v tkivu – na mestu ostrega Braggovega vrha



Slika 3. Enodimenzionalni prikaz razširjenega Braggovega vrha, ki nastane z modulacijo (spreminjanjem) energije protonskega žarka. Takšna modulacija energije protonov omogoča, da se ostri Braggovi vrhovi, značilni in različni za posamezne energije, seštevajo, s čimer lahko celotna prostornina tumorja prejme predpisano dozo. Rezultat je razširjeni Braggov vrh, ki je na ilustraciji viden kot plato krivulje, ki prikazuje relativno porazdelitev globinske doze.

Poleg opisanih lastnosti, ki so povezane s fizikalnimi mehanizmi absorpcije protonov v snovi, imajo protonski žarki tudi nekaj bioloških prednosti pred fotoni. Biološki učinki ionizirajočega sevanja na tkiva so odvisni od vrste sevanj, opredeljujemo pa jih s faktorjem relativne biološke učinkovitosti (ang. *Relative Biological Effectiveness* – RBE). Utežni faktor RBE je razmerje med absorbirano dozo za določeno vrsto sevanja in vrednostjo za referenčno vrsto sevanja. Ker je RBE za fotone 1.0, za protone pa 1.1, so protoni biološko učinkovitejši od fotonov [4]. Slednje pomeni, da je za enak biološki učinek na tumor potrebna nižja fizikalna doza sevanja. Čeprav je razlika v RBE med fotoni in protoni majhna, lahko v nekaterih primerih ravno ta razlika omogoči višje tumorske doze in s tem zveča ozdravljivost.

Ob nedvornih pozitivnih fizikalnih in bioloških karakteristikah protonskih žarkov v radioterapiji pa velja poudariti, da je nekaj negotovosti tako glede natančne določitve dosega protonov v tkivu kakor tudi glede vrednosti utežnega faktorja. Trenutno velja, da je RBE = 1,1, v okolici Braggovega vrha pa je lahko večji [5–7]. Kot smo že omenili, je sevalna obremenitev zdravih tkiv in organov manjša pri obsevanju s protoni kot s fotoni (ob predpostavki, da tumor prejme v obeh primerih enako dozo sevanja). Kljub temu pa je lahko negotovost utežnega faktorja RBE vzrok netočne ocene bioloških učinkov tako za tumor (ang. *Tumor Control Probability* – TCP) kot zdrava tkiva in organe (ang. *Normal Tissue Control Probability* – NTCP). Podobna netočnost se lahko pojavi pri majhnih spremembah lege tumorja in/ali zdravih struktur v njegovi bližini, kar ima lahko za posledico spremembo dosega protonov glede na tisto, ki smo jo predvideli v pripravi obsevalnega načrta. Slednje je lahko vzrok razhajanja med načrtovano in v resnici dostavljeno dozo na tumor in na zdrava tkiva. Zaradi ostrega Braggovega vrha pri protonih je netočnost zaradi nedetektiranih sprememb lege tumorja in zdravih organov večja kot pri obsevanju s fotoni.

Ne glede na omenjene negotovosti in pomisleke pa je obsevanje s protoni natančnejše kot obsevanje s fotonimi žarki, ki jih uporabljamo pri konvencionalni radioterapiji [8].

## PROIZVODNJA PROTONSKIH ŽARKOV

Ker imajo protoni skoraj 2.000-krat večjo maso kot elektroni, jih je težje pospeševati do energij, ki so potrebne za klinično uporabo (70–250 MeV). Braggov vrh – terapevtski maksimum – je v globini 30 cm ali več [9]. Velika

masa protonov in sorazmerno visoke energije, potrebne za klinično uporabnost, onemogočajo uporabo linearnih pospeševalnikov, saj bi ti morali biti nesprejemljivo dolgi. Protonske žarke ustreznih energij zato proizvajamo z drugimi napravami – ciklotroni in sinhrociklotroni, kjer se protoni pospešujejo po spiralni poti. Pri pospeševanju protonov torej uporabljamo podobno tehniko, kot jo uporabljajo za raziskovanja na področju fizike elementarnih delcev v Evropski organizaciji za jedrske raziskave (CERN) [10]. Kompleksna tehnika za pospeševanje protonov, velikost potrebnih prostorov in draga gradnja protonskega centra sta visoki ceni za uspešnost zdravljenja bolnikov z nekaterimi raki [9].

Slika 4 prikazuje enega izmed t.i. »kompaktnih« protonskih pospeševalnikov, ki jih v zadnjem obdobju razvijajo proizvajalci, da bi zmanjšali tlorise protonskih sistemov, s tem pa tudi z gradnjo povezane stroške. Skupna lastnost sodobnih kompaktnih sistemov je, da so precej manjši od klinično primerljivih izvedb s podobnimi končnimi energijami protonov, zgrajenimi še pred dobrim desetletjem.



Slika 4. Shematski prikaz protonskega pospeševalnika in obsevalne sobe v kompaktni izvedbi z eno obsevalno sobo

## KLINIČNE INDIKACIJE

Glavni prednosti protonske terapije pred terapijo s fotonskimi žarki sta manjša doza, ki jo prejmejo tkiva v okolici tumorja, in s tem povezano zmanjšanje neželenih stranskih učinkov zdravljenja ter velika prostorska natančnost, ki jo lahko dosežemo. Ti karakteristiki protonskih žarkov sta koristni pri zdravljenju bolnikov z nekaterimi vrstami rakov, ki ležijo v težko dostopnih področjih, imajo relativno majhne volumne in se nahajajo v bližini kritičnih struktur. V to skupino štejemo rake osrednjega živčnega sistema, baze lobanje, obnosnih votlin, očesa in jeter.

V drugo skupino spadajo raki, ki so po svojih histoloških značilnostih slabo odzivni na radioterapijo s fotoni. Poleg boljših fizikalnih lastnosti protonskih žarkov lahko pri teh rakih izkoriščamo tudi višji faktor RBE, ki lahko pripomore k učinkovitejšemu zdravljenju oziroma k uspešnejšemu uničevanju tumorskih celic. V to skupino spadajo hordomi, hondrosarkomi, adenoidno-cistični karcinomi, melanomi in glioblastomi.

V tretjo skupino spadajo raki pri otrocih in mladostnikih. Pri zdravljenju otrok z rakom je največja prednost protonov pred fotoni prav znatno nižja doza, ki jo prejmejo zdravi organi in tkiva. Če taki bolniki ozdravijo, je verjetnost za razvoj kasnejših sekundarnih rakov, povzročenih s sevanjem, manjša [11].

Trenutno potekajo po svetu številne klinične raziskave faze III, katerih rezultati bodo pokazali realne klinične prednosti protonske terapije v primerjavi s konvencionalno radioterapijo s fotoni [12].

## PROTONSKA RADIOTERAPIJA V SVETU

V zadnjih letih se je število centrov za protonsko terapijo ali terapijo z drugimi težjimi ioni zelo zvečalo. Po podatkih Kooperativne skupine za terapijo z delci (ang. *Particle Therapy Co-operative Group – PTCOG*) je bilo v letu 2018 klinično aktivnih že 84 centrov z eno ali več obsevalnimi sobami, prav toliko pa jih je bilo v izgradnji ali načrtovanih [13]. Večina teh centrov je v ZDA in na Japonskem. Do konca leta 2018 se je s protonsko terapijo zdravilo skupno okoli 190.000 bolnikov, 28.000 z ogljikovimi ioni, 3.500 pa s helijevi ioni, pioni in drugimi delci [13].

Tudi Evropa sledi temu razvoju, saj ima vsaj en protonski center večina razvitih zahodnoevropskih držav [13]. Izstopa jugovzhodna Evropa, vključno s Slovenijo, kjer ni še nobenega delujočega protonskega centra.

Kakor koli: število protonskih centrov je še vedno neprimerljivo s številom centrov za konvencionalno terapijo s fotonskimi žarki. Osnovni razlog za to je prav gotovo visoka cena za izgradnjo protonskega centra [9], ki pa je v zadnjih letih precej padla. Če je izgradnja protonskega centra z vso potrebno opremo še pred 10 ali 15 leti stala okoli 100 milijonov evrov, je danes ta strošek bistveno manjši; izgradnja kompaktnega protonskega centra z enim ciklotronom in eno obsevalno sobo stane od 25 do 30 milijonov evrov (med glavnimi proizvajalci se cena bistveno ne razlikuje). Še vedno pa je strošek postavitve novega protonskega centra pet - do desetkrat večji kot je strošek primerljivega novega centra z enim konvencionalnim linearnim pospeševalnikom. Kljub temu se vedno več držav odloča za graditev protonskih centrov, saj s tem omogočijo onkološko zdravljenje na najvišji ravni.

## **TERAPIJA S PROTONSKIMI ŽARKI V SLOVENIJI – ZAMUJENA PRILOŽNOST ALI REALNOST?**

Slovenija sodi med države, kjer je zdravljenje bolnikov z rakom na visoki ravni, Onkološki inštitut v Ljubljani se uvršča med najuspešnejše onkološke centre za celovito zdravljenja raka v jugovzhodni Evropi. Leta 2013 je Mednarodna agencija za atomsko energijo (ang. *International Atomic Energy Agency – IAEA*) ljubljanski Sektor za radioterapijo pripoznala kot "Kompetenčni center za zdravljenje raka". Ob tem priznanju je bilo v utemeljitvi zapisano: "*At present the RD-IOL provides modern 3D-4D radiotherapy including brachytherapy following the principles of so called '4H requirements' for radiation treatments, which entail the highest precision, the highest treatment quality, the highest efficacy and the highest quality of life for patients*". Tako priznanje nedvomno zavezuje Onkološki inštitut in tudi Slovenijo, da ostaneta na poti razvoja in da strokovno utemeljene sodobne metode zdravljenja uvedeta v vsakodnevno klinično prakso.

Onkološki inštitut v Ljubljani se svojega poslanstva dobro zaveda in zato je leta 2017 ustanovil Delovno skupino za protonsko terapijo. Njegovi člani so obiskali več protonskih centrov in se seznanili s tehnološkimi in kliničnimi posebnostmi radioterapije s protonskimi žarki. Objavili so več prispevkov za laično in strokovno javnost ter pripravili strokovne podlage za politično odločitev o izgradnji protonskega centra v Sloveniji. Bistvene ugotovitev delovne skupine so:

- slovenske bolnike, ki potrebujejo protonsko terapijo, že več let pošiljamo na draga zdravljenja v tujino;



- strokovno in finančno je izgradnja protonskega centra v Sloveniji upravičena;
- bolniki potrebujejo protonsko terapijo prav tako, kot drugi v Sloveniji potrebujejo in tudi dobijo draga onkološka zdravila;
- uvedba protonske terapije je za Slovenijo priložnost, da ohrani vodilno vlogo v regiji na področju onkologije, protonski center pa bi lahko deloval kot ustanova za širše področje;
- Slovenija ima med vsemi državami jugovzhodne Evrope največji strokovni potencial za ustrezno in popolno uvedbo protonske terapije;
- možnosti za izgradnjo slovenskega centra za protonsko terapijo so realne že v najbližji prihodnosti;
- uvedba protonske terapije bi omogočila nadaljnji strokovni in znanstveni razvoj na področju medicine in fizike, z njim pa bi pridobilo tudi slovensko gospodarstvo.

Vlada Republike Slovenije je avgusta 2018 podprla izgradnjo slovenskega centra za protonsko terapijo, vendar odtlej ni bilo nikakršnega konkretnega napredka k uresničitvi ideje.

Glede na eksponentno rast števila protonskih centrov po svetu lahko pričakujemo, da bo v prihodnjih letih vsaj en tak center zgrajen tudi v državah jugovzhodne Evrope. Če ne bo v Sloveniji, bomo vsi skupaj veliko izgubili, predvsem pa bodo izgubili bolniki z rakom.

## ZAKLJUČEK

Radioterapija s protoni se hitro razvija in uveljavlja kot terapija izbire za zdravljenje pri nekaterih oblikah raka, predvsem zaradi svojih fizikalnih prednosti – natančnejšega dovajanja načrtovane doze tumorju, ki je lahko višja kot pri obsevanju s fotoni, s čimer je mogoče izboljšati preživetje bolnikov oziroma verjetnost za obvladanje tumorja (ang. *Tumor Control Probability – TCP*). Nižja sevalna obremenitev zdravih okolnih tkiv in ogroženih organov zmanjša neželene stranske učinke zdravljenja, zmanjša pa tudi grožnjo sekundarnih rakov kot posledice obsevanja. Slednje je posebej pomembno pri otrocih in mladostnikih, ki jih po morebitnem uspešnem zdravljenju čaka še več desetletij življenja.

Protonska terapija ima glede na konvencionalno fotonsko radioterapijo dve pomanjkljivosti: visoko ceno izgradnje obsevalnih prostorov in ciklotrona ter

večje prostorske zahteve. Vendar se ti pomanjkljivosti v zadnjih letih manjšata. Slovenija nedvomno čim prej potrebuje protonski center, saj bi z njim zvišali raven onkoloških zdravstvenih storitev v dobrobit naših državljanov. Če ga ne bomo postavili, bomo strokovno zaostali za razvitim svetom, pa tudi stroški zdravljenja se utegnejo hudo zvečati, saj bomo morali vedno več svojih bolnikov pošiljati na drago zdravljenje v tujino. Odločitev je v pristojnosti slovenskih politikov, ki bi lahko zagotovili pogoje za hitro izgradnjo protonskega centra v Sloveniji.

## LITERATURA

1. Casar B. Osnove radiofizike in sevanja. In: Strojjan P, Hočevnar M (editors). *Onkologija: učbenik za študente medicine*. 1st ed. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018: 205–24.
2. Casar B, Strojjan P. Stereotaktična tehnika v radioterapiji. *Onkologija: strokovni časopis za zdravnike*, 2003; 7 (1): 12–4.
3. Casar B. Tertiary collimator system for stereotactic radiosurgery with linear accelerator. *Radiol Oncol* 1998, 32 (1): 125–8.
4. ICRU report 78 "Prescribing, recording and reporting proton beam therapy". *J ICRUM* 2007; 7 (2).
5. Stewart RD, Carlson DJ, Butkus MP, Hawkins R, Friedrich T, Scholz M. A comparison of mechanism-inspired models for particle relative biological effectiveness (RBE). *Med Phys* 2018; 45 (11): e925–52.
6. 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.
7. 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.
8. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Rev Cancer* 2016; 16 (4): 234–49.
9. Bortfeld T, Loeffler JS. Three ways to make proton therapy affordable. *Nature* 2017; 549: 451–3.
10. Casar B, Strojjan P. Radioterapija s protonskimi žarki. *Onkologija: strokovni časopis za zdravnike* 2018; 22 (1): 12–6.
11. 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.
12. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: Clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14 (8): 483–95.
13. PTCOG – Particle Therapy Cooperative Group. Pridobljeno na spletni strani <https://www.ptcog.ch/>.