

Lara Mastnak¹, Lorna Zadravec Zaletel²

Radioterapija s protoni

Proton Irradiation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obsevanje, protoni, Braggov vrh

Radioterapija je zdravljenje bolezni z ionizirajočim sevanjem, ki povzroči okvaro genetskega zapisa celice in s tem onemogoči njeno delitev. V procesu zdravljenja raka jo lahko uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja. Prednost obsevanja s protoni pred konvencionalnim obsevanjem z žarki X ali elektroni je v ugodnejši dozni porazdelitvi in večji radiobiološki učinkovitosti, kar se kaže v manjši dozni obremenitvi zdravih tkiv. Posledično je možno tumor obsevati z višjimi odmerki ionizirajočega sevanja, kar omogoča boljšo kontrolo tumorja. Radioterapija s protoni je v klinični uporabi zadnjih 30 let, vendar je zaradi zahtevne tehnologije in visoke cene dostopna v manjšem številu centrov kot konvencionalno obsevanje. Od obsevanja s protoni naj bi imelo klinično pomembne koristi do 20 % bolnikov, ki so napoteni na radioterapijo. Med indikacije za obsevanje s protoni sodijo tumorji, ki jih je zaradi njihove radioodpornosti treba obsevati z visokimi odmerki in je zato zdrava tkiva/organe v bližini treba učinkovito zaščititi. Večinoma pa bolnike napotujemo na tovrstno obsevanje z namenom zmanjšanja akutne in pozne toksičnosti in boljše kakovosti življenja. To je še posebno pomembno pri otrocih, pri katerih je pričakovana življenjska doba daljša in so za toksično delovanje obsevanja bolj občutljivi kot odrasli. Za zdaj slovenske bolnike na radioterapijo s protoni pošiljamo v tujino.

ABSTRACT

KEY WORDS: irradiation, protons, Bragg's peak

Radiotherapy is the treatment of diseases with ionizing radiation, which causes damage to the genetic material of the cell and thus disables proliferation. In the process of cancer treatment, it is used either alone or in combination with other treatment methods. Proton irradiation has advantages over conventional X-ray irradiation due to a more favourable dose distribution and radiobiological effectiveness of the proton beam, which enables a lower dose to healthy tissues. Therefore, it is also possible to apply higher doses of ionizing radiation to the tumor, which enables better local control. This type of radiation treatment has been in clinical use for the last 30 years, but due to the demanding technology and high price, it is available in a smaller number of cancer centers than conventional irradiation. It's estimated that up to 20% of patients referred for radiotherapy

¹ Lara Mastnak, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Lorna Zadravec Zaletel, dr. med., Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; lzaletel@onko-i.si

could benefit from proton irradiation. Indications are the irradiation of tumors, which require high doses due to their radio-resistance, and therefore nearby healthy tissues/organs have to be more effectively protected. In most cases, the aim of referring patients to this type of irradiation treatment is reducing acute and late toxicity, and thus improving the quality of life. This is especially important for children with cancer, who are more sensitive to the toxic effects of radiation treatment than adults. For the time being, patients are sent for proton irradiation to proton centers abroad.

UVOD

Radioterapija je zdravljenje bolezni z ionizirajočim sevanjem, ki povzroči okvaro genetskega zapisa celice in s tem onemogoči njeno delitev. Tumorske celice so za takšno vrsto okvare v splošnem bolj občutljive zaradi večjega proliferacijskega indeksa (hitrejše delitve) in manjše sposobnosti popravljanja poškodb v primerjavi s celicami zdravih tkiv (1). Radioterapijo uvrščamo med lokalne načine zdravljenja, saj je njen učinek omejen na mesto absorpcije ionizirajočih žarkov. Po sodobnih priporočilih naj bi se z radioterapijo kadar koli med potekom maligne bolezni zdravila dobra polovica vseh bolnikov, ki zbolijo za rakom. V procesu zdravljenja raka jo uporabljamo kot samostojno ali v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja (npr. s kirurgijo in sistemskim zdravljenjem). Za konvencionalno radioterapijo velja obsevanje z žarki X in elektroni, ki jih proizvajajo linearni pospeševalniki. Prednost obsevanja s protoni v primerjavi s konvencionalnim obsevanjem je ugodnejša dozna porazdelitev in večja radiobiološka učinkovitost, kar omogoča manjšo dozno obremenitev zdravih tkiv in boljšo kontrolo tumorja (2–4).

ZGODOVINA

Začetki obsevanja s protoni segajo v leto 1946, ko je njihovo potencialno uporabo v medicini kot prvi prepoznal ameriški fizik Robert Wilson. S principom Braggovega vrha (tj. mesto – globina v tkivu, kjer pro-

toni oddajo večino svoje energije) in vedenjem, da protoni izgubljajo hitrost, ko potujejo skozi tkivo, je prepričljivo predstavil prednosti uporabe protonov pri tarčnem zdravljenju sprememb globoko znotraj sicer zdravega tkiva (2, 5).

Za pospeševanje protonov do dovolj visokih energij je bil ključen razvoj ciklotronov in sinhrotronov. Že leta 1929 je ameriški fizik Ernest Orlando Lawrence razvil prvi ciklotron ter ga v 30. letih prejšnjega stoletja razvil v pospeševalnik delcev. Za ta izum je leta 1939 prejel Nobelovo nagrado. Leta 1931 je ustanovil prvi obsevalni laboratorij, kasneje imenovan Laboratorij Lawrence Berkeley. Desetletje kasneje je s svojo napredno verzijo sinhrotrona uspel protonske delce pospešiti do energije 340 mega elektronvoltov (MeV). Leta 1954 so v Laboratoriju Lawrence Berkeley prvič zdravili bolnika z uporabo protonske radioterapije. Ker pa je radioterapija s protoni smiselna šele tedaj, ko natančno poznamo položaj tumorskega tkiva v vseh treh dimenzijah, je bilo za to treba počakati na izum slikanja s CT (2, 6, 7).

Leta 1990 je bil v Loma Lindi v ZDA zgrajen prvi protonski radioterapevtski center. V njem so pridobili klinične izkušnje na velikem številu obsevanih bolnikov in pokazali, da je obsevanje s protoni učinkovito in ima določene prednosti pred konvencionalnim obsevanjem. Tako se je začela klinična uporaba protonskega obsevanja, kakršno poznamo danes (2).

OSNOVNA NAČELA OBSEVANJA S PROTONI

V osnovi delimo sevanja na neionizirajoča in ionizirajoča. Slednja uporabljamo v radioterapiji. Ionizirajoče sevanje je vsako sevanje, ki ima dovolj veliko energijo, da posredno ali neposredno ionizira atome in molekule, tj. razbije medatomske kemijske vezi. Interakcija z makromolekulami dednega zapisa v celicah povzroča poškodbe, ki lahko vodijo v celično smrt (8, 9).

V konvencionalni fotonski radioterapiji pospešujemo elektrone v linearnem pospeševalniku do energij približno 15 MeV, nato pa se elektroni v tarči v procesu zavornega sevanja pretvarjajo v fotone. Protoni imajo 2000-krat večjo maso od elektronov, posledično pa je njihovo pospeševanje zahtevnejše (10). Za terapevtske namene protone pospešujemo s pomočjo ciklotronov in sinhrotronov. Ciklotron pospešuje nabite delce v krožni obliki navzven iz središča ploščate cilindrične vakuumske komore po spiralni poti. Statično magnetno polje drži delce na spiralni poti, pospešuje pa jih hitro spreminjajoče se električno polje. Protoni, pospešeni na največje energije ciklotrona, izgubijo energijo do želene nižje vrednosti z vstavljanjem razgradnikov energije na poti protonov. Ciklotron vsebuje le en magnet. Zaradi tega so to veliko manjše naprave od sinhrotronov. Ciklotronske žarke je mogoče uporabiti tudi za bombardiranje drugih atomov za proizvodnjo kratkoživih izotopov za različne medicinske namene, vključno z medicinskim slikanjem (npr. pozitronsko emisijsko tomografijo – PET). Sinhrotroni imajo tako kot ciklotroni krožno konformacijo. Delci se v tem pospeševalniku pospešujejo v krogu v obliki obroča in krožijo vedno znova. Medtem ko klasični ciklotron uporablja konstantno vodilno magnetno polje in elektromagnetno polje s konstantno frekvenco, sinhrotron deluje z lokalnimi variacijami vodilnega magnetnega polja in se prilagaja naraščajoči relativistični masi delcev med pospe-

ševanjem. To omogoča pospeševanje nabitih delcev do zelo visokih energij. Potrebuje pa sinhrotron za tovrstno pospeševanje veliko število magnetov, lahko do več tisoč. V njih je poleg protonov mogoče pospeševati tudi težje ione, kot so helij, ogljik in kisik. V ciklotronih pospešujemo protone do želene energije, običajno med 70 in 250 MeV, v sinhrotronih pa je možno pospeševati protone do energije reda velikosti več GeV. Velikost sinhrotronov je običajno od približno enega do več kilometrov, ciklotronov pa do nekaj metrov (11, 12). Enostaven protonski center z dvema protonskima sobama je danes moč postaviti na prostoru, velikem nekaj 100 m², za manj kot 50 milijonov evrov (10). Po izhodu iz pospeševalnika močni elektromagneti usmerijo žarek protonov proti prostoru, kjer poteka obsevanje in v usmerjevalnik, ki je v večini primerov nameščen na vrtljivem gantriju (11).

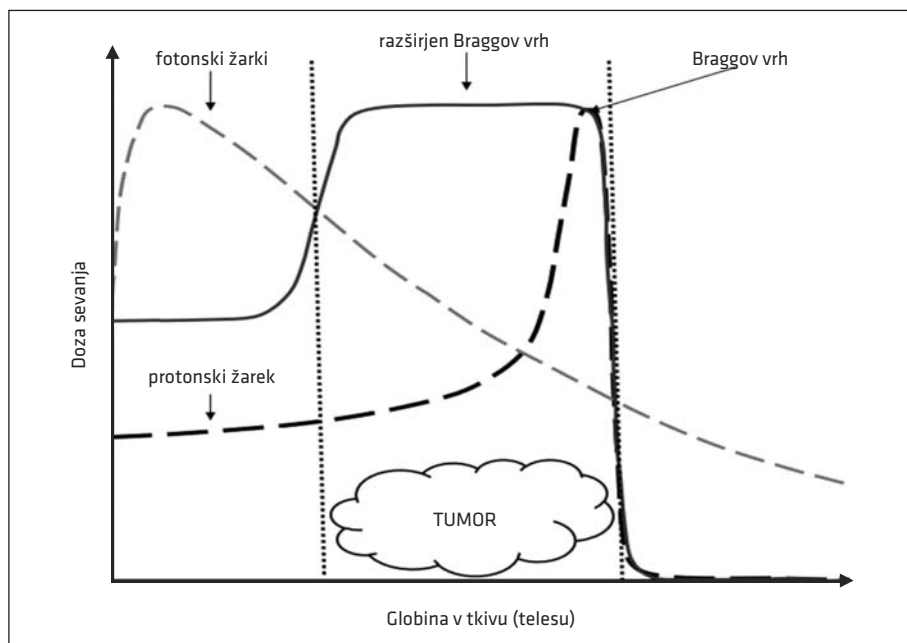
Protoni postajajo vse bolj pomembni terapevtski žarki. V pospeševalniku lahko nadziramo njihovo energijo in s tem doseg v tkivu (energije od nekaj 10 MeV do nekaj 100 MeV). Za razliko od klasičnih fotonских žarkov, ki večino svoje energije predajo tkivu že kmalu po vstopu v telo, protoni predajo večino svoje energije v globini, ki je odvisna od njihove kinetične energije. Mesto (tj. globina v tkivu), na katerem protoni predajo večino svoje energije in kjer je torej absorbirana doza največja, imenujemo Braggov vrh. Ko proton potuje skozi snov, prenese kinetično energijo na elektron ali jedro pri vsaki interakciji, kar povzroči ionizacijo ali proizvodnjo δ -žarkov (zelo hitri elektroni, ki imajo dovolj energije za ionizacijo nadaljnjih atomov), jedrskih drobcev ali drugih sekundarnih delcev. To vodi do različnih poškodb dednega materiala v celicah (8, 10, 13). Te vključujejo poškodbe ali izgube baz, enojne prelome DNA, ki so pogostejši in so jih celice zmožne popraviti s pomočjo mehanizma izrezovanja baz, ter dvojne prelome DNA, ki so sicer redkejši, a bistveno bolj letalni (14).

Pri protonski radioterapiji izkoriščamo oster Braggov vrh. Za Braggovo krivuljo pri protonih je značilen izrazito položnejši začetni del (tu protoni predajo tkivu sorazmerno malo svoje energije), ki mu sledi izstopajoč in oster vrh, za katerim absorbirana doza strmo pade na 0 (slika 1). Posledica takega vzorca predajanja energije tkivu je nizka vstopna doza pred vrhom, medtem ko tkivo za vrhom ni obsevano (slika 2) (6). Verjetnost neželenih stranskih učinkov in poznih zapletov (kar vključuje tudi nove primarne neoplazme) je zato manjša, kar je še posebej pomembno pri bolnikih z dolgo pričakovano življenjsko dobo, npr. pri otrocih, mladih odraslih in pri bolnikih z dobro prognozo (10).

Po drugi strani je zaradi ozkega Braggovega vrha, ki leži v področju tumorja, obsevanje s protoni v primerjavi s foton-skim obsevanjem občutljivejše na morfološke spremembe v telesu, kot so npr. premikanje tkiv zaradi dihanja, plinov v črevesju, izgube telesne teže. Zato moramo biti

pri pripravi obsevalnega načrta in med samim obsevanjem izjemno previdni, da ne zgrešimo tumorja: vsak premik Braggovega vrha namreč lahko povzroči, da z visoko dozo obsevamo zdravo tkivo ali pa je del tumorja neobsevan oz. prejme prenizko dozo (6).

Ozki žarki protonov, ki vstopajo v usmerjevalnik protonskega pospeševalnika, pa niso primerni za zdravljenje tumorjev, ki imajo določeno obliko in velikost. Področje tumorja je običajno večje od širine Braggovega vrha, zato moramo pri obsevanju Braggov vrh oz. protonske žarke longitudinalno in lateralno razširiti ter jih oblikovati tako, da se prilegajo obliki tarče in pri tem ne poškodujejo normalnih tkiv. To lahko dosežemo na dva načina: (1) z metodo pasivno sipanega žarka (PSPT) ali (2) z novejšo metodo intenzitetno modulirane protonske terapije (IMPT). Z do nedavno vodilno metodo PSPT lateralno in longitudinalno razširitev ozkega žarka protonov primerne energije dosežemo s pomočjo modulatorja dosega in kompenzatorja, ki prilagodi



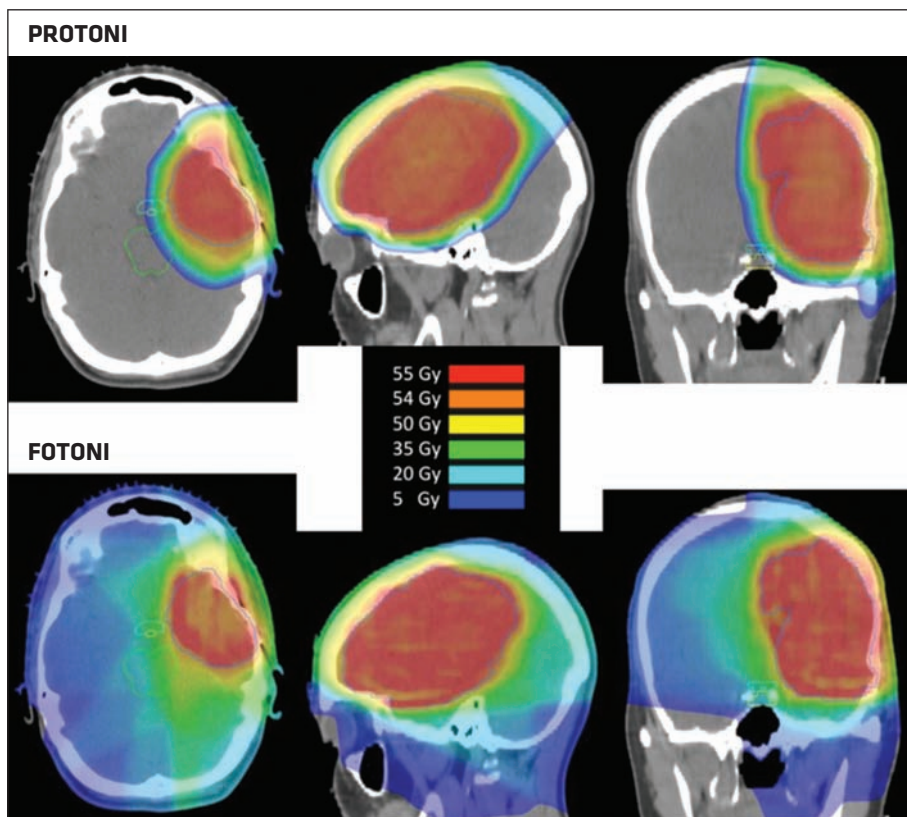
Slika 1. Primerjava porazdelitve globinskih doz pri obsevanju s fotoni in protoni (15).

doseg protonov obliki tumorja in površine. Pri IMPT-metodi pa imamo na voljo več diskretnih vrednosti energij žarkov. Žarek z določeno energijo ima nekoliko premaknjen Braggov vrh v primerjavi z žarkom z drugačno energijo, kar pomeni drugačen dosež protonov. Z vsoto Braggovih krivulj, ki pripadajo ozkim žarkom z različnimi energijami, povečamo območje, ki bo prejelo obsevalno dozo (6, 11).

Z linearnim prenosom energije (angl. *linear energy transfer*, LET) opisujemo količino oddane energije na enoto poti protonskega žarka in je merilo gostote ionizacije. Višji LET pomeni večjo gostoto ionizacijskih dogodkov, posledično pa tudi višjo stopnjo poškodbe (13, 14). Ko žarek protonov dolo-

čene energije vstopi v snov, se protoni z globino penetracije upočasnjujejo. Ob tem LET narašča, dokler protoni ne izgubijo vse energije in se dokončno ne zaustavijo. Med zaustavljanjem se delci, večinoma elektroni, ki nastajajo z ionizacijo ob prehodu protona, razpršijo tudi nekoliko lateralno in s tem ustvarijo efekt penumbre (neželene obsevanje okoliških normalnih tkiv v penumbralni regiji) na obrobju žarka (11, 12). Značilnost protonskih žarkov višjih energij je nižja vrednost LET (13).

Relativna biološka učinkovitost (angl. *relative biological effectiveness*, RBE) absorbirane doze je razmerje med odmerkom referenčnega sevanja (fotona) in odmerkom protonov, potrebnim za povzročitev enakega



Slika 2. Obsevalni načrti za obsevanje nizkomalignega glioma levega temporalnega režnja s protonskimi žarki in s fotonskimi žarki. Pri protonskem obsevanju je ob enaki dozni pokritosti tumorja doza, ki jo prejmejo okolna zdrava tkiva, pomembno manjša (16).

biološkega učinka. Za fotone je RBE enaka 1,0, česar pa za protone ne moremo trditi. Za protone naj bi se uporabljal RBE 1,1, kar pomeni, da je obsevanje s protoni za 10 % učinkovitejše kot fotonsko obsevanje. Vendar pa se je treba zavedati, da je ta faktor nezanesljiv, še posebej v okolici Braggovega vrha, kjer je lahko precej večji. To pomeni, da protoni povzročijo na tem mestu gostejšo ionizacijo oz. da je RBE okoli Braggovega vrha višja, kar lahko vodi do pomembno višjih doz, ki jih prejme zdravo tkivo v neposredni bližini tumorja (10, 11).

Težko je tudi povsem natančno določiti fizikalni doseg protonov v tkivu oz. lego Braggovega vrha: območje nezanesljivosti znaša trenutno nekaj milimetrov, kar v načrtovanje zdravljenja s protoni vnaša določeno stopnjo negotovosti. Še vedno pa velja, da je obsevanje s protoni natančnejše kot obsevanje z visokoenergijskimi fotoni (10).

INDIKACIJE ZA RADIOTERAPIJO S PROTONI

Prednosti zdravljenja s protoni pred konvencionalnim obsevanjem sta manjši raztros doze in s tem boljša zaščita zdravih tkiv. To zmanjšuje toksičnost in zvišuje kakovost življenja bolnikov, omogoča obsevanje tumorja z višjo dozo ob sicer večji, a še sprejemljivi toksičnosti, zmanjšuje pa tudi tveganje za razvoj novega primarnega raka. Pomembna prednost je tudi večja radiobiološka učinkovitost protonske radioterapije. Za obsevanje s protoni se odločamo v primerih, ko želimo doseči manjšo razpršenost doze oz. nižjo sevalno obremenitev zdravega tkiva, kar pride še posebno v poštev pri otroških tumorjih. Na tak način se zmanjša tveganje za resne pozne zaplete ob nespremenjeni verjetnosti za lokalno kontrolo bolezni. Indikacija so tudi radioodporni tumorji (npr. hordom in hondrosarkom, melanom, adenoidnocistični karcinom), pri katerih izkoriščamo možnost eskalacije doze pri protonskem obsevanju in/ali njegovo večjo radiobiološko učinkovitost (10, 17–19).

Raziskava nizozemskega zdravstvenega sveta deli indikacije za zdravljenje s protoni v štiri skupine glede na klinično učinkovitost (18, 19).

Standardne indikacije (tj. skupina s potrjeno prednostjo protonske terapije). Gre za primere, pri katerih obstajajo dovolj zanesljivi dokazi o prednosti protonske terapije, da jo uporabimo kot izbrano obliko radioterapevtskega zdravljenja. Te indikacije so očesni melanom (in nekateri drugi očesni raki), tumorji lobanjske baze, spinalni/paraspinalni tumorji ter nekateri otroški tumorji.

Potencialne indikacije (kjer je dosežena boljša terapevtska učinkovitost). Sem spadajo primeri, kjer tumorja ni mogoče obsevati s potrebno dozo, ne da bi bilo tveganje za hude, tudi življenje ogrožajoče neželene učinke nesprejemljivo visoko (npr. paraplegija, popolna slepota, huda oblika radiacijskega pnevmonitisa). V to skupino spadajo nekateri tumorji nosnega žrela, nosne votline, obnosnih votlin, žlez slinavk, retroperitoneja, možganov, prsnega koša, urološkega trakta in ponovno obsevanje.

»Model-based« indikacije (osnovni motiv je izboljšanje kakovosti zdravljenja). Te indikacije vključujejo primere uporabe protonov s primarnim namenom zmanjševanja stranskih učinkov obsevanja. Gre za bolnike, ki jim je treba ponuditi protonsko terapijo, kadar koli je ta klinično na voljo, če individualno načrtovanje pokaže, da se tveganje neželenih stranskih učinkov bistveno zmanjša z uporabo protonov v primerjavi z uporabo fotonov. Klinično potrditev te strategije je treba opraviti s prospektivnimi kohortnimi raziskavami z zgodovinskimi primerjavami. Sem sodijo vse tumorske lokalizacije; ta skupina indikacij je največja.

Primeri, ko želimo s protonsko terapijo zmanjšati tveganje za nastanek drugega primarnega raka. Gre npr. za mlade bolnike z rakom dojke, hematološkim rakom ali rakom testisov (18, 19).

Protonska terapija otroških tumorjev

Letno je v svetovnem merilu odkritih preko 300.000 novih primerov raka pri bolnikih, mlajših od 19 let (20). V Sloveniji za rakom zboli približno 50 otrok v starosti pod 15 let na leto. Najpogostejša vrsta raka pri otrocih je levkemija, med solidnimi tumorji pa prednjačijo tumorji osrednjega živčevja, sledijo limfomi, nevroblastom, sarkomi, nefroblastom, retinoblastom in drugi (21).

Kot pri odraslih se tudi pri otrocih dosledno poslužujemo interdisciplinarnega zdravljenja z vključevanjem kirurgije, kemoterapije in radioterapije (21). Radioterapija lahko izboljša lokalno kontrolo tumorja in pripomore k boljšemu preživetju pri večini solidnih otroških tumorjev. Po drugi strani pa so otroci še posebej dovzetni za z radioterapijo povzročene pozne neželene učinke, ki krnijo normalno delovanje organov, rast in razvoj ter povečajo tveganje za razvoj drugih primarnih neoplazem (20, 22). Pri otrocih so posledice obsevalne poškodbe še toliko hujše, saj so hitro deleče se in dozorevajoče celice rastičih tkiv otroškega organizma bistveno bolj občutljive na obsevanje kot že diferencirane celice zrelih tkiv (21).

Največ indikacij za protonsko obsevanje je pri otrocih z možganskimi tumorji, pa naj gre le za lokalno obsevanje ležišča tumorja, obsevanje ventrikularnega sistema (pri germinomu) ali obsevanje glave in spinalne osi. Pogosto so za tovrstno obsevanje primerne tudi druge vrste tumorjev predela glave in vratu, kot so npr. mehkoktivni ali kostni sarkomi. Tipična indikacija je tudi obsevanje hordoma, saj leži v neposredni bližini hrbtenjače, ki prenese manjši odmerek sevanja, kot je potreben za uničenje tumorskih celic. Včasih se odločimo za tovrstno obsevanje tudi pri tumorjih, ki ležijo npr. v prsnem košu, trebuhu ali v medenici, namen tega pa je zmanjšati vpliv na zdrava tkiva brez preveč izraženih stranskih učinkov.

Obsevanje s protoni z znižanjem vstopne in skorajšnjim izničenjem izstopne doze pomembno zmanjša tveganje za akutne in pozne neželene učinke, vključno z nastankom novih primarnih rakov, ne da bi bila pri tem kompromitirana doza, ki naj bi jo prejelo tumorsko tkivo oz. lokalna kontrola tumorja (20). Rezultati študij, ki primerjajo stranske učinke fotonske in protonske radioterapije, to potrjujejo. V njih ugotovljajo manjše pojavljanje drugih primarnih neoplazem, boljše nevrokognitivne rezultate, manj nevroendokrinih motenj itd. (22–25).

RADIOTERAPIJA S PROTONI NAŠIH BOLNIKOV V TUJINI

V Sloveniji protonsko obsevanje ni na voljo, zato so bolniki, pri katerih je postavljena indikacija za tovrstno zdravljenje, napoteni v enega izmed evropskih protonskih centrov. Otroci z rakom, ki potrebujejo obsevanje, so že več kot deset let usmerjeni v centre, kjer imajo specifične izkušnje z obsevanjem otrok (Villingen v Švici, Essen v Nemčiji in Pariz v Franciji), zadnja leta pa tudi v protonski center v Trentu v Italiji (19, 22, 26).

Na protonsko obsevanje pa so napoteni tudi odrasli bolniki, predvsem bolniki s hordomi in karcinomi glave in vratu.

STROŠKI ZDRAVLJENJA S PROTONI

Zdi se, da je razvoj radioterapije v zadnjih desetletjih napredoval s skoraj svetlobno hitrostjo. Tako je danes zlasti v razvitejših državah na voljo vse več tehnik radioterapevtskega zdravljenja. Čeprav naprednejša tehnika pogosto pomeni nižjo toksičnost in boljši izid zdravljenja, po drugi strani pomeni višje stroške zdravljenja. Skladno s tem so se odprle številne študije proučevanja stroškovne učinkovitosti, ki skušajo objektivno kvantificirati prednosti teh oblik zdravljenja (27).

Trenutni, sicer precej pomanjkljivi podatki kažejo potencialno obetavno stroškovno učinkovitost protonskega obsevanja

za zdravljenje otroških možganskih tumorjev, izbranih rakov dojk, lokoregionalno napredovalih nedrobnoceličnih pljučnih rakov ter rakov glave in vratu, ki se nahajajo nad ravniyo hioidne kosti. Pozornost pri izbiri bolnikov, ki jih bomo zdravili s protoni, je zato ključnega pomena pri doseganju stroškovne učinkovitosti tega zdravljenja (28).

Rezultat hitrega tehnološkega razvoja protonskih pospeševalnikov je prinesel pomembne spremembe na področju fizične velikosti in cene protonskih pospeševalnikov. Pospeševalniki so postali precej manjši in cenejši, s tem pa dostopnejši tudi manj premožnim državam (10).

ZAKLJUČKI

Skupaj s kirurgijo in kemoterapijo je radioterapija danes ključni element onkološkega zdravljenja. Obsevanje naj bi po sodobnih priporočilih prejela približno polovica vseh

bolnikov z rakom (4). Ocenjeno je bilo, da ima od radioterapije s protoni klinično pomembne koristi do 20 % bolnikov, napotenih na radioterapijo (19).

Obsevanje s protoni predstavlja najnovejšo vrsto radioterapije. Ponaša se z ugodnim kurativnim učinkom, še posebej pri pediatričnih bolnikih. V primerjavi s konvencionalnimi fotonskimi žarki sta najpomembnejši prednosti protonske radioterapije nižja toksičnost in večja učinkovitost (13, 19). Dozimetrične lastnosti protonskega žarka omogočajo minimalne ali praktično nične izstopne doze ter manjši raztros doze v tkivu (15, 16).

Čeprav je protonska radioterapija do petkrat dražja v primerjavi s konvencionalnimi tehnikami obsevanja, naj bi njeno višjo ceno odtehtala boljša kakovost življenja bolnikov po zdravljenju kot tudi nižji stroški zdravljenja poznih, z radioterapijo povezanih neželenih učinkov (13, 29).

LITERATURA

1. Dinesh Mayani D. Proton therapy for cancer treatment. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Sep;17(3):186-90.
2. L. Elaimy A, Ding L, Bradford C, et al. History and Overview of Proton Therapy [internet]. In: Proton therapy - current status and future directions. InTech. 2021 [citirano 2023 Mar 30]. Dosegljivo na: <https://www.intechopen.com/chapters/74959>
3. Lamanna E, Cataldo B, Marvaso G, et al. Quality Control of Ionizing Radiation in Radiotherapy [internet]. Evolution of Ionizing Radiation Research. InTech. 2015 [citirano 2023 Mar 30]. Dosegljivo na: <https://www.intechopen.com/chapters/48600>
4. Baskar R, Lee KA, Yeo R, et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012; 9 (3): 193–9.
5. Ma C-MC, Lomax T, Hendee William R, et al. Proton and carbon ion therapy. *Med Phys.* 2013; 40 (2): 57301.
6. Klopčič S. Adaptivna protonska radioterapija. *Matrika.* 2021; 8 (2).
7. Giap H, Giap B. Historical perspective and evolution of charged particle beam therapy. *Transl Cancer Res.* 2012; 1 (3): 127–136.
8. Derganc J: Medicinska biofizika za medicino in dentalno medicino [internet]. Ljubljana: Medicinska fakulteta. 2023 [citirano 2023 Mar 30]. Dosegljivo na: <https://www.mf.uni-lj.si/ibf/povezave?q=%2Fibf%2Fpovezave>
9. CDC: The electromagnetic spectrum: Ionizing radiation [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [citirano 2023 Mar 31]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/nceh/radiation/ionizing_radiation.html
10. Casar B, Strojani P. Radioterapija s protonskimi žarki. *Onkologija.* 2018; 22 (1): 12–6.
11. Mohan R. A review of proton therapy - Current status and future directions. *Precis Radiat Oncol.* 2022; 6 (2): 164–76.
12. Koji Tsuboi, Takeji Sakae, Ariungerel Gerelchuluun. Proton beam radiotherapy : physics and biology. Singapore: Springer; 2020.
13. Tian X, Liu K, Hou Y, et al. The evolution of proton beam therapy: Current and future status. *Mol Clin Oncol.* 2018; 8 (1): 15–21.
14. Vitti ET, Parsons JL. The radiobiological effects of proton beam therapy: impact on DNA damage and repair. *Cancers.* 2019; 11 (7): 946.
15. Hu M, Jiang L, Cui X, et al. Proton beam therapy for cancer in the era of precision medicine. *J Hematol Oncol.* 2018; 11 (1): 136.
16. Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB, et al. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. *Cancer.* 2015; 121 (10): 1712–9.
17. Azarija J, Ratoša I, Zobec Logar HB. Strokovno srečanje: Pregled in novosti v onkologiji; 2021 Nov 11; Ljubljana. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2021.
18. Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy. Horizon scanning report. The Hague: Health Council of the Netherlands. 2009; publication no. 2009/17E.
19. Portal GOV.SI: Zapisnik 3. korespondenčne seje Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo z dne 11.3.2022 [internet]. Republika Slovenija: GOV.SI [citirano 2023 Mar 31]. Dosegljivo na: <https://www.gov.si/zbirke/delovna-tesla/rsk-za-onkologijo/>
20. Weber DC, Habrand JL, Hoppe BS, et al. Proton therapy for pediatric malignancies: Fact, figures and costs. A joint consensus statement from the pediatric subcommittee of PTCOG, PROS and EPTN. *Radiother Oncol.* 2018; 128 (1): 44–55.
21. Zdravcevec-Zaletel L. Obsevalno zdravljenje otrok z rakom. Aktualno! [internet] 2016; 155–65. Dosegljivo na: <https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-G4PPN1ZO>
22. Ruggi A, Melchionda F, Sardi I, et al. Toxicity and clinical results after proton therapy for pediatric medulloblastoma: A multi-centric retrospective study. *Cancers.* 2022; 14 (11): 2747.
23. Kumar RJ, Zhai H, Both S, et al. Breast cancer screening for childhood cancer survivors after craniospinal irradiation with protons versus X-rays. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 35 (6): 462–7.
24. Yahya N, Manan HA. Neurocognitive impairment following proton therapy for paediatric brain tumour: a systematic review of post-therapy assessments. *Supportive Care Cancer.* 2021; 29: 3035–47.
25. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2016; 18 (6): 881–7.

26. Junaki 3. nadstropja: Obsevalno zdravljenje ali radioterapija [internet]. Ljubljana: Junaki 3. nadstropja; 2020 [citirano 2023 Mar 31]. Dosegljivo na: <https://junaki3nadstropja.si/obsevalno-zdravljenje-ali-radioterapija/>
27. Chandra RA, Keane FK, Voncken FEM, et al. Contemporary radiotherapy: present and future. *Lancet*. 2021; 398 (10295): 171–84.
28. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer*. 2016; 122 (10): 1483–501.
29. Epstein K. Is spending on proton beam therapy for cancer going too far, too fast?. *BMJ*. 2012 Apr 17; 344 (apr 17 2): e2488.

Prispelo 19. 6. 2023