Протонна терапия—възможности, приложение и перспективи

Елица Енчева, Стефан Кръстев

Proton therapy – possibilities, application and perspectives: *This article discusses the advantages of proton therapy in cancer treatment and the need of introducing it in the curriculum of medical specialities students; highlightes the physics characteristics, which make it beneficial in terms of treatment results and normal tissue toxicity prevention. As its future application world wild is being a matter of time the medical physics program in Bulgaria needs to be updated.*

Key words: *proton therapy, hadron therapy, radiotherapy, cancer, medical physics education*

ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените заболявания заемат второ място като водеща причина (след болестите на сърдечно-съдовата система) за смърт в развитите страни. Злокачествените заболявания причиняват много страдания и представляват тежък социално-икономически проблем за обществото, индивида и семейството, изразяващ се с повишени потребности от медицински услуги, загуба на работоспособност и преждевременна смърт. Широкомащабно глобално изследване от 2012 показва, че причината за 8 от 52,8 милиона (над 15 %) смъртни случаи през 2010 г., е онкологично заболяване, което е с 38% повече спрямо 1990 г. [12]. Честотата на злокачествените заболявания в България непрекъснато расте [4].

Мултимодалното лечение на рака включва хирургично лечение, химиотерапия (ХТ) и лъчелечение (ЛЛ). От 10,9 милиона онкоболни, диагностицирани годишно по света, при около 50 % се налага ЛЛ, като 60% от тях се лекуват с радикална цел [9].

В основата на методите на лъчелечение лежи прилагането на йонизиращи лъчения: фотони (Х-лъчи и гама-лъчи); заредени частици—ускорени електрони, протони, тежки йони; неутрони и π^--мезони, като вида и енергията на прилаганото лъчение зависи от вида на злокачественото новообразование, неговия стадий и др. Особено внимание следва да бъде отделено на протонната терапия, като високоефективен метод за лъчелечение на злокачествени заболявания. Развитието на съвременните методи за лъчелечение изисква студентите от медицински специалности да бъдат запознати с физичните основи на протонната терапия, с характера и възможните клинични приложения при борбата с онкологичните заболявания. Всичко това налага осъвременяване на съществуващите учебни програми по „Медицинска физика“ и „Лъчелечение“.

ИЗЛОЖЕНИЕ

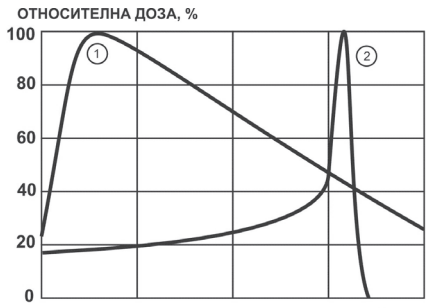
С оглед решаването на горния проблем се предлага в обучението по „Медицинска физика“ за специалностите „медицина“, „дентална медицина“ и „рентгенова лаборант“ да се акцентира на съвременните методи на лъчелечение, включително и протонната терапия, и техните физичните основи. В съществуващите учебни програми това е отразено в недостатъчна степен и не е в съответствие с нарастващата честота на злокачествените заболявания, изискващи лъчелечение. Най-общо в разглеждането на темата „Протонна терапия“ могат да се отбележат следните основни акценти.

Най-широко разпространения метод за перкутанното ЛЛ е чрез приложението на високоенергийни фотони и ускорени електрони. За целта обикновено се използват линейни ускорители с енергия на получаваните фотони в диапазона 6—15 MeV, като максимумът на разпределение на дозата в тъканите е на дълбочина около 1,5—3 см. Въпреки новите технологични възможности на линейните ускорители, не може напълно да се избегне облъчването на здравите тъкани, разположени в клиничния мишенен обем, което води до развитието на определени лъчеви реакции.

Особено място в съвременната лъчелечение заема адронната терапия, при която облъчването става със заредени частици (протони или тежки йони, напр. на въглерод) [18]. Адронната терапия се основава на особените физични и радиобиологични свойства на тези ускорени заредени частици.

Още с въвеждането на първите ускорители на заредени частици са направени опити за прилагането им за лечение, като водещ център е Lawrence Berkeley National Laboratory (1954). Днес центровете за протонна терапия са широко разпространени в САЩ, като само през 2011 г. са били лекувани 73800 пациента. Терапията с въглеродни йони се развива през последните две десетилетия, като водеща роля в това отношение има Япония (Chiba, 1994). Първият протонен център в Европа функционира от 1984 г. в Швейцария—Институт Пол Шерър, а от 2009 г. в Хайделберг функционира първият в Европа център както за протонна терапия, така и за терапия с въглеродни йони. В момента 11 протонни съоръжения са в експлоатация в САЩ и 26 в други страни, като други 18 протонни центъра са в процес на изграждане [7].

През 2012 г. в глобален план с адронна терапия са лекувани повече от 100 000 пациента, като от тях приблизително 94 000 са преминали протонна терапия [16].



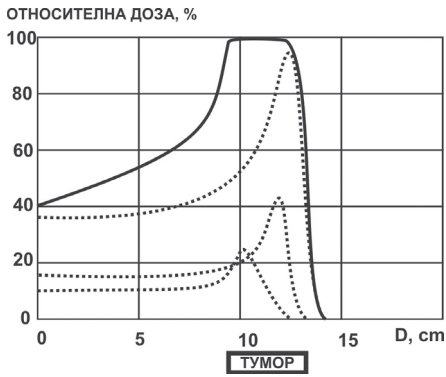
Фигура 1. *Разпределение на относителната доза (%) в дълбочина D за фотонно лъчение (1) и за ускорени протони (2).*

Под протонна терапия се разбира прилагането на потоци от ускорени протони за ЛЛ на злокачествените заболявания. При взаимодействието с веществото тежките заредени частици отдават своята енергия в резултат на йонизационни загуби, нееластично разсейване и ядрени реакции.

Американският физик Robert R. Wilson пръв предлага ускорени протони да се използват за лъчелечение. Това става по време на работата му по създаването на Harvard Cyclotron Laboratory [17]. Заредените частици преминавайки през средата взаимодействат с атомите на веществото. Това взаимодействие възбужда или йонизира атомите и води до енергийни загуби за заредената частица. Формулата на Бете (1932) описва енергийните загуби на заредена частица при взаимодействието й с веществото в зависимост от преминатото разстояние. Поради относително голямата си маса протоните не се разсейват значително във веществото, така че снопът остава фокусиран. Всички протони с дадена енергия проникват до определено разстояние. Погълнатата доза достига своя максимум в последните няколко милиметра в дълбочина—пик на Bragg (фиг.1.). Дълбочината на проникване зависи от енергията на протоните (обикновено от 70 до 250 MeV). Протоните разтоварват енергията си основно в пика на Bragg. Пикът на Bragg води до малка погълната доза в здравите тъкани преди достигане до мишената (злокачественото образувание) и практически нулева погълната доза зад нея. Така се намалява интегралната погълната доза от здравите тъкани (намалява се степента и тежестта на лъчевите реакции) и същевременно позволява да се повиши общата огнищна доза в клиничния мишенен обем (повишен туморен контрол). На фигура 2. е представен схематично приницип на действие на модулирани протонни снопове.

Високоенергийните протони разрушават ДНК на раковите клетки, като с това предизвикват тяхното унищожаване. Раковите клетки са по-чувствителни по отношение действието на йонизиращите лъчения от здравите клетки.

Вероятността за туморен контрол при ЛЛ се определя от дозата, реализирана в тумора, а степента и тежестта на лъчевите реакции на здравите тъкани и органи е свързана с дозата и обема на здравите тъкани, включени в лъчевото поле [3]. Налага се да се търси баланс между вероятността за излекуване (туморен контрол) и риск от тежки усложнения. Лъчевият толеранс на здравите органи е лимитоопределящ за лъчевата доза, която може безопасно да се приложи на тумора. Стремежът в лъчелечебната практика е да се намери оптималната доза, необходима за предотвратяване на туморен рецидив, която същевременно е достатъчно ниска, за да се предотврати значителна увреда на здравите органи. Протонната терапия е тази, която предлага възможност за постигане на този баланс.



Фигура 2. *Схематично представена зависимост на относителната погълната доза (%) от дълбочината на проникване D в тъканите при прилагане на протонна терапия върху тумор*

Приложението на протоните в ЛЛ позволява повишаване на общата огнищна доза в тумора и съответно намаляване процента на рецидивите, при намаляване честотата и тежестта на лъчевите реакции и съхранена функцията на органите и качество на живот. Подобрените лечебни резултати потенциално ще намалят разходите свързани с лечение на рецидивиращите тумори и ранните и късни лъчеви реакции [7]. Споменатите предимства на протонната терапия я прават предпочитана форма на ЛЛ при малки деца с висока вероятност за излекуване, при които съществува голям риск от развитие на късни лъчеви реакции, както и при тумори, разположени в непосредствена близост до здрави органи в риск като очите, ЦНС, мозъчния ствол, гръбначния мозък, бял дроб, сърце, черен дроб, черва, и бъбреците. Протонната терапия е и приемлива алтернатива при пациенти с рецидив на основното заболяване, налагащо повторно облъчване в същата или близка област [10].

Най-голяма е ползата от ЛЛ с протони при следните локализации и онкологични и неонкологични заболявания.

Огромният напредък в лечението на онкологичните заболявания при децата позволи 85% от онкоболните деца да бъдат излекувани, независимо че 65% от дългогодишно преживелите пациенти страдат от хронични заболявания и при 20% смъртността е обусловена от лъчево-индуцирани онкологични заболявания или други свързани с лечението събития [2]. ЛЛ с фотони се прилага при 50% от онкоболните деца, основно при мозъчните тумори с висока ефективност, която е компрометирана от късните лъчеви реакции.

Дозиметрични и клинични проучвания доказват предимствата на ЛЛ с протони пред ЛЛ с фотони - редуциране на дозата, реализирана в здравите тъкани и съответно намаляване на честотата на късните лъчеви реакции при деца с ретинобластом, медулобластом, мекотъканни саркоми в таза, сарком на костите и орбитата [11].

Медулобластомът е втори по честота при детските мозъчни тумори, разположен в задната черепна ямка и метастазиращ по краниоспиналната ос, което налага облъчването на краниоспиналната ос с фотони като неотменен компонент от лечението на тези болни. В миналото смятан за нелечимо заболяване, днес 5-годишната обща преживяемост е по-голяма от 65% след хирургично лечение, лъчелечение, и химиотерапия. Този процент налага максимално да се ограничи развитието на късните лъчеви реакции от страна на ЦНС- нарушено

неврокогнитивно развитие и поведенчески разстройства. Тези реакции са в пряка зависимост от лъчевата доза и обемът на облъчване[14].

При ЛЛ с протони е установено подобрено дозно разпределение, сравнено с модулирано по интензитет ЛЛ с фотони, с 2-кратно редуциране на риска от лъчево индуцирано онкологично заболяване при рабдомиосарком и 8- до 15-кратно при медулобластом (по-голям обем здрави тъкани в лъчевото поле) [15].

Протонната терапия може да намали разходите за здравеопазване при деца с медулобластом. Първоначалната цена на протонната терапия (€ 10217,90) е приблизително 2,5 пъти повече от първоначалните разходи за ЛЛ с фотони (€ 4239,10). Цената на лъчевите реакции при фотони (€ 33857,10) е 8 пъти по-голяма от тази, при лъчелечение с протони (€ 4231,80). Сумарно разходите за ЛЛ с фотони са 2,6 пъти повече от тези при ЛЛ с протони (€ 38096,20 срещу € 14449,70) [13].

Болестта на Ходжкин (БХ) е лечимо хематогенно злокачествено заболяване, което засяга предимно деца и млади възрастни. Наблюдаваната честота на вторичните онкологични заболявания е 12.8% при ЛЛ с фотони, сравнена с 6,4% при протони [5]. Протонната терапия има потенциала да намали разходите за здравни грижи, по отношение на заболеваемост и смъртност при дългогодишно преживелите с БХ.

Изключително голямо приложение намира протонната терапия при меланом на хороидеята, където тя е алтернатива на енуклеацията и при значителен брой пациенти се постига съхранение на зрението [6]. Предпочитана е и при тумори на мозъка и базата на черепа, които са трудно отстраними по хирургичен път и са разположени в близост до мозъчния ствол, черепно-мозъчните нерви, хиазмата. [1]. В момента в САЩ над 50 клинични проучвания Фаза II и III, оценяват потенциалните предимства на протонната терапия при карцином на хранопровод, на гърдата, простата, рак на глава и шия, ректален и анален рак, карцином на стомаха, панкреаса, хепатобилиарната система, мекотъканни саркоми и саркоми на костите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С гореизложеното признаваме необходимостта да се генерират, оценяват, интегрират, и управляват знанията и информация, свързана с протонната терапия. Протонната терапия предоставя възможност за едновременно справяне с късните лъчеви реакции, които са били винаги дозолимитиращи при прилагане на канцерицидни туморни дози, и повишаване на преживяемостта, чрез редуциране на туморните рецидиви. Тези нейни предимства я определят като най-добрия лъчелечебен метод на избор, като паралелно се проучват и възможностите на антипротонната терапия [8]. Преди да се въведе рутинно в клиничната практика е нужно да се въведе в учебните програми на студентите по медицина, дентална медицина и рентгенови лаборанти, тъй като нейното масово приложение е въпрос на време.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, 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):1111-1118;

[2] Armstrong GT, Stovall M, Robison LL: Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. Radiat Res 2010, 174(6):840–850;

[3] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al: Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010, 76(3 Suppl):S3–S9;

[4] Cancer incidence in Bulgaria 2010, 2012 edition, eds. Dimitrova N., Vucov M. and Valerianova Z., National Oncological Hospital, Volume. XXI, 2012;

[5] Chung CS, Keating N, Yock T, Tarbell N: Comparative analysis of second malignancy risk in patients treated with proton therapy versus conventional photon therapy [abstract]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008, 72(1):S8;

[6] Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD: Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 62(5):1405–1411;

[7] Foote L., Stafford S., Petersen I. The clinical case for proton beam therapy, Radiation Oncology 2012, 7:174;

[8] Holzscheiter M.H., N. Bassler, N. Agazaryan, G. Beyer et al., The biological effectiveness of antiproton irradiation. Radiotherapy and Oncology, 81(3), 233-242, 2006;

[9] International Agency for research on Cancer, 2008;

[10] Jensen AD, Nikoghosyan A, Ellerbrock M, Ecker S, Debus J, Munter MW. Re-irradiation with scanned charged particle beams in recurrent tumours of the head and neck: acute toxicity and feasibility. Radiother Oncol. 2011, 101:383-7;

[11] Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, et al: Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 63(2):362–372;

[12] Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, Lancet, 2012 Dec 15; 380(9859):2095-128.

[13] Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jonsson B, Glimelius B: Costeffectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. Cancer 2005, 103(4):793–801.

[14] Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, Rouzaud MM, Carrie C: Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: reduction of the supratentorial target volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997, 38(3):477–484;

[15] Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U: Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002, 54(3):824–829;

[16] Sheehy S., How physics is used to treat cancer, 2013, physicsfocus.org.htm;

[17] Wilson R.R., Radiological use of fast protons, Radiology 47, pp. 487–491, 1946;

[18] www.enlight.web.cern.ch

За контакти:

гл. ас. д-р Елица П. Енчева-Мицова, дм, Клиника по нуклеарна медицина, метаболитна терапия и лъчелечение, УМБАЛ "Света Марина", Варна; Катедра по образна диагностика и лъчелечение, Медицински университет „Проф.д-р П. Стоянов“ - Варна, e-mail: dr.encheva@gmail.com

гл. ас. Стефан М. Кръстев, дбф, Катедра “Медицинска физика и биофизика“, Медицински университет „Проф.д-р П. Стоянов“—Варна, тел. (052) 623337, e-mail: krustev@mu-varna.bg

Докладът е рецензиран.