

# Hadroni ali fotoni?

## Hadrons or photons?

Ana Perpar, dr. med.

Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška 2, Ljubljana, Slovenija

**Izveček.** Pri kurativnem obsevanju malignih bolezni imamo poleg fotonov na voljo tudi hadrone, podatomske delce, ki se od fotonov razlikujejo v več pogledih. Najpomembnejša razlika je njihova ugodnejša dozna porazdelitev, ki v nasprotju s fotoni kaže strm vzpon in padec doze na določeni globini in omogoča konformnejše oblikovanje doze. Težki ioni kažejo tudi visoko biološko učinkovitost, ki se uporablja pri obsevanju radiorezistentnih tumorjev. V primerjavi s fotoni imajo hadroni nekatere slabosti. Zaradi manjše robustnosti njihovih obsevalnih načrtov je obsevanje veliko zahtevnejše. Proizvodnja hadronov poteka v krožnih pospeševalnikih, ki so za zdaj dražji kot linearni. Namena obsevanja s hadroni sta dva: eskalacije doze z namenom izboljšanja lokalne kontrole ali zaščite zdravih tkiv z namenom zmanjšanja stranskih učinkov. V preteklosti so se s hadroni obsevali otroci, bolniki s tumorji lobanjske baze ter tumorji očesa. Spekter indikacij se postopoma širi, saj obsevanje s hadroni počasi prodira v vsakdanjo klinično prakso.

**Gljučne besede:** hadroni, protoni, ogljikovi ioni, radioterapija, robustnost, indikacije

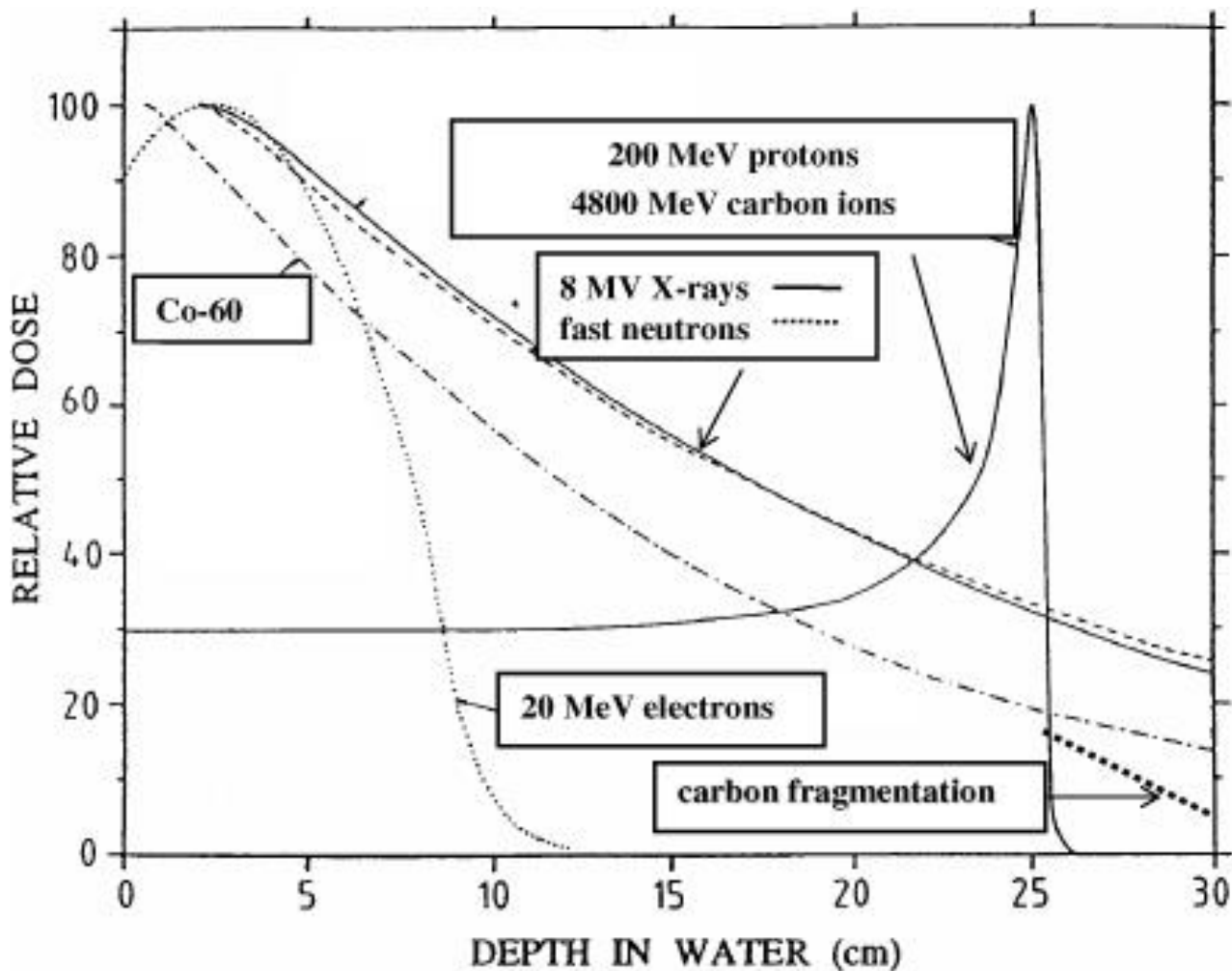
**Abstract.** Curative radiotherapy of malignant diseases can be performed with photons as well as hadrons, which differ from photons in several aspects. The most important difference is their favourable dose profile, which shows a sharp rise and fall in dose and enables a more conformal dose distribution. Heavy ions also demonstrate high biological efficacy, which is useful when treating radioresistant tumours. Compared to photons, hadrons demonstrate certain weaknesses. The reduced robustness of their treatment plans makes hadrontherapy more labour-intensive. Hadrons are produced in circular accelerators, which are presently more expensive than linear accelerators. The rationale of hadrontherapy is either dose escalation with the aim of improving local control or protecting healthy tissues in order to reduce treatment-related toxicities. In the past this treatment was offered to paediatric patients, patients with skullbase tumours and ocular tumours. The spectre of indications is widening, since hadrontherapy is slowly penetrating into everyday clinical practice.

**Key words:** hadrons, protons, carbon ions, radiation therapy, robustness, indications

**Uvod.** Hadroni so podatomski delci, najpogosteje protoni, redkeje jedra ogljika, helija in neona, ki se v medicini uporabljajo za obsevanje malignih tumorjev.

Prva omemba uporabe hadronov v medicinske namene sega v obdobje tik po drugi svetovni vojni, ko je Wilson leta 1946 omenil možnost ciljanega obsevanja rakavih bolezni s protoni. Prvi bolniki so bili obsevani na pospeševalnikih v lasti jedrskih fizikov, prvič leta 1954 v Berkleyju v Kaliforniji, nato 1957 v Uppsali na Švedskem. Leta 1990 je bila zgrajena prva bolnišnična enota v Loma Lindi v ZDA, kjer je bil pospeševalnik namenjen izključno obsevanju bolnikov. Z ogljikovimi ioni so bili prvi bolniki obsevani leta 1994 na Japonskem, leta 1997 pa v Nemčiji.

**Prednosti in pomanjkljivosti hadronov.** Glavna prednost, ki jo imajo hadroni, je njihova dozna porazdelitev. V nasprotju s fotoni, katerim doza pada skoraj eksponentno, hadroni na določeni globini (tako imenovani Braggov vrh, ta je odvisna od energije delca) dosežejo dozni maksimum, po katerem doza strmo pade. Pri protonih doza pade na nič, medtem ko večja jedra začnejo razpadati, kar se kaže s tako imenovanim fragmentacijskim repom. Ta lastnost hadronov omogoča aplikacijo visoke doze na območju tarče z nizkimi oziroma sprejemljivimi dozami v predelu zdravih tkiv.



**Slika 1:** Dozna porazdelitev različnih vrst sevanja. Zaradi Braggovega vrha naj bi bila dozna porazdelitev hadronov obrnjena (»invertirana«) v primerjavi s skoraj eksponentno in manj ugodno dozno porazdelitvijo visokoenergijskih fotonov (Pridobljeno z dovoljenjem iz: Amalfi in dr., Report Prog Phys, 2005).

Dodatna prednost težjih delcev (na primer ogljikovih ionov) je poleg dozne porazdelitve večja radiobiološka učinkovitost, ki poveča verjetnost odmrtnosti rakave celice. Gostota ionizacijskih dogodkov je pri ogljikovih ionih v primerjavi s protoni neprimerno višja, zato je tudi verjetnost letalne poškodbe dednega zapisa pri poti ogljikovega iona skozi DNK bistveno večja.

V primerjavi s fotoni kažejo obsevalni načrti hadronov zaradi omejenega dometa in visoke konformnosti njihove dozne porazdelitve manjšo robustnost. To pomeni, da lahko že minimalne anatomske spremembe ali negotovosti pri nastavitvi vodijo do bistvene spremembe dozne porazdelitve v tarči ali zdravih tkivih. Zaradi tega se lahko poveča tveganje za ponovitev bolezni ob preizku dozi v tarči ali poveča tveganje za zaplete zdravljenja zaradi previsoke doze v zdravih tkivih.

Zato je izdelava varnega obsevalnega načrta s hadroni veliko zahtevnejša kot s fotoni. Začne se že z izbiro smeri obsevalnega žarka, ki mora potovati skozi čim bolj homogeno tkivo. Potrebno je skrbno spajanje obsevalnih polj v izogib nastanku tako imenovanih vročih točk, robustna optimizacija, ki karseda zmanjša vpliv negotovosti pri nastavitvi in dometu žarka na končno dozno porazdelitev. Potrebna je tudi skrbna priprava na obsevanje, saj lahko nepravilnosti pomembno omejijo število možnih smeri obsevanja in s tem vplivajo na kakovost celotnega zdravljenja. Obenem je pri lokalizacijah, kjer žarek potuje skozi nehomogeno tkivo (na primer obnosne votline) treba med obsevanjem opraviti več slikovnih kontrol, da bi se morebitne anatomske spremembe pravočasno opazile in bi se obsevalni načrt prilagodil novim razmeram.

Proizvodnja hadronov je trenutno možna le s posebnimi pospeševalniki – ciklotroni ali sinhrotroni. Ti so za zdaj vsaj nekajkrat dražji od linearnih pospeševalnikov. Pri gradnji objekta s sinhrotronskim pospeševalnikom pa je cena lahko še bistveno višja. Zato se za zdaj obsevanje s hadroni uporablja le za rakave bolezni, kjer je pričakovati bistveno ugodnejše rezultate kot pri obsevanju s fotoni.

**Indikacije za obsevanje s hadroni.** Za obsevanje s hadroni se običajno odločimo iz dveh razlogov: eskalacija doze ali ščitenje zdravih tkiv.

Eskalacija doze pride v poštev pri radiorezistentnih tumorjih, kjer s fotoni ne moremo doseči doze, ki bi zadoščala za lokalno kontrolo, ne da bi obenem bolnika izpostavili nesprejemljivemu tveganju za resne pozne zaplete. Ugodnejša dozna porazdelitev hadronov omogoča obsevanje z višjo dozo in sprejemljivim tveganjem za pozne zaplete. Korist dozne eskalacije pri hordomih in drugih tumorjih lobanjske baze kot tudi adenocističnih karcinomih na območju glave in vratu so potrdile tudi objave centrov z dolgoletnimi izkušnjami.

Uporaba hadronov za ščitenje zdravih tkiv, na primer obsevanje otroških tumorjev s protoni, omogoča aplikacijo ekvivalentne doze kot s fotoni, z manjšo dozno obremenitvijo zdravih tkiv in s tem zmanjšanje tveganja za resne pozne zaplete ob nespremenjeni verjetnosti za lokalno kontrolo bolezni.

Klasične indikacije za uporabo hadronov so tri: otroški tumorji, melanomi mrežnice, radiorezistentni tumorji (najpogosteje hordomi in hondrosarkomi) lobanjske baze.

V večini evropskih držav se indikacije širijo; hadroni se zdaj uporabljajo za obsevanje retroperitonealnih in paraspinalnih sarkomov, kot tudi sarkomov v predelu glave in vratu. Vse pogosteje se uporabljajo tudi za tumorje v predelu nosne in obnosnih votlin, za tumorje v predelu osrednjega živčevja, obsevanje obsežnih tumorjev jeter kot tudi za reiradiacije recidivnih tumorjev ali novih malignomov na že obsevanem predelu. Nekateri centri rutinsko vključujejo v raziskave tudi tumorje jeter, trebušne slinavke, pa tudi pljuč in dojke, ki za zdaj ne veljajo kot uveljavljene indikacije.

**Zaključek.** Obsevanje s hadroni pri določenih indikacijah kaže ugodnejše rezultate kot obsevanje s fotoni, vendar so za širjenje spektra indikacij potrebne kakovostno izvedene prospektivne primerjalne raziskave, ki bodo klinično potrdile ali ovrgle dozimetrične prednosti hadronskih obsevalnih načrtov.

## Literatura

1. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946; 47: 487–91.
2. Unkelbach J, Paganetti H. Robust Proton Treatment Planning: Physical and Biological Optimization. *Semin Radiat Oncol*. 2018; 28: 88–96.
3. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Poulakis M, Höss A, Haberer T, Jäkel O. et al. Combined intensity-modulated radiotherapy plus raster-scanned carbon ion boost for advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck results in superior locoregional control and overall survival. *Cancer*. 2015; 121: 3001–9.
4. Schultz-Ertner D, Karger C, Feuerhake A, Nikoghosyan AD, Combs S, Jäkel O et al. Effectiveness of carbon ion beam therapy in the treatment of skullbase chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 449–457.
5. Lu VM, O'Connor KP, Mahajan A, Carlson ML, Van Gompel JJ. Carbon ion radiotherapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: a systematic review and meta-analysis of local control, survival, and toxicity outcomes. *J Neurooncol*. 2020; 147: 503–513.