

German Medical Journal



Немецкий медицинский журнал

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Лечение рака с помощью протонов – перспективная альтернатива в радиотерапии
Cancer Treatment with Protons - an Encouraging Alternative in Radiotherapy



Ревизионная артропластика колена
Revision Knee Arthroplasty



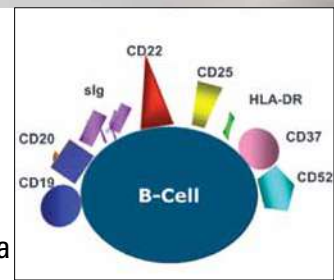
Proton Beam Therapy протонная лучевая терапия



Методы восстановления вращательной манжеты плеча
Rotator Cuff Repair Techniques



Современный прогресс в лечении поздней стадии фолликулярной лимфомы
Recent Progress in the Treatment of Advanced Stage Follicular Lymphoma



Cancer Treatment with Protons – an Encouraging Alternative in Radiotherapy

A patient is lying on a treatment table in a proton therapy room. The patient is wearing a grey long-sleeved shirt and a green mesh cap. Red laser lines are projected onto the patient's body, indicating the treatment area. The room is brightly lit and has white walls and cabinets. A window with two panes is visible in the background. The ceiling is dark with some equipment hanging from it.

Лечение рака с помощью протонов – перспективная альтернатива в радиотерапии

Dr. Sabine Frisch, MD
Dr. Stefanie Schulze Schleithoff, MD
Dr. Dirk Geismar, MD
Sarah Peters, MD
Dr. rer.nat. Paul-Heinz Kramer
Prof. Dr. Beate Timmermann, MD

Keywords: proton beam therapy, radiotherapy, normal tissue sparing

Abstract

Radiotherapy with protons is an innovative method in cancer treatment. Besides conventional radiotherapy with photons, irradiation with protons is identified to offer considerable advantages for treating tumors whenever high-precision and sparing irradiation is required. Protons have been already used in clinical settings since the 1950ies. Due to their particular physical characteristics, the dose to healthy tissues and as a result the risk for treatment sequelae and induction of secondary malignancies can potentially be reduced. Special clinical and physical treatment planning expertise as well as complex equipment support makes treatment extremely elaborate and complex. Previous investigations have generated evidence for the benefit of protons in cancer treatment. So far, the greatest experiences in proton beam therapy (PT) were gained in treating ocular tumors, malignancies at the

base of skull, and prostate cancer. Furthermore, to date PT is implemented as the preferred radiation modality in pediatric cancer. Nowadays, an increasing number of additional indications receive PT, e.g. brain tumors, head and neck cancers, sarcomas and gastrointestinal tumors in adults. However, availability of PT is still limited to date, but the number of facilities in clinical operation is continuously increasing. Up to now, protons were safely applied with encouraging results. Further evaluation of clinical data is ongoing. In future, modern delivery techniques will be increasingly established to further improve treatment options and extend clinical indications.

Background and Features

Proton beam therapy (PT) is a particular method in radiotherapy to treat tumors with high-energy, charged hydrogen ions. Conventional photon-based radiotherapy applies electromagnetic irradiation achieving the highest dose at the beginning of the application, i.e. just beneath the surface of the body, followed by a continu-

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, радиотерапия, щажение здоровых тканей

Тезисы

Радиотерапия с помощью протонов — это инновационный метод лечения рака. Кроме обычной лучевой фотонной терапии применяется протонное облучение, которое имеет значительные преимущества при лечении опухолей, когда требуется высокоточное и щадящее облучение. Протонотерапия используется в клинической практике с 50-х годов прошлого века.

Благодаря определенным физическим характеристикам протонов, дозы облучения здоровых тканей и, следовательно, риск побочных эффектов и индукция вторичных злокачественных новообразований потенциально могут быть уменьшены. Специализированное клиническое и физическое планирование лечения, а так комплексное обслуживание оборудования делают этот вид радиотерапии чрезвычайно сложным и трудоемким.

Предыдущие исследования показали преимущества протонной лучевой терапии при лечении рака. Наибольший опыт лучевой

протонной терапии (ПТ) был получен при лечении глазных опухолей, злокачественных новообразований у основания черепа и рака предстательной железы. Кроме того, на сегодняшний день ПТ считается предпочтительным методом радиотерапии при педиатрическом раке.

Сейчас ПТ применяется при все большем числе заболеваний: например, при опухолях мозга, раке головы и шеи, саркомах и желудочно-кишечных опухолях у взрослых пациентов. Однако доступность ПТ по-прежнему ограничена, хотя количество медицинских протонных центров постоянно увеличивается.

До настоящего времени проведение протонотерапии было безопасным, и были получены обнадеживающие результаты. Продолжается дальнейшая оценка клинических данных. В будущем будут внедряться современные методики облучения для дальнейшего совершенствования терапии и расширения клинических показаний.

Общие сведения и особенности

Протонная лучевая терапия (ПТ) является радиотерапевтическим методом лечения опухолей с

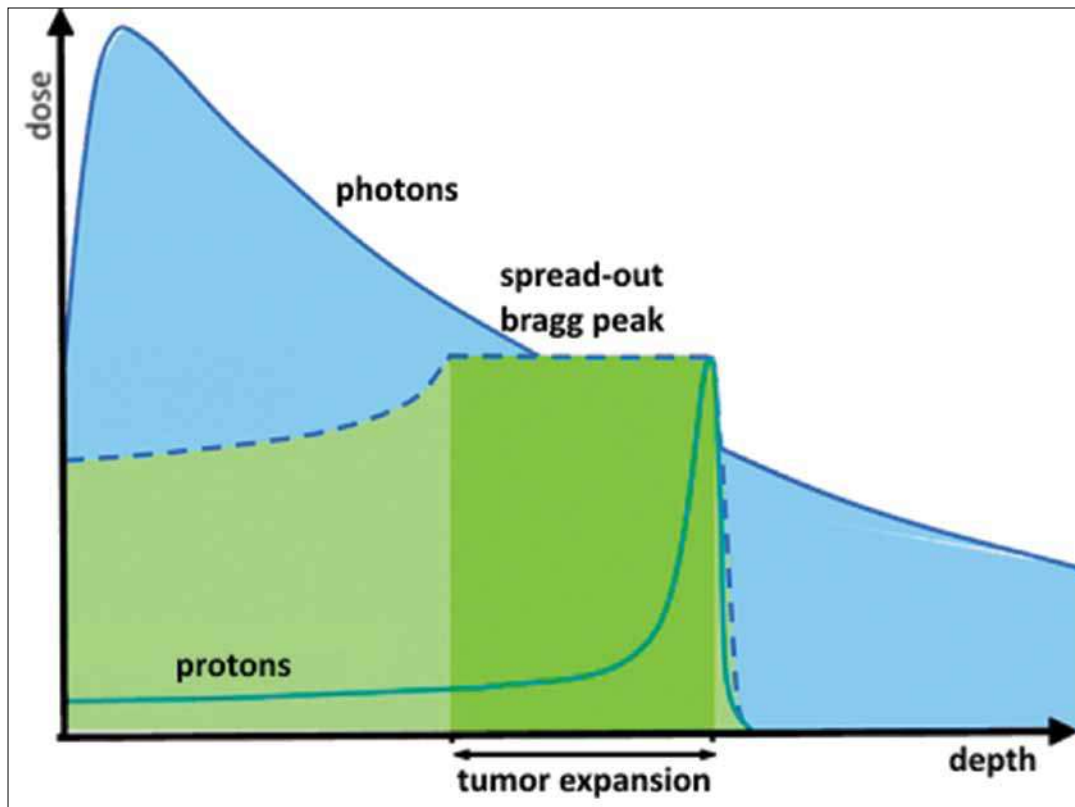


Fig. 1: Illustration of depth dose curves of protons and photons (reference: WPE)

Рис. 1: Изображение кривых распределения дозы по глубине при протонном и фотонном облучении (источник: WPE)

ous, slow decrease (Fig. 1). In contrast, protons show very different physical characteristics. The maximal energy of a proton is precisely deposited in the depth of the body, closely followed by an abrupt, steep decline. The maximum dose peak is called bragg peak. The distance and depth of the proton beam inside the body can be precisely determined (< 1 mm) by choosing various energy levels. Multiple bragg peaks applied with various energies are added up to a uniform plateau (spread-out bragg peaks) to irradiate the whole tumor. Because of the abrupt beam-stop, healthy tissue directly behind the target volume (tumor) does not receive any radiation dose. This typical behavior of the proton beam may either allow feasibility to

increase the dose to the tumor (dose escalation) while better sparing adjacent, healthy, sensitive tissues or may better allow prevention of unacceptable radiation-induced impairments while maintaining typical dose levels. Furthermore, the risk of induction of secondary malignancies can be reduced. Overall, the characteristics of PT almost represent the ideal of applying sufficient dose only to the target volume while sparing not affected sections of the body. In principle, all modern developments in radiation therapy have this aim in common, to improve the ratio between dose to the tumor and unavoidable dose to non-target tissue. Tolerance dose of healthy, radiation-sensitive tissues located close to the radiation field

помощью высокоэнергетических заряженных ионов водорода. Обычная фотонная радиотерапия использует электромагнитное облучение, которое достигает максимальной дозы в самом начале, то есть прямо под поверхность тела, затем следует ее непрерывное, медленное уменьшение (рис. 1). В противоположность этому, протоны имеют совершенно другие физические характеристики. Максимальная энергия протонов выделяется в глубине тела, после чего следует ее резкое падение. Максимальная радиационная доза называется брэгговским пиком. Длину и разброс протонного пучка внутри тела (<1 мм) можно точно задать путем подбора различных уровней энергии. Для облучения всей опухоли множественные брэгговские пики с

различными уровнями энергии добавляются к однородному плато (распределенным брэгговским пикам). Из-за резкого прерывания пучка облучения здоровые ткани, находящиеся непосредственно за целевым объемом (опухолью), не получают дозу облучения. Такое свойство пучка протонов дает возможность увеличить дозу облучения опухоли (осуществить эскалацию дозы), и в тоже время сохранить прилежащие, здоровые, чувствительные ткани или предотвратить их недопустимые радиационно-индуцированные повреждения при применении необходимой терапевтической дозы. Кроме того, может быть снижен риск возникновения вторичных злокачественных новообразований. В целом, характеристики ПТ соответствуют практически идеаль-

(organs at risk) can impede application of adequate doses needed to achieve tumor control. Planning studies comparing dose distribution of photon versus proton treatment plans confirm that PT reduces dose load to normal tissues [1, 2]. Therefore, PT is predestined to treat deep seated tumors, adjacent to sensitive structures or if high radiation doses are required, particularly when complete resection is not feasible (Fig. 2).

Previous experiences in PT have demonstrated promising results. However, clinical evidence is rated to be still limited due to only few prospective data on tolerance and tumor outcome and only relatively small cohorts so far. Prospective clinical trials and international, large registries will further investigate long-term tumor outcome and reduction of side effects when compared to conventional photon-based radiotherapy.

History and Availability

The potential of protons in cancer treatment is known for over 70 years. In 1946, the physicist Robert Wilson of the Harvard University, Boston was the first to suggest the use of protons in clinical settings due to their unique physical properties [3].

Originally, in physics laboratories sophisticated technical development was promoted. First clinical experience with protons was gathered in the 1950ies [4], but was not the primary focus at physics laboratory-based research proton facilities. Over time, technical obstacles were overcome only slowly and implementation in hospital-based environment was considered to be difficult. Decades passed until in 1991, the first purely medical, hospital-based proton facility emerged in Loma Linda, CA, USA [5]. Devices of modern precision therapy, like imaging-guided radiotherapy, and software systems to plan treatments and calculate dose distributions were successfully established. The field of PT could expand significantly. Today, more than 60 proton facilities are in operation worldwide to treat cancer patients, predominantly in North-America, Asia and Europe. Additionally, 40 facilities are under construction and 21 in planning phase [6, 7]. In Europe, 17 proton facilities are operational today (Fig. 3). In Germany, the West German Proton Therapy Center Essen (WPE) is one out of six different facilities.

Delivery and Potentials

Recent progress of proton technologies explores new

ному методу лучевого лечения с применением достаточной дозы только к целевому объему, при щажении всех остальных участков тела.

В принципе, все современные разработки в области радиотерапии направлены на эту же цель: улучшить соотношение между дозой облучения опухоли и неизбежной дозой облучения нецелевой ткани.

Недопустимая доза облучения здоровых, радиационночувствительных тканей, расположенных вблизи радиационного поля (органов в зоне риска) может затруднить использование адекватных доз, необходимых для достижения контроля над опухолью. Исследования методов планирования лечения, в которых сравнивалось распределение доз фотонного облучения по сравнению с протонным, подтверждают, что при ПТ снижается лучевая нагрузка на нормальные ткани (1, 2). Поэтому ПТ предназначена для лечения глубоко расположенных опухолей, прилегающих к чувствительным структурам, или если требуются высокие радиационные дозы, особенно в тех случаях когда полная резекция опухоли невозможна (рис. 2). Предыдущий опыт применения ПТ продемонстрировал многообещающие результаты. Однако клинические доказательства по-прежнему ограничены из-за скудных проспективных данных о чувствительности и исходах опу-

хлей относительно небольших групп пациентов.

Дальнейшие проспективные клинические исследования и международные крупные регистры изучат долгосрочный результат лечения опухолей и уменьшение побочных эффектов по сравнению с обычной фотонной радиотерапией.

История и доступность

Потенциал протонов для лечения рака известен уже более 70 лет. В 1946 году физик Роберт Уилсон из Гарвардского университета в Бостоне первым предложил использовать протоны в клинической практике из-за их уникальных физических свойств (3). Первоначально в физических лабораториях было создано сложное техническое оборудование. Первый клинический опыт применения протонного излучения был получен в 1950-х годах (4), но это не было основным направлением исследований в области физики протонов. В течение долгого времени технические проблемы устранялись очень медленно, и внедрение в клиническую практику облучения протонами представлялось слишком сложным. Прошли десятки лет, и в 1991 году первый медицинский протонный центр открылся в Лома-Линде, Калифорния, США (5). Были успешно внедрены устройства для современной высокоточной

technical features. By now, various delivery modes (scattering and scanning techniques) were established. Pencil beam scanning modalities were widely introduced and enabled delivery of intensity-modulated proton therapy (IMPT), the most precise kind of PT currently known [8]. Furthermore, efforts were made to optimize beam control, to rise of capacity, and to extend treatable indications. However, still today, almost each current proton facility is a prototype and not all proton centers provide all available modalities. In addition, not many facilities are able to offer PT for a high number of patients for all indications. Moving targets, e.g. lung or gastrointestinal tumors, interfere with the scanning technology and require compensation techniques, like respiratory-guided techniques and others. Therefore, only few centers can offer modern scanning PT for moving tumors. Even techniques requiring large or multiple fields, e.g. irradiation of the craniospinal axis, are complex and are not offered everywhere. Therefore, craniospinal irradiation remains a technical and logistical challenge for many centers treating tumors of the central nervous system (CNS). Modern proton facilities, such as WPE in Germany, use differ-

ent proton delivery modes. Intensity modulation resulting in improved protection of normal tissue and achieving individual dose gradients in the target area (simultaneous-integrated boost) as well as radiotherapy of the entire neuro-axis in CNS tumors are routinely applied. WPE is an example of a modern hospital-based facility, providing interdisciplinary state-of-the-art care besides a wide range of technical PT features enabling to treat a broad spectrum of clinical indications (Fig. 4).

Technique and Equipment

Technical equipment in PT is very complex requiring a team of highly qualified physicists, engineers, and software specialists behind the clinical scene. The protons need to be accelerated in cyclotrons. Accelerators used in PT typically generate maximum energy levels between 230 and 250 megaelectron volts (MeV) [9]. Thereby, for example protons reach speeds up to 180.000 kilometer per second, which is equivalent to approximately 60% of the speed of light. Until reaching the patient, the beam is guided in complex transportation systems and huge constructions, consisting of a vacuum tube accompanied by massive magnets, compound

радиотерапии, такой как радиотерапия с визуализационным наведением, и компьютерные системы для планирования лечения и расчета распределения дозы. Область применения ПТ начала стремительно расширяться. Сегодня в мире работают более 60 протонных центров для лечения онкологических больных, преимущественно в Северной Америке, Азии и Европе. Кроме того, в настоящее время строится еще 40, и 21 центр находится на стадии планирования (6, 7). В Европе функционируют 17 протонных центров (рис. 3). В Германии одним из шести является Западногерманский центр протонной терапии в Эссене (WPE).

Способы доставки и потенциал воздействия

Современный прогресс в области протонных технологий обеспечивает новое техническое оборудование. К настоящему времени уже используются различные способы доставки протонов (методы рассеяния и сканирования). Метод сканирования узким пучком стал широко использоваться и позволил проводить протонную терапию с модуляцией интенсивности (IMPT), наиболее точную в настоящее время методику ПТ (8). Кроме того, были предприняты усилия для оптимизации контроля пучка, повышения пропускной способности установки и расширения показаний к

лечению. Однако, до настоящего времени практически каждый протонный центр является отдельным опытным вариантом и не во всех из них предоставляются все доступные методики лечения. Кроме того, лишь в немногих могут предложить ПТ по всем возможным показаниям для большого числа пациентов. Движущиеся цели облучения, например, опухоли в легких или желудочно-кишечном тракте, затрудняют технологию сканирования и требуют дополнительных методов коррекции, таких как методики наведения дыхания и других. Поэтому только несколько центров могут предложить современную ПТ движущихся опухолей методом сканирования. Также методики с использованием больших или множественных полей, например, облучение краниоспинальной оси, являются сложными, и не предлагаются повсюду. Поэтому краниоспинальное облучение остается техническим и технологическим вызовом для многих центров лечения опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Современные протонные центры, такие как WPE в Германии, используют разные методы доставки протонного пучка. Обычной практикой является модуляция интенсивности, приводящая к улучшению защиты нормальной ткани и достижению индивидуальных градиентов дозы в целевой области (симультанный

Fig. 2: Dose plan for proton treatment of an astrocytoma grade III of a 1,5-year old girl. Images from planning system RayStation® Version 4.7.2, RaySearch, Sweden (reference: WPE)

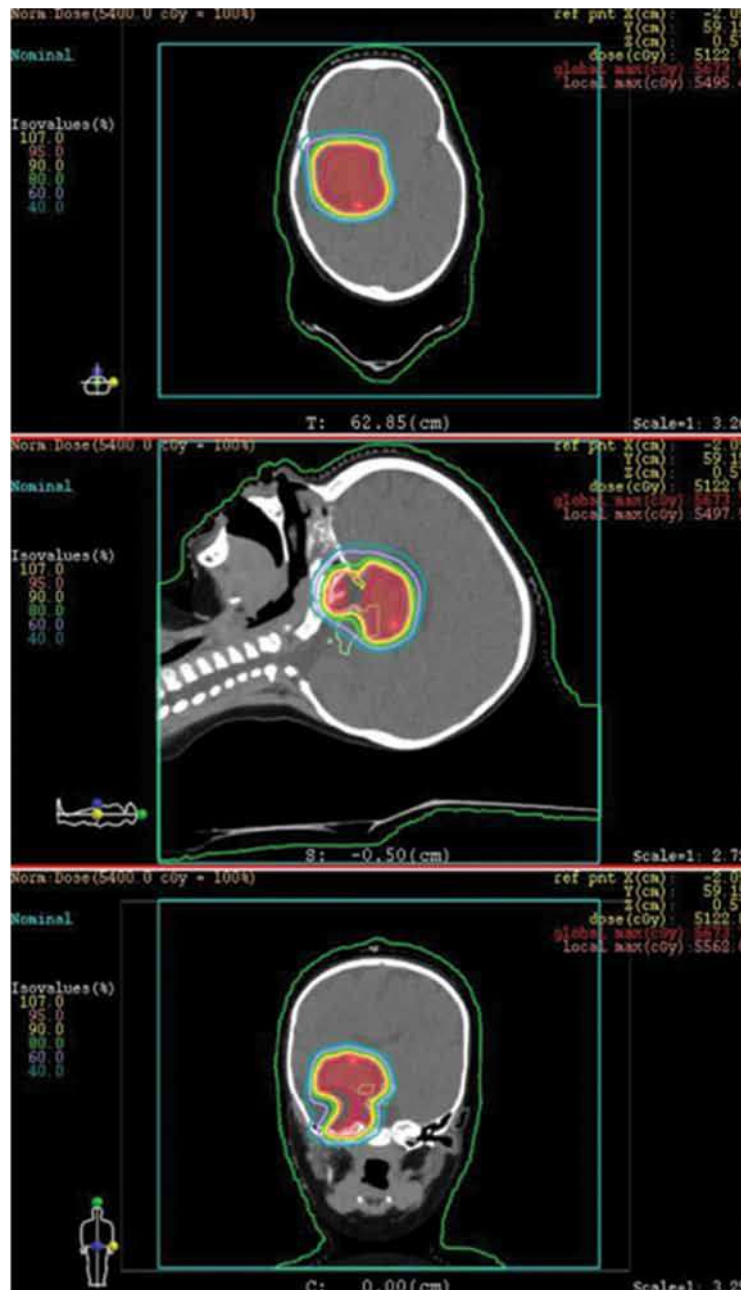


Рис. 2: План протонной терапии астроцитомы III степени у 1,5-летней девочки. Изображения из системы планирования RayStation® Version 4.7.2, RaySearch, Швеция (источник: WPE)

control systems, range shifters, other modulators, and scatterers (Fig. 5). The thin beam can be delivered by passive scattering or active scanning techniques needing different hardware and software. In the treatment room, fixed or rotatable nozzle constructions are installed (Fig. 6). Additional patient-customized hardware devices may be used to customize the beam to the individual tumor geometry. To ensure exact positioning during treatment devices like (head-)masks and vacuum bags help to immobilize the patient guided by imaging devices and laser systems (Fig. 7).

Clinical Experiences

At the end of 2015 more than 130,000 patients in total were treated with protons worldwide [10]. Rationale and previous results of PT treating the standard and most common diagnoses as well as promising indications are presented below.

Proton Beam Therapy in Ocular Tumors

Historically, treatment of ocular tumors by radical surgery with usually enucleation resulted in loss of eye and vision. For ocular melanoma the successful treatment with protons beams was established decades ago. Using PT, promising results

were achieved depending on tumor sizes while preserving the eyes and the vision in the majority of patients. Local tumor control rates of 95% were reported [11]. It has been demonstrated that especially in large and posteriorly situated tumors PT is favorable, in particular when tumor location is not reachable by brachytherapy [12].

интегрированный буст), а также лучевая терапия всей нейрооси при опухолях ЦНС.

WPE является примером современного медицинского учреждения, в котором помимо нескольких видов ПТ, предоставляется междисциплинарная высококвалифицированная помощь, что позволяет лечить широкий спектр заболеваний (рис. 4).

Техника и оборудование

Техническое оборудование для ПТ очень сложное и требует обслуживания с помощью целой команды специалистов, включающей высококвалифицированных физиков, инженеров и специалистов в области программного обеспечения.

Протоны ускоряются в циклотронах. Ускорители, обычно используемые для ПТ, генерируют максимальные уровни энергии между 230 и 250 мегаэлектронвольт (МэВ)(9). Следовательно, протоны достигают скорости до 180 000 км в секунду, что эквивалентно примерно 60% скорости света. До того как достичь пациента, пучок лучей проходит через сложную транспортную систему и огромное устройство, состоящие из вакуумной трубки и массивных магнитов, а также сложную систему контроля, переключателей длины пробега и других модуляторов и рассеивателей (рис. 5). Тонкий луч может быть доставлен с помощью методов пассивного рассеяния или активного сканирования, требующих различного компьютерного оборудования и программного обеспечения. В лечебном кабинете установлены стационарные или вращающиеся сопловые устройства (рис. 6). Дополнительное аппаратное обеспечение позволяет настроить луч в соответствии с геометрией опухоли каждого пациента.



Fig. 3: Proton facilities in Europe

Рис. 3: Протонные центры в Европе



Fig. 4: Building of the WPE facility (reference: WPE)

Рис. 4: Строительство центра WPE (источник: WPE)

Proton Beam Therapy in Tumors of the Base of Skull

PT serves as the standard radiation procedure in the treatment of skull-base chordoma and chondrosarcoma. These tumors are highly locally aggressive. Total resections are rarely achievable without risking major impairments. Therefore, additional or definite radiotherapy is indicated to achieve better local control rates and to improve functional outcome after cure. Unfortunately, chordoma and chondrosarcoma are highly radio-resistant and therefore require very high doses. Vulnerable structures in close proximity, e.g. brainstem, optic nerve, and temporal lobe limit the delivery of sufficient dose with conventional techniques. Chordoma and chondrosarcoma were historically one of the first tumor types being successfully treated with high-precision PT [13]. By using protons, higher doses could be safely applied while improving outcome. Local tumor control rates were over 95% and 70% for chondrosarcoma and chordoma, respectively [14].

Even other malignancies located at or with infiltration of the skull-base, i.e. brain tumors, head and neck cancers, and other sinonasal malignancies were successfully treated with protons. Prior plan comparisons

to photon-based radiotherapy demonstrate better dose distribution, target coverage, and sparing of organs at risk. However, more clinical data are required to fully establish PT on a broader basis [12].

Proton Beam Therapy in Childhood Cancer

In order to reduce the risk of radiation sequelae, PT was introduced to the multidisciplinary treatment concepts of solid tumors in childhood already some time ago. In general, overall survival rates in childhood cancer are excellent (approximately 80%). However, survivors of childhood cancer diagnosis are particularly susceptible for radiation injury and secondary malignancies significantly affecting normal life or impairing quality of life. Children are very vulnerable to radiation-induced late toxicities due to their immature tissue. Furthermore, childhood cancer patients often experience a multimodality treatment burden due to surgery, and multi-drug chemotherapy besides irradiation. Therefore, advantages of PT are increasingly utilized to safely and effectively treat pediatric cancers and to reduce the stress of treatment. Published data on clinical outcomes in children are encouraging [15, 16]. Acute and late sequelae were acceptable and

Для обеспечения точного позиционирования пациента во время лечения используются маски и вакуумные мешки, которые помогают иммобилизовать пациента под контролем визуализационного оборудования и лазерных систем (рис. 7).

Клинический опыт

В конце 2015 года в общей сложности в мире с помощью протонной терапии было пролечено более 130 000 пациентов (10). Обоснование и предыдущие результаты ПТ при стандартных и наиболее распространенных диагнозах, а также перспективные показания приводятся ниже.

Протонная лучевая терапия при глазных опухолях

Исторически лечение опухолей глаза путем радикальной хирургии с энуклеацией приводило к потере органа и зрения. Но уже десятилетия меланому глаза успешно лечат с помощью протонного облучения. При проведении ПТ, в зависимости от размеров опухоли, были получены многообещающие результаты, и при этом у большинства пациентов были сохранены глаза и зрение. Также сообщалось, что показатель контроля опухоли составлял 95% (11). Было продемонстрировано преимущество в случае больших и расположенных сзади от глаза опухолей, особенно когда новооб-

разование была недоступно для брахитерапии (12).

Протонная лучевая терапия при опухолях основания черепа

ПТ является стандартной радиотерапевтической процедурой при лечении хордомы и хондросаркомы основания черепа. Эти опухоли отличаются локальной агрессивностью. Поэтому выполнить полную резекцию практически невозможно без риска серьезных неврологических нарушений. Поэтому в этих случаях показана дополнительная или основная лучевая терапия для достижения лучших показателей местного контроля и улучшения функционального результата после лечения. К сожалению, хордома и хондросаркома обладают высокой радиорезистентностью и поэтому требуют очень высоких доз. Уязвимые структуры в непосредственной близости от опухоли, например, мозговой ствол, зрительный нерв и височная доля головного мозга, ограничивают применение достаточной дозы с помощью обычных радиотерапевтических методов. Хордома и хондросаркома исторически стали одними из первых типов опухолей, которые успешно лечили с помощью высокоточной ПТ (13). При использовании протонного облучения стало возможным безопасно применять более высокие дозы при одновре-

tumor control rates comparable to photon-treated cohorts. Recently, data on endocrine function and quality of life in brain tumor patients suggest advantages when applying PT [17]. In future, more data on post-therapeutic quality of life and neurocognitive function will emerge.

In Germany, PT is widely implemented into the interdisciplinary concepts of the Society of Pediatric Oncology and Haematology (GPOH) and the European Society of Pediatric Oncology (SIOPE). In localized brain and sarcomatous tumors, treatment with protons was successfully established, especially with regard to very young ages. However, any radiation therapy in young children requires particular expertise and logistics. For infants and very young children, sedation may be required to guarantee exact position in daily treatment. A multidisciplinary team has to ensure the well-being of the children to administer concomitant chemotherapy and to manage emergencies. Despite all efforts, many centers are ready to take on childhood cancer patients due to the expecting benefit. In Europe, the number of children treated with protons has doubled in the last two years, to up to now over 400 children per year. It is

estimated that two out of three are treated in Germany. The WPE in Germany is specialized in treating children and offers the most significant pediatric program in Europe. A team consisting of pediatricians, experienced radiotherapists, anesthetists and nurses, which are specialized in infant care, is well established and has gained an enormous experience. Additionally, at WPE a child life specialist provides age-appropriate preparation for medical procedures and supports the whole family.

Proton Beam Therapy in Prostate Carcinoma

Radiotherapy is one standard treatment option for prostate carcinoma. It is well understood, that relatively high radiation doses (over 70 Gy) are necessary to successfully treat localized prostate carcinoma. Due to its particularly physical characteristic, PT is an appropriate tool to escalate radiation doses while reducing radiation-induced gastrointestinal and urogenital sequelae. A very early randomized study investigated the feasibility of PT applying a dose escalation and demonstrated the successful use of protons by irradiating prostate cancer [18]. However, superiority of PT when compared to other modern high-precision radiotherapy tech-

менном улучшении результатов. Местные уровни контроля опухоли составляли более 95% и 70% для хондросаркомы и хордомы, соответственно (14). Также другие злокачественные опухоли, расположенные в области основания черепа или инфильтрирующие эту область — опухоли головного мозга, рак головы и шеи и другие синоназальные злокачественные новообразования, были успешно излечены с помощью протонов. Сравнение предварительного плана ПТ с таковым при фотонной радиотерапии демонстрирует лучшее распределение дозы, целевой охват и щажение органов в зоне риска. Однако для того, чтобы применять ПТ более широко, требуется больше клинических данных (12).

Протонная лучевая терапия рака у детей

Некоторое время назад, с целью уменьшения риска радиационных осложнений, ПТ была включена в мультидисциплинарную концепцию лечения солидных опухолей у детей. В целом, в настоящее время показатель общей выживаемости при детском раке достаточно высокий (примерно 80%). Тем не менее, дети, перенесшие рак, особенно предрасположены к радиационному повреждению и вторичным злокачественным образованиям, существенно влияющим на нормальную жизнь

и ухудшающим ее качество. Они очень восприимчивы к поздней радиационно-индуцированной токсичности из-за незрелости тканей. Кроме того, пациенты с онкологическими заболеваниями часто испытывают тяжелое бремя мультимодальной терапии, которая включает, помимо облучения, хирургическое вмешательство и многокомпонентную химиотерапию. Таким образом, преимущества ПТ все чаще используются для безопасного и эффективного лечения педиатрического рака и снижения стресса лечения.

Опубликованные данные о клинических результатах у детей обнадеживают (15, 16). Острые и поздние осложнения были допустимыми, а показатели контроля опухоли были сопоставимы с таковыми в группах пациентов, которые получали фотонную радиотерапию. Недавно полученные данные об эндокринной функции и качестве жизни пациентов с опухолями головного мозга указывают на преимущества ПТ. В будущем появится больше данных о посттерапевтическом качестве жизни и сохранности нейрокогнитивной функции (17). В Германии ПТ включена в междисциплинарные концепции терапии Общества педиатрической онкологии и гематологии (GPOH) и Европейского общества педиатрической онкологии (SIOPE).



Fig. 5: View on beamline and cyclotron (reference: iba)

Рис. 5: Вид на линию луча и циклотрон (источник: iba)

niques being available today was not demonstrated yet, and is still controversially discussed [12]. There is no doubt that dose load to rectal wall volume can be reduced with protons. Application of protons might be particularly beneficial if extended radiation volume is required for higher stage prostate cancer patients. For example, if radiation of seminal vesicle or lymph nodes has to be covered by radiation, PT may have significant advantages over conventional techniques to spare normal tissue.

Proton Beam Therapy in Brain Tumors, Sarcomas, and Head and Neck Cancers

Brain tumors (e.g. glioma, meningioma), head and neck cancers (e.g. nasopharyngeal carcinoma), and sarcomas in adults are already routinely treated with protons in facilities to date.

PT is particularly advantageous for tumors of the CNS due to their precise, local high-intensity without spreading widely low and medium doses resulting in sparing critical structures

Протонотерапия была успешно применена при локализованных мозговых и саркоматозных опухолях, особенно у детей младшего возраста. Однако любая лучевая терапия у маленьких пациентов требует особой квалификации и обеспечения.

Подросткам и маленьким детям может потребоваться седация, чтобы обеспечить точное положение при ежедневных сеансах протонотерапии. Междисциплинарная команда должна обеспечить благополучие детей во время проведения сопутствующей химиотерапии и помощь при острых осложнениях.

Несмотря на все сложности, многие протонные центры, учитывая ожидаемые хорошие результаты терапии, готовы принимать детей с раком на лечение. В Европе число детей, которые лечились с помощью протонной терапии, за последние два года удвоилось, и в настоящее время составляет более 400 детей в год. По оценкам, двое из трех детей лечатся в Германии.

WPE в Германии также специализируется на лечении детей и

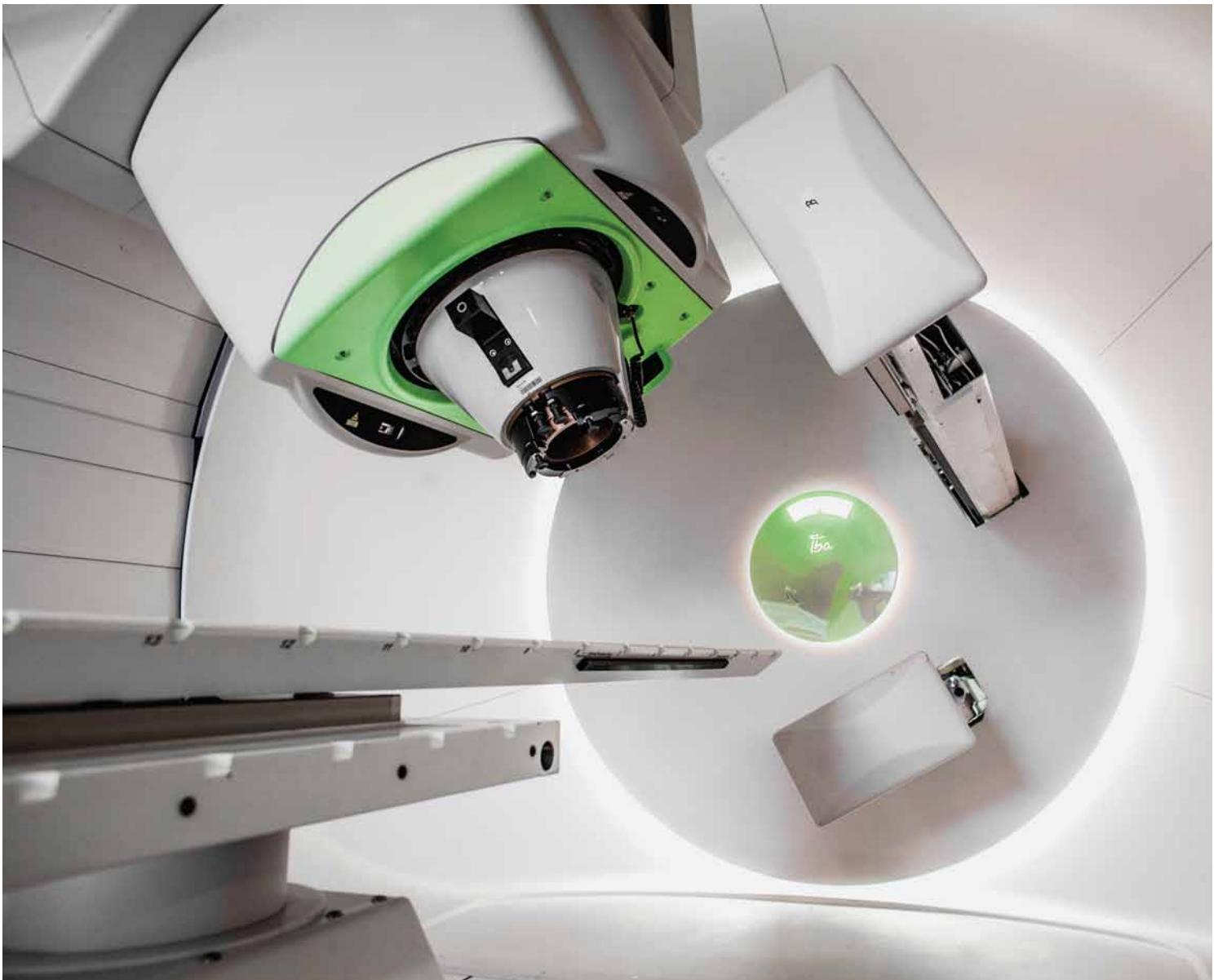


Fig. 6: Treatment room with rotatable gantry (reference: WPE)

Рис. 6: Комната для лечения с вращающимся гентри (источник: WPE)

and reducing overall brain dose [19]. At WPE, most treated diagnoses in adult patients were CNS malignancies (36%), followed by sarcomatous tumors (29%) and head and neck cancers (19%).

Previous analyses of the in-house, prospective register showed promising results supporting safety, good tolerance, and excellent feasibility of PT.

Proton Beam Therapy in Gastrointestinal Tumors

Moreover, patients with other malignancies could benefit from advantages of PT. In several gastrointestinal tumors (e.g. liver, esophageal, and pancreatic cancer) PT is promising due to possibility of safe dose escalation for achieving sufficient curative radiation doses and of avoiding radiation-induced toxicity to sensitive

предлагает самую большую педиатрическую программу в Европе. Команда состоящая из педиатров, опытных радиотерапевтов, анестезиологов и медсестер, имеющих квалификацию по уходу за детьми, хорошо располагает огромным опытом. Кроме того, в WPE детский психолог обеспечивает пациентам соответствующую возрасту подготовку к медицинским процедурам и поддержку всей семьи.

Протонная лучевая терапия при карциноме предстательной железы

Радиотерапия является одним из стандартных методов лечения рака предстательной железы. Хорошо известно, что для эффективного лечения локализованной карциномы простаты необходимы относительно высокие дозы облучения (более 70 Гр). Благодаря особенных физическим характеристикам, ПТ

tissues of the gastrointestinal and genitourinary system. Until now, the number of patients with gastrointestinal malignancies treated with protons is already small. However, the majority of ongoing clinical trials focus on gastrointestinal tract tumors [20]. Most previous experiences using protons are made in treating hepatocellular carcinoma resulting in high local tumor control rates of 80-95% with low hepatotoxicity [21].

Conclusion and Outlook

Physical advantage of PT enables exactly tailored irradiation while reducing risk for radiation-induced toxicities and secondary malignancies. Since decades, proton beams are successfully applied to treat tumors at difficult sites nearby sensitive normal structures. In particular, ocular malignancies, base of skull tumors, and pediatric cancers are already widely accepted as standard indications for PT. Moreover, protons are applied in radiotherapy of prostate carcinoma since decades. Additionally, adult CNS tumors, sarcomas, and head and neck are routinely treated by now. Even further diagnoses, e.g. gastrointestinal tumors are increasingly referred to PT. However, in Europe only a few facilities are equipped to

offer PT for a wide spectrum of indications, depending on technical equipment and clinical focus. Therefore, in future, an increasing use of protons have to be expected in new indications also covering moving targets like breast cancer or lung. Intensity modulation and complex treatments are available nowadays in several modern centers, like the WPE in Germany. Gantry design, treatment delivery, clinical imaging, and treatment planning systems of proton facilities are continuously optimized and will expand clinical portfolio of PT. Clinical research is ongoing. International trials and registries collect prospective data, analyze feasibility and clinical long-term effectiveness as well as reveal most suitable patient groups for PT.

является подходящим инструментом для обеспечения высокой дозы облучения при уменьшении радиационноиндуцированных желудочно - кишечных и урогенитальных осложнений.

Во время рандомизированного исследования, в котором изучалось применение ПТ с экскалацией дозы, было продемонстрировано успешное использование протонов при облучении злокачественной опухоли предстательной железы (18).

Однако, превосходство РТ по сравнению с другими современными высокоточными методами лучевой терапии еще не было продемонстрировано, и до сих пор является предметом дискуссий (12). Но уже нет сомнений в том, что при протонотерапии радиационная доза на область прямой кишки может быть уменьшена. Применение протонотерапии может быть особенно целесообразным у пациентов с распространенным раком предстательной железы, когда требуется увеличение объема облучения. Например, если необходимо облучение семенных пузырьков или лимфатических узлов, ПТ может иметь значительные преимущества по сравнению с обычными методами, поскольку щадит нормальную ткань.

Протонная лучевая терапия при опухолях головного мозга, саркомах и раке головы и шеи
Опухоли головного мозга (напри-

мер, глиому, менингеому), рак головы и шеи (например, носоглоточную карциному) и саркомы у взрослых пациентов уже нередко лечат с помощью протонной терапии в специализированных центрах.

РТ имеет преимущества при лечении опухолей ЦНС за счет ее точности, местной высокой интенсивности без широкого распространения низких и средних доз, что сохраняет близкорасположенные жизненно важные структуры и снижает общую дозу облучения на головной мозг (19). В WPE у взрослых пациентов чаще всего проводилось лечение по поводу злокачественных новообразований ЦНС (36%), саркоматозных опухолей (29%) и рака головы и шеи (19%).

Предыдущий анализ собственного проспективного регистра показал многообещающие результаты, обеспечивающие безопасность, хорошую переносимость и целесообразность ПТ.

Протонная лучевая терапия при опухолях желудочно-кишечного тракта

Пациенты с другими злокачественными новообразованиями при проведении ПТ также могут получить ряд преимуществ. При некоторых желудочно-кишечных опухолях, например, печени, пищевода и поджелудочной железы, ПТ является многообещающим методом за счет возможности безопасной экскалации дозы

Literature

- [1] Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, Grosshans D, Szymonifka J, Khan F, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;113:77-83.
- [2] Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1999;51:257-71.
- [3] Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47:487-91.
- [4] Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, Mc CR, Roberts JE, Anger HO, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer research*. 1958;18:121-34.
- [5] Couttrakon G, Hubbard J, Johanning J, Maudsley G, Slaton T, Morton P. A performance study of the Loma Linda proton medical accelerator. *Medical physics*. 1994;21:1691-701.
- [6] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities under construction (update June 2017). Available from: <https://ptcogch/index.php/facilities-under-construction> (last accessed 28062017).
- [7] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in a planning stage. Available from <https://ptcogch/index.php/facilities-in-planning-stage> (last accessed 28062017).
- [8] Mohan R, Grosshans D. Proton therapy - Present and future. *Advanced drug delivery reviews*. 2017;109:26-44.
- [9] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in operation (last update: April 2017). Available from <https://ptcogch/index.php/facilities-in-operation> (last accessed 28062017).
- [10] Particle Therapy Patient Statistics (per end of 2015). Available from: https://ptcogch/archive/patient_statistics/Patientstatistics-updateDec2015pdf (accessed 17 February 2017).
- [11] Mishra KK, Daftari IK. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. *Chinese clinical oncology*. 2016;5:50.
- [12] Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;103:8-11.
- [13] Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Davis KR, Koehler A, et al. Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. *Journal of neurosurgery*. 1982;56:377-85.
- [14] Weber DC, Malyapa R, Albertini F, Bolsi A, Kliebsch U, Walsler M, et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;120:169-74.
- [15] Weber DC, Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, Niggli FK, Schneider R, et al. Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas: Clinical Outcome of Patients Treated at the Paul Scherrer Institute. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63:1731-6.
- [16] Rieber JG, Kessel KA, Witt O, Behnisch W, Kulozik AE, Debus J, et al. Treatment tolerance of particle therapy in pediatric patients. *Acta oncologica*. 2015;54:1049-55.
- [17] Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Patterson B, Weyman EA, Thornton LT, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro-oncology*. 2015;18:881-7.
- [18] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:1106-11.
- [19] Timmermann B. Proton beam therapy for childhood malignancies: status report. *Klin Padiatr*. 2010;222:127-33.
- [20] Mishra MV, Aggarwal S, Bentzen SM, Knight N, Mehta MP, Regine WF. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;97:228-35.
- [21] Yeung RH, Chapman TR, Bowen SR, Apisarnthanarax S. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. Expert review of anticancer therapy. 2017;1-14.

Dr. Sabine Frisch (MD)
Dr. Stefanie Schulze Schleithoff (MD)
Dr. Dirk Geismar (MD)
Sarah Peters (MD)
Dr. rer.nat. Paul-Heinz Kramer
Prof. Dr. Beate Timmermann (MD)

для достижения достаточной терапевтической дозы облучения, и в тоже время предотвращения радиационной токсичности чувствительных тканей желудочно-кишечной и мочеполовой систем. В настоящий момент число пациентов с желудочно-кишечными злокачественными новообразованиями, которые лечились с помощью ПТ, еще невелико. Однако большинство текущих клинических исследований этого метода радиотерапии фокусируются на опухолях желудочно-кишечного тракта (20). В основном предыдущий опыт такой терапии был получен при лечении гепатоцеллюлярной карциномы и продемонстрировал высокий показатель локального контроля опухоли 80-95% при низкой гепатотоксичности (21).

Заключение и перспективы

Физические преимущества ПТ позволяют точно подобрать дозу облучения при снижении риска радиационной токсичности и вторичных злокачественных новообразований. В течение десятилетий протонная лучевая терапия успешно применяется для лечения опухолей со сложной локализацией вблизи чувствительных нормальных структур. В частности, опухоли глаза, основания черепа и злокачественные опухоли у детей уже признаны в качестве стандартных показаний

для ПТ. Кроме того, протонотерапия уже более десяти лет применяется при раке предстательной железы.

Также в настоящее время протонотерапия стала рутинным методом лечения опухолей ЦНС, сарком головы и шеи у взрослых пациентов. Даже такие заболевания как, например, желудочно-кишечные опухоли, все чаще лечат с помощью ПТ.

Однако в Европе только несколько центров с соответствующим оборудованием предлагают, в зависимости от технического оснащения и клинической специализации, ПТ для широкого спектра показаний. В будущем следует ожидать использования протонотерапии при опухолях, связанных с движущимися органами, например, при раке молочной железы или легких. Модуляция интенсивности и другие сложные технологии доступны в настоящее время в современных протонных центрах, таких как WPE в Германии.

Устройство гентри, методы облучения, клиническая визуализация и системы планирования лечения в центрах протонной терапии постоянно оптимизируются, что расширяют клиническое портфолио ПТ. Продолжаются клинические испытания.

Международные исследования и реестры собирают проспективные данные, анализируют целесообразность и клиническую долгосрочную эффективность, а также выявляют наиболее подходящие группы пациентов для ПТ.

University Hospital Essen
Clinic for Particle Therapy
West German Proton Therapy
Center Essen (WPE)
West German Cancer Center
45157 Essen, Germany
www.wpe-uk.de
wpe@uk-essen.de



Fig. 7: Customized mask to ensure precise radiation of the head (reference: WPE)

Рис. 7: Индивидуальная маска для обеспечения точного облучения головы (источник: WPE)