

Artukuly oryginalne • Original articles**Terapia protonowa z techniką *spot scanning*:
Centrum Terapii Protonowej Rineckera w Monachium****Część I: Aspekty kliniczne**

Ralf A. Schneider, Lothar Wisser, Martin R. Arnold, Christian Berchtenbreiter,
Hans-Jörg Borchert, Dirk E. Geismar, Monika C. Loscar,
Manfred Mayr, Markus Wilms, Manfred Herbst

Nowoczesna terapia protonowa wydaje się być, pomimo wymaganych nakładów organizacyjnych, technicznych i finansowych, doskonalsza od stosowanej dotychczas w radioterapii terapii fotonowej. W związku z powyższym na całym świecie szybko rośnie liczba ośrodków zajmujących się tą techniką leczenia. Planowanie leczenia z wykorzystaniem techniki „spot scanning” (polegającej na skanowaniu pojedynczymi wiązkami typu „pencil beam”) wydaje się być, w porównaniu z konwencjonalnymi technikami z rozproszoną wiązką protonów, metodą lepszą ze względu na możliwość jej dokładniejszego dopasowania. Dawka podawana poza objętością planowaną do napromieniania, zwłaszcza od strony przedniej guza, może być obniżona, podczas gdy dawka w obrębie guza – podwyższona. Co więcej, w zależności od rozkładu komórek w nacieku nowotworowym możliwe jest precyzyjne dopasowywanie rozkładu dawki („dose painting”): komórki guza otrzymują podwyższoną dawkę, podczas gdy zdrowe tkanki w obrębie nacieku nowotworowego otrzymują dawkę obniżoną. Centrum Terapii Protonowej Rineckera w Monachium jest pierwszym europejskim ośrodkiem, zajmującym się jedynie prowadzeniem rutynowego leczenia. Dzięki zastosowaniu wyrafinowanych systemów obrazowania, wykorzystujących MRI, CT oraz PET, możliwa będzie precyzyjna diagnostyka służąca planowaniu trójwymiarowemu (3D) terapii protonowej. Oczekuje się, że centrum leczyć będzie każdego roku 3500-4000 pacjentów. Ośrodek jest całkowicie skomputeryzowany. Kartoteki pacjentów zawierające dane anamnestyczne, diagnostyczne, dotyczące planowania leczenia oraz jego przebiegu są zapisywane w formacie cyfrowym i archiwizowane. Wyniki mogą być z łatwością oceniane oraz publikowane.

**Proton therapy with spot scanning:
the Rinecker Proton Therapy Center in Munich
Part I: Clinical aspects**

Modern proton therapy promises despite demanding structural, technical and financial investments to be superior to techniques of photon therapy in radiation oncology. Therefore worldwide the number of proton therapy facilities is increasing rapidly. In comparison to conventional proton scattering techniques, treatment planning with spot scanning promises to be superior for reasons of higher conformality. The dose outside the target volume especially in front of the tumour can be lowered and the dose in the tumour be raised. Furthermore depending on tumour cell distribution a dose painting is possible: in comparison to planned overdoses in the tumour, the dose in uninvolved tissues inside the tumour can be reduced. In Europe the Rinecker Proton Therapy Center in Munich is the first facility being dedicated only for routine patient treatment. Sophisticated MRI, CT and PET systems will offer precise diagnostics for 3D proton radiation therapy planning. It is expected that 3500-4000 patients will be treated per year. The facility is totally computerised. The patient files concerning anamnestic data, diagnostics, planning and treatment data are digitised and archived. Results can be evaluated and easily published.

Słowa kluczowe: terapia protonowa, *spot scanning*, IMPT, *dose painting* („malowanie dawką”), stereotaktyczne napromienianie wewnątrzczaszkowe

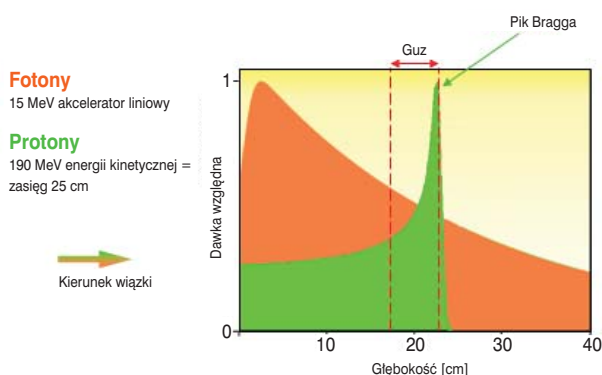
Key words: proton therapy, spot scanning, IMPT, dose painting, extracranial stereotactic irradiation

Wprowadzenie

Zdobywanie wiedzy o wykorzystaniu wiązek protonów w medycynie rozpoczęło od prac Ernesta O. Lawrence'a, który na Uniwersytecie Kalifornijskim, w Laboratorium Lawrence Berkeleya (Lawrence Berkeley Laboratory – LBL), w 1930 roku skonstruował pierwszy cyklotron. Promieniowanie protonowe jest wariantem radioterapii cząstkami naładowanymi, który umożliwia radioterapeutom prowadzenie leczenia ściśle dopasowanego do potrzeb, polegającego na dostarczaniu do prawidłowych tkanek, na zewnątrz od objętości planowanej do napromieniania (*target volume*), obniżonych, w porównaniu z terapią fotonową, dawek promieniowania. Zaletę tę zawdzięczamy wewnętrznej charakterystyce rozprędzonych protonów, których działanie jest, w odróżnieniu od fotonów promieniowania, znacznie mniejsze w obszarze położonym proksymalnie od objętości planowanej do napromieniania. Maksimum energii zjonizowanej jest deponowane w obrębie objętości planowanej do napromieniania, z następowym ostrym spadkiem jej wartości, dzięki czemu nie dochodzi do deponowania jakiegokolwiek dawki za objętością planowaną do napromieniania (Ryc. 1).

Przedstawione fizyczne właściwości wiązki w połączeniu z wyższą o 10% względną biologiczną efektywnością (*relative biological effectiveness* – RBE) protonów powinny pozwolić radioterapeutom na zwiększenie dawki w obrębie objętości planowanej do napromieniania, dając możliwość skuteczniejszego działania na nowotwór (*Tumor Control Probability* – TCP), przy równoczesnym zmniejszeniu działań ubocznych związanych z promieniowaniem (*Normal Tissue Complication Probability* – NTCP), dzięki obniżeniu dawki działającej w zdrowych tkankach.

Najważniejszą zaletą protonów, w porównaniu do ciężkich jonów, jest fakt, że możliwości naprawcze zdrowych tkanek poddanych ekspozycji na protony są, w zasadzie, takie same, jak po ekspozycji na fotony. Dzięki temu protony, szczególnie w postaci wiązki skanowanej, umożliwiają lepsze dopasowanie napromienianej objętości w porównaniu z wszystkimi innymi stosowanymi technikami napromieniania. Możliwe jest zminimalizowanie działań niepożądanych przy porównywalnych, lub nawet lepszych, wynikach leczenia nowotworu.



Ryc. 1. Głębokość dystrybucji dawki fotonów i protonów

Historia terapii protonowej

W 1946 roku Robert A. Wilson postulował, że protony mogą być nową alternatywą w leczeniu nowotworów ze względu na ich fizyczne właściwości, powodujące optymalny rozkład dawki w tkankach ludzkiego organizmu [1]. Pierwsi pacjenci zostali poddani leczeniu w połowie lat 50. dwudziestego wieku w LBL.

W pierwszych dziesięcioleciach wykorzystywania protonów w leczeniu wiedzę o stosowaniu tej nowej techniki zdobywano poprzez analizę fizycznych i biologicznych skutków napromieniania protonami. Jednym z głównych zagadnień była homogenność podawanej dawki. Niezbędne było opracowanie programów planowania leczenia protonami [2].

Koniecznością stało się wprowadzenie terapii protonowej do codziennej praktyki klinicznej leczenia nowotworów [3, 4]. Badanie rozwiązań technicznych służących wdrożeniu schematów leczenia wykorzystujących protony stało się na całym świecie domeną jedynie nielicznych ośrodków badawczych, zajmujących się fizyką, dlatego liczba leczonych pacjentów pozostawała niska. Postęp hamowany był więc nie tyle przez brak wiarygodnych statystycznie wyników leczenia, co przez ograniczenia techniczne.

Począwszy od roku 1961 doświadczenia prowadzone w Harwardzkim Laboratorium Cyklotronowym stymulowały rozwój zastosowania protonów jako uznanej opcji leczenia w szeregu schorzeń, w tym między innymi czerniaka tęczówki, struniaka i chrzestniakomięsaka [5, 6].

Badania naukowe były powodem utworzenia pierwszego szpitalnego ośrodka terapii protonowej, otwartego w roku 1990 w mieście Loma Linda. Początkowo napromienianie protonami stosowano w połączeniu z leczeniem fotonami. Później terapia protonowa zastąpiła terapię fotonową w leczeniu wielu nowotworów. Zainstalowano izocentryczne stoły terapeutyczne, umożliwiające dostarczanie wiązki protonów z każdego kierunku, podobnie jak w przypadku nowoczesnych akceleratorów liniowych.

Zakres wskazań ulegał szybkiemu powiększeniu, optymalizowano techniczne i kliniczne schematy postępowania, standaryzowane i wdrażane do codziennej praktyki dla bardziej efektywnego i praktycznego przebiegu pracy [7]. Obecnie udało się zintegrować i zoptymalizować zastosowanie w terapii protonowej takich innowacyjnych rozwiązań, jak planowanie leczenia 3D w oparciu o tomografię komputerową (CT), łączenie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) i CT, szybsze elektroniczne przesyłanie danych oraz planowanie algorytmów leczenia wysoce wybiórczych i złożonych objętości przeznaczonych do napromieniania. Postęp ten był niezbędny dla uzyskania wysokiej wybiórczości i precyzji terapii protonowej.

Dotychczas na całym świecie leczeniu z wykorzystaniem naładowanych cząstek poddanych zostało ponad 54 000 pacjentów z łagodnymi i złośliwymi nowotworami. Ponad 47 000 z nich otrzymało terapię protonową, zaś pozostali terapię ciężkimi jonami, głównie jonami węgla

[8, 9]. Wzrastająca liczba leczonych osób dostarczyła wiarygodnych odpowiedzi na pytania dotyczące wyników zastosowania protokołów terapii protonowej w nowych wskazaniach terapeutycznych [10, 11].

W związku z powyższym terapia protonowa budzi ogromne zainteresowanie radioterapeutów jako jedna z opcji rutynowego leczenia w codziennej praktyce radioterapii. Ma to szczególne znaczenie, kiedy weźmiemy pod uwagę fakt, że w porównaniu z wysoce wybiórczą terapią fotonową, wybiórczość działania protonów w obrębie objętości planowanej do napromieniania jest generalnie lepsza. Terapia protonowa niesie ze sobą także możliwość zwiększenia dawki podawanej w obrębie guza, przy równoczesnym zmniejszeniu dawki w obrębie zdrowych tkanek i narządów otaczających obszar planowany do napromieniania. Dodatkowo, innowacje techniczne, takie jak *spot scanning* czy modulacja intensywności, pozwalają na zoptymalizowanie wybiórczego działania protonów w obrębie objętości planowanej do napromieniania, prowadząc do lepszej efektywności leczenia [12, 13].

Z nastaniem XXI wieku świat terapii protonowej zmienił się całkowicie. Powstało wiele ośrodków terapii protonowej, nastawionych głównie na leczenie chorych, a kolejne są w trakcie budowy lub na etapie planowania.

Dzięki zastosowaniu technicznych innowacji, takich jak *spot scanning* oraz wprowadzeniu bardziej rygorystycznych zasad ochrony przed promieniowaniem, terapia protonowa najprawdopodobniej zastąpi w przyszłości terapię z wykorzystaniem fotonów [14, 15]. Istotnym problemem, wciąż czekającym na rozwiązanie, jest już jednak nie porównywanie skuteczności z powszechnie stosowaną terapią fotonową, lecz zapewnienie środków finansowych na leczenie z wykorzystaniem ciężkich jonów. Ponadto, w przyszłości zaistnieje możliwość skonstruowania kompaktowych i prawdopodobnie tańszych laserowych akceleratorów protonowych oraz zastosowania protonowej tomografii komputerowej [16-18].

Terapia protonowa w Europie

Instytut Paula Scherrera (PSI) w Willingen w Szwajcarii jest jedynym na świecie fizycznym ośrodkiem badawczym, stosującym terapię protonową z techniką *spot scanning* u pacjentów, posiadającym doświadczenie w zewnątrzczaszkowej terapii protonowej, w szczególności w leczeniu pacjentów pediatrycznych. Baza PSI jest rozbudowywana w celu powiększenia jej objętości i umożliwienia leczenia pacjentów przez cały rok.

Od rozpoczęcia trwania projektu w 1996 roku leczeniu poddano około 300 pacjentów. Ośrodek PSI posiada największe w świecie doświadczenie w stosowaniu terapii protonowej w leczeniu czerniaka tęczówki. Od roku 1984 leczono tam ponad 4500 pacjentów, osiągając doskonałe wyniki w zakresie przeżycia, zachowania gałki ocznej i zachowania wzroku [19].

Centre de Protontherapie d'Orsay (CPO) w Paryżu, które rozpoczęło działalność w roku 1991, także będzie się powiększać w nadchodzących latach. Ze względu na sprzętowe ograniczenia techniczne w CPO leczyć można

jedynie guzy gałki ocznej, podstawy czaszki oraz mózgu. Pomimo tego, jak dotąd leczeniu w tym ośrodku poddano ponad 3500 pacjentów.

Inne ośrodki funkcjonują w Nicei (Francja, od 1991 r.), Clatterbridge (Wielka Brytania, od 1989 r.), Uppsali (Szwecja, od 1989 r.) oraz Katanii (Włochy, od 2002 r.). Większość z tych ośrodków, stosujących technikę promienia stałego, zajmuje się jedynie leczeniem nowotworów gałki ocznej oraz badaniami naukowymi. Na terenie Rosji działają trzy ośrodki – w Moskwie (od 1969 r.), Sankt Petersburgu (od 1975 r.) oraz Dubnej (od 1999 r.). W ciągu nadchodzących lat część z wymienionych starszych centrów zostanie zmodernizowana lub zastąpiona przez nowoczesne ośrodki, umożliwiające leczenie w warunkach szpitalnych. Dodatkowo w całej Europie planowane są liczne nowe ośrodki terapii protonowej.

Radioterapia oraz terapia cząsteczkowa na terenie Niemiec

Niemcy mają obecnie łącznie 82,5 mln mieszkańców, przy czym ponad 85% z nich objęta jest systemem ubezpieczeń społecznych. Pozostała część populacji posiada prywatne ubezpieczenia medyczne. 20% całej niemieckiej populacji oraz 60% wszystkich pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej poddanych zostanie co najmniej raz w swoim życiu radioterapii. Łącznie w około 250 ośrodkach radioterapii, dysponujących ponad 450 akceleratorami lub aparatami ^{60}Co , każdego roku prowadzonych jest około 240 000 cykli leczniczych. Tak więc na każdy milion mieszkańców przypadają obecnie średnio trzy ośrodki radioterapii i pięć akceleratorów.

Dotychczas jedynie dwa ośrodki w Niemczech mogły zaoferować prowadzenie terapii cząsteczkowej i to jedynie dla ograniczonej liczby pacjentów. Ośrodki te, przeznaczone głównie do badań podstawowych i jedynie w ograniczonym wymiarze do leczenia chorych, to centrum ciężkich cząstek Gesellschaft für Scherionenforschung (GSI) w Darmstadt (od 1997 r.) oraz ośrodek terapii protonowej Hahn-Meitner-Institut (HMI), zlokalizowany w Berlin-Buch (od 1998 r.), który dysponuje sprzętem do wytwarzania stałej wiązki o energii 70 MeV. W GSI i HMI leczono łącznie ponad 700 pacjentów z nowotworami gałki ocznej.

Celem projektu naukowego Uniwersytetu w Heidelbergu (obecnie na etapie przygotowania) będzie porównanie terapii protonowej i terapii ciężkimi jonami (jony węgla). Kontynuowany będzie w ten sposób projekt badawczy prowadzony w GSI. Kolejne 12 niemieckich miast jest zainteresowanych stworzeniem projektu zajmującego się terapią cząsteczkową lub prowadzone są w nich rozmowy dotyczące stworzenia takiego ośrodka; dotyczy to między innymi Essen, Kilonii, Kolonii, Lipska, Marburga i Berlina. Część z tych projektowanych centrów terapii protonowej chciałoby nawiązać współpracę zarówno ze szpitalami uniwersyteckimi, jak i z ośrodkami prywatnymi. Pozostałe centra będą w zamierzeniu całkowicie prywatne.

Centrum Terapii Protonowej Rineckera

Możliwości znacznej wybiórczości terapii protonowej zafascynowały chirurga Hansa Rineckera [20]. Od samego początku miał on wizję terapii protonowej, stanowiącej w przyszłości „złoty standard” w radioterapii. Zapoczątkował on projekt powstania w Monachium niezależnego i finansowanego w 100% ze środków prywatnych Centrum Terapii Protonowej Rineckera (Rinecker Proton Therapy Center – RPTC), pierwszego ośrodka przeznaczonego całkowicie do rutynowego leczenia chorych z wykorzystaniem protonów (Ryc. 2). Przewidywany początek działalności leczniczej ośrodka nastąpi za kilka miesięcy.

RPTC jest jednym z największych centrów terapii protonowej z czterema ruchomymi stanowiskami leczniczymi oraz jednym pomieszczeniem do leczenia wiązką stałą i ma możliwość leczenia ponad 4000 pacjentów rocznie. Akcelerator protonów, stosowany w celach



Ryc. 2. Centrum Terapii Protonowej Rineckera. Budynek leczniczy (na lewo) oraz budynek hotelowy (na prawo)

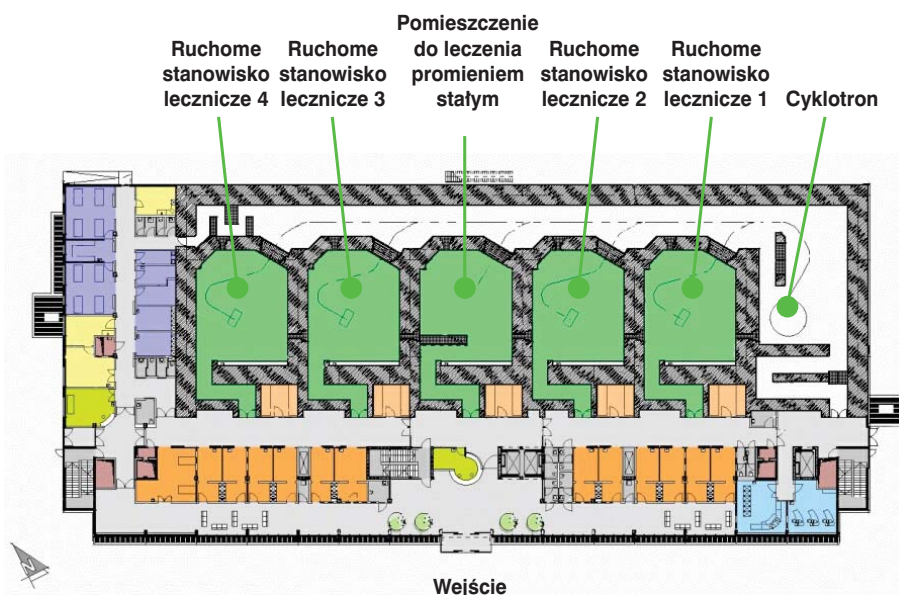
leczniczych w RPTC, to superprzewodzący cyklotron (ACCEL®/Varian®) (Ryc. 3).

Wartość stała wytworzonej energii równa jest 250 MeV, co odpowiada 37 cm głębokości penetracji. Zgodnie z każdym indywidualnym planem leczenia energia protonów redukowana jest do wartości potrzebnej do osiągnięcia głębokości odpowiadającej lokalizacji objętości planowanej do napromieniania. W zakresie współrzędnych x i y opracowywany jest zindywidualizowany plan pokrycia objętości planowanej do napromieniania poprzez skanowanie wąską wiązką protonów ($\sigma = 4$ mm). Maksymalny zakres powierzchni planowanej do napromieniania to 30 x 40 cm.

Szczegóły technik leczenia zostaną opublikowane w drugiej części tego artykułu w kolejnym numerze *Nowotwory Journal of Oncology*.

Szereg niemieckich państwowych i prywatnych firm ubezpieczeniowych już podpisało umowy na refinansowanie leczenia. Celem RPTC jest wprowadzenie terapii protonowej do codziennej praktyki klinicznej w leczeniu wszystkich nowotworów, początkowo jako alternatywę dla innowacyjnych technik terapii fotonowej, zaś ostatecznie, w odległej przyszłości, jako jej zamiennik. W wybranych przypadkach możliwe jest nawet zastąpienie leczenia chirurgicznego przypadków wczesnego raka płuca. Podstawą do osiągnięcia tego celu jest lepszy rozkład dawki, uzyskiwany dzięki wykorzystaniu protonów oraz mniejsza łączna dawka podawana do tkanek zdrowych. Dla pacjenta oznacza to w praktyce mniej efektów ubocznych oraz, na przestrzeni lat od zakończenia leczenia, mniejsze ryzyko powstawania wtórnych nowotworów [21]. Lepsze zabezpieczenie przed skutkami promieniowania spełnia także wymagania bardziej rygorystycznych zasad ochrony przed promieniowaniem, obowiązujących w Niemczech i innych krajach europejskich.

Monachium, z łączną populacją 1,3 mln mieszkańców, jest trzecim co do wielkości miastem w Niemczech.



Ryc. 3. Plan parteru budynku RPTC: cyklotron protonowy o mocy 250 MeV (ACCEL®/Varian®), linia promienia, cztery ruchome stanowiska lecznicze i jedno pomieszczenie do leczenia promieniem stałym

Istniejąca infrastruktura jest optymalna dla prezentowanego projektu o tych rozmiarach i obejmuje międzynarodowe lotnisko, dobrą sieć połączeń kolejowych, hotele różnych kategorii, szereg ośrodków medycznych, dwa uniwersytety o najwyższym poziomie naukowym ze szpitalami uniwersyteckimi, jak również szereg centrów badawczych, tak państwowych, jak i prywatnych. RPTC współpracuje ze szpitalem chirurgicznym Chirurgische Klinik doktora Rineckera (CKR) oraz szpitalem chorób wewnętrznych położonym w bezpośrednim sąsiedztwie RPTC. Cały ośrodek zlokalizowany jest w pobliżu monachijskiej starówki (Ryc. 4), tuż obok jednego z dużych parków miejskich, nad brzegiem Izary.



Ryc. 4. Stare Miasto w Monachium. Kościół Najświętszej Marii Panny

Szacuje się, że w RPTC leczonych będzie rocznie 3500-4000 pacjentów. Będą to chorzy leczeni z wykorzystaniem uznanych schematów leczenia protonami, stosowanymi w przypadku nowotworów gałki ocznej i mózgu, struniaków, chrząstniakomięsaków i raka prostaty, ale stosowane będą także nowe opcje leczenia, między innymi guzów płuca, wątroby, żołądka, trzustki, przełyku, piersi, odbytnicy oraz obszaru głowy i szyi. Możliwości te wynikać będą z najnowszych doświadczeń w terapii protonami i ciężkimi jonami, jak również radioterapii z modulowaną intensywnością (*intensity modulated radiotherapy* – IMRT) i stereotaktycznej terapii fotonowej.

Schematy oparte o hipofrakcjonowanie dawki staną się również integralną częścią standardów leczniczych w RPTC, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy o dawkach efektywnych biologicznie (*biologically effective doses* – BED) dla poszczególnych nowotworów i zdrowych tkanek oraz z udoskonalonym rozkładem planowanej dawki leczniczej, co staje się możliwe dzięki wykorzystaniu protonów.

Wszystkie proponowane schematy leczenia będą standaryzowane w oparciu o badania kliniczne prowadzone w RPTC lub o wyniki badań prowadzonych we współpracy z ośrodkami niemieckimi oraz międzynarodowymi. Dane dotyczące pacjentów oraz prowadzonego leczenia będą gromadzone i analizowane podczas regularnych kontroli z uwzględnieniem nie tylko przeżywalności oraz

odsetka wyleczonych nowotworów, lecz także skutków ubocznych leczenia oraz jakości życia chorych.

Terapia protonowa u dzieci i młodzieży

Rozkład dawki oraz integralność dawki w obrębie napromienianej objętości podczas terapii protonowej są zagadnieniem szczególnie istotnym w przypadku dzieci i młodzieży ze względu na oczekiwany długi czas życia i konieczność maksymalnego zminimalizowania ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów wywołanych napromienianiem. Terapia protonowa umożliwiająca właściwy rozkład dawki powinna być w przypadku tych pacjentów obowiązkowa. Niezbędne więc jest stworzenie przyjaznej dla dzieci atmosfery leczenia, schematu leczenia oraz poświęcenia tym pacjentom odpowiedniej ilości czasu.

Leczenie onkologiczne dzieci powinno być także przedmiotem badań krajowych i międzynarodowych, w celu opracowania zaleceń dla ośrodków terapii protonowej. Opublikowanie danych dotyczących terapii protonowej u tych pacjentów będzie w sposób nieunikniony oparte o konieczność długotrwałych badań kontrolnych, co wymaga natychmiastowego opracowania odpowiednich baz danych. Najistotniejszymi analizowanymi parametrami powinny być: wynik leczenia z uwzględnieniem ewentualnych wtórnych nowotworów oraz jakość życia. Zadanie to wymaga także ścisłej współpracy z niemieckimi i międzynarodowymi towarzystwami pediatrycznymi.

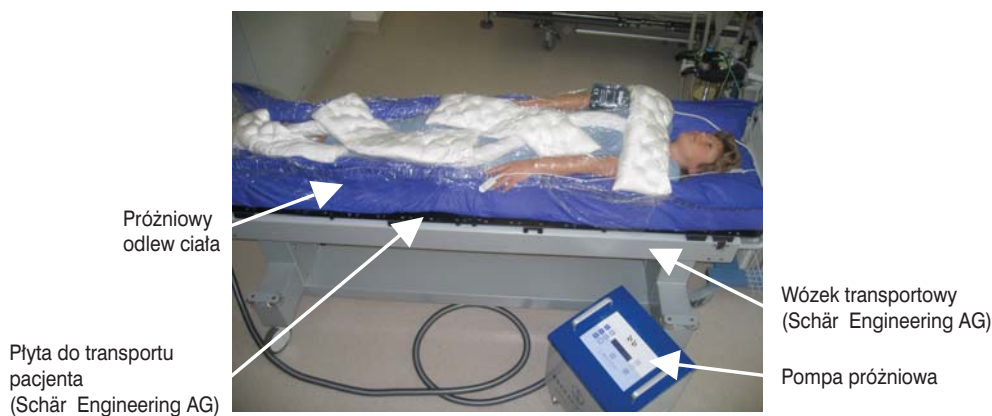
Diagnostyka i badania obrazowe

Podczas wstępnego badania w RPTC mogą być wykorzystane następujące urządzenia i badania diagnostyczne: MRI (Philips Achieva 1.5T), PET-CT (Philips Gemini) oraz 16-rzędowy tomograf komputerowy, a także endoskopia, USG oraz kompleksowe laboratorium analityczne. Uzyskane dane mogą być wprowadzane do komputerowego systemu planowania. Urządzenia RPTC są zaprojektowane specjalnie dla pacjentów poddawanych terapii protonowej, jednak nie tylko dla określania stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i planowania leczenia. Badania diagnostyczne oraz obrazowe mają służyć także szczegółowej kontroli po leczeniu.

Unieruchomienie pacjenta podczas napromieniania

Stosowanie technik wysoce precyzyjnej radioterapii, takich jak *spot scanning*, wymaga codziennego unieruchamiania pacjenta w powtarzalnej i bezpiecznej pozycji poprzez zastosowanie zoptymalizowanych urządzeń unieruchamiających. Podczas leczenia nowotworów mózgu, gałki ocznej oraz obszaru głowy i szyi pacjenci otrzymują ustnik lub, w razie konieczności, maskę umieszczaną w indywidualnie przygotowanym próżniowym odlewie ciała.

Niektóre schematy leczenia wymagają unieruchomienia klatki piersiowej i brzucha. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie odlewu całego ciała, z możliwością unieruchomienia pacjenta w odlewie z zamocowaną



Ryc. 5. Unieruchomienie pacjenta przy użyciu próżniowego odlewu ciała

plytą ochronną, przy czym optymalizację unieruchomienia zapewnia urządzenie do wytwarzania próżniowego odlewu ciała (BodyFIX; Medical Intelligence/Elekta) (Ryc. 5).

W celu identyfikacji przesunięć objętości planowanej do napromieniania dla poszczególnych lokalizacji nowotworów zastosowane zostaną charakterystyczne znaczniki. Na przykład złote znaczniki zostaną umieszczone w ściśle zdefiniowanych punktach w obrębie gruczołu krokowego, zaś codziennie przed napromienianiem w odbytnicy umieszczany będzie cewnik z balonem. Wewnętrzne znaczniki, umożliwiające wykrycie przemieszczenia narządu/guza, zostaną także zastosowane w leczeniu guzów płuca, wątroby, czy też innych celów napromieniania, które przemieszczają się wraz z ruchami oddechowymi. Jest to szczególnie istotne w przypadku guzów, których położenie może się zmieniać wraz z ruchami oddechowymi. Kontrolowany i powtarzalny bezdech podczas znieczulenia ogólnego stosowany będzie podczas procedury planowania leczenia, pozycjonowania pacjenta oraz napromieniania.

W przypadku leczenia guzów gałki ocznej z wykorzystaniem znaczników z tantalu zaznaczony zostanie obszar guza lub inne struktury gałki ocznej w celu zdefiniowania geometrii, przełożenia oraz ruchów tego narządu, zwłaszcza podczas planowania w oparciu o dane pochodzące z CT i MRI.

Anestezjologia

Pacjenci z guzami zlokalizowanymi w obrębie górnego piętra jamy brzusznej lub klatki piersiowej, a także noworodki i małe dzieci, które nie są w stanie odpowiednio współpracować, wymagać będą znieczulenia ogólnego. Jest ono stosowane w celu uzyskania optymalnego unieruchomienia, umożliwiającego kontrolę przemieszczania się objętości napromienianej podczas planowania oraz przebiegu leczenia (Ryc. 6). Integralną częścią centrum terapii protonowej jest całkowicie mobilne stanowisko anestezjologiczne do znieczulenia ogólnego oraz liczący osiem łóżek Oddział Wzmoczonego Nadzoru Anestezjologicznego (*post-anaesthetic care unit* – PACU).

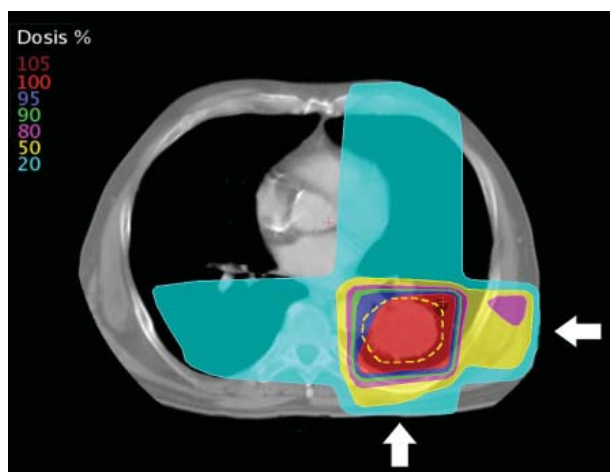


Ryc. 6. Znieczulenie ogólne pacjenta przed rozpoczęciem napromieniania

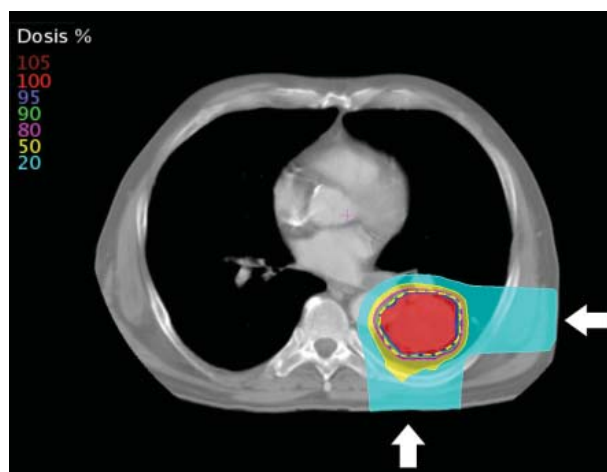
Planowanie leczenia

Jakkolwiek część przypadków można będzie leczyć z wykorzystaniem standaryzowanych procedur, ze zdefiniowanymi objętościami planowanymi do naświetlania, niewątpliwie niezbędne będzie także opracowywanie kompleksowych indywidualizowanych planów leczenia. W celu indywidualnej analizy takich złożonych przypadków w RPTC organizowane będą interdyscyplinarne posiedzenia (tzw. *Tumor Boards*). Przed podjęciem ostatecznej decyzji interdyscyplinarnego zespołu omawiane będą wyniki badań podstawowych oraz możliwy zakres opcji terapeutycznych. Prowadzona będzie także międzynarodowa współpraca pod egidą PTCOG (*Particie Co-Operative Group*).

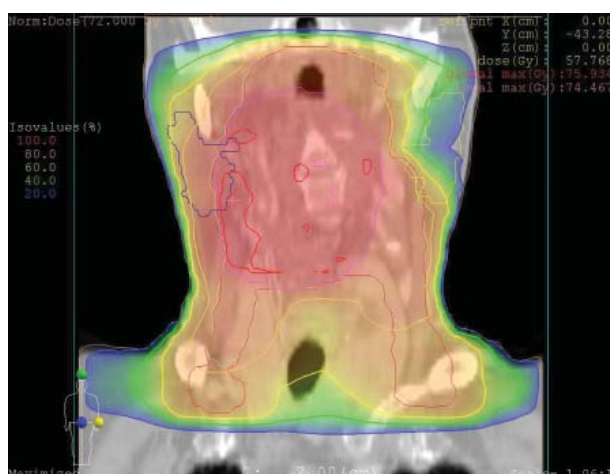
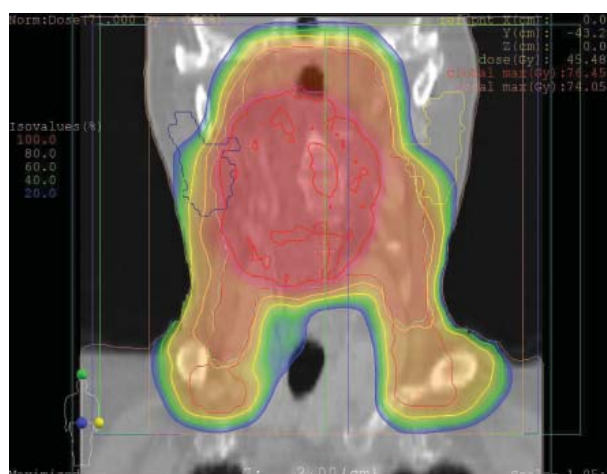
Planowanie leczenia prowadzone będzie w oparciu o 16-rzędową tomografię komputerową (CT). W razie potrzeby wykonywane będą badania z użyciem środka kontrastowego, obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI) i/lub pozytronową tomografią emisyjną (PET). Planowanie 3D (oparte o osiowe skany CT) wykonywane jest z wykorzystaniem algorytmu techniki *spot scanning* (XIO), pochodzącego z systemu zarządzania danymi (Content Management System – CMS). Poprzez optymalizowanie kierunku wiązki oraz indywidualną ana-



Ryc. 7. Fotonowy



Ryc. 8. Protony

Ryc. 9. Fotonowy z wykorzystaniem IMRT
(Intensity modulated radiation therapy)Ryc. 10. Protony z wykorzystaniem IMPT
(Intensity and energy modulated radiotherapy with protons)

liżę punktu, do którego trafia każda wiązka protonów, której pik Bragga odpowiedzialny jest za dostarczenie planowanej dawki do napromienianej objętości, możliwe będzie podanie optymalnej dawki w obrębie objętości planowanej do napromieniania, przy równoczesnym uchronieniu organów krytycznych poza napromienianą objętością.

Właściwości fizyczne protonów powodują, że dawka nie jest deponowana poza objętością planowaną do napromieniania. Poprzez zastosowanie techniki *spot scanning*, w której wiązka promieniowania porusza się z wykorzystaniem zindywidualizowanej siatki współrzędnych, w celu całkowitego pokrycia guza nowotworowego, możliwe jest nie tylko modulowanie natężenia wewnątrz wiązki (jak w nowoczesnej fotonowej radioterapii z modulacją intensywności – *intensity-modulated radiotherapy* – IMRT), ale także dostosowywanie głębokości rozkładu dawki w trzecim wymiarze. Poprzez łączne stosowanie wiązek padających pod różnymi kątami możliwe jest uzyskanie rozkładu dawki z dokładnością nieosiągalną dla współczesnej teleradioterapii fotonowej (Ryc. 7-10).

Opracowywany jest obecnie specjalny system planowania leczenia guzów gałki ocznej, wykorzystujący CMS i oparty o dane trójwymiarowe, pochodzące z tomografii komputerowej (3D CT); system ten będzie mógł również uwzględniać dane pochodzące z badań MRI. W celu rozpoznania jakichkolwiek zmian w objętości planowanej do napromieniania, które mogłyby wymagać modyfikacji planu leczenia, niezbędne będą często powtarzane kontrolne badania obrazowe obszarów leczonych.

Na Rycinach 7 i 8 porównano rozkład dawki promieniowania dla fotonów i protonów w przypadku leczenia położonego obwodowo raka płuca, z wykorzystaniem identycznych kierunków wiązki promieniowania. Kolejny przykład, przedstawiony na Rycinach 8 i 9, obrazuje leczenie nowotworu laryngologicznego z całkowitym (lewa rycina) oraz częściowym (prawa rycina) zaoszczędzeniem ślinianki.

Ułożenie pacjenta i napromienianie

Dla uzyskania powtarzalnego ułożenia pacjenta próżniowy odlew ciała z pacjentem w pozycji leżącej mocowany jest do platformy transportowej (Schär Engineering AG).

Platforma ta jest kompatybilna ze stołami CT i MRI, a także stołami służącymi do prowadzenia leczenia. Transport ułożonego pacjenta będzie wykonywany z wykorzystaniem specjalnych wózków przewozowych (Schär Engineering AG) (Ryc. 5).

Unieruchomienie oraz ponowne uruchomienie pacjenta będzie wykonywane poza pomieszczeniami służącymi do prowadzenia napromieniania. Każde pomieszczenie z ruchomym stanowiskiem terapeutycznym oraz pomieszczenie do leczenia promieniem stałym wyposażone jest w dwa pokoje, przeznaczone specjalnie do tych czynności. To nowatorskie rozwiązanie pozwala na prowadzenie zabiegów nawet u czterech pacjentów w ciągu godziny, na każdym z ruchomych stanowisk. Oczekuje się, że w RPTC, w systemie dwuzmianowym przez sześć dni w tygodniu, leczonych będzie rocznie 3500-4000 pacjentów. Czynności porządkowe oraz naprawy wykonywane będą w godzinach nocnych oraz w niedziele.

Ułożenie każdego pacjenta podczas leczenia będziecodziennie kontrolowane przez specjalny system kontroli ułożenia, zintegrowany z każdym z ruchomych stanowisk. Dwa cyfrowe prostopadłe radiogramy (płaskie panele) pozwolą na weryfikację ułożenia pacjenta. Wszelkie niezbędne poprawki wprowadzane będą automatycznie po przeanalizowaniu położenia charakterystycznych punktów ciała lub wprowadzonych wcześniej znaczników. Przybliżony czas naświetlania to 1 minuta przy objętości planowanej do napromieniania, równej 1000 centymetrów sześciennych i jednorazowej dawce 2 Gy (Ryc. 11).



Ryc. 11. Ruchome stanowisko do napromieniania

Ponieważ wiązka promieniowania dostarczana może być w danej chwili tylko do jednego z ruchomych stanowisk, bardzo ważna dla sprawnego przebiegu pracy będzie możliwość przełączania działania wiązki z jednego stanowiska na drugie. Podczas przerwy w pracy pozostałych stanowisk pacjenci będą układani i unieruchamiani. Typowy czas trwania całej procedury dla jednego pacjenta wyniesie 30 minut. Będzie on obejmował unieruchomienie, weryfikację ułożenia oraz napromienianie.

Kontrola

Wszystkim pacjentom leczonym w RPTC, nawet pochodzącym spoza Niemiec, stworzona zostanie możliwość regularnych badań kontrolnych w RPTC. Pozostawanie w stałym kontakcie z leczącym go radioterapeutą jest ważne nie tylko dla pacjenta. Dla radioterapeuty regularna kontrola pacjentów oraz skutków ubocznych przeprowadzonego leczenia jest istotna w celu oceny zastosowanego schematu leczenia jako części systemu zarządzania jakością.

Pierwsza kontrola planowana jest po upływie 3 miesięcy od zakończenia leczenia, następna, w razie potrzeby, po 6 miesiącach, zaś kolejne – w odstępach rocznych. W razie konieczności wprowadzane będą indywidualizowane schematy badań kontrolnych.

W przypadku pacjentów, którzy nie będą mogli osobiście stawiać się na kontrole, ważna i obowiązkowa będzie stała i ścisła współpraca z prowadzącym ich leczenie onkologiem spoza RPTC. Wyniki badań dodatkowych, takich jak CT czy MRI, powinny być dostępne i przesyłane do RPTC w celu ich oceny i archiwizowania w kartotece pacjenta.

Badania naukowe

Kliniczne badania naukowe w radioterapii wykorzystującej protony mają fundamentalne znaczenie dla oceny wyników leczenia poszczególnych, nowotworów z wykorzystaniem różnych schematów leczenia. W RPTC ocenie poddana zostanie wyleczalność nowotworów, ostre i odległe skutki uboczne, problemy związane z jakością życia oraz pojawianie się wtórnych nowotworów. Podkreśla się, że wprowadzanie zmian w ustalone wielkości dawek, schematy ich frakcjonowania oraz definiowanie objętości planowanej do napromieniania wymaga intensywnej analizy danych uzyskiwanych podczas badań kontrolnych.

Platforma cyfrowa w RPTC umożliwi gromadzenie wszelkich danych dotyczących wszystkich pacjentów, zarówno leczonych z wykorzystaniem konwencjonalnych schematów, jak i poddawanych leczeniu w ramach prób/eksperymentów klinicznych. Część gromadzonych danych (po usunięciu szczegółów umożliwiających identyfikację pacjentów) zostanie umieszczona na ogólnodostępnym serwerze. Wprowadzane będą zmiany w schematach leczenia, zaś informacje o tym publikowane będą w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

Usługi dodatkowe

W RPTC planowane jest stworzenie stanowiska *osobistego opiekuna*, który będzie odpowiedzialny za danego pacjenta podczas całego czasu trwania wszystkich procedur leczniczych – począwszy od przyjęcia pacjenta do RPTC i rozpoczęcia wszystkich czynności administracyjnych. Opiekunowie będą się kontaktować bezpośrednio z pacjentami, ale mogą również współpracować z radioterapeutami. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie wracać codziennie do domu po zakończeniu naświetla-

nia, istnieje możliwość zamieszkania w hotelu będącym częścią RPTC (Ryc. 2). Rozwiązanie takie zapewnia pacjentom maksymalną wygodę. W ramach zorganizowanej współpracy pacjenci leczeni w RPTC będą mogli być hospitalizowani w pobliskich szpitalach chirurgicznych oraz szpitalach chorób wewnętrznych.

W szczególnych przypadkach dostępna jest usługa *opieki całościowej*. Profesjonalna firma oferuje rozwiązanie wszelkich problemów związanych z transportem lub zakwaterowaniem, a także trudności wynikających z problemów językowych, odmienności religijnej bądź kulturowej. Firma ta zajmie się również organizacją programu zwiedzania okolicy oraz innych aktywności kulturalnych dla pacjentów i ich rodzin.

Celem RPTC jest osiągnięcie maksymalnej satysfakcji pacjentów i ich dobrego samopoczucia, co ma kluczowe znaczenie dla poprawy poziomu współpracy podczas leczenia, a może mieć nawet wpływ na jego ostateczny wynik.

Wnioski

W porównaniu z terapią fotonową IMRT, terapia protonowa z techniką *spot scanning*, zwłaszcza z wykorzystaniem opcji IMPT, oferuje możliwość lepszego dostosowania leczenia do potrzeb. Minimalna dawka trafia do przyległych tkanek zdrowych, co umożliwi optymalizację dawki podawanej na obszar guza. Dzieci oraz młodzież, których oczekiwany czas przeżycia był przed rozpoznaniem choroby długi, powinny odnieść szczególnie duże korzyści z zastosowania terapii protonowej, charakteryzującej się mniejszym odsetkiem efektów ubocznych w porównaniu z terapią fotonową.

Przy spodziewanej rocznej liczbie leczonych pacjentów na poziomie 3500-4000 opisana tutaj pierwsza w Europie prywatna placówka zajmująca się terapią protonową będzie miała ogromny wpływ na konwencjonalne schematy leczenia, poprzez analizę i publikację wyników leczenia tak znacznej grupy chorych. Odnotowane wyniki, dotyczące ostrych i przewlekłych działań ubocznych, jak również jakości życia po leczeniu, pomogą określić miejsce terapii protonowej w świecie nowoczesnej radioterapii. Dodatkowym celem stawianym przed opisanym projektem jest udowodnienie, że nowoczesne techniki w opiece zdrowotnej, prowadzące do ustalenia innowacyjnych i efektywnych standardów terapeutycznych, mogą być stosowane w codziennej praktyce klinicznej, przynosząc wymierne zyski, nawet jeśli same w sobie są drogie i złożone.

Dedykacja

Publikacja dedykowana jest dr hab. dr n. med. Hansowi Rineckerowi w 65. rocznicę urodzin.

Ralf A. Schneider, MD
Rinecker Proton Therapy Center
Schäftlarnstr. 133
81371 München
Germany
e-mail: ralf.schneider@rptc-1.de

Piśmiennictwo

- Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946; 47: 487.
- Miller D. A review of proton beam radiation therapy. *Med Phys* 1995; 22: 1943-54.
- Kjellberg RN, Sweet WH, Preston WM i wsp. The Bragg peak of a proton beam in intracranial therapy of tumors. *Am Neurol Assoc* 1962; 87: 216.
- Suit HD, Goitein M, Tepper J i wsp. Exploratory study of proton radiation therapy using large field techniques and fractionated dose schedules. *Cancer* 1975; 35: 1646-57.
- Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM i wsp. Conservative treatment of uveal melanoma: probability of eye retention after proton treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 553-8.
- Munzenrider JE, Liebsch N. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 suppl. 2: 57-63.
- Slater JD. Clinical applications of proton radiation at Loma Linda University: Review of a fifteen-year experience. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5: 81-9.
- Sisteron J. World wide charged particle patient totals, July 2005. *Particles* 2005; 36: 11.
- Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). Information about particle therapy, particle therapy centres in operation, update 10/06. ptcog.web.psi.ch 2006.
- Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto L i wsp. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 348-52.
- Bush DA, Slater JD, Shin BB i wsp. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198-203.
- Lomax AJ, Boehringer T, Coray D i wsp. Intensity modulated proton therapy: a clinical example. *Med Phys* 2001; 28: 317-24.
- Schippers JM, Dupppich J, Goitein G i wsp. The use of protons in cancer therapy at PSI and related instrumentation. *J Phys: Conf Ser* 2006; 41: 61-71.
- Hug EB. Protons versus photons: a status assessment at the beginning of the 21st century. *Radiother Oncol* 2004; 73 (suppl): 35-7.
- Suit HD. The Gray Lecture 2001: coming technical advances in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 798-809.
- Smith AR. Proton therapy. *Phys Med Biol* 2006; 51: R491-504.
- Schwoerer H, Pfothenauer S, Jäckel O i wsp. Laser-plasma acceleration of quasi- monoenergetic protons from microstructured targets. *Nature* 2006; 439: 445-8.
- Schulte RW, Bashkirov V, Klock M i wsp. Density resolution of proton computed tomography. *Med Phys* 2005; 32: 1035-46.
- Egger E, Zografos L, Schalenbourg A i wsp. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 867-80.
- Rinecker H. *Protonentherapie: Neue Chance bei Krebs*. München: F.A. Herbig Verlagsbuchhandlung GmbH; 2005.
- Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1-7.

Otrzymano: 27 lutego 2007 r.

Przyjęto do druku: 11 maja 2007 r.