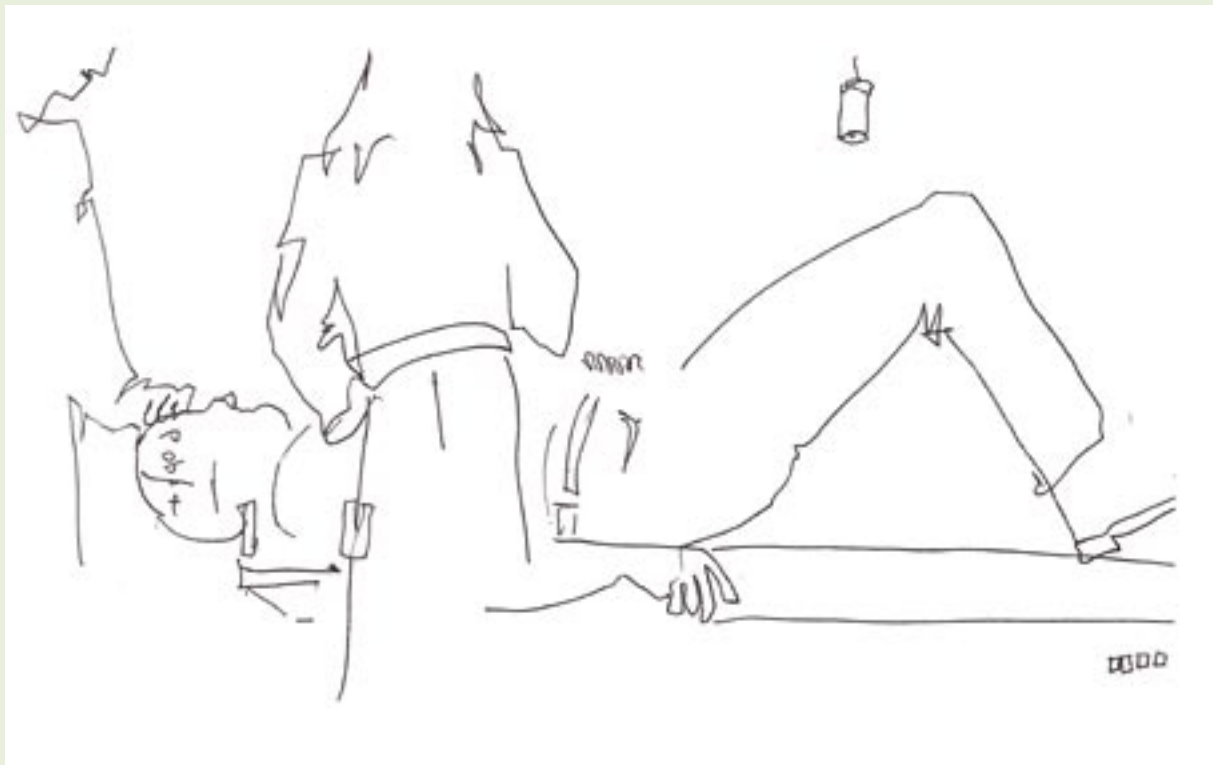


Terapia nowotworów przy użyciu ciężkich jonów

Fizyczne i biologiczne podstawy terapii

Realizacja techniczna w GSI

Wyniki kliniczne



Opracowanie przeznaczone dla lekarzy, pacjentów i studentów.

Od Autora

Temat terapii nowotworów z użyciem ciężkich jonów obejmuje szeroki obszar wiedzy naukowej i technicznej. Niełatwo jest więc zredagować publikację, zrozumiałą i przydatną tak dla lekarzy i studentów jak i pacjentów, która opisywałaby całość tematu. Podział na rozdziały uwypuklające poszczególne punkty ciężkości tematyki jak i użycie różnych krojów czcionki mają na celu ułatwienie zrozumienia poniższego tekstu. Nawet pobieżne przejrzenie jedynie tytułów podrozdziałów, fotografii i wykresów czy fragmentów tekstu zaznaczonych tłustym drukiem powinno wystarczyć dla wstępnego zaznajomienia się z terapią ciężkimi jonami. Dla głębszego zrozumienia tematu należy zapoznać się z całością tekstu i zawartością wykresów i ilustracji. Odpowiedzi na najczęściej pojawiające się pytania podane zostały drobnym drukiem. Fragmenty te przeznaczone są dla osób szczególnie zainteresowanych tematem.

Poniższy tekst nie ma charakteru rozprawy czysto naukowej. Z tego też powodu dokładne odnośniki do tekstów źródłowych zostały umieszczone w rozdziale Literatura uzupełniająca. Lektura tych pozycji jest polecana osobom posiadającym odpowiednie przygotowanie, np. studentom

czy lekarzom. Publikacja jest ilustrowana fotografiami i fotomontażami, które przedstawiają rutynowe działania, w trakcie terapii i nie posiadają podpisów. Poza tym zamieszczone zostało 15 szkiców autorstwa Pani Sofii Greff, powstałych w GSI w trakcie procesu terapeutycznego, przekazujących swoją spontanicznością atmosferę zdarzeń.

Przedstawiony opis terapii ciężkojonowej prezentuje powstały w GSI w latach 1993 – 1997 projekt pilotażowy. Projekt ten powstał przy współpracy kolegów z Centrum Badawczego FZ Rossendorf pod Dreznem jak również z Kliniki Radiologicznej i Niemieckiego Centrum Zwalczania Nowotworów w Heidelbergu (DKFZ Heidelberg).

Korzystając z okazji dziękuję wszystkim kolegom i współpracownikom za trud i poświęcenie włożone w realizację tego szczególnego projektu.

Jednocześnie przepraszam z góry tak za błędy w druku, interpunkcję i stylistykę jak i uproszczenia w potraktowaniu tematu. Na pewno istnieje wiele innych sposobów przedstawienia tego tematu, tak jak istnieje wiele sposobów przyrządzania oliwek. Namawiam wszystkich: spróbujcie zrobić to lepiej.

Gerhard Kraft
1 Grudzień 2005.

Tekst (Copyright): Gerhard Kraft

Tłumaczenie: Piotr Koczoń

Rysunki: Sofia Greff

Layout: Sabina Knorr

Fotografie: Gabi Otto/A. Zschau

Grafiki: info w odnośnikach

Wydawca:

Verein zur Förderung der Tumorthherapie mit Schweren Ionen e.V.
Planckstrasse 1
64291 Darmstadt
<http://www.gsi.de/verein-tumorthherapie>

Druk :

2005

Terapia nowotworów przy użyciu ciężkich jonów jest nową metodą naświetlań zewnętrznych o wyjątkowej precyzji i skuteczności. W porównaniu z innymi metodami, terapia ta znacząco podnosi szanse wyleczenia również w wypadku form nowotworów szczególnie odpornych na naświetlania. Terapia ciężkojonowa nie jest jednak uniwersalną metodą leczenia wszystkich rodzajów i form nowotworów. Różni się od konwencjonalnych metod poprzez:

- koncentrację dawki napromieniowania w obszarze nowotworu przy jednoczesnym zmniejszonym obciążeniu promieniowaniem zdrowej tkanki w kanale wejściowym
- precyzyjne umiejscowienie dawki w obszarze docelowym z równoczesnym ostrym spadkiem intensywności na granicach ze zdrową tkanką
- podwyższoną skuteczność biologiczną nawet w przypadku bardziej odpornych na promieniowanie odmian nowotworów

Nawet stosunkowo odporne na napromieniowanie nowotwory powstałe w pobliżu innych, wrażliwych organów mogą być leczone przez naświetlanie ciężkimi jonami z dużym powodzeniem właśnie ze względu na wymienione własności metody.

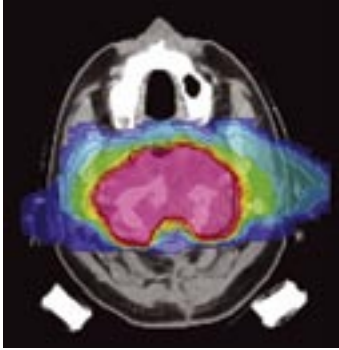


Pierwszy pacjent został naświetlony w Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) przy użyciu ciężkich jonów w dniu 13 grudnia 1997 roku. W trakcie tego naświetlania, pierwszy raz w Europie zastosowana została w celach terapeutycznych wiązka jonów ^{12}C , a po raz pierwszy na świecie wiązka o modulowanej intensywności. Moment ten był poprzedzony czteroletnim okresem przygotowań technicznych i budowy stanowiska naświetlań w GSI jak również 20-letnim okresem badań podstawowych w zakresie oddziaływania promieniowania jonizującego na tkankę ludzką. Prototyp urządzeń sterujących i monitorujących intensywność i położenie wiązki ciężkich jonów został opracowany i przetestowany w GSI w latach 1986-1991.

Badania podstawowe w dziedzinie biologicznego działania promieniowania jonizującego na komórki wykazały, że jony węgla są idealnym narzędziem do naświetlania położonej głęboko pod powierzchnią skóry tkanki nowotworowej, odpornej nawet na inne rodzaje naświetlań. Niska efektywna dawka w kanale wejściowym (tzn. pomiędzy powierzchnią skóry a nowotworem) powoduje jedynie minimalne uszkodzenia biologiczne i pozwala na stosunkowo szybką regenerację tego obszaru. Wysoka efektywna dawka w obszarze docelowym tkanki nowotworowej (na końcu drogi ciężkiego jonu) w połączeniu z wysoką skutecznością biologiczną powoduje wymierną dezaktywację komórek nowotworowych. Zjawisko rozpraszania wiązki (odchylenie cząstek od głównej osi wiązki) jest minimalne i pozwala na naświetlanie celu z niezwykle wysoką precyzją rzędu milimetra. Ponadto przy użyciu tomografii pozytonowej (Positron-Emission-Tomography, PET) udało się po raz pierwszy zrealizować metodę lokalizacji wiązki jonów węgla w tkance pacjenta w trakcie naświetlania: ciężkie jony powodują w obszarze ich oddziaływania z materią powstawanie niestabilnych



Rys.1: Przygotowanie pacjenta do naświetlania przy użyciu jonów węgla.



Rys. 2: Plan naświetlania rozległego celu w obszarze podstawy czaszki przy użyciu jonów węgla. Skala kolorów sięga od 100% dawki docelowej (magenta, w środku rysunku) do 10% (niebieski).

izotopów, z których część rozpada się przez emisję pozytronów. Użycie kamery PET pozwala na precyzyjne zlokalizowanie i kontrolowanie obszaru naświetlania z zewnątrz. Zastosowanie PET okazało się niezwykle wydajną metodą weryfikacji, umożliwiającą użycie nowo opracowanego w GSI systemu już po krótkim okresie testów.

Do chwili obecnej terapii ciężkojonowej w GSI zostało poddanych z dużym powodzeniem ok. 300 pacjentów. W okresie początkowym naświetlani byli tylko pacjenci z nowotworami głowy i szyi. Co prawda lokalizacja nowotworu w tych wypadkach jest skomplikowana, ale unieruchomienie głowy przy pomocy maski immobilizującej jest szczególnie skuteczne. W późniejszym okresie metoda została rozszerzona na nowotwory umiejscowione wzdłuż kręgosłupa. Obecnie przeprowadzane są pierwsze naświetlania pacjentów z rakiem prostaty.

W chwili obecnej nie jest jeszcze możliwe naświetlanie nowotworów umiejscowionych w klatce piersiowej i w jamie brzusznej, których położenie ulega zmianie na skutek oddychania lub bicia serca. Nieustanny ruch takich obszarów powoduje obniżenie precyzji naświetlania. W pierwszych eksperymentach z fantomem symulującym ruchy oddechowe udało się je skompensować w sposób niemalże perfekcyjny przez sterowanie wiązką ciężkich jonów. Zastosowanie tej metody jako rutynowej terapii klinicznej wymaga dopracowania szczegółów i zabierze jeszcze trochę czasu.

Opracowanie metod naświetlania poruszających się celów jest przedmiotem intensywnych badań klinicznych i rozwojowych Zakładu Biofizyki w GSI. Również inne rodzaje nowotworów takich jak np. gliomy czy nowotwory płuc są przedmiotem zainteresowania i intensywnych badań.

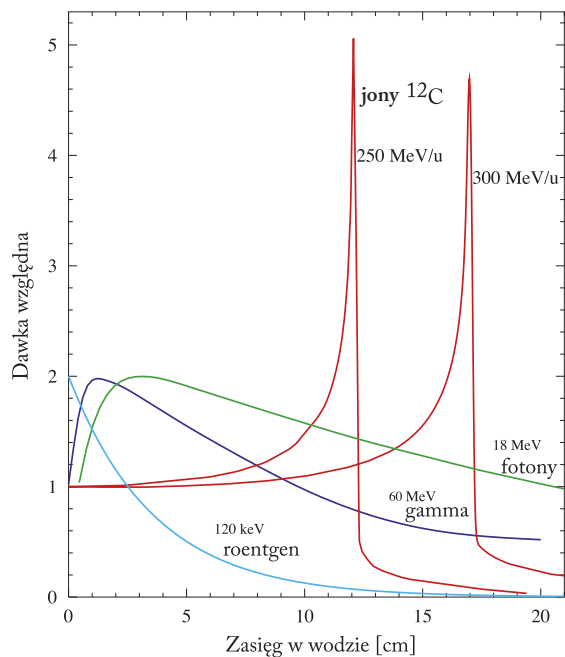
Poza zaangażowaniem GSI w wyżej wymienionej działalności naukowej i jak i w projekcie pilotażowym terapii ciężkojonowej realizowanym na terenie instytutu, należy wspomnieć o jego udziale w technicznej realizacji Ośrodka Terapii Jonami Węgla i Protonami w Heidelbergu. W GSI budowana jest również jedna z sekcji przyspieszających akceleratora dla podobnego ośrodka powstającego w Pavia we Włoszech .

GSI przekazało wszystkie licencje patentowe dotyczące projektu terapii ciężkojonowej firmie Siemens Medical Solutions. Zawarta została również umowa o przekazaniu know-how tejże firmie. Będąc w posiadaniu licencji i całości potrzebnych informacji uzyskanych w GSI jak również dysponując własnym medycznym parkiem maszynowym Siemens oferuje wiedzę w tej dziedzinie system naświetlania przy użyciu ciężkich jonów. Oferta ta spotkała się z zainteresowaniem w całym świecie od Chin do USA a szczególnie w Europie. Jednak konieczny dla zrealizowania inwestycji kapitał w wysokości ok 100 mln € stanowi w wielu wypadkach trudną do przezwyciężenia barierę.

W dalszym ciągu zostaną omówione fizyczne i biologiczne podstawy działania metody naświetlania ciężkimi jonami jak również jej techniczna realizacja i plany rozwoju w najbliższej przyszłości. Poniższy tekst jest pomyślany jako zbiór wstępnych informacji dla lekarzy, pacjentów i studentów. Spis literatury uzupełniającej umieszczony został na końcu publikacji.

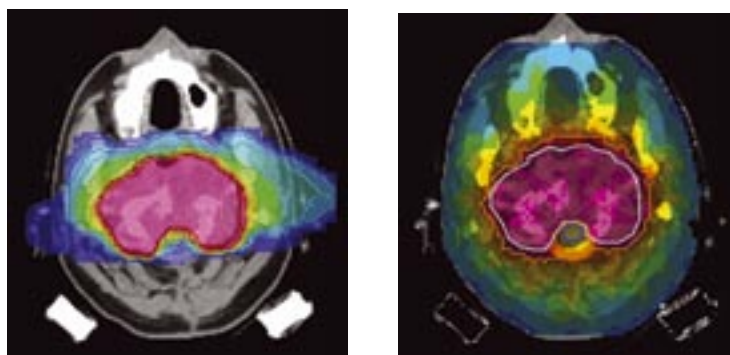


Podstawy fizyczne



Rys. 3: Porównanie rozkładu dawki jonów węgla i fotonów o różnej energii w funkcji głębokości w ośrodku wodnym. Dawka pozostawiona przez fotony zmniejsza się z głębokością w ośrodku. Dawka deponowana przez cząstki naładowane osiąga maksimum na głębokości odpowiadającej maksymalnemu zasięgowi w danym ośrodku.

Charakterystyczny dla ciężkich jonów profil względnej dawki (straty energii) w funkcji głębokości wnikania w materię jest dużo korzystniejszy w porównaniu z profilem innych rodzajów promieniowania (np. promieniowania roentgenowskiego, gamma, wysokoenergetycznych fotonów) i jest podstawą funkcjonowania metody (Rys. 3). Słabo jonizujące wysokoenergetyczne fotony pozostawiają maksimum dawki kilka centymetrów pod powierzchnią skóry, a na większej głębokości wysokość dawki spada wykładniczo. Z tego też powodu w wypadku głęboko leżących nowotworów dawka oddana pomiędzy powierzchnią skóry, a obszarem docelowym jest dużo większa niż w samym obszarze nowotworu. Aby uniknąć zniszczenia zdrowej tkanki i jednocześnie dostarczyć do obszaru nowotworu porzebną dawkę stosuje się naświetlania z różnych kierunków (technika naświetlań krzyżowych). W ten sposób całkowita dawka oddana w obszarze zdrowej tkanki nie ulega zmianie ale zostaje rozłożona w większej objętości tkanki. Nowoczesne metody wykorzystujące modulację intensywności IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy) stosując w każdym z 6-ciu do 10-ciu kanałów wejściowych kolimatory kształtu i intensywności wiązki w ten sposób, że rozkład dawki w obszarze docelowym jest możliwie równomierny i odpowiada możliwie ściśle kształtowi nowotworu.



Rys. 4: Porównanie naświetlania z użyciem jonów węglowych (po lewej) i fotonów (po prawej). W wypadku IMRT fotonami konieczne było użycie aż 9-ciu kanałów wejściowych w celu równomiernego rozłożenia dawki. W wypadku naświetlania jonami węgla przy użyciu tylko dwóch kanałów wejściowych uzyskano znacznie mniejsze obciążenie zdrowej tkanki.

Procedura ta pozwala na osiągnięcie bardzo dobrych rozkładów dawki w obszarze docelowym, jednak ze stosunkowo wysokim obciążeniem dawką dużego obszaru zdrowej tkanki wokół tego obszaru.

Użycie wiązki ciężkich jonów pozwala drastycznie zmniejszyć obciążenie zdrowej tkanki dawką jonizującą. Jony - zjonizowane jądra atomów - oddziałują z materią zupełnie inaczej niż fotony i posiadają dużo korzystniejszy rozkład dawki jonizującej w funkcji głębokości tkanki.

W chwili obecnej stosuje się w celach terapeutycznych albo jony atomów wodoru (protony) albo cięższe jony atomów węgla. Odarte z elektronów jądra atomów węgla – jony węgla – są przyspieszane do prędkości odpowiadającej 50% prędkości światła w celu nadania odpowiedniej energii kinetycznej koniecznej do głębokiej penetracji tkanki. Typowa intensywność wiązki wynosi 1 – 10 mln jonów węgla na sekundę albo 100 – 1000 mln protonów na sekundę.

Jony - jako że posiadają ładunek elektryczny - oddziałują

elektromagnetycznie z materią (np. tkanką organów wewnętrznych) w trakcie przechodzenia przez nią. Przy dużych prędkościach początkowych pozostawiają w materii niewielką część swojej energii kinetycznej zmniejszając swoją prędkość. W ten sposób pozostawiona w materii dawka promieniowania jonizującego jest stosunkowo niewielka na początku śladu (drogi jonów w materii). Z rosnącą głębokością maleje prędkość jonów i jednocześnie rośnie strata energii na jednostkę przebytej drogi co sprawia, że wielkość dawki pozostawionej w materii rośnie. Tak więc na końcu drogi jonów w materii oddana dawka osiąga najwyższą wartość, tzw. maksimum Bragga, po osiągnięciu którego wartość dawki stromo spada do zera (jony zatrzymują się w materii). Terapia przy użyciu ciężkich jonów wykorzystuje powyżej opisane, niezwykle korzystne zjawisko w całej pełni, gdyż na początku drogi jonów, (jeszcze w obrębie zdrowej tkanki) pozostawiona w niej dawka jest stosunkowo niewielka a osiąga maksimum na końcu drogi jonów w materii, w objętości nowotworu (Rys.3).

Jony

Używane do naświetlań jony są dodatnio naładowanymi jądrami atomowymi.

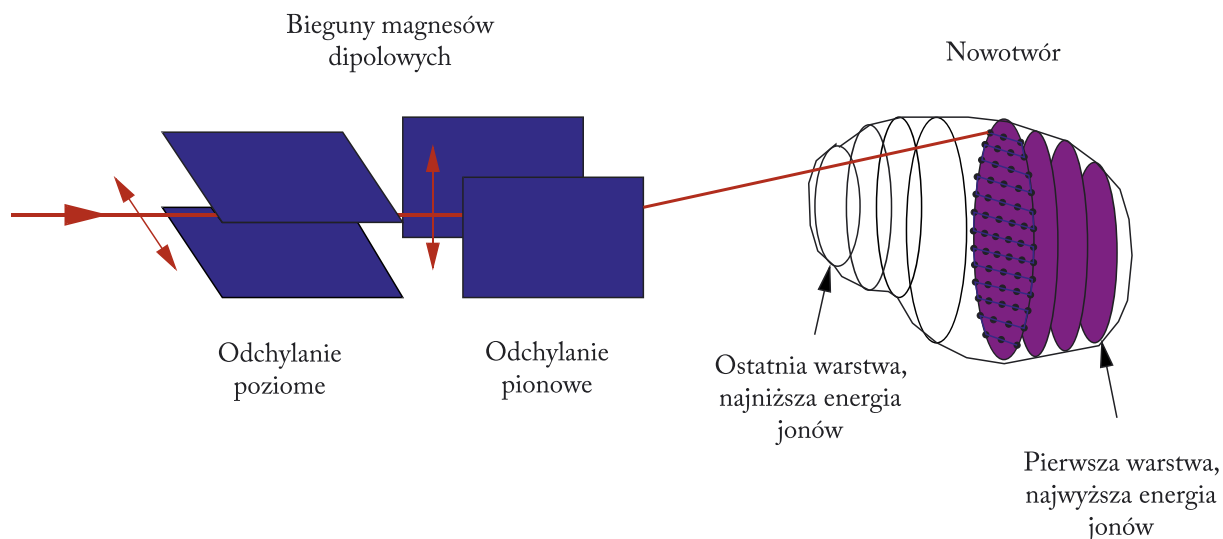
W życiu codziennym spotykamy się z jonami (zjonizowanymi atomami) np. w rurach świetlówek, gdzie pojedyncze elektrony są przyspieszane przez pole elektryczne i produkują dalsze pary jonowo-elektronowe poprzez zderzenia. W tym procesie powstaje promieniowanie ultrafioletowe, które w reakcji z napylnym na powierzchnię świetlówki od wewnątrz materiałem zamienia się w promieniowanie widzialne.



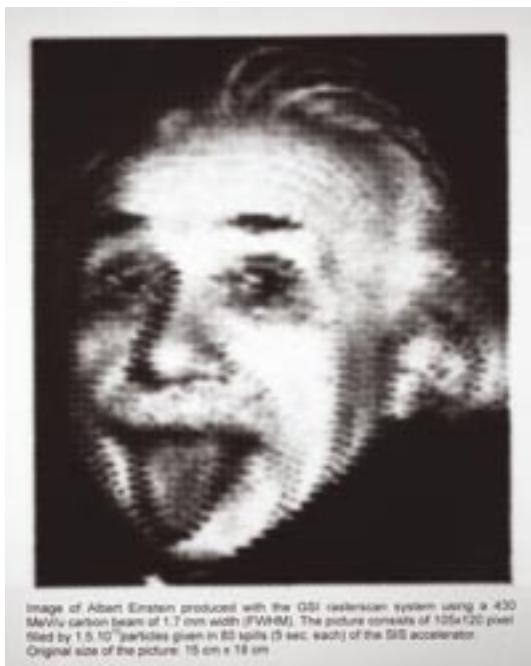
Te niezwykle korzystne - w porównaniu z konwencjonalnymi metodami naświetlań - własności rozkładu dawki jonizującej ciężkich jonów w materii zostały stwierdzone już w roku 1946 w eksperymentach przeprowadzonych z protonami i cięższymi jonami przez R. Wilsona na cyklotronie w Berkeley (USA). 10 lat minęło pomiędzy pierwszą publikacją na temat zastosowania ciężkich jonów do terapii guzów nowotworowych a pierwszym naświetlaniem pacjenta. W tym czasie opracowywane były w LBL w Berkeley i w MGH w Bostonie stosunkowo proste metody mające na celu przystosowanie skolimowanej i monoenergetycznej wiązki jonów do naświetlania nowotworu w całej jego objętości. Rozproszenie wiązki jonów w kierunku prostopadłym do osi wiązki można osiągnąć przez użycie odpowiedniej grubości folii, a modulację zasięgu – przez zastosowanie nastawialnych filtrów grzebieniowych. W ten sposób otrzymana wiązka jonów węgla pozwala na uzyskanie wyższej dawki w obszarze docelowym przy jednoczesnym dużo niższym obciążeniu zdrowej tkanki, co w porównaniu z konwencjonalnymi metodami było decydującym krokiem w kierunku polepszenia skuteczności terapii głęboko położonych nowotworów.

Terapia ciężkimi jonami z użyciem modulacji intensywności i skanowania objętości (raster-skan)

Wiązka jonów węgla (odartych z elektronów jąder atomowych) może być odchylana w polu magnetycznym na skutek działania siły Lorentza. Zastosowanie aktywnej metody odchylania przy użyciu zmiennego pola magnetycznego pozwala na zastąpienie pasywnej metody rozpraszania jonów przez folie. Jednoczesne sterowanie ich energią kinetyczną umożliwia precyzyjną kontrolę głębokości wnikania jonów w materię tkanki. Objętość docelowa zostaje rozłożona na warstwy o kształcie odpowiadającym przekrojowi nowotworu, każda z nich jest osiągnięta przez jony o pewnej określonej energii (zależnej od



Rys. 5: Zasada działania metody skanowania objętościowego (raster-skan). Wiązka jonów węgla jest prowadzona przez dwa szybkie magnesy w pionie i poziomie po kolejnych „warstwach” nowotworu.



Rys. 6: Reprodukacja słynnego portretu Alberta Einsteina z użyciem systemu raster-scan w GSI.

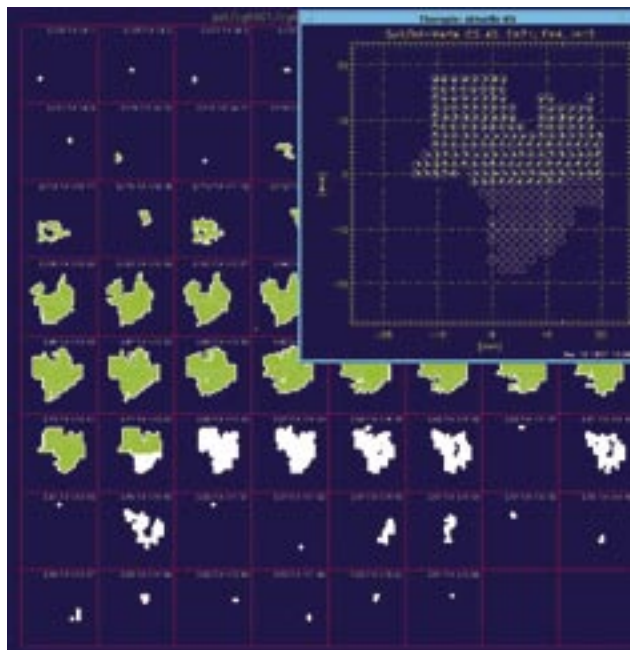
głębokości położenia warstwy). Warstwy te są naświetlane jedna po drugiej przez wiązkę jonów sterowanych polem magnetycznym (Rys.5).

Na powierzchni każdej takiej warstwy zostaje zdefiniowana siatka punktów (pikseli). Każdy z punktów danej warstwy otrzymuje z góry przewidzianą ilość jonów o określonej energii kinetycznej odpowiadającą pożądanej dawce (Rys.7).

W trakcie przygotowania planu naświetlania uwzględniany jest także fakt, że również płytsze warstwy tkanki zostają częściowo naświetlone przy napromieniowaniu warstw na większej głębokości. Biorąc pod uwagę różną biologiczną skuteczność promieniowania obliczone pole napromieniowania może wykazywać znaczną niejednorodność dawki fizycznej dla uzyskania jednorodnego rozkładu skutecznej dawki biologicznej w objętości nowotworu.

Opisana powyżej metoda skanu rastrowego odpowiada zasadzie tworzenia obrazu na ekranie odbiornika telewizyjnego przy pomocy wiązki elektronów. Obraz telewizyjny powstaje z linii, z których każda składa się z pojedynczych punktów (pikseli) o różnej jasności, odpowiadającej natężeniu wiązki elektronów w danym punkcie ekranu (Rys.6).

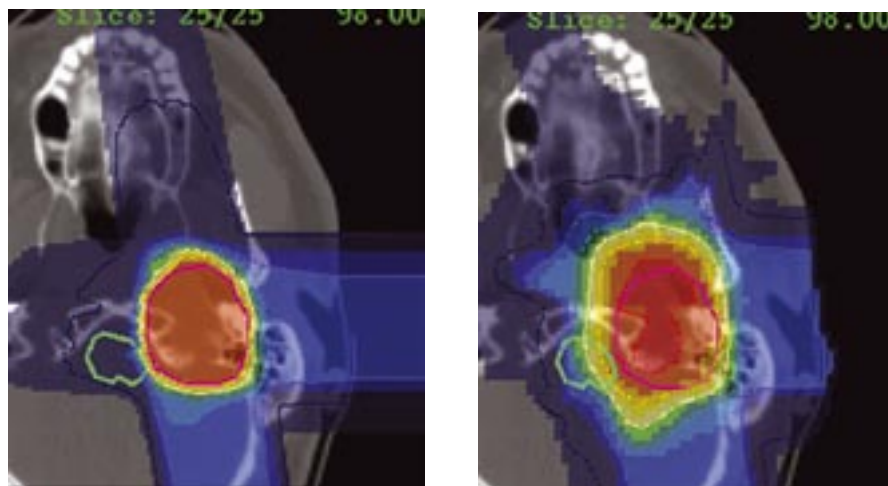
Zmiana energii kinetycznej wiązki jonów pozwala na kontrolę głębokości ich wnikania w tkankę, a tym samym na precyzyjne dostarczenie dawki jonizującej do jednej z warstw na określonej głębokości. Odchylenie wiązki jonów w pionie i poziomie poprzez zmiany natężenia pola magnetycznego pozwala dokładnie napromieniować daną warstwę niezależnie od jej kształtu. Nawet w krytycznych wypadkach organów otoczonych tkanką nowotworową możliwe jest naświetlanie samego guza jonami węgla z minimalnym obciążeniem zdrowego organu. Sytuacja taka występuje często w wypadkach guzów powstałych wokół rdzenia przedłużonego w obszarze czaszki. Przy użyciu ciężkich jonów możliwe jest naświetlanie takich nowotworów przy jednoczesnym obciążeniu rdzenia dawką poniżej dawki krytycznej.



Rys.7: Objętość guza została podzielona na 60 warstw, na każdej z nich rozciąga się sieć złożona z ok 1000 punktów (pikseli). W prawym górnym rogu pokazano powiększenie jednej z takich warstw. Jasnymi symbolami zaznaczone są pozycje już naświetlonych punktów, ciemnymi – planowane, jeszcze nie naświetlone. Zastosowano tu wiązkę jonów węgla o średnicy ok. 6 mm, pokrywającą 3 pixele w pionie i 3 w poziomie.

W wypadku częściowego lub całkowitego otoczenia zdrowego organu przez tkankę nowotworu wskazane jest unikanie przejścia jonów węgla przez zdrowy organ, a więc planuje się napromieniowywanie z różnych, z reguły przeciwnych kierunków. W większości takich przypadków wystarcza napromieniowanie z 2 lub 3 różnych kierunków dla osiągnięcia optymalnego efektu. Dla zapewnienia sumarycznej dawki w objętości nowotworu odpowiadającej założonej wartości – dawki aplikowane z różnych kierunków mogą wykazywać znaczną niejednorodność. Stosując naświetlanie jonami węgla z modulowaną intensywnością wiązki (Intensity Modulated Particle Therapy = IMPT) można uzyskać optymalną zgodność objętości napromieniowanej z objętością docelową, a tym samym minimalne obciążenie struktur krytycznych również w obrębie objętości docelowej.

Innym ważnym parametrem procedury napromieniowania jest gradient (spadek) intensywności dawki pomiędzy obszarem docelowym, a zdrową tkanką. Na rys. 8 przedstawiono porównanie rozkładu dawki skutecznej przy napromieniowaniu protonami (prawa część) i jonami węgla (lewa część). Napromieniowa-



Rys. 8: Porównanie planu naświetlania jonami węgla (po lewej) i planu opracowanego dla napromieniowania protonami (po prawej). Obszar docelowy może być dużo precyzyjniej napromieniowany przy pomocy jonów węgla. Korzystając z faktu mniejszego rozmycia przestrzennego wiązki jonów węgla obszary położone bliżej rdzenia przedłużonego (zaznaczony kolorem zielonym na lewo od obszaru naświetlanego) mogą zostać napromieniowane bez przekroczenia dawki tolerowanej przez rdzeń. Plan naświetlania protonowego został przygotowany dla metody używającej pasywnych filtrów, która nie zezwala na dokładniejsze formowanie wiązki naświetlającej (por. rys. 24)

nie jonami węgla wykazuje trzykrotnie mniejsze rozmycie dawki w porównaniu z napromieniowaniem protonami niezależnie od głębokości napromieniowania. Przy pomocy wiązki węglowej możliwe jest napromieniowywanie odpowiednio wysoką dawką obszarów brzegowych (dla uniknięcia reemisji) nawet w wypadku krytycznie położonych nowotworów.

Wysoka precyzja naświetlania wiązką jonów węglowych i stosunkowo niska dawka pozostawiana przez nie w kanale wejściowym umożliwiają znaczne zwiększenie sumarycznej dawki i całkowite zniszczenie tkanki nowotworu bez znaczących efektów ubocznych.

Kontrola jakości naświetlań

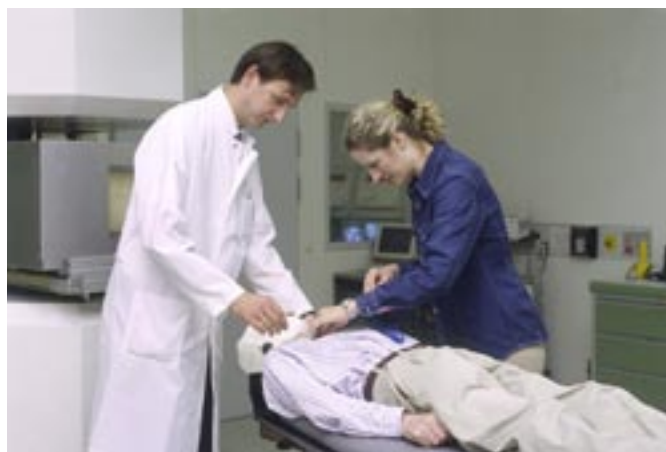
W celu precyzyjnego napromieniowania tkanki nowotworu konieczna jest dokładna znajomość geometrii obszaru docelowego w ciele pacjenta i jego unieruchomienie na czas naświetlania w sposób powtarzalny (Rys.9).

W diagnostyce nowotworów w celu stwierdzenia wielkości i położenia nowotworu używane są standardowe metody diagnostyczne takie jak tomografia komputerowa (CT) czy też metoda rezonansu magnetycznego (MRI). Korzystając z wyników CT możliwe jest obliczenie gęstości tkanki w obszarze docelowym, co z kolei pozwala (przy odpowiedniej kalibracji) na obliczenie zasięgu jonów węglowych w ciele pacjenta. W trakcie samego naświetlania konieczne jest dokładne umiejscowienie wiązki napromieniowującej w obszarze docelowym. Każda niedokładność pozycji wiązki, nawet o 1 czy 2 milimetry, prowadzi do naświetlenia i zniszczenia zdrowej tkanki i - co gorsza - może prowadzić do reemisji nowotworu w obszarze niedoświetlonym.

Dawka fizyczna

Dawką fizyczną nazywa się ilość energii pozostawionej w ciele napromieniowanym przez cząstkę bombardującą (np. foton, neutron, proton, jon). Jednostką pomiarową dla dawki jest Gray: $1\text{Gy} = 1\text{Joule}/1\text{kg}$.

Dzienna dawka pojedynczej sesji napromieniowania wynosi 2 do 3 Gy. Całkowita dawka cyklu terapeutycznego (składającego się zazwyczaj z ok. 20 sesji) wynosi 60 – 70 Gy. W skali absolutnej są to stosunkowo niewielkie energie. Jednym z bezpośrednich objawów depozytu takich ilości energii jest wzrost temperatury w obszarze naświetlanym o kilka tysięcznych stopnia, a zatem jest niezauważalne. Skuteczność działania napromieniowania nie jest więc wynikiem podniesienia temperatury w obszarze naświetlanym. Napromieniowanie cząstkami jonizującymi działa bezpośrednio na wiązania chemiczne i prowadzi do trwałego znaczącego uszkodzenia istotnych z biologicznego punktu widzenia molekuł w obszarze komórki, przede wszystkim DNA, które zawiera całkowitą informację genetyczną komórki.



Rys.9: Przygotowanie pacjenta do napromieniowania.

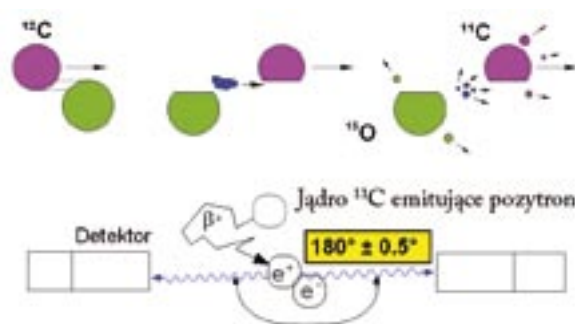
Dla każdego pacjenta indywidualnie konstruowana jest w Klinice Radiologicznej w Heidelbergu maska unieruchamiająca pozwalająca na osiągnięcie koniecznej dokładności napromieniowania (rys.10). Poprzez sztywne połączenie maski ze specjalnym, ruchomym stołem operacyjnym (leżanką) używanym w trakcie naświetlań oraz przez dodatkową kontrolę przy użyciu lasera i aparatu roentgenowskiego uzyskiwane są dokładności pozycjonowania pacjenta rzędu 1 mm w obszarze głowy i 2-3 mm w obszarze kręgosłupa i miednicy. Unieruchomienie takie jest jednak niecelowe w obszarze klatki piersiowej i jamy brzusznej ze względu na niemożliwe do uniknięcia ruchy wywołane oddychaniem pacjenta. Metody naświetlania ruchomych nowotworów zostaną omówione w dalszej części publikacji.

Unieruchomienie przy pomocy maski stanowi niewątpliwie duże obciążenie fizyczne i psychiczne dla każdego pacjenta. Maska unieruchamiająca obejmuje ciasno głowę pacjenta i nie zezwala na najmniejszą nawet zmianę pozycji. Ciasna maska i niemożność poruszania się stanowią dla wszystkich pacjentów poważne obciążenie natury psychicznej szczególnie w czasie pierwszych sesji naświetlania.



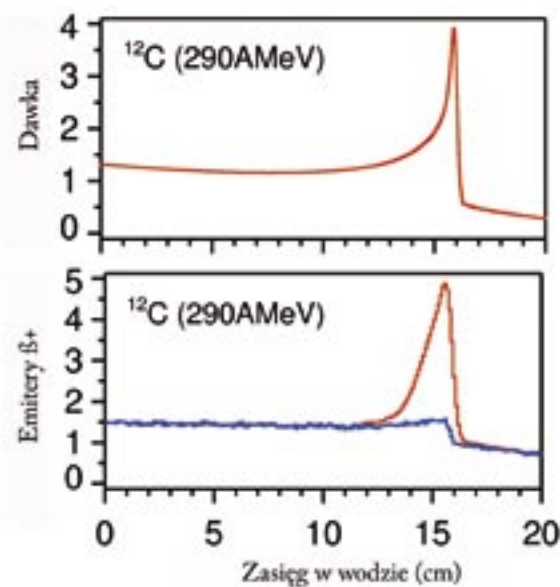
Rys.10 : Unieruchomienie głowy przy pomocy indywidualnej maski termoplastycznej.

W trakcie kolejnych sesji uczucie obciążenia zanika powoli, jednak sam moment unieruchamiania odbierany jest zawsze jako bardzo nieprzyjemna część wszystkich sesji napromieniowania. Pacjent nie odczuwa w żaden sposób samego faktu napromieniowania. Niektórzy pacjenci, szczególnie w wypadku nowotworu umiejscowionego w okolicy oka, obserwują błyski w trakcie naświetlania. Ten tak zwany „Phosphenefekt“ bywa również obserwowany przez kosmonautów w trakcie lotów kosmicznych, gdy promieniowanie kosmiczne trafia nerw wzrokowy lub siatkówkę oka. Wspomniane błyski są na tyle słabe, że mogą być obserwowane tylko z zamkniętymi oczami. Unieruchomienie pacjenta jest dodatkowo kontrolowane dla uzyskania koniecznej dokładności naświetlań przez wykonanie zdjęć roentgenowskich. Wykonywane są co najmniej dwa zdjęcia obszaru docelowego w płaszczyznach wzajemnie prostopadłych i przeprowadzana jest kontrola położenia przez porównanie ze strukturą kostną pacjenta i punktami charakterystycznymi/znacznikami stołu operacyjnego. Przy odchyleniu przekraczającym 1 mm położenie pacjenta musi być skorygowane i ponownie skontrolowane.



Rys. 11a: Zderzenie jonu węgla z jądrem atomu tkanki może prowadzić do produkcji niestabilnego izotopu węgla, który rozpada się przez wypromieniowanie pozytronu β^+ .

W wyniku anihilacji pozytronu powstają dwa kwanty gamma, które mogą być zarejestrowane przez detektory umieszczone w pobliżu. Pomiar obu kwantów gamma w koincydencji pozwala zidentyfikować miejsce rozpadu niestabilnego izotopu węgla, a tym samym zobrazować zasięg jonów w naświetlanej tkance.



Rys. 11: Rozkład i koncentracja emiterów β^+ powstałych w czasie naświetlania w porównaniu do rozkładu jonów węgla w funkcji zasięgu w tkance.

Analiza przy pomocy PET (Positron Emission Tomography)

Naświetlanie jonami węgla umożliwia - po raz pierwszy w historii terapii przy użyciu promieniowania jądrowego - śledzenie przebiegu napromieniowania w organizmie pacjenta w trakcie zabiegu (niezależnie od standartowych metod kontrolnych).

Niewielka część jonów wiązki pierwotnej przy przechodzeniu przez tkankę pacjenta ulega zderzeniom z jądrami atomowymi, w wyniku których powstają lekkie fragmenty materii jądrowej (rys. 11). Fragmenty te posiadają większy zasięg w tkance pacjenta co powoduje dodatkowe rozmycie dawki w obszarze poza właściwą objętością docelową (ogon rozkładu, rys. 3). W niektórych zderzeniach powstają niestabilne izotopy węgla: ^{10}C (półokres rozpadu 19 s) i ^{11}C (20 min). W obu wypadkach rozpad tych izotopów następuje przez emisję pozytronu i neutrina. Zarówno ^{10}C jak i ^{11}C zostają zastopowane w tkance prawie w tym samym obszarze, w którym zatrzymują się też jądra węgla ^{12}C i rozpadają się. Wyemitowany pozytron ulega natychmiastowej anihilacji wysyłając dwa kwanty gamma. Poprzez ich rejestrację przy pomocy kamery PET można zlokalizować miejsce, w którym nastąpiła anihilacja, a tym samym położenie rozpadającego się jonu ^{10}C lub ^{11}C (Rys. 12). W ten sposób można określić zasięg i rozkład wiązki w obszarze napromieniowanym z dokładnością do 2 mm bez obciążania pacjenta dodatkową dawką promieniowania. Metoda kontroli zasięgu jonów w tkance przy użyciu kamery PET, która została opracowana w FZR w Dreźnie, jest decydującym czynnikiem umożliwiającym dokonywanie naświetlań guzów położonych w pobliżu zdrowych organów. Metoda ta ma również zastosowanie dla kontroli możliwych zmian obszaru naświetlanego w trakcie cyklu naświetlań. Wiele pacjentów przechodzi zabieg chirurgiczny przed rozpoczęciem naświetlań. Zmniejszanie się obrzęku pooperacyjnego, wypełnianie

się jamy pooperacyjnej wodą lub śluzem mogą powodować zmianę kształtu obszaru docelowego, a tym samym pogorszyć precyzję napromieniowania. Z użyciem analizy PET możliwa jest codzienna kontrola obszaru docelowego w trakcie cyklu naświetlań. W wypadku istotnych zmian geometrii konieczna jest dodatkowa tomografia komputerowa w celu opracowania nowego planu terapii.

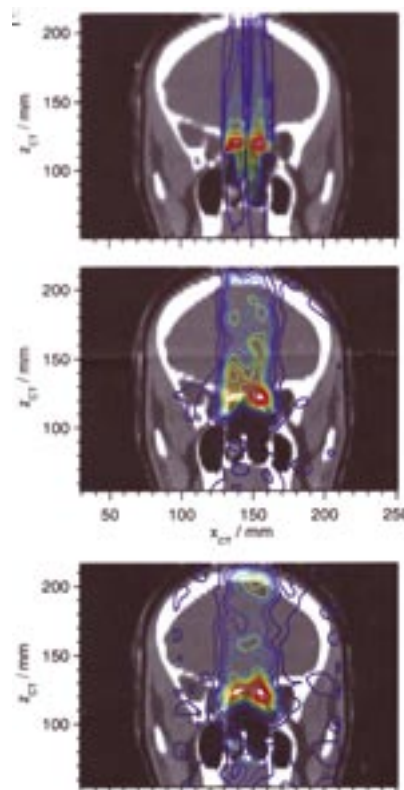


Rys. 12: Pacjent przygotowany do napromieniowania. Okno wyjściowe akceleratora widoczne jest pomiędzy górną i dolną częścią głowy kamery PET. Aparat rentgenowski znajduje się w położeniu spoczynkowym pod sufitem pomieszczenia naświetlań.

Analiza PET jest przeprowadzana regularnie w trakcie terapii jonami węgla w GSI dla każdego z pacjentów w celu zobrazowania napromieniowania obszaru docelowego w ciele pacjenta. Pomiar pozycji jonów węgla umożliwia poprawę wyników napromieniowania.

Na podstawie wyników analizy PET zostało udowodnione, że zaimplantowane atomy węgla wiążą się z wszechobecnym w tkance tlenem tworząc dwutlenek węgla. CO_2 wydalany jest z organizmu w normalnym procesie oddychania. Półokres biologicznej wymiany węgla w organizmie ludzkim wynosi około 100 s i tym samym znacznie krótszy od fizycznego czasu połowicznego rozpadu (20 min). Zanik sygnału PET odzwierciedla proces biologicznej odnowy organizmu.

Odprowadzanie molekuł CO_2 zależy od stanu ukrwienia tkanki. Mocno ukrwiona tkanka pozbywa się szybciej zaimplantowanych atomów ^{11}C niż słabo ukrwiona. Czasowy przebieg zaniku sygnału PET po napromieniowaniu umożliwia wyciągnięcie wniosków odnośnie stopnia ukrwienia naświetlonej tkanki, jak również uzyskanie informacji na temat reakcji tkanki na napromieniowanie. Badania możliwości wykorzystania powyższych informacji w dalszym ciągu procesu terapii nie zostały jeszcze zakończone.



Planowany rozkład dawki wrysowany w obraz CT.

Obliczony rozkład aktywności pozytywnej.

Zmierzony rozkład aktywności pozytywnej.

Rys.13 : Porównanie pokazuje, że wrażliwy obszar rdzenia przedłużonego nie został naświetlony.

Nowotwory ruchome: wpływ oddychania.

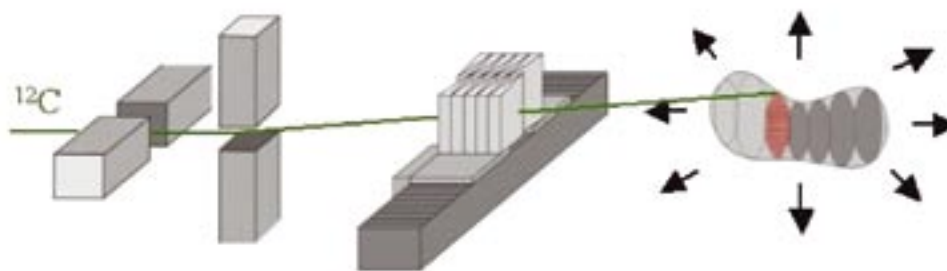
Dla zapewnienia pożądaney precyzji przy napromieniowaniu nowotworów konieczne jest unieruchomienie obszaru naświetlanego z dokładnością do 1 mm. Z powodu ciągłej pracy serca i nieustannego procesu oddychania nowotwory w obszarze jamy brzusznej i klatki piersiowej nie mogą być unieruchomione w sposób absolutny.

W celu naświetlenia ruchomych obszarów docelowych w obszarze klatki piersiowej i jamy brzusznej stosowane są dwie techniki: synchronizacja napromieniowania z oddechem pacjenta (Gating) i wielokrotnego napromieniowania (Multipainting).

Technika synchronizacji polega na pomiarze częstotliwości oddychania i napromieniowaniu tylko w krótkim okresie czasu (ok 15 do 20% czasu rzeczywistego) tuż po wydechu, przy całkowicie opróżnionych płucach. Pozostały czas jest niewykorzystany. Prowadzi to do drastycznego wydłużenia czasu naświetlania i podnosi znacznie koszty terapii. Poza tym długość cyklu oddechowego podlega fluktuacjom, które obniżają precyzję metody.

Technika wielokrotnego naświetlania określonego obszaru tkanki poprawia jednorodność napromieniowania w porównaniu do jednokrotnego naświetlania. Jednakże na skutek możliwej interferencji okresu oddechowego z nieregularnością pulsującej wiązki synchrotronu może wystąpić znaczna niejednorodność napromieniowania obszaru docelowego. Poza tym brzegi obszaru napromieniowanego ulegają nawet centymetrowemu rozmyciu, co prowadzi do obciążenia promieniowaniem zdrowej tkanki wokół nowotworu.

Jedną z możliwości podniesienia precyzji i jednorodności napromieniowania ruchomego obszaru docelowego polega na szybkiej korekcy położenia i energii kinetycznej (zasięgu) wiązki w takt ruchów oddechowych.



Rys.14: Obszar nowotworu przemieszcza się na skutek ruchów oddechowych. Dla zapewnienia precyzji napromieniowania system sterujący wiązką uwzględnia amplitudę ruchów poprzecznych w stosunku do kierunku padania wiązki jonów węgla. Korekcje głębokości wnikania jonów uzyskuje się przez zastosowanie systemu klinów napędzanych szybkim silnikiem liniowym redukujących energię kinetyczną jonów wiązki.



Rys. 15: Lewa część przedstawia rozkład dawki w obszarze o kształcie kuli unieruchomionym w trakcie naświetlania. W części środkowej symulowano ruchy oddechowe: bez jakichkolwiek poprawek rozkład dawki jest bardzo niejednorodny. Konieczna jednorodność dawki może być uzyskana przez zastosowanie odpowiednich usprawnień systemu prowadzenia wiązki jonów (prawa część).

Korekcja ruchów wzdłuż osi wiązki wymaga zmiany zasięgu wiązki, a tym samym zmiany energii kinetycznej jonów węgla. Bezładność akceleratora (czas przesyłania sygnałów, reakcji systemu prowadzącego wiązkę) jest na tyle duża, że zmiana energii wiązki w czasie rzędu milisekund nie jest możliwa. W celu zmniejszenia energii jonów został skonstruowany system pasywnych podwójnych klinów pleksiglasowych. Kliny te są poruszane przy pomocy szybkich silników liniowych. Użycie systemu klinów w połączeniu z elektronicznym systemem rastrowym prowadzenia wiązki pozwala na właściwą korekturę położenia i głębokości wnikania wiązki – co zostało potwierdzone w pomiarach testowych (rys.15).

Zanim wyżej opisany system zostanie zastosowany dla napromieniowania pacjentów musi on być uzupełniony systemem kontrolnym czujników śledzących ruchy pacjenta tak, aby ruchy te mogły być skorygowane odpowiednim sterowaniem wiązki jonów. Poza tym komputerowy system planowania naświetlań musi zostać rozszerzony o opcję umożliwiającą planowanie naświetlań dla obszarów ruchomych. Powyższe rozszerzenia metody naświetlania nowotworów wiązką jonów węgla stanowią centralny temat dalszego rozwoju technicznego metody w GSI Darmstadt, a prace w tym zakresie przeprowadzane są w ścisłej współpracy z DKFZ Heidelberg i Siemens Medical Solutions.



Podstawy biologiczne terapii ciężkimi jonami

Skuteczność biologiczna – wyniki eksperymentalne

Zalety naświetlania nowotworów ciężkimi jonami, np. jonami węgla, są niepodważalne: charakterystyczny profil strat energii w materii zapewnia optymalną kontrolę rozkładu dawki, a zastosowanie tomografii pozytronowej *in situ* umożliwia natychmiastowe monitorowanie tegoż rozkładu. Wysoka biologiczna skuteczność jonów przy końcu trajektorii, a więc w objętości nowotworu, stanowi kolejną zaletę stosowania jonów węgla. W przeciwieństwie do obszaru docelowego deponowana w kanale wejściowym dawka jest dużo niższa, co w połączeniu z niewiele tylko podwyższoną skutecznością biologiczną prowadzi do stosunkowo niewielkiej ilości łatwo regenerowalnych uszkodzeń popromiennych. Jednym z tematów badań terapii ciężkimi jonami w GSI było zbadanie i optymalne wykorzystanie wspomnianych różnic skuteczności dawki w kanale wejściowym i w obrębie nowotworu.

W początkowym okresie rozwoju terapii ciężkimi jonami w Berkeley usiłowano uzyskać maksymalną skuteczność naświetlania w obrębie nowotworu dopuszczając nawet uszkodzenia zdrowej tkanki w kanale wejściowym. Z tego powodu stosowano początkowo jony atomów argonu lub neonu. W obu wypadkach stwierdzono wysoką skuteczność metody połączonej, niestety, z dużymi uszkodzeniami zdrowej tkanki. Te wyniki kliniczne dają się łatwo zrozumieć uwzględniając biologiczną skuteczność różnych rodzajów jonów co zostało pokazane w następującym eksperymencie:

Próbki komórek umieszczone w pojemniku z wodą (jako substytut tkanki w kanale wejściowym) są napromieniowywane wiązką jonów na różnej głębokości w celu symulacji głębokości wnikania jonów w tkankę. Stopień przeży-

Względna biologiczna skuteczność WBS w zależności od rodzaju wiązki cząstek.

Wiązki cząstek różnego typu mogą posiadać różną skuteczność biologiczną przy tej samej wysokości dawki. Zasadniczo rozróżnia się stosunkowo słabo jonizujące rodzaje cząstek, jak elektrony, wysoko i nisko energetyczne fotony oraz cząstki o wysokiej zdolności jonizacji, jak neutrony, cząstki alfa czy jądra cięższych pierwiastków. W wypadku słabo jonizujących cząstek efekt biologiczny w materii zależy tylko od wysokości zdeponowanej dawki promieniowania. Ta reguła traci ważność w przypadku napromieniowania ciężkimi jonami. W tym wypadku efekt biologiczny zależy również od energii kinetycznej i stopnia jonizacji. Ciężkie jony silnie jonizują materię wzdłuż trajektorii, po której się poruszają, co prowadzi do dawek rzędu kilku tysięcy Grey (w centrum śladu). Zniszczenia wywołane przez takie oddziaływanie są nieodwracalne, a skuteczność biologiczna jest nie tylko zależna od makroskopowej dawki, ale również od rodzaju cząstek wiązki. Pomiędzy poszczególnymi trajektoriami można znaleźć spore obszary jądra komórkowego, które nie zostały bezpośrednio trafione (rys.20). Dla uwzględnienia tego efektu wprowadza się czynnik względnej skuteczności biologicznej WBS.

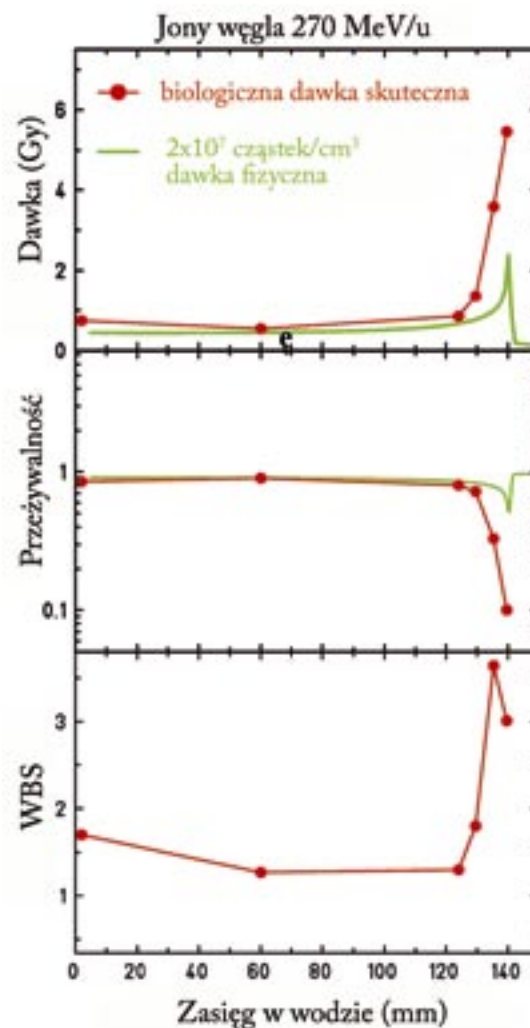
WBS jest w pierwszym rzędzie czynnikiem empirycznym, wielkością obliczoną na podstawie wielu pomiarów. Dla terapii ciężkimi jonami została w GSI wprowadzona Metoda Efektu Lokalnego – LEM, która uwzględnia wpływ WBS na efekt napromieniowania tkanki.

walności komórek nie zgadza się z danymi uzyskanymi przy napromieniowywaniu słabo jonizującymi rodzajami cząstek, np. fotonami (rys. 16 w części środkowej). W wypadku jonów węgla stopień przeżywalności komórek w obszarze wejściowym odpowiada w przybliżeniu przeżywalności obliczonej dla fotonów. W obszarze maksimum Bragga przeżywalność komórek obniża się drastycznie (rys. 16 w środku, czerwona krzywa) i odpowiada trzykrotnie wyższej dawce napromieniowania. W tym wypadku $WBS = 3$, tzn. względna skuteczność biologiczna dla jonów węgla wynosi 3.

Przedstawiona na rys.16 względna skuteczność biologiczna WBS wynosi ok. 1.5 w obszarze wejściowym i osiąga wartość 3.5 przy końcu trajektorii jonu w tkance, w obszarze maksimum Bragga.

Tę własność posiadają zasadniczo wszystkie lekkie jony. Protony wykazują również podwyższoną skuteczność biologiczną, ale tylko na ostatnich 100 mikrometrach głębokości wnikania w tkankę. Ta własność protonów nie ma jednak większego znaczenia w ich klinicznych zastosowaniach, gdyż ich biologiczna skuteczność jest oceniana na 1.1 do 1.15. Biologiczna skuteczność dużo cięższych jonów np. argonu wykazuje podwyższoną wartość już w obrębie kanału wejściowego, co prowadzi nieuchronnie do zniszczenia w trakcie napromieniowania zdrowej tkanki poza obszarem nowotworu. Jony węgla wykazują podwyższoną WBS tylko na ostatnich dwóch milimetrach głębokości wnikania i przez to mogą być optymalnie wykorzystywane dla skutecznej dezaktywacji komórek nowotworowych.

Różnice względnej biologicznej skuteczności różnych rodzajów promieniowania jonizującego mogą być wytłumaczone różną mikroskopową strukturą ich śladów w materii jak również różnym oddziaływaniem na DNA komórek.

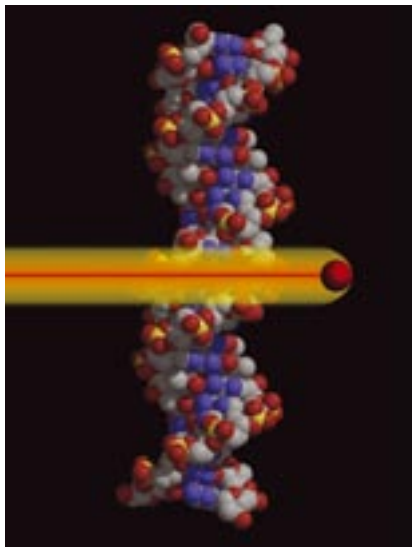


Rys 16: Górna część rysunku przedstawia zależność wartości fizycznej dawki pozostawionej przez jony węgla w zależności od głębokości penetracji tkanki (zielona krzywa) w porównaniu do dawki biologicznie efektywnej BED. BED jest zmierzona zdolnością dezaktywacji komórek w stosunku do promieniowania niskojonizującego (np. fotonów). W środkowej części pokazana jest przeżywalność komórek w zależności od głębokości. Dolna część rysunku przedstawia względną biologiczną skuteczność WBS obliczoną z powyższych przedstawionych zmierzonych rozkładów wartości dawki fizycznej i biologicznie skutecznej. Tak więc znając wartość fizycznej dawki zdeponowanej i wartości czynnika względnej biologicznej skuteczności WBS można przewidzieć efektywną dawkę biologiczną: $BED = WBS \cdot Dawka$.

Mikroskopowy obraz WBS

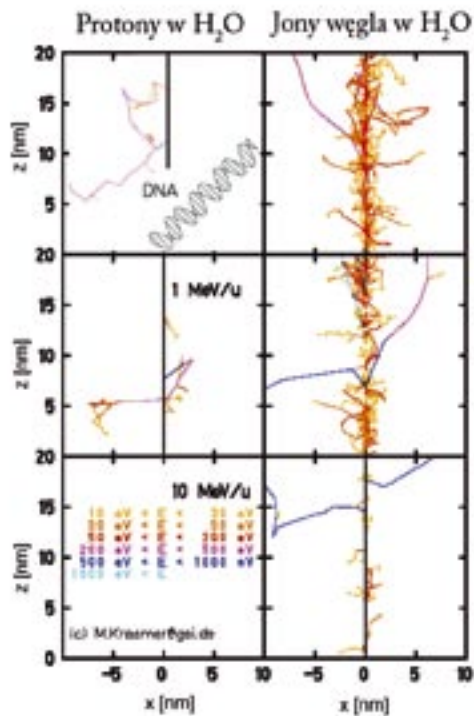
Przy przechodzeniu ciężkich jonów przez tkankę następuje ich wyhamowanie poprzez przekaz energii kinetycznej elektronom. Przekazywana energia jest niewielkim ułamkiem całkowitej energii kinetycznej (miliony elektronowoltów, MeV) ciężkiego jonu, ale wystarczająco wysoka w porównaniu z energią wiązania elektronów (rzędu eV) w atomach. Elektrony wybite z orbit posiadają znaczną energię kinetyczną, która z kolei przekazywana jest dalej poprzez zderzenia z innymi elektronami i wzbudzenia atomów otaczającej materii co prowadzi do wtórnej jonizacji, wypromieniowania kwantów gamma etc. Niektóre ze zdarzeń jonizacji powodują rozerwanie wiązań chemicznych i w ten sposób zniszczenie ważnych z biologicznego punktu widzenia molekuł. Najważniejszym zadaniem promieniowania jonizującego w komórce jest zniszczenie jej DNA, które zawiera informację genetyczną komórki i organizmu. Ponieważ informacja genetyczna zawarta w DNA jest tak istotna chronią ją wydajne mechanizmy reperacji i odtwarzania.

Uszkodzenie DNA zdarza się w żywej tkance bardzo często. Uszkodzenia bazy, pojedyncze i większość podwójnych przerwań łańcucha są zazwyczaj szybko i bezbłędnie naprawiane. Tak dzieje się również w wypadku większości uszkodzeń spowodowanych przez działanie promieniowania jonizującego. Dopiero zmasowanie uszkodzeń DNA w niewielkim obszarze (jak to ma miejsce w przypadku wysokiej gęstości jonizacji) może doprowadzić do utraty przez komórke jej zdolności do podziału lub do jej samoczynnego zaniku. W wypadku słabo jonizujących fotonów taka gęstość jonizacji może być uzyskana tylko przez zwielokrotnienie całkowitej dawki. W przypadku jonów węgla wystarczająca gęstość jonizacji osiągnana jest w centrum



Rys. 17: Schematycznie przedstawiona molekula DNA i ślad cząstki jonizującej.





Rys. 18: Ślady protonów i jonów węgla w porównaniu z fragmentem schematycznie przedstawionej molekuly DNA. Cząstki jonizujące produkują elektrony, które - poprzez reakcje chemiczne - wywołują uszkodzenia biologiczne. W wypadku jonów węgla gęstość uszkodzeń przekracza wydajność mechanizmów regenerujących.

pojedynczego śladu przy jego końcu, gdy straty energii jonów przekraczają wartość 100 keV na mikrometr. Rys. 17 przedstawia ślady protonów i jonów węgla w tkance porównane z naszkicowaną schematycznie molekułą DNA. Strata energii protonów, a co za tym idzie gęstość jonizacji, jest stosunkowo niewielka, co sprawia, że większość uszkodzeń DNA może zostać naprawiona.

W wypadku jonów węgla gęstość jonizacji przy końcu śladu jest tak wysoka, że lokalne wielokrotne uszkodzenia DNA są bardzo prawdopodobne i mechanizmy reparacji DNA stają się nieskuteczne.

Takie masowe uszkodzenia DNA przekraczają możliwości mechanizmów reperyjnych i komórka umiera po wielokrotnych próbach naprawczych. Przy wysokiej gęstości jonizacji nawet najbardziej odporne na promieniowanie komórki mają niewielkie szanse na przeżycie. Również te szczególnie odporne na niskojonizujące promieniowanie kultury komórkowe wykazują podwyższoną wrażliwość (tzn. wysokie wartości WBS) na napromieniowanie jonami. Wyniki badań przeprowadzonych na kulturach komórkowych można bezpośrednio zastosować do komórek tkanki zdrowej i zmienionej nowotworowo.

W trakcie testów klinicznych przeprowadzanych w GSI początkowo nasświetlano jonami węgla powoli rosnące, a zatem szczególnie odporne na promieniowanie nowotwory. Zgodnie z oczekiwaniami wykazywały one szybki zanik już przy niskich dawkach potwierdzając tezę o podwyższonej skuteczności biologicznej ciężkich jonów.



W eksperymencie, w którym jako czynnika dezaktywującego użyto promieniowania roentgenowskiego, rozkład prawdopodobieństwa przeżycia komórek S w zależności od wielkości dawki D dla odpornych na napromieniowanie kultur komórkowych wykazuje charakterystyczny przebieg:

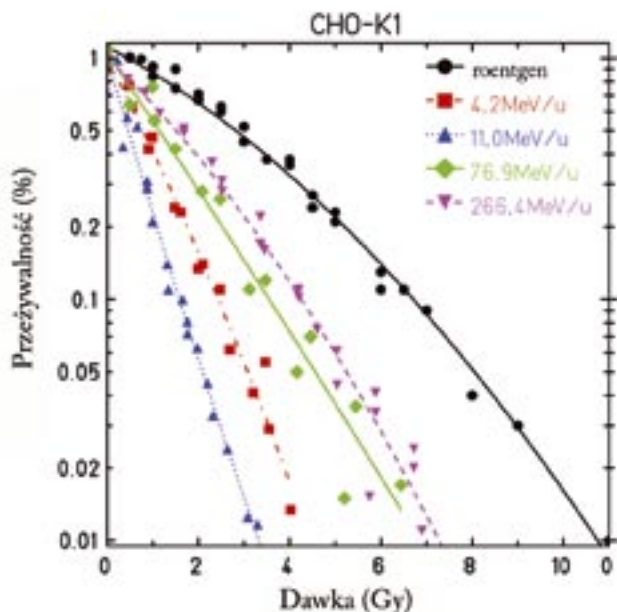
$$S \sim \exp\{-\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2\}$$

Wrażliwość na promieniowanie jest niska przy niskich dawkach ponieważ większość uszkodzeń może być zregenerowana. Przy wyższych dawkach wrażliwość na promieniowanie wzrasta. Taki przebieg śmiertelności komórek w zależności od dawki D może być opisany przy użyciu liniowo-kwadratowej formuły matematycznej $\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2$. Współczynnik α opisuje wrażliwość komórek na promieniowanie przy małych dawkach, współczynnik β - przy dużych. Iloraz współczynników α/β jest więc miarą zdolności regeneracyjnych komórek.

Komórki o wysokich zdolnościach regeneracyjnych posiadają iloraz α/β o niewielkiej wartości - rzędu 1 do 3. W przypadku komórek o niewielkich zdolnościach naprawczych czynnik α/β ma wartość około 10.

Nawet najbardziej odporne na promieniowanie nowotwory (wykazujące małą wartość ilorazu α/β) mogą być leczone przy pomocy terapii z użyciem ciężkich jonów.

Przykładem mogą być Chordomy, Chondrosarkomy, Meningiomy, a spośród częściej występujących - nowotwory prostaty i wielkokomórkowe nowotwory płuc.



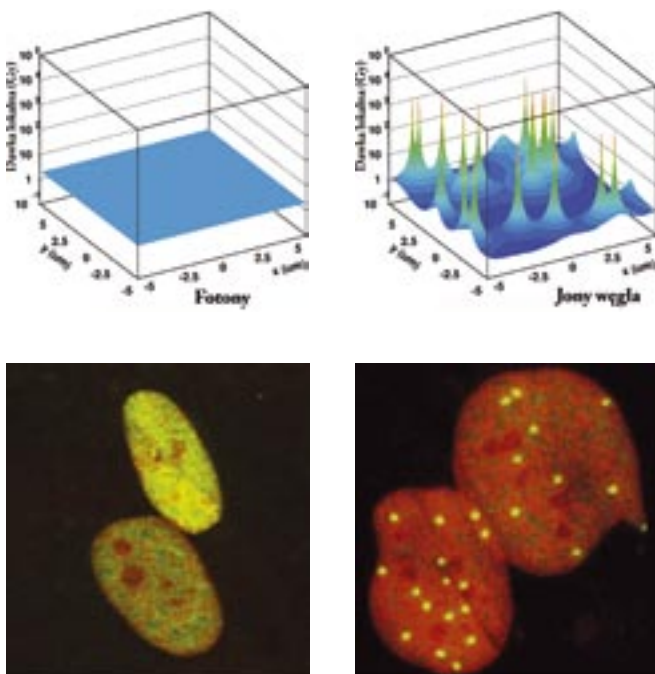
Rys.19 : Przeżywalność komórek w funkcji dawki promieniowania roentgenowskiego (krzywa koloru czarnego) i jonów węgla o różnej energii. Dla małych energii kinetycznych jonów (a więc przy końcu zasięgu) krzywe stają się coraz bardziej strome, co oznacza wzrastającą efektywność naświetlania.

Obliczanie względnej skuteczności biologicznej WBS

WBS jest skomplikowaną funkcją wielu czynników takich jak dawka, energia cząstek naładowanych oraz ich liczba atomowa jak również z biologicznego punktu widzenia – zdolności regeneracyjnej tkanki rakowej i przeciętnej wielkości jąder komórkowych tej tkanki.

Wszystkie te czynniki powinny być uwzględniane dla poprawnego obliczenia planu naświetlań. Szczegółnej uwagi wymaga naświetlanie z użyciem wiązki o zmiennej energii kinetycznej (dla uzyskania różnej głębokości naświetlania), gdzie wartość WBS może zmieniać się od punktu do punktu. Dla poprawnego obliczenia WBS dla dowolnego pola naświetlań został stworzony w GSI specjalny model komputerowy (Local Effect Model – LEM), który określa skuteczność cząstek na podstawie wcześniej zebranych danych pomiarowych.

Przyczyną podwyższonej skuteczności promieniowania w wypadku ciężkich jonów jest inny sposób jonizacji materii niż w przypadku słabo jonizujących rodzajów promieniowania. W skali jądra komórkowego, a więc w obszarze mikrometrów, dawka zdeponowana przez fotony jest jednorodnie rozłożona w obrębie jądra, podczas gdy w wypadku jonów dawka pozostawiona przez każdy pojedynczy jon jest skoncentrowana wzdłuż śladów jonów. W przypadku niskoenergetycznych jonów większa część jądra komórkowego pozostaje nienaruszona. W obrębie śladów jonów gęstość dawki pozostaje niejednorodna: najwyższe wartości osiąga w centrum śladu, zmniejszając się wartość w kierunku prostopadłym do osi śladu wg. formuły $1/r^2$ (gdzie r oznacza odległość od osi śladu). Rozkład ten zmienia się wartość od kilo-Gray (kGy) w centrum śladu do ułamków Grey'a (Gy) na brzegu śladu.



Rys.20: Porównanie rozkładów energii pozostawionej w materii przez promieniowanie roentgenowskie (lewa górna część rysunku) i cząstek (część prawa górna) w jądrze komórkowym. W wypadku promieniowania roentgenowskiego dawka jest rozłożona równomiernie w objętości jądra. Cząstki naładowane pozostawiają większą część jądra w stanie nienaruszonym, a dawka jest skoncentrowana tylko w punktach przejścia cząstki. Obraz ten odpowiada rozkładowi uszkodzeń DNA (dolna część rysunku): promieniowanie roentgenowskie wywołuje jednorodny rozkład w przeciwieństwie do cząstek naładowanych, które wywołują uszkodzenia tylko wzdłuż śladu przejścia jonu.

Model Efektu Lokalnego (Local-Effect Model LEM)

Zadaniem modelu jest wyznaczenie skuteczności cząstek w materii tkanki przez złożenie wysoce niejednorodnego rozkładu dawki fizycznej w obrębie śladu cząstki z nieliniowym rozkładem dawki skutecznej fotonów (tj. przy jednoczesnym uwzględnieniu szczególnych właściwości oddziaływania ciężkich jonów z materią).

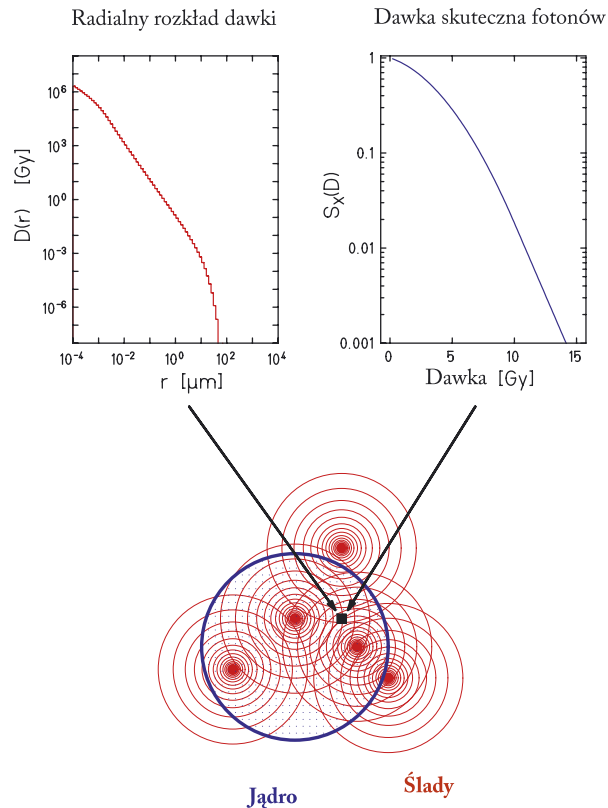
W tym celu przekrój poprzeczny jądra komórkowego zostaje obłożony stochastycznie punktami odpowiadającymi śladom cząstek z gęstością proporcjonalną do założonej makroskopowej dawki fizycznej (rys.21). Parametry fizyczne takie jak energia, liczba atomowa i stopień jonizacji cząstek napromieniowujących są uwzględniane w rozmyciu poprzecznym śladów jak i w ich dawce absolutnej. Przy znanej gęstości śladów jonów i przy zdefiniowanym rozkładzie dawki w płaszczyźnie prostopadłej do kierunku śladu można obliczyć niejednorodny rozkład dawki fizycznej wewnątrz jądra komórkowego.

Ten niejednorodny rozkład dawki zostaje podzielony na obszary, których wielkość jest tak dobrana aby zmiany wartości dawki wewnątrz obszaru były małe w porównaniu z wartością dawki w obszarze. Dla każdego z tych obszarów zostaje (na podstawie krzywej efektywnej dawki fotonów) policzona ilość uszkodzeń i ważona względna (do wielkości jądra) powierzchnią obszaru.

Suma uszkodzeń z poszczególnych obszarów składa się na całkowitą liczbę uszkodzeń N . Na jej podstawie i przy zastosowaniu rozkładu statystycznego Poissona można obliczyć prawdopodobieństwo przeżycia komórki $S = \exp^{-N}$. W ten sposób – przeprowadzając powyższe obliczenia dla różnych dawek – można wyznaczyć funkcję efektywności dawki. Następnie korzystając z tej zależności można – poprzez porównanie do podobnej krzywej dla promieni roentgena – obliczyć względną biologiczną skuteczność WBS dawki.

Najważniejszym parametrem biologicznym metody jest kształt rozkładu efektywnej dawki (dla fotonów), tzn. wartość ilorazu α/β . Obliczenia w ramach modelu LEM wykazują zgodność z wynikami pomiarowymi potwierdzając korelację pomiędzy wartością WBS a wartością ilorazu α/β .

Poprawność wyników modelu LEM została potwierdzona w licznych pomiarach z kulturami komórkowymi ze



Rys. 21: Zasada obliczania skuteczności napromieniania przy użyciu LEM (objaśnienia w tekście).



zwierzętami, jak również w eksperymentach z materią nieożywioną, np. detektorami termoluminiscencyjnymi (TLD), filmami fotograficznymi, które wykazują nieliniową krzywą skuteczności promieniowania jonizującego. LEM pozwala w ogólności na obliczanie skuteczności napromieniowania jeśli tylko znana jest krzywa skuteczności fotonów. Wyniki obliczeń modelowych są wykorzystywane w trakcie biologicznej optymalizacji planów napromieniowania pacjentów. Przy użyciu modelu można obliczyć lokalną wartość WBS dla dowolnej konfiguracji pola napromieniowania. Obliczone wartości WBS wykazują duży rozrzut w zależności od dawki lokalnej i od odporności tkanki zdrowej i nowotworowej na napromieniowanie. Model nie uwzględnia czynnika czasowego. W wypadku nieplanowanych przerw cyklu naświetlań, jeśli wiele uszkodzeń ma szansę na regenerację, obliczenia przy użyciu modelu będą niedokładne.

Porównanie z mikrodozymetrią:

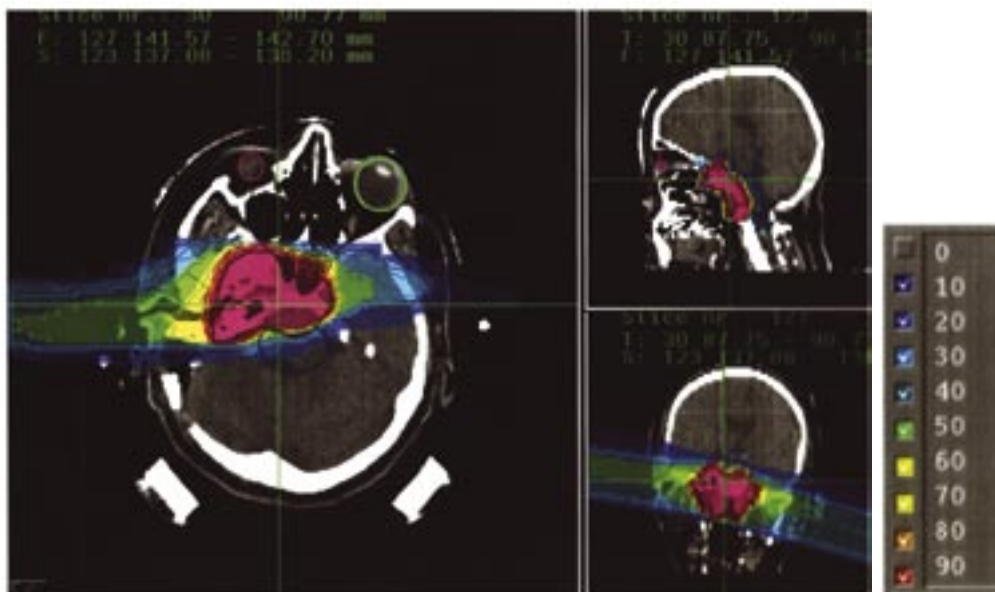
Terapeuci starszego pokolenia, którzy pracowali długie lata używając wiązek neutronów proponują obliczanie biologicznej skuteczności dla dawki fizycznej z użyciem mikrodozymetrycznej funkcji skuteczności. Niestety funkcje skuteczności są nieznane dla większości substancji, a zatem musiałyby być najpierw zmierzone dla wszystkich rodzajów nowotworów z uwzględnieniem energii kinetycznej, liczby atomowej i stopnia jonizacji cząstek. Dodatkowo ze względu na zależność funkcji skuteczności od dawki – również ten parametr musiałby być uwzględniany w pomiarach. Tak więc zastosowanie metody mikrodozymetrycznej w zasadzie jest możliwe, ale praktycznie niewykonalne z powodu braku danych wejściowych jak również z powodu stopnia komplikacji i niepewności wyników obliczeń.



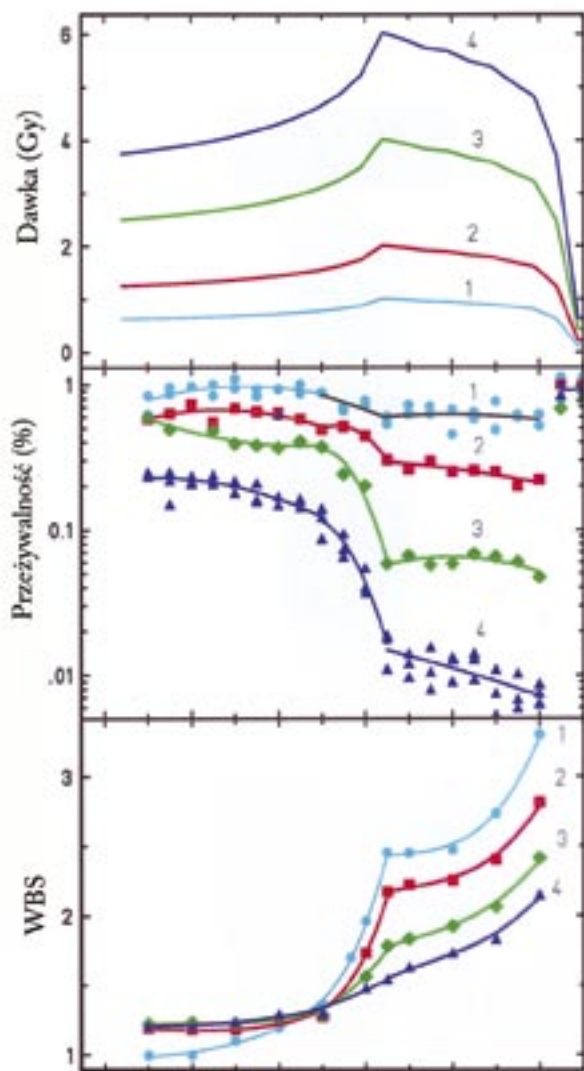
Plan naświetlania z uwzględnieniem względnej biologicznej skuteczności dawki .

Podwyższona względna biologiczna skuteczność WBS ciężkich jonów – w tym jonów węgla – jest głównym powodem ich stosowania w terapii nowotworów. Jedynie użycie ciężkich jonów przeciwdziała wysokiej zdolności regeneracji komórek nowotworu. Jak zostało poprzednio pokazane – WBS zależy w skomplikowany sposób od wielu fizycznych i biologicznych czynników, które to zależności nie dają się sprowadzić do jednego tylko globalnego współczynnika dawki i muszą być w prawidłowy sposób uwzględnione przy obliczeniach planu naświetlania.

Wobec nieustannego wzrostu bazy biologicznych danych pomiarowych w ostatnich latach jak również dostępności do coraz szybszych komputerów, fizyka medyczna może dokonywać coraz bardziej skomplikowanych obliczeń wartości WBS i uwzględniać obliczane wartości w planach naświetlań pacjentów. Nie było to możliwe w pionierskich czasach stosowania naświetlań jonami w Berkeley, dlatego też używano wtedy metod przybliżonych. W miarę wprowadzania nowych rodzajów terapii obliczanie planów naświetlań było stopniowo udoskonalane. W przypadku terapii protonami niestety nie zanotowano takich postępów.



Rys.22: Trójwymiarowy plan naświetlania. Przy użyciu wiązki jonów węgla udaje się skoncentrować dawkę jonizującą dokładnie w objętości nowotworu. Zdrowa tkanka pozostaje w dużej mierze nieuszkodzona.



Rys.23: Porównanie zmierzonych wartości WBS w objętości nowotworu w funkcji głębokości wnikania jonów dla różnych dawek 1-4 (górna część ilustracji). Podobny kształtem do nowotworu obszar pomiarowy został napromieniowany różnymi dawkami jonów dla uzyskania równomiernej dezaktywacji komórek nowotworowych w całej objętości (część środkowa). Ze zmierzonej ilości komórek, które przeżyły naświetlenie wyliczono względną biologiczną skuteczność WBS (dolna część rysunku). Wyniki powyższe pokazują, że wartości WBS wzrastają wraz z głębokością oraz że największe wartości WBS są osiągnięte przez najmniejsze dawki jonów węgla.

Protony

W wypadku naświetlania protonami ich WBS zwiększa nieco swoją wartość na ostatnich ułamkach milimetra trajektorii w tkance, tuż przed ostatecznym zatrzymaniem protonu. Zostało to potwierdzone w doświadczeniach z kulturami komórkowymi w początkach klinicznych naświetlań z użyciem protonów. W zastosowaniach klinicznych używano początkowo wartości WBS mierzonych w skończonych objętościach, w przypadku których stwierdzono wartości podwyższone o około 10 do 20%. Z tego też powodu aż do dnia dzisiejszego plany naświetlania protonami uwzględniają czynnik korekcyjny WBS o wartościach pomiędzy 1.1 i 1.2 dla obliczania biologicznie skutecznej dawki na podstawie fizycznej zaabsorbowanej. Zastosowanie takiego przybliżenia dla naświetlań metodą raster scan może prowadzić do dużych niedokładności. Konieczne jest zatem wprowadzenie do obliczeń planów naświetlania (przynajmniej w sposób przybliżony) zmiennej wartości WBS.

Ciężkie jony

Ciężkie jony, np. jony węgla, posiadają znacznie wyższą wartość WBS w szerokim zakresie energii kinetycznych, a co za tym idzie i zasięgów (ten fakt jest oczywiście wykorzystywany w opracowywaniu planów napromieniowania.) Najistotniejsze zależności WBS od czynników fizycznych zostały przedstawione na rys.23. W wypadku rozciągniętego nowotworu wartość WBS wzrasta przy końcu jego objętości, tzn. na końcu śladów jonów, gdzie wielkość dawki jest definiowana przez wysokość maksimum Bragga. Na powierzchni nowotworu najbliższej kanałowi wejściowemu wartość WBS jest znacznie mniejsza. Dla osiągnięcia równomiernego rozkładu efektywnej dawki biologicznej w całej objętości nowotworu efekt zmniejszonej wartości WBS powinien zostać skompensowany. Widoczna jest również, przez porównanie WBS i krzywych przeżywalności komórek, silna zależność absolutnej wartości WBS od wysokości dawki. Dla wyższej dawki wartość WBS jest mała, dla małej - duża.

Korzystając z przedstawionych w poprzednim rozdziale faktów można powiedzieć, że: stwierdzona została silna zależność WBS od zdolności regeneracyjnych napromienianych komórek tkanki. Odporne na naświetlanie komórki, charakteryzujące się niewielką wartością α/β , wykazują wyjątkowo wysoką wartość WBS. Przy tworzeniu

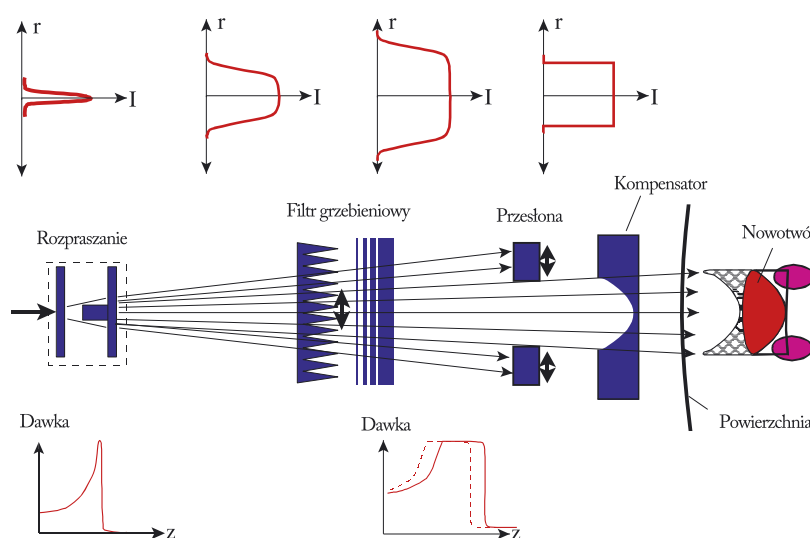
planu napromieniowania dla terapii ciężkimi jonami wszystkie zależności WBS od dawki, energii kinetycznej, liczby atomowej jonów i ich stopnia jonizacji jak również zdolność regeneracyjna komórek muszą być brane pod uwagę. Różne metody terapii wychodziły z różnych założeń dla osiągnięcia tego celu.

Strategia Berkeley (1975 – 1993)

W eksperymentalnym projekcie zapoczątkowanym w Berkeley w 1975 roku używano wyłącznie pasywnych elementów (przysłon, modulatorów zasięgu, kompensatorów) do kształtowania wiązki (rys. 24). Jako modulator zasięgu używany był filtr grzebieniowy (zestaw klinów), którego całkowita grubość i kształt klinów decydowały o zakresie energii kinetycznej jonów. Ta z kolei musiała odpowiadać głębokości umiejscowienia i rozciągłości naświetlanego nowotworu. Modulacja głębokości uzyskiwana była przez szybkie przesuwanie filtra w poprzek wiązki jonów. Przechodzenie wiązki przez fragmenty filtra o różnej grubości decyduje o częstotliwości z jaką realizowane są różne zasięgi jonów, a co za tym idzie o kształcie rozkładu deponowanej dawki w zależności od głębokości.

Filtry grzebieniowe używane w Berkeley były konstruowane na podstawie rozkładów WBS uzyskanych w eksperymentach *in vitro* z ludzkimi komórkami T1 i niezależnie od rodzaju nowotworu oraz czasowego i przestrzennego rozkładu planowanego napromieniowania.

Analiza danych klinicznych wykazała w niektórych przypadkach odstępstwa od wartości planowanych. W takich wypadkach wartości WBS były dopasowywane, a dawka fizyczna zmieniana. Proces taki nie obejmował zmian głębokości penetracji wiązki. Takie poprawki jak również dopasowanie rozkładu głębokości do odporności tkanki na napromieniowanie nie było możliwe w systemie filtrów pasywnych stosowanych w Berkeley, oznaczało by to bowiem dopasowanie i produkcję filtrów indywidualnie dla

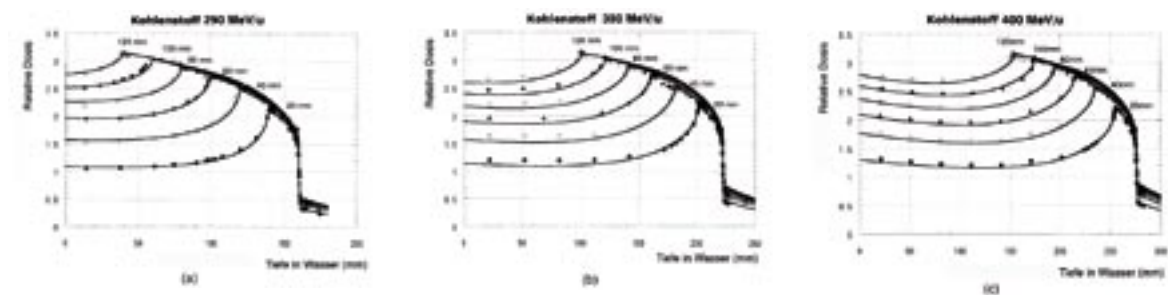


Rys.24: Pasywne kształtowanie wiązki naświetlającej spełnia dwa zadania: rozszerzenie wiązki (tak aby swoim przekrojem pokrywała cały przekrój poprzeczny nowotworu) i modulacja zasięgu jonów. Rozszerzenie przekroju wiązki odbywa się z użyciem różnej grubości folii i z blokady wiązki głównej. Modulacja zasięgu jest bardziej skomplikowana, jako że musi jednocześnie uwzględniać dopasowanie WBS do wymogów terapii. Stanowi ją filtr modulacji zasięgu (grzebieniowy), który ustala zakres głębokości wnikania jonów w tkankę. Ostatnim elementem jest kolimator definiujący kształt wiązki odpowiadający kształtowi nowotworu.

każdego pacjenta, co przekraczało ówczesne możliwości organizacyjne. Niemniej odstępstwa od optymalnego napromienowania były znane, eksperymentalnie mierzone i szeroko dyskutowane.

Strategia Chiba (od 1993)

Heavy Ion Medical Accelerator at Chiba, HIMAC, był planowany w okresie rozkwitu terapii w Berkeley i był pomyślany jako transfer technologii rozwiniętej w USA do Japoni, wykazuje więc wiele podobieństw, a w niektórych rozwiązaniach technicznych jest identyczny z rozwiązaniem amerykańskim. Z przyczyn historycznych do akceleracji jonów w zakresie mas od węgla do argonu zbudowany został podwójny synchrotron pozwalający na uzyskiwanie energii końcowej 800 MeV/u dla wszystkich rodzajów jonów. Aplikacja wiązki odbywała się początkowo również z użyciem systemu pasywnego, który częściowo był zastąpiony w późniejszym okresie systemem aktywnym. Zastosowano np. aktywny wobler do poprzecznego rozszerzenia przekroju wiązki. Dopasowanie głębokości rozkładu odbywało się w dalszym ciągu w sposób pasywny.



Rys. 25: Profil rozkładu głębokości dawki fizycznej dla różnych energii jonów węgla. Z użyciem komórek gruczołów ludzkiej ślinianki zostały zmierzone w Chiba rozkłady WBS w funkcji głębokości i dla każdej energii przeliczone na krzywe absorberów. Dla każdej energii były wyprodukowane filtry o odpowiedniej grubości. Filtry te były używane do wszystkich naświetlań, niezależnie od histologii nowotworu czy rozkładu napromienowania na etapy.

Z użyciem komórek HSG (Human Salivary Gland) zmierzone zostały w szerokim obszarze wartości WBS, a dawka fizyczna była korygowana w obszarze rozszerzonego maksimum Bragga (SOBP = Spread Out Bragg Maximum) i ostatecznie weryfikowana eksperymentalnie. Mimo dostępności tych wyników i metody – w praktyce klinicznej były używane wartości WBS uzyskane z naświetlań neutronami.

Eksperymenty z komórkami HSG udowodniły, że w połowie rozszerzonego maksimum braggowskiego wartość WBS dla jonów węgla i dla neutronów są identyczne i dlatego używano, wnioskując w drugą stronę, danych uzyskanych z pomiarów z neutronami do naświetlań jonami węgla.

Przykładowo, w naświetlaniu HSG jonami węgla stwierdzono rozszerzone na 3 cm maksimum Bragga i w jego połowie wartość $WBS=1.6$. Tę samą wartość otrzymano z naświetlania neutronami o $LET=80keV/mm$ tkanki HSG. Wyciągając błędne wnioski, używano zatem wartości $WBS=3$ (uzyskanej z klinicznych naświetlań neutronami) dla naświetlań jonami węgla w połowie głębokości obszaru tumoru .

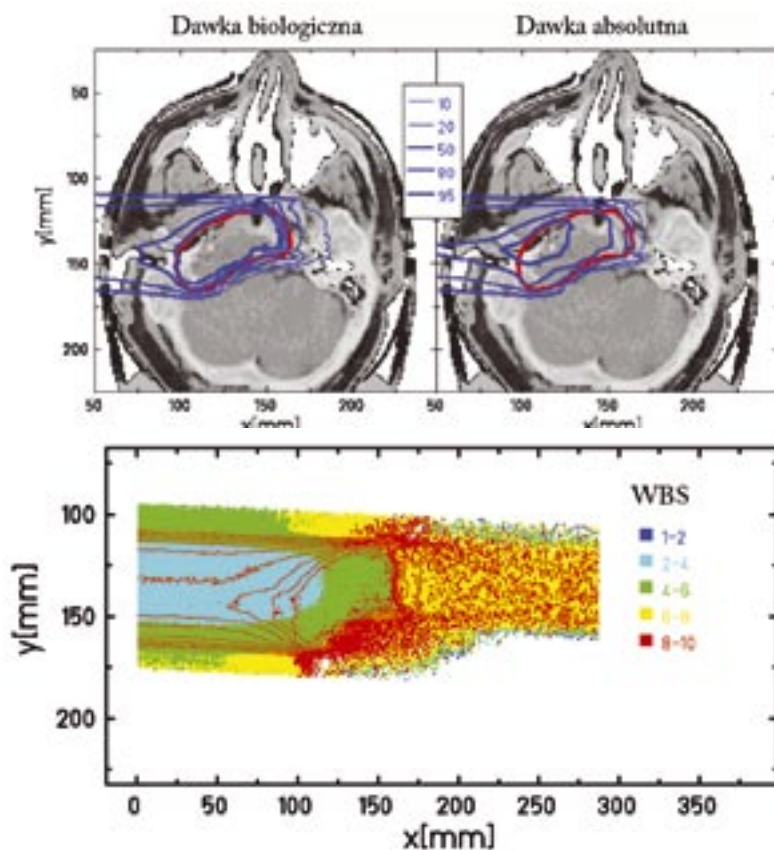
Otrzymywana przy zastosowaniu pasywnych filtrów wiązka wykazuje zależność wartości WBS tylko od głębokości (w całym poprzecznym przekroju wiązki ta sama wartość WBS) tak więc przyjęte w Chiba rozwiązanie stanowiło bardzo dobre, jak dla systemu pasywnych filtrów, przybliżenie. Doświadczenie kliniczne wykazało daleko idącą zgodność z planami naświetlań, a uzyskane w Chiba wyniki uznano za bardzo dobre.



Strategia GSI Darmstadt (od 1997)

W GSI /Darmstadt, w przeciwieństwie do innych ośrodków (Berkeley, Chiba), od początku istnienia projektu rozwijano metody terapii w kierunku specjalizacji pod kątem uwzględnienia indywidualnych własności nowotworu rezygnując ze wszystkich pasywnych elementów kształtujących wiązkę jonów i zastępując je aktywnymi podzespołami elektronicznymi. Metoda skanu rastrowego z modulacją intensywności wiązki cząstek (IMPT) pozwoliła po raz pierwszy na uwzględnianie indywidualnego, niekiedy dość skomplikowanego kształtu nowotworu bez konieczności jakichkolwiek zmian mechanicznych czy elektrycznych urządzeń systemu.

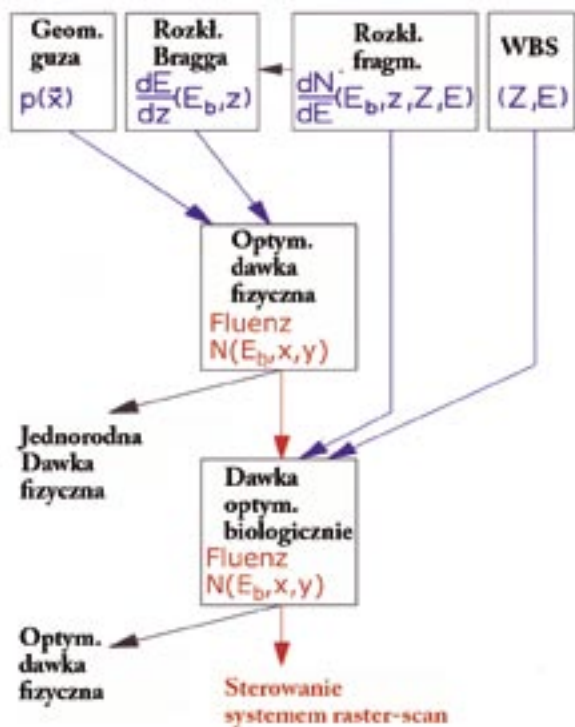
Z kolei model efektu lokalnego LEM stanowi z biologiczno-radiologicznego punktu widzenia duży postęp w rozwoju metody, gdyż umożliwia on obliczanie WBS dla dowolnego pola naświetlania. W tym celu konieczna jest znajomość nie tylko dawki w danym elemencie objętości guza, ale również geometria pola napromieniowania z uwzględnieniem energii kinetycznej jonów węgla i ich fragmentów.



Rys.26 : Biologicznie skuteczna dawka (lewa górna część rysunku) jest produktem dawki fizycznej (część prawa górna) i rozkładu względnej biologicznej skuteczności (WBS).

Fizyczna optymalizacja metodyki

Planowanie napromieniowania pacjenta rozpoczyna się od zdefiniowania przy pomocy tomografii komputerowej CT położenia i kształtu nowotworu jak również ustalenia kanałów wejściowych dla naświetlania tak, aby oszczędzać krytyczne struktury, mogące znajdować się w pobliżu obszaru docelowego. Konieczne jest również ustalenie całkowitej dawki, która powinna być zdeponowana w objętości nowotworu w celu jego zniszczenia. Planowanie rozpoczyna się od obliczenia dawki dla warstwy guza najgłębiej położonej (w kierunku padania wiązki jonów węgla).

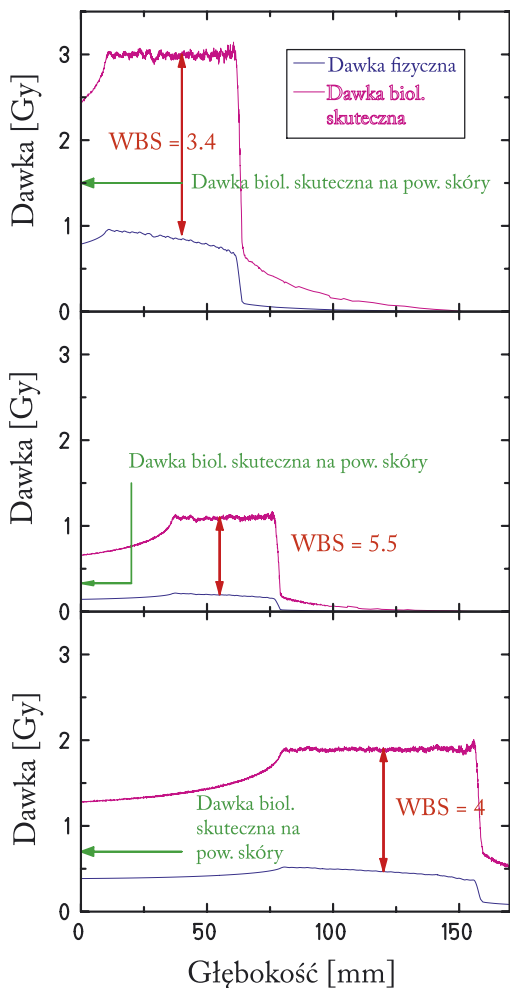


Rys.27 : Schemat opracowania planu napromieniowania. W pierwszym kroku następuje optymalizacja fizycznej dawki napromieniowania. W następnym etapie obliczana jest wartość WBS dla każdego punktu obszaru docelowego i na tej podstawie optymalizowana jest skuteczna dawka biologiczna dla każdego punktu. Z otrzymanych w ten sposób wyników obliczane są w ostatnim kroku przygotowania planu dane sterujące dla systemu kontrolującego raster-scan.

Pożądana dawka dla każdej warstwy jest wynikiem sumowania dawki znajdującej się w maksimach Bragga dla jonów zastopowanych w danej warstwie i dawki pochodzącej od jonów, które przez nią tylko przechodzą pozostawiając w niej część swojej energii kinetycznej (rys.27). Ta utracona część energii jonów musi być uwzględniona w głębiej położonych warstwach dla podniesienia dokładności obliczeń.

Ostatecznie obliczenia te wykonuje się dla każdej warstwy guza oddzielnie, ale z uwzględnieniem faktu istnienia warstw poprzedzających, jak również z uwzględnieniem wpływu oddziaływań jonów w danej warstwie (np. fragmentacja jonów) na warstwy głębiej leżące. Dla optymalizacji fizycznej istotna jest więc znajomość wszystkich parametrów charakterystycznych tak dla wiązki pierwotnej jak i fragmentów powstałych w trakcie zderzeń.

Guz chordomy w obszarze mózgu



Rys. 28: Porównanie planów naświetlania pacjentów z tym samym rodzajem nowotworu na różnej głębokości. Pokazane są rozkłady fizycznej i biologicznie skutecznej dawki jak również wartość WBS w połowie głębokości obszaru docelowego dla wszystkich trzech przypadków. Widać, że WBS przyjmuje różne wartości w zależności od wysokości dawki fizycznej i głębokości guza mimo identycznej histologii nowotworów. WBS nie jest stałą wartością, a zatem musi być obliczane dla każdego przypadku osobno. Zieloną strzałką zaznaczono wartość biologicznej dawki efektywnej BDE na powierzchni skóry, która w każdym z przypadków jest znacząco mniejsza od wartości w obrębie nowotworu.

Optymalizacja z biologicznego punktu widzenia

W drugiej, bardziej skomplikowanej części procesu dokonuje się optymalizacji pod kątem biologicznego oddziaływania jonów węgla z materią. Dla każdego elementu objętości obszaru docelowego zostaje obliczona właściwa dla niego wartość WBS z uwzględnieniem tak jonów węgla o różnej energii kinetycznej pochodzących z wiązki pierwotnej jak również ich fragmentów. Z tego powodu decydujące jest zapamiętanie całkowitej informacji uzyskanej w optymalizacji fizycznej o wszystkich cząstkach jonizujących i ich energiach w danym elemencie objętości.

Znajomość lokalnej wartości WBS pozwala na obliczenie BDE (Biologicznej Dawki Efektywnej) w danym elemencie objętości:

$$BDE = WBS * Dawka$$

Tak obliczony rozkład BDE przewyższa założony rozkład wartości. Zauważyć można również, że WBS osiąga najwyższe wartości (~10) tuż poza założonym obszarem docelowym (rys.26), w tak zwanym distalnym obszarze nowotworu. Przyczyną takiego rozkładu wartości WBS jest jej zależność od wysokości dawki i osiąga wartość graniczną (dla danego rodzaju tkanki) w miarę jej zaniku. Wysokość dawki w najgłębszej warstwie jest stosunkowo niewielka, co odzwierciedla się w szczególnie wysokich wartościach WBS. Iloczyn nawet stosunkowo dużych wartości WBS i zbliżonej do zera wielkości dawki (w najgłębszej warstwie nowotworu) daje w wyniku zbliżone do zera wartości BDE, co prowadzi do wysokich gradientów rozkładu (strome zbocze rozkładu przy końcu zasięgu jonów). Taki przebieg może być obserwowany również w rozkładach na rys.28. W praktyce planuje się napromieniowanie z co najmniej dwóch przeciwnych kierunków, kompensując częściowo powyższy efekt, gdyż obszar distalny nowotworu znajduje się w kanale wejściowym drugiej frakcji napromieniowania i odwrotnie.

Dla poprawnego zaplanowania procesu naświetlania najważniejsza jest znajomość rozkładu WBS w objętości docelowej i wynikający z niej rozkład BDE. Otrzymane w pierwszym etapie obliczeń wartości mogą przewyższać wartości założone, co jest korygowane w kolejnym etapie obliczeń przez zmniejszenie wielkości dawki w każdym z punktów obszaru naświetlanego z osobna. Procedura powtarzana jest aż do momentu uzyskania pożądanego wyniku rozkładu wartości efektywnej dawki biologicznej. Rys. 28 pokazuje

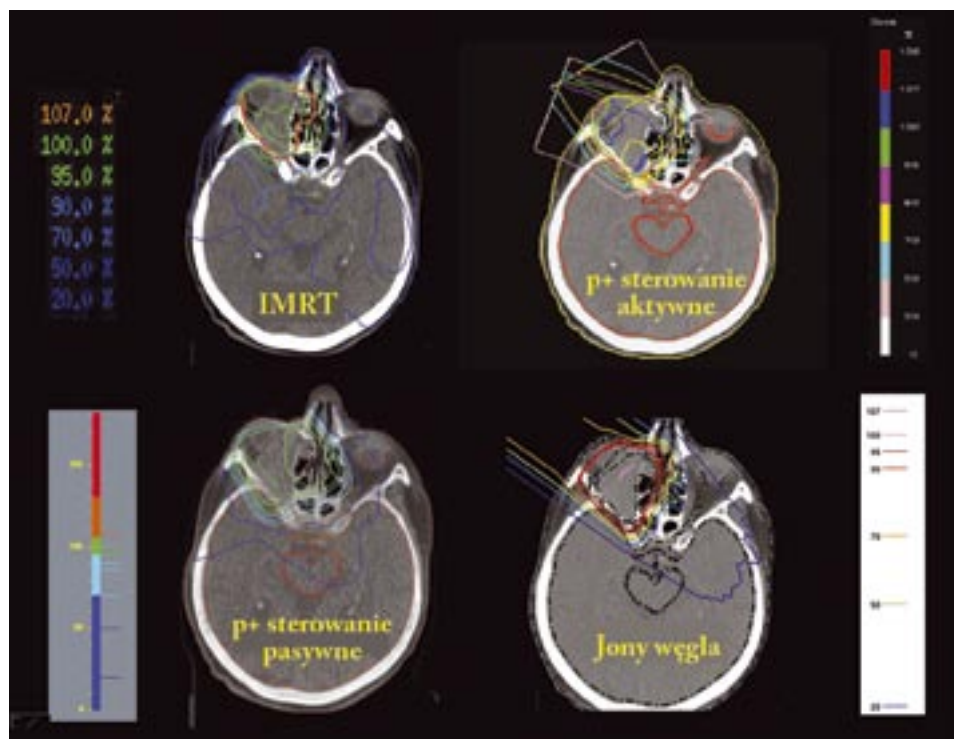
zoptymalizowany rozkład zaabsorbowanych dawek: fizycznej i efektywnej biologicznej w wypadku naświetlania jednokanałowego. Rys.29 porównuje plany napromieniowania z użyciem różnych metod i wykazuje, że w wypadku użycia jonów węgla rozkład dawki jest optymalny.

W powyżej opisanej metodzie - podobnie jak dla dawki deponowanej w obrębie nowotworu - możliwe jest uwzględnienie obecności organów krytycznych w pobliżu obszaru docelowego – jeśli wymaga tego sytuacja – jak również założenie minimalnej wartości depozytu dawki w obrębie tych organów. Optymalizację dawki poniżej granicy tolerancji dla danego organu ułatwia fakt, że posiada on z reguły dość różne wartości WBS charakterystyczne dla jego tkanki.

Podsumowując można stwierdzić, że z użyciem metody lokalnych elementów LEM daje się uzyskać optymalny rozkład biologicznie skutecznej dawki BDS napromieniowania w całym obszarze docelowym: maksymalne

wartości w obrębie nowotworu i minimalne obciążenie w kanale wejściowym jak i dla organów znajdujących się w pobliżu tumora.

Metoda powyższa była zastosowana do stworzenia planów napromieniowania dla wszystkich pacjentów dotychczas leczonych w ramach projektu pilotażowego w GSI. Dobre wyniki terapii przy minimalnych efektach ubocznych (powikłaniach) potwierdzają konieczność stosowania takiej skomplikowanej metody.



Rys.29: Porównanie rozkładu dawki przy napromieniowaniu nowotworu w przedniej części głowy. Pokazane są kolejno: Plan IMRT z użyciem wysokoenergetycznych fotonów, aplikacja protonów z pasywnym i aktywnym kształtowaniem wiązki. Aktywne kształtowanie wiązki jonów węgla daje najlepsze wyniki.

Dokumentacja procesu napromieniowania

Konwencjonalna terapia przy użyciu cząstek jonizujących zakłada jednoznaczną korelację dawki fizycznej z jej biologiczną skutecznością. W takim wypadku wskazania lekarskie dotyczące wysokości dawki i dokumentacja dawki zaaplikowanej w procesie napromieniowania są jednoznaczne i wystarczające. W początkowej fazie terapii z użyciem neutronów i w naświetlaniach protonami zakładano stały w całym obszarze napromieniowywanym wzrost skuteczności biologicznej i całą zaabsorbowaną dawkę fizyczną mnożono po prostu przez stały czynnik WBS (1.15 dla protonów i 3 dla neutronów). Użycie tego uproszczenia jest niedopuszczalne w terapii z użyciem ciężkich jonów, gdyż wartość WBS zmienia się znacznie w obrębie docelowym i zależy tak od rozkładu cząstek jak i zdeponowanej dawki fizycznej. Oznacza to, że ten sam typ nowotworu może posiadać różne wartości WBS w zależności od wielkości i głębokości umiejscowienia lub zależności przebiegu czasowego i przestrzennej konfiguracji naświetlań.

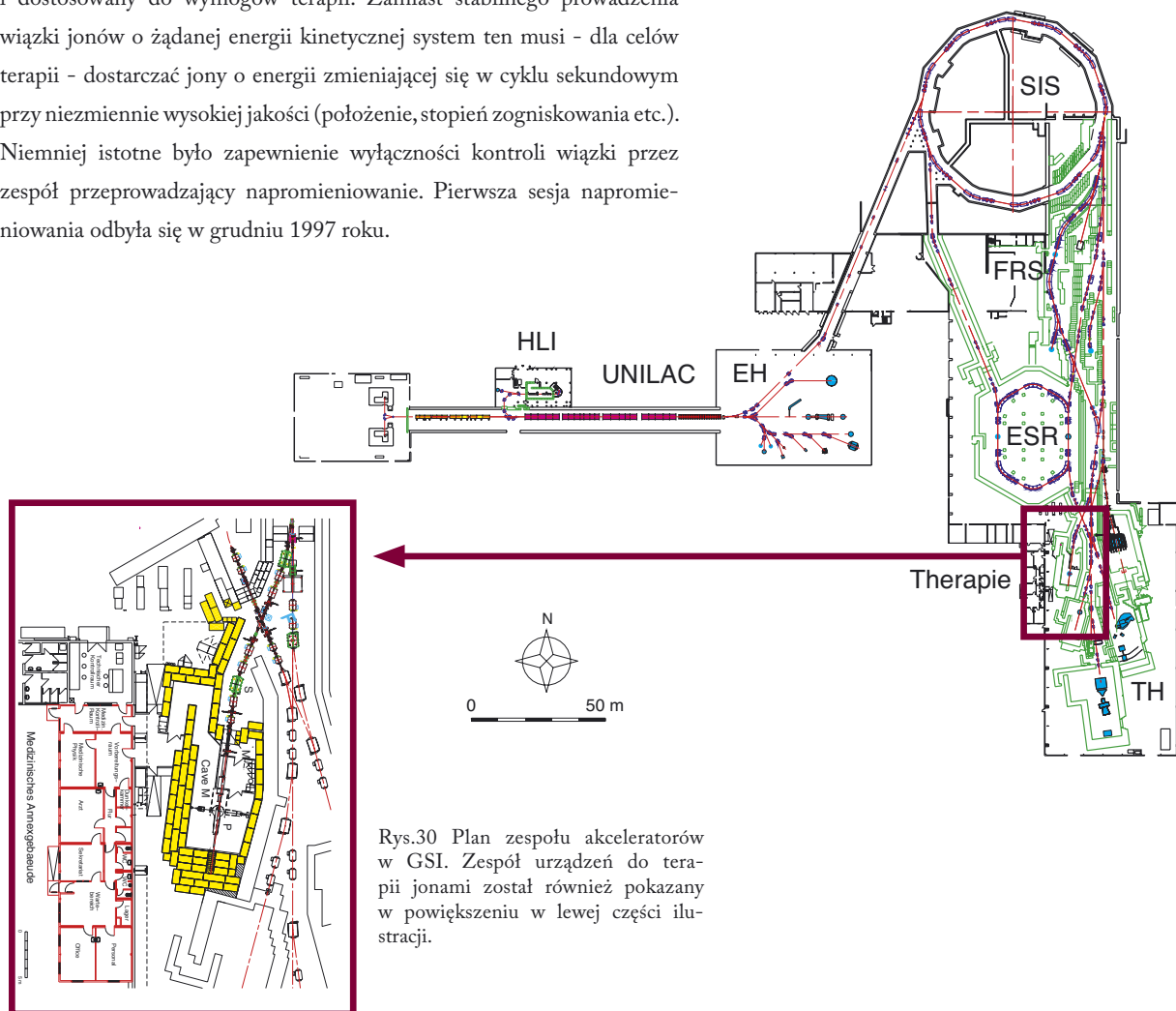
Stanowi to istotny problem, bowiem lekarz nie jest w zasadzie w stanie określić na podstawie doświadczenia klinicznego absolutnej wartości WBS dla konkretnego pacjenta. Nowotwory o identycznej histologii ale o różnych kształtach i różnie umiejscowione wykazują zasadniczo różne wartości WBS. Natomiast znajomość odporności danego typu nowotworu na napromieniowanie, czyli wartości α/β , pozwala na pewne obliczenie nowych wartości WBS dla kolejnego pacjenta z nowotworem danego typu. W konsekwencji w dokumentacji zabiegu odnotowana musi być konieczna, całkowita biologicznie skuteczna dawka napromieniowania obszaru docelowego wraz z założonym rozkładem wrażliwości na napromieniowanie w formie wartości ilorazu α/β dla promieniowania słabo jonizującego.



Techniczna realizacja terapii ciężkimi jonami w GSI Darmstadt

W 1993 roku rozpoczęto budowę pilotażowego projektu terapii z użyciem ciężkich jonów w GSI Darmstadt. W pierwszym etapie zbudowane zostało otoczone osłonami radiologicznymi pomieszczenie do naświetlania pacjentów (Medical Cave) i wyposażone w konieczne do prowadzenia wiązki magnezy i urządzenia elektroniczne oraz niezbędne do kontroli naświetlania systemy monitorujące.

Dla zagwarantowania jakości naświetlań pacjentów zaplanowany, zbudowany i przetestowany został specjalny system kontroli. Również system sterowania akceleratorem i wiązką jonów musiał zostać przebudowany i dostosowany do wymogów terapii. Zamiast stabilnego prowadzenia wiązki jonów o żądanej energii kinetycznej system ten musi - dla celów terapii - dostarczać jony o energii zmieniającej się w cyklu sekundowym przy niezmiennie wysokiej jakości (położenie, stopień zogniskowania etc.). Niemniej istotne było zapewnienie wyłączności kontroli wiązki przez zespół przeprowadzający napromieniowanie. Pierwsza sesja napromieniowania odbyła się w grudniu 1997 roku.



Rys.30 Plan zespołu akceleratorów w GSI. Zespół urządzeń do terapii jonami został również pokazany w powiększeniu w lewej części ilustracji.

Nowy system kontrolny został przystosowany do charakterystycznego dla terapii zakresu używanych energii kinetycznych wiązki jonów węgla pomiędzy 80 a 430 MeV/A (odpowiada to głębokości penetracji jonów pomiędzy 2 a 30 cm). W tym przedziale zostały ustalone 255 wartości energii, które mogą być użyte w dowolnej kolejności przez system kontroli wiązki. Również średnica wiązki może być zmieniana w zakresie od 4 do 12 mm z krokiem 1 mm. Intensywność wiązki może być dowolnie zmieniana pomiędzy 1 a 100 mln cząstek na sekundę. Tak wysoka elastyczność sterowania akceleratorem zapewnia bezpieczeństwo, precyzję i krótki czas naświetlań, co skraca do minimum czas przebywania pacjenta w niewygodnej masce unieruchamiającej.

W specjalnie dla tego celu zbudowanych pomieszczeniach zorganizowano poczekalnie dla pacjentów, gabinet lekarski, pomieszczenia do przygotowania pacjentów, pomieszczenia dla lokalnego centrum obliczeniowego i sterowni (Rys.30).

Projekt terapii dysponuje pomieszczeniem kontrolnym (TKR), z którego przejmowane jest w trakcie naświetlań sterowanie akceleratorem (rys.31). Tam też znajduje się system komputerowy, w którym rejestrowane są wszystkie dane dotyczące danego pacjenta zarówno w formie planu napromieniowania jak i w formie danych mierzonych w trakcie jego wykonywania. TOM (Therapie Online Monitor) pozwala na obserwację kolejnych kroków naświetlania. Objętość nowotworu przedstawiona jest na monitorze rozłożona na warstwy, a w aktualnie naświetlanej warstwie zaznaczona jest również pozycja wiązki i wszystkie – zarówno już naświetlone jak i przewidziane do napromieniowania - piksele (rys.7).



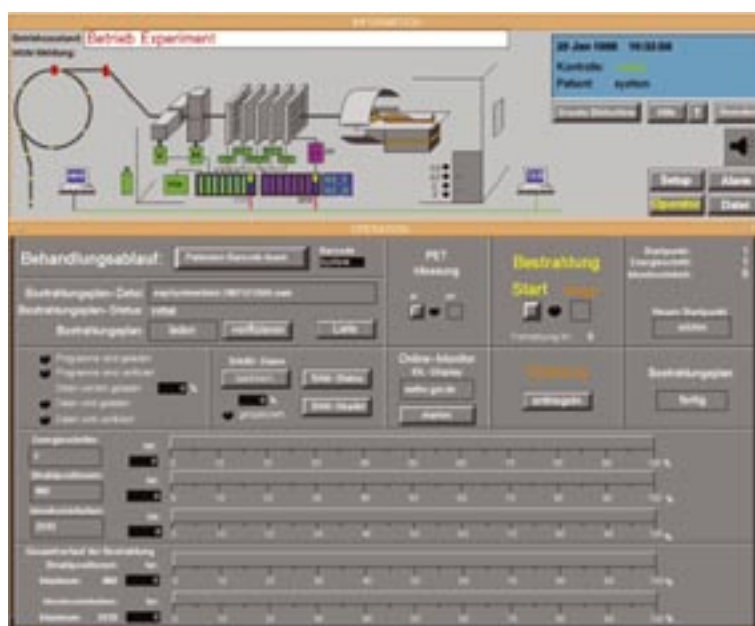
Rys.31 Pulpit kontrolny w pomieszczeniu sterowni systemu terapii.

Położenie i natężenie wiązki tuż przed osiągnięciem ciała pacjenta jest kontrolowane przy pomocy specjalnych monitorów 10 000 (dziesięć tysięcy razy) na sekundę i porównywane z wartościami zaplanowanymi dla danego punktu. Przy odchyleniu przekraczającym 5% w którymś z pikseli system zostaje zatrzymany i sterownia otrzymuje sygnał błędu. Również w wypadku innych możliwych błędów – system zatrzymuje naświetlanie w ciągu pół milisekundy z sygnalizacją na monitorze kontrolnym. Jeśli powstały błąd nie pogarsza całkowitej jakości napromieniowania – proces naświetlania może być kontynuowany przed upływem minuty, w punkcie, w którym nastąpiło przerwanie.

Na głównej konsoli sterującej systemem zainstalowane zostały także urządzenia służące tak do obserwacji jak i do dwustronnej komunikacji z pacjentem (rys.31). Pacjent informowany jest o kolejnych krokach procesu naświetlania. Samo naświetlanie zabiera do kilku minut, natomiast czas przygotowania jest dużo dłuższy, ale w miarę zdobywania doświadczenia przez pacjentów – ulega znacznemu skróceniu.

W trakcie przygotowań do napromieniowania w GSI pacjent jest umieszczany na leżance i unieruchomiony maską. Jego położenie kontrolowane jest z użyciem promieni laserowych. Położenie samego nowotworu jest kontrolowane przy pomocy zdjęć wykonywanych on-line przy użyciu aparatu roentgenowskiego zawieszono nad pacjentem i opuszczanego w celu wykonania

zdjęć na wysokość pacjenta (rys.12). Przy użyciu aparatu Roentgena i wzmacniaczy obrazu wykonywane są conajmniej dwa zdjęcia ustalające położenie pacjenta. Jeśli odchylenie od zaplanowanego położenia przekracza 1 mm procedura unieruchamiania musi zostać powtórzona. Dopiero po ustaleniu pozycji pacjenta leżanka, do której jest on zamocowany zostaje obrócona tak aby uzyskać zaplanowany kąt padania wiązki. Również kamera PET zostaje umieszczona w pozycji roboczej. Kamera PET zbudowana jest z dwóch głowic, umieszczonych po przeciwnych stronach obszaru naświetlanego, z których każda składa się z 32 detektorów scyntylacyjnych. Przy ich pomocy rejestrowane są rozpady emiterów pozytronów, głównie węgla ^{11}C dla określenia zasięgu wiązki jonów węgla w ciele pacjenta. Rekonstrukcja obrazu z danych otrzymanych z tomografii pozytronowej następuje po każdej frakcji napromieniowania.



Rys. 32: Monitor kontroli pokazuje w górnej części schemat systemu naświetlania pacjentów (synchrotron, system odchylenia wiązki, detektory mierzące położenie i natężenie wiązki i samego pacjenta). W dolnej części dokumentowany jest przebieg samego naświetlania.

Do bieżącej kontroli pozycji wiązki pierwotnej, przed jej wprowadzeniem do ciała pacjenta, służą trzy komory jonizacyjne (odczytywane co 12 ms) i dwie pozycyjnie czułe komory drutowe (odczytywane co 120 ms). Dane zebrane z tych detektorów są przetwarzane komputerowo, a wyniki obliczeń są analizowane przez zespół szybkich komputerów i pokazywane na bieżąco na ekranach monitorów kontrolnych.

Przy planowaniu i realizacji całego systemu do terapii ciężkimi jonami szczególny nacisk kładziono na upodobnienie pomieszczeń i urządzeń do powszechnie znanych konwencjonalnych urządzeń medycznych. Ma to kluczowe znaczenie dla pokonania barier natury psychologicznej u pacjentów, ale sprawia że ocena stopnia komplikacji urządzeń oraz wysiłku technicznego i naukowego kryjącego się w nich jest prawie niemożliwa.



Przebieg procesu terapii

Diagnoza i planowanie

Odpowiedzialność medyczna w projekcie pilotażowym terapii ciężkimi jonami w GSI Darmstadt została przejęta przez Klinikę Radiologiczną Uniwersytetu w Heidelbergu. Pacjenci poddawani są tam koniecznym badaniom i tam też sporządzane są obrazy nowotworu przy użyciu tomografii komputerowej (CT) i tomografii z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego dla ustalenia jego kształtu, wielkości i możliwie dokładnego położenia.

Wielu pacjentów przechodzi zabiegi chirurgiczne dla usunięcia, jeśli to możliwe, przynajmniej części tkanki nowotworu. Dla pozostałości nowotworu ustalane są wielkości dawki dla każdej z warstw CT jak również bliskość innych organów, których naświetlenie mogłoby być ryzykowne i definiowane jest położenie i kierunek kanałów wejściowych dla wiązki jonów.

W planie napromieniowania konieczne jest uwzględnienie gęstości różnych rodzajów tkanki dla obliczenia zasięgów jonów węgla. Sporządzany jest tomogram CT bez użycia środków kontrastujących dla uzyskania tzw. wartości szarych (liczb Hounsfielda), które przeliczane są z użyciem tabeli kalibracyjnej na zasięgi jonów węgla. (Dla właściwej diagnozy nowotworu sporządzany jest obraz CT z użyciem środka kontrastującego.)

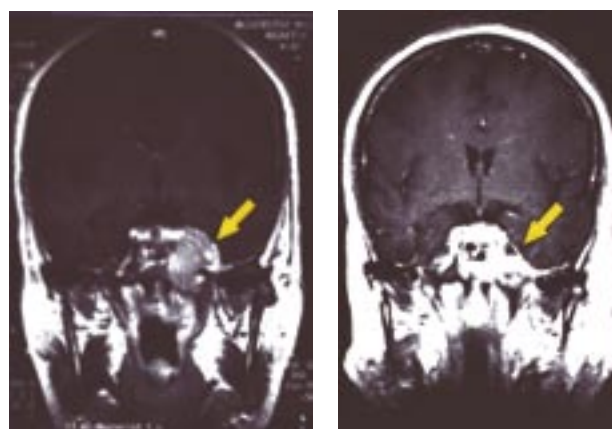
Na podstawie zebranych danych opracowywany jest w DKFZ Heidelberg plan napromieniowania, który w początkowym etapie zawiera tylko dane dotyczące dawki fizycznej bez uwzględniania skuteczności biologicznej. Na tym etapie dane planu napromieniowania umożliwiają ocenę geometrii naświetlań i obciążenia dla organów znajdujących się w pobliżu nowotworu.

Po dokonaniu optymalizacji dawki fizycznej wykonywana jest w GSI dokładna analiza obszaru docelowego i dla każdego z punktów przewidzianych do naświetlania obliczana jest wartość WBS dla optymalizacji dawki biologicznie skutecznej.

W kolejnych cyklach iteracyjnych procedura optymalizacji jest powtarzana aż do osiągnięcia zadanej wartości dawki w każdym z punktów obszaru docelowego. Uzyskane w ten sposób dane służą do ustalenia programu sterowania urządzeń kontrolujących przebieg naświetlań.

Programy sterowania weryfikowane są z użyciem fantomu wodnego i dodatkowych komórek jonizacyjnych dla sprawdzenia obszarów krytycznych np. gradientów dawek w okolicy ważnych organów. Uzyskanie pozytywnych wyników tego testu jest warunkiem koniecznym zastosowania planu napromieniowania dla pacjenta.

Podczas gdy diagnostyka i sporządzenie planu fizycznego naświetlań jest wykonywane w DKFZ w Heidelbergu – plany biologiczne i ich weryfikacja jak również przeprowadzenie naświetlań może być realizowane tylko w GSI Darmstadt. W chwili obecnej (styczeń 2006) budowany jest w Heidelbergu ośrodek terapii z użyciem jonów (HIT – Heidelberg Ionen Therapie), gdzie cała powyżej opisana procedura będzie wykonywana w jednym miejscu i w o wiele krótszym czasie.



Rys.33: Obrazy CT pacjenta przed (lewa część) i w 6 tygodni po (część prawa) przeprowadzeniu napromieniowania. W wielu przypadkach następuje zanik (resorbcja) guza i co za tym idzie cofnięcie się objawów wtórnych (zob. rys. 34)

Organizacja procesu napromieniowania i kontrola jakości

GSI jest w pierwszym rzędzie instytutem naukowym i może przeznaczyć tylko ok 20% czasu wiązki w trzech 4-ro tygodniowych blokach w ciągu roku dla celów terapeutycznych. W każdym bloku naświetlanych jest 12 do 16 pacjentów. Cykl naświetlań składa się z dwudziestu sesji odbywanych w ciągu 20 kolejnych dni – również w dni wolne od pracy.

Na początku każdego bloku terapeutycznego przeprowadzane są testy całego systemu sterowania wiązką we wszystkich możliwych konfiguracjach, testy mocowania pacjenta i testy funkcjonalności wszystkich detektorów. Akcelerator jonów w GSI używany jest do produkcji wiązek jonów dla eksperymentów fizycznych oraz podlega ciągłej przebudowie i rozbudowie. Tak więc ten skądinąd uciążliwy i skomplikowany proces testowania jest konieczny dla stwierdzenia zdolności urządzeń do napromieniowywania pacjentów na początku każdego bloku naświetlań. Procedura ta nie będzie konieczna w ośrodku w Heidelbergu, gdyż tamtejszy cyklotron będzie używany wyłącznie do celów terapeutycznych.

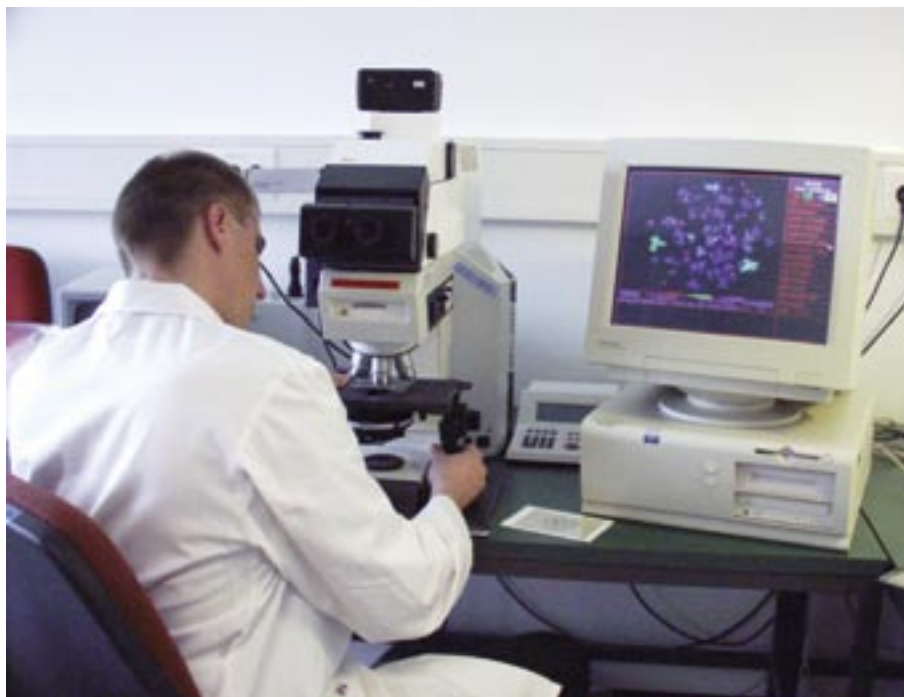
Najistotniejsze są testy samego akceleratora pod kątem czystości wiązki węgla, nastawiania energii kinetycznej jonów, intensywności wiązki i niezależności przekroju wiązki jonów od innych parametrów.

System sterowania wiązką – raster skaner – testowany jest pod kątem precyzji położenia, wykluczenia możliwej paralaksy, stałości przekroju wiązki w obszarze docelowym oraz dokładności pomiaru intensywności i położenia wiązki pierwotnej i wzorców kalibracyjnych.

Powyższe parametry są nastawiane na początku każdego bloku i sprawdzane każdego dnia przed rozpoczęciem sesji naświetlań. Dla każdego pacjenta sprawdzane jest jego położenie w układzie współrzędnych pomieszczenia.

W tym celu głowę pacjenta umocowuje się przy pomocy specjalnie przygotowanej dla niego maski do leżanki i sprawdza jego położenie w stosunku do układu współrzędnych pomieszczenia do naświetlań przy pomocy promieni laserowych. Położenie to jest kontrolowane przez wykonanie zdjęć roentgenowskich w conajmniej dwóch wzajemnie prostopadłych płaszczyznach. Przy odchyleniu przekraczającym 1 mm w obszarze głowy (2 mm w obszarze tułowia) konieczne jest poprawienie położenia. Pacjenci nabywają koniecznego doświadczenia w ciągu pierwszych dni naświetlań co usprawnia całą procedurę i minimalizuje ilość czasu potrzebnego na wykonanie napromieniowania.

Po unieruchomieniu pacjenta następuje obrócenie leżanki dla uzyskania pożądanego kąta padania wiązki jonów i ustawienie kamery PET umożliwiającej kontrolę położenia wiązki w ciele pacjenta. Napromieniowanie obszaru docelowego z jednego kierunku trwa ok. 3 do 5-ciu minut po czym następuje ustawienie pacjenta pod kątem umożliwiającym naświetlenie z innej strony. Tylko w wyjątkowych wypadkach konieczne jest naświetlenie z trzech różnych kierunków.



Aktualny status procesu napromieniowania pokazywany jest nieustannie w pomieszczeniu kontrolnym na głównym monitorze: pojedyncze naświetlane warstwy jak również aktywny piksel w aktualnie naświetlanej warstwie (rys.7). Cały przebieg napromieniowania jest zautomatyzowany i postępuje bez ingerencji ze strony operatorów. Przy prędkości procesu napromieniowania – byłoby to i tak niemożliwe zakładając normalny czas reakcji operatora.

Komputery kontrolujące przebieg procesu sprawdzają pozycję wiązki 10 000 razy na sekundę – a zatem są tysiąckrotnie szybsze niż jakakolwiek interwencja manualna ze strony operatora. Przekroczenie tolerancji intensywności wiązki o więcej niż 5% prowadzi do zatrzymania wiązki jonów w ciągu kilku milisekund. Status i przyczyna błędu pokazywane są na konsoli, tak więc lekarz prowadzący i asystent techniczny są w stanie podjąć decyzję o przerwaniu lub kontynuacji procesu. W większości wypadków napromieniowanie jest kontynuowane. Poważniejszym problemem mogą być usterki samego akceleratora, których nie można natychmiast usunąć, tak że sesja musi być przerwana.

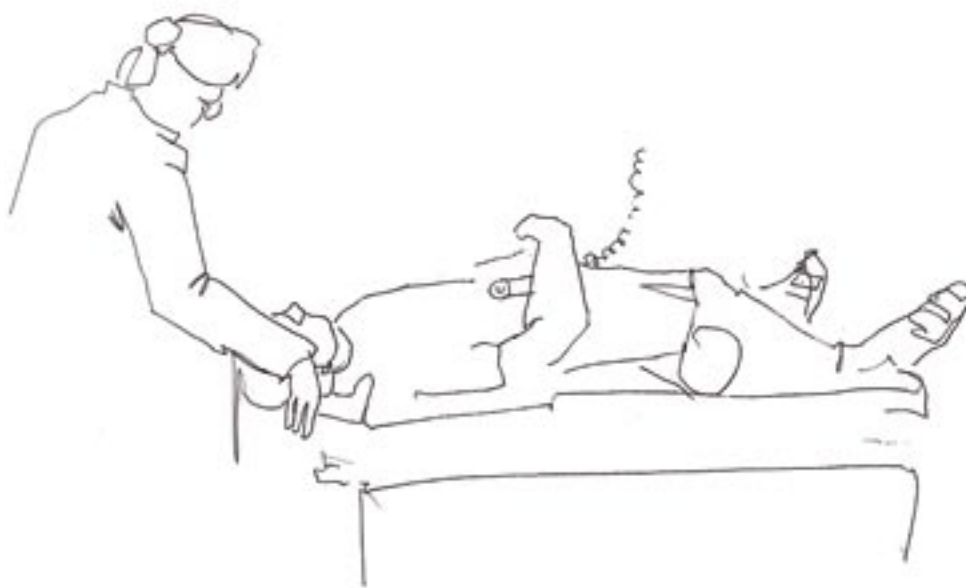
Dotychczasowe wyniki i doświadczenia zebrane w GSI w czasie wieloletniej praktyki wykazują niezawodność akceleratora większą niż 95%. Znakomita większość sesji dotychczas przeprowadzonych przebiegała na szczęście bez większych zakłóceń. W nowo-budowanym ośrodku terapii w Heidelbergu, w którym wiązka jonów węgla będzie produkowana tylko i wyłącznie dla celów terapii spodziewane jest dalsze podniesienie niezawodności systemu.



Po zakończeniu naświetlania pacjent uwalniany jest z mocowania i opuszcza pomieszczenie zabiegowe. Dziennie dokonywano naświetleń ok. 15 pacjentów z dwóch kierunków. Samo naświetlanie zajmuje tylko kilka minut, najwięcej czasu kosztuje dokładne pozycjonowanie, umocowanie i kontrolowanie pozycji pacjenta przed właściwym zabiegiem.

W ośrodku w Heidelbergu planowana jest budowa kilku pomieszczeń zabiegowych, z których każde będzie wyposażone w ruchomą leżankę, urządzenia do pozycjonowania pacjenta i sterowania wiązką oraz dodatkowych pomieszczeń dla przygotowania pacjentów do zabiegu. W ten sposób nie tylko zostanie zwiększony stopień wykorzystania wiązki jonów ale również zostanie skrócony do minimum czas przebywania pacjentów w niewygodnym zamocowaniu.

Szacuje się, że powyższe usprawnienia pozwolą na dokonanie 20 frakcji napromieniowania dla każdego z 1500 do 2000 pacjentów rocznie.



Wyniki kliniczne

W okresie między grudniem 1997 a końcem roku 2005 w GSI Darmstadt przeprowadzono terapię przez napromieniowanie jonami węgla dla ok. 300 pacjentów.

Istotnymi kryteriami oceny powodzenia tego projektu są skuteczność zwalczania nowotworów przez napromieniowanie jonami węgla, przeżywalność pacjentów oraz częstotliwość występowania ostrych objawów napromieniowania (powikłań pozabiegowych).

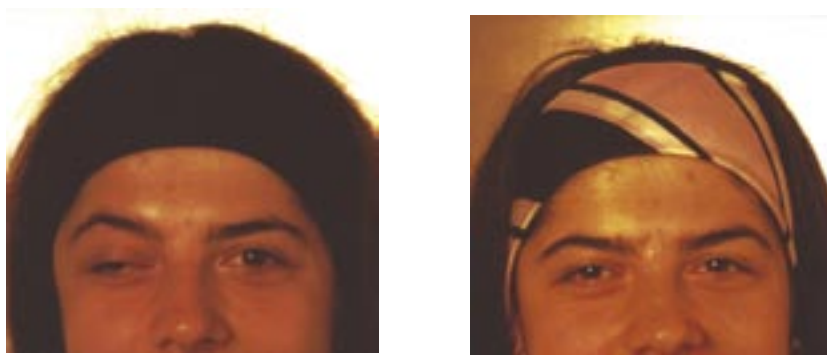
W poniższym rozdziale zostaną omówione tylko pierwsze i trzecie kryterium, gdyż dla określenia przeżywalności miniony okres czasu jest zbyt krótki. Poza tym to skuteczność metody jest właściwie decydującym czynnikiem w porównaniu z wynikami innych metod.

Terapia z użyciem ciężkich jonów jest wybitnie lokalną metodą terapeutyczną i tylko jako taka może być porównywana do innych rodzajów terapii. Dodatkowo – w wypadku występowania efektów ubocznych - ich rozległość i natężenie mogą być czynnikami decydującymi o wysokości dawki.

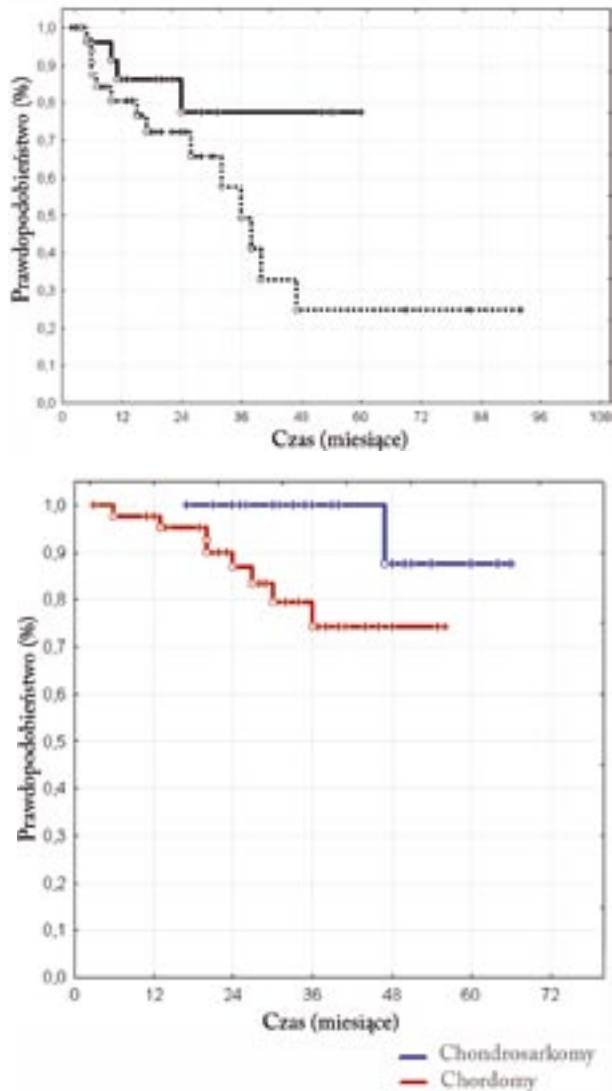
Efekty uboczne i ich natężenie są silnie zależne od maksymalnej i całkowitej wysokości dawki w normalnej tkance. Jak wykazano w poprzednich rozdziałach rozkład dawki fizycznej, jej wysokość a także skuteczność biologiczna dawki może być dużo precyzyjniej aplikowana niż w konwencjonalnych metodach, w tym również w IMRT.

Odpowiednio łagodniejsze są również obserwowane efekty uboczne. Pewną obawę budziło przypuszczenie powstawania wtórnych nowotworów, które mogłyby być wywołane samym procesem naświetlania jonami węgla. Na ostateczną odpowiedź na to pytanie jest jeszcze za wcześnie.

Nowotwory wtórne mogą wystąpić z wieloletnim opóźnieniem. Doświadczenia na kulturach komórkowych mające na celu obserwację transformacji komórek po napromieniowaniu jonami węgla nie wykazują jak dotąd żadnych podwyższonych wartości. Podobnie przewidywano, że napromieniowanie neu-



Rys.34 Pacjentka cierpiąca na częściowy paraliż prawej części twarzy na skutek schorzenia nowotworowego przed i w 6 tygodni po napromieniowaniu.



Rys. 35: Górny histogram prezentuje wyniki naświetlania pacjentów z zaawansowanym tumorem adenoidzystischem. 29 pacjentów zostało poddanych napromieniowaniu fotonami w kombinacji z boostem węglowym (ciągła linia). Linia przerywana pokazuje wyniki 34 pacjentów poddanych napromieniowaniu fotonami IMRT.

Dolny histogram przedstawia wyniki naświetlania 44 przypadków tumora Chordomy (linia czerwona) i 23 w stadium początkowym przypadków Chondrosarkomy (linia niebieska).

tronami powstającymi w wyniku oddziaływania jonów węgla z tkanką może prowadzić do wzmożonej ilości późnych powikłań. Również w tym wypadku pomiary wykazały, że wysokość dawki pozostawionej w normalnej tkance przez szybkie neutrony nie przekracza 1% dawki w obszarze docelowym. Dawka ta jest porównywalna z dawką powstałą w wyniku naświetlania protonami sterowanymi aktywnym systemem raster-scan. Znaczna redukcja ilości neutronów w wypadku jonów jest wynikiem braku pasywnych elementów (kolimatorów, kompensatorów) w drodze wiązki jonów węglowych.

Tak więc w wypadku terapii jonami węgla można spodziewać się raczej mniejszej częstotliwości występowania późnych efektów ubocznych w porównaniu do metod konwencjonalnych.

Drugim kryterium oceny jest skuteczność terapii. Jako kryterium jakości uznany jest brak reemisji nowotworu po okresie 5 lat od przeprowadzenia terapii. Niestety w chwili obecnej ilość leczonych przez napromieniowanie jonami węgla w GSI pacjentów jest zbyt mała dla wyciągnięcia statystycznie znaczących wniosków. Analiza wyników 152 pacjentów którzy przeszli naświetlania w GSI w ciągu pierwszych 5 lat projektu jest pokazana na rys. 35.

Wymieniona grupa składała się w większości z przypadków powoli rosnących, a więc szczególnie odpornych na promieniowanie nowotworów Chordomy, Chondrosarkomy i złośliwych nowotworów slinianek. Wysoka precyzja mocowania głowy pozwalała na napromieniowanie w pierwszej kolejności guzów w obszarze podstawy czaszki, aczkolwiek ich skomplikowana zazwyczaj geometria utrudniała przeprowadzenie terapii. W grupie pacjentów naświetlanych w GSI uzyskano 74% wyzdowień w grupie pacjentów z Chordomem i 87% z 27 wypadków Chondrosarkomów w cztery lata po przeprowadzeniu terapii (rys.35). Porównanie z wynikami japońskiego ośrodka NIRS prezentowane jest w tabeli na następnej stronie.

Ogólnie można postawić wniosek, że napromieniowanie jonami węgla prowadzi do wyższej procentowo liczby wyzdowień. Dodatkową zaletą użycia jonów węgla sterowanych przez aktywny system raster-scan jest znikoma ilość efektów ubocznych w porównaniu do metod konwencjonalnych.



Rozpoznanie	Punkt końcowy	Wyniki terapii protonowej	Wyniki terapii jono- wej NIRS	Wyniki terapii jona- mi węgla w GSI
Nasopharynx (stadium zaawanso- wane)	5y-S	45 - 50 %	63 %	
Chordomy	LCR	30 - 50 %	65 %	74 %
Chondrosarcomy	LCR	33 %	88 %	87 %
Glioblastomy	AST	12 miesięcy	16 miesięcy	
Czerniak naczyniówki (Aderhaut-Melanom)	5y-S	95 %	96 % przy zachowaniu zdolności widzenia	
Guzy zatok nosowych	LCR	21 %	63 %	
Nowotwory trzustki	AST	6,5 miesięcy	7,8 miesięcy	
Nowotwory wątroby	5y-S	23 %	100 %	
Nowotwory ślinianek	LCR	24 - 28 %	61 %	
Nowotwory tkanki miękkiej	5y-S	31 - 75 %	52 - 83 %	67 %

LCR: skuteczność terapii
AST: średni czas przeżycia

5y-S: 5 lat przeżycia

Sytuacja międzynarodowa

Terapia z zastosowaniem napromieniowania wiązkami jonów została zapoczątkowana w 1954 roku w Berkeley z użyciem protonów, a od roku 1958 – przy użyciu jonów helu. Od 1975 roku używano również ciężkich jonów. Początkowo używano jonów argonu, gdyż w eksperymentach biologicznych stwierdzono jego wysoką skuteczność dla szczególnie odpornej na promieniowanie tkanki nowotworów niedotlenionych. Z powodu istotnych efektów ubocznych w zdrowej tkance zaniechano argonu już po kilku naświetlaniach i rozpoczęto próby z jonami krzemu, które niestety również skończyły się częściowym tylko powodzeniem. Ostatecznie zdecydowano się na użycie jeszcze lżejszych jonów neonu, który powodował efekty uboczne na tolerowalnym poziomie

i naświetlonych nim zostało ok 420 pacjentów. W 1993 akcelerator w Berkeley został zlikwidowany co oznaczało koniec projektu terapii ciężkimi jonami.

W 1994 rozpoczęto terapię jonami węgla w NIRS w Chiba w Japonii. Do dziś naświetlono tam z bardzo pozytywnym wynikiem ok 2000 pacjentów. W 1997 rozpoczęto w kooperacji z Radiologią i DKFZ Heidelberg oraz FZR w Dreźnie terapię jonami węgla w GSI. Projekt terapii w GSI Darmstadt wyróżnia się spośród innych podobnych przez nowatorskie sterowanie wiązką jonów, który to system zapewnia możliwość indywidualnego naświetlania nowotworów każdego typu i niemalże dowolnego kształtu.


Wysoka skuteczność terapii jonami węgla w Chi-ba i Darmstadt wraz ze znikomą ilością powikłań zachęciły inne ośrodki do rozpoczęcia podobnych projektów. W Hyogo w Japonii uruchomiono w 2002 ośrodek naświetlania jonami węgla i protonami. Budowa następnego japońskiego ośrodka w Gunma jest w fazie planowania.

W 1992 roku zapoczątkowała we Włoszech swoją działalność inicjatywa na rzecz terapii hadronowej TERA, planując opracowanie terapii z użyciem hadronów (protonów, neutronów, ciężkich jonów a także pionów). Plany te zostały zredukowane do dwóch rodzajów cząstek: protonów i ciężkich jonów. W 2004 roku podjęto decyzję o finansowaniu i zostało założone Towarzystwo CNAO (Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) dla realizacji projektu. Inicjatywa TERA kontynuuje działalność naukową wspierającą projekt. W Austrii powstał w 1994 roku projekt budowy ośrodka naświetlań protonami i jonami węgla nazwany Med-AUSTRON. Początkowo planowano sprzężenie tego projektu z planowaną budową spallacyjnego źródła neutronów dla lepszego wykorzystania synchrotronu. Wkrótce okazało się korzystniejsze wybudowanie dwóch synchrotronów.

W 2005 roku podjęto decyzję o budowie ośrodka terapii ciężkimi jonami w Wiedniu w Neustadt.



Rys.35: Plan budynku terapii ciężkimi jonami w Heidelbergu. Źródło jonów i synchrotron (po prawej) dostarczają poziomą wiązkę (podobnie jak w GSI) do dwóch pomieszczeń naświetlań i do urządzenia (Gantry) pozwalającego na rotację wiązki wokół nieruchomego pacjenta (po lewej).



Pod egidą CERN – europejskiego centrum badań w zakresie fizyki wysokich energii w Genewie – został w 1995 roku we współpracy z innymi ośrodkami europejskimi zapoczątkowany wstępny projekt akceleratora dla terapii pod nazwą Proton Ion Medical Machine Study PIMMS, który ma ułatwić zorganizowanie przedsięwzięć narodowych w krajach europejskich. Równolegle do niego powstał w GSI projekt ośrodka w Heidelbergu pod nazwą HICAT.

Współpraca z CERN i rosnące zainteresowanie pojedynczych projektów doprowadziło do utworzenia inicjatywy European Network for Light Ion Therapy ENLIGHT (pod auspicjami European Society for Therapeutic Radiology and Oncology ESTRO) wspieranej przez Unię Europejską w Brukseli.

Seria workshopów Heavy Charged Particles in Biology and Medicine HCPBM organizowanych od 1982 roku była ważnym forum dyskusji dla ENLIGHT i dla dalszego rozwoju terapii przy użyciu ciężkich jonów.

W roku 2003 rozpoczęto budowę centrum terapeutycznego przy Klinice w Heidelberg a w roku 2005 położono kamień węgielny pod podobny ośrodek w Pavia pod Mediolanem.

W końcu roku 2004 rząd austriacki wydał zgodę na budowę projektu Med-AUSTRON a w maju 2005 podobną decyzję podjął rząd francuski odnośnie projektu ETOILE w Lyonie.

Tak więc w najbliższych latach w Europie zostaną wybudowane 4 ośrodki tego typu. Zainteresowanie dalszymi projektami jest w dalszym ciągu duże. Szacuje się, że jeden ośrodek jest w stanie obsłużyć 10 milionów obywateli danego kraju, tak więc 4 ośrodki na całą Europę to zdecydowanie za mało. Ilość ośrodków, które będą zbudowane w Europie będzie zależeć od klinicznych wyników i powodzenia terapii również w porównaniu do wyników uzyskiwanych przy naświetlaniach protonami (koszty ośrodka protonowego są

tylko 25% niższe). W ostatecznym rozrachunku – tak jak to się dzieje we wszystkich gałęziach medycyny i nie tylko w medycynie – o ilości ośrodków zadecyduje powodzenie samej terapii. Na rynku europejskim konkurują Siemens Medical Solutions (które przejęło know-how wypracowane w GSI), belgijska Ion Beam Applications (IBA), japoński koncern Hitachi i niemiecka firma ACCEL.

Wysokie zainteresowanie tych firm dowodzi istnienia wielkiego zapotrzebowania na ośrodki terapii ciężkimi jonami dla dobra pacjentów, którzy w ten sposób zyskują szansę na wyzdrowienie.

Spis treści

Wprowadzenie.....	3
Podstawy fizyczne metody.....	7
Podstawy biologiczne.....	19
Fizyczna optymalizacja.....	33
Biologiczna optymalizacja.....	34
Techniczne realizacja ciężkimi jonami w GSI Darmstadt.....	37
Wyniki kliniczne.....	47
Spis literatury uzupełniającej.....	53
Spis źródeł i podziękowania.....	54
Impressum.....	2

Literatura uzupełniająca

Amaldi U., Kraft G.: Recent applications of Synchrotrons in cancer therapy with Carbon Ions.

europhysics news, Vol. 36, No. 4, pp.114-118, 2005

Schulz-Ertner D. et al.: Results of Carbon Ion Radiotherapy in 152 Patients.

Int. J. Radiation Onc. Biol. Phys., Vol. 58, No. 2, pp. 631-640, 2004

Nikoghosyan A., Schulz-Ertner D., et al.: Evaluation of Therapeutic Potential of Heavy Ion Therapy for Patients with locally advanced Prostate Cancer.

Int. J. Radiation Onc. Biol. Phys., Vol. 58, No. 1, pp. 89-97, 2004

Kraft G.: Tumor Therapy with Heavy Charged Particles
Progress in Part. and Nucl. Phys., 45, S473-S544, 2000

Źródła informacji i podziękowania

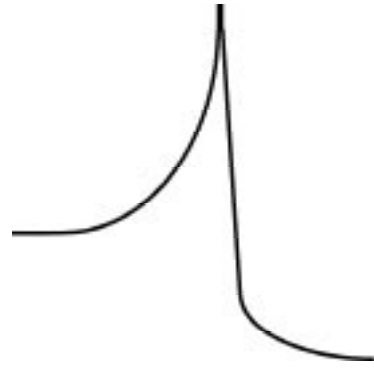
Opracowanie metody terapii nowotworów z użyciem ciężkich jonów jest wspólnym dziełem wielu naukowców, inżynierów i techników z GSI Darmstadt, Centrum Badań w Rossendorf, Kliniki Radiologicznej w Heidelbergu i Niemieckiego Centrum Zwalczenia Raka (DKFZ) w Heidelbergu.

Im wszystkim chcę podziękować, w szczególności zaś pani dr med. D. Schulz-Ertner, (Terapia Napromieniowaniem, Heidelberg) i panom dr D. Schardt, dr med. M. Scholz i dr H. Zeitträger, którzy dokonali korekty tekstu i wnieśli wiele poprawek. Dziękuję również paniom S. Knorr za wykonanie layoutu i pani A. Phalen-Weiss za opracowanie manuskryptu. Pani G. Otto i pan A. Zschau dostarczyli fotografie, a pani Sofia Greff wykonała piękne ilustracje. Dziękuję również Towarzystwu Popierania Ciężkojonowej Terapii Nowotworów i instytucjom, które umożliwiły druk niniejszej publikacji.

Na końcu chcę podziękować wszystkim osobom, które udostępniły rysunki, wykresy i grafiki użyte w publikacji. W szczególności:

J. Debus	rys. 33, 34
H. Eickhoff	rys. 35
W. Enghardt	rys. 13
S. Grözinger	rys. 14, 15
K. Gunzert-Marx	rys. 11
O. Jäkel	rys. 2, 4, 8, 22
M. Krämer	rys. 18, 26, 27
M. Krengli	rys. 29
D. Schulz-Ertner	rys. 35
M. Scholz	rys. 20a, 21
G. Taucher-Scholz	rys. 20b
U. Weber	rys. 3, 5, 6, 33
W. K.-Weyrather	rys. 16, 19, 28
<i>Himac</i>	rys. 25

Towarzystwo Popierania Ciężkojonowej Terapii Nowotworów



Cel Towarzystwa:

- Ciężkie jony pozostawiają z dużą precyzją w tkance nowotworu, przez którą przechodzą wysoką, szczególnie skuteczną dawkę energii. Są idealnym narzędziem terapeutycznym dla nieoperowalnych, odpornych na promieniowanie nowotworów przy maksymalnym oszczędzaniu zdrowej tkanki.
- Duchowe i finansowe wspieranie aktywności i poczynań w ramach projektu badawczego “Terapia nowotworów z użyciem ciężkich jonów” w Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH w Darmstadt (GSI) w celu opracowania kompletnej metody terapeutycznej dla leczenia nowotworów i wprowadzenie jej do powszechnego użytku dla poprawy stanu zdrowotnego społeczeństwa.

Cele wspierane przez Towarzystwo:

- Poznanie i opracowanie fizycznych i biologicznych podstaw funkcjonowania terapii z użyciem naładowanych cząstek.
- Budowa prototypowego urządzenia do naświetlań nowotworów wraz z doprowadzeniem wiązki z Synchrotronu Ciężkich Jonów SIS w GSI
- Dalszy rozwój urządzeń optymalnie dostosowanych do naświetlań nowotworów.
- Rozwój i usprawnianie metody raster-scan w GSI.
- Opracowanie kompletnego projektu zestawu urządzeń do terapii ciężkimi jonami wraz z akceleratorem w celu zainstalowania do użytku klinicznego.
- Organizowanie spotkań naukowych i publikacji w celu informacji świata fachowego jak również szerokiej publiczności o osiągnięciach terapii ciężkojonowej i jej zastosowań.
- Wspieranie najzdolniejszych adeptów w dziedzinie terapii ciężkojonowej w celu zapewnienia w przyszłości kontynuacji projektu.
- Towarzystwo ma służyć tylko i wyłącznie dobru publicznemu.



Wręczenie nagrody im.

Christopha Schmelzera

1999-2005



- 1999 Dr. Caterina Brusasco, Univ Gesamthochschule Kassel
Dr. Kathrin Lauckner, TU Dresden
- 2000 Dr. Claudia Fournier, TU Darmstadt
Dr. Marco Pullia, Université Claude Bernard, Lyon
- 2001 Dr. Akifumi Fukumura, Tohoku University Chiba, Japan
Dr. Konstanze Gunzert, TU Darmstadt
- 2002 Yvonne Borgiel, TU Darmstadt

- 2003 Dr. Nina Tilly, Karolinska Institute und
Stockholm University, Schweden
- 2004 Dr. Sven Oliver Grözinger, TU Darmstadt
- 2005 Dr. Katia Parodi, FZ Rossendorf / TU Dresden
Dr. Sairos Safai, ETH Zürich

Towarzystwo przyznaje corocznie nagrodę im. Christopha Schmelzera (pierwszy dyrektor naukowy GSI Darmstadt) młodym naukowcom za wyróżniające się prace dyplomowe lub doktorskie z dziedziny terapii nowotworów przy użyciu ciężkich jonów. Powyżej zamieszczono zdjęcia laureatów w czasie uroczystości wręczenia nagrody przez kolejnych przewodniczących Towarzystwa (lub ich zastępców): dr dr hc. T.Niewodniczańskiego (1999), S. von der Heyde, dr H. Zeitträgera oraz pana R. Jägera.

Towarzystwo Popierania Ciężkojonowej Terapii Nowotworów e.V. dziękuje instytucjom, które pomogły sfinansować wydanie niniejszej publikacji::

**Canberra Eurisys GmbH,
Rüsselsheim**

**Eckelmann AG,
Wiesbaden**

**Jäger Elektrotechnik,
Eppstein**

**Metronom Automation GmbH,
Mainz**

**PINK GmbH
Vakuumtechnik,
Wertheim**

**SIEMENS AG,
Medical Solutions,
Erlangen**

**Thales Suisse SA,
Turgi, Schweiz**

**HSE HEAG
Südhessische Energie AG /
ENTEKA, Darmstadt**



Aktualne informacje o postępach budowy Ośrodka terapii ciężkimi jonami w Heidelbergu jak również zdjęcia wykonywane on-line przez web-cam można otrzymać poprzez:

www.arge-sit.de

