

## Terapia protonowa w leczeniu dzieci chorych na nowotwory: szkic historyczny i stan obecny

Nicola Thorp

*Terapia protonowa wykorzystuje korzystne cechy dystrybucji dawki z ograniczoną dawką na wejściu i niemal zerową dawką wyjściową. Tak więc w porównaniu z terapią fotonową, zmniejszona jest dawka absorbowana przez zdrowe tkanki, szczególnie przez struktury znajdujące się dalej od okolicy docelowej. Jest to szczególnie istotne w przypadkach leczenia guzów u dzieci, gdy pojawiają się późne skutki, takie jak kolejny nowotwór w obszarze, który otrzymał stosunkowo niską dawkę. Natomiast terapia protonowa pochłania znacznie większe koszty, niż fotonowa; jej dostępność jest zatem ograniczona. Trzeba jednak przyznać, że powstały poświęcone temu ośrodki szpitalne, przede wszystkim w Stanach Zjednoczonych i Europie, a liczba leczonych w ten sposób pacjentów w najbliższych latach będzie rosła. W tej pracy przedstawiono kontekst historyczny, późne skutki radioterapii pediatrycznej oraz rolę protonów w leczeniu guzów u dzieci. Omówiono także aspekty i możliwości leczenia małych pacjentów z Wielkiej Brytanii, kierowanych do placówek za granicą, jako że obecnie w Wielkiej Brytanii nie ma jeszcze odpowiednich do tego ośrodków szpitalnych.*

### Proton therapy for childhood malignancies: including a historical background summary

*Proton therapy exploits the superior dose distribution characteristics of the proton beam with reduced entry doses and near absent exit dose. Thus when compared with photons, there is a reduction in dose to the normal tissues especially those structures lying distal to the target volume. This is of particular interest in the treatment of paediatric tumours where late effects such as second malignancy may occur in regions of relatively low dose. However, proton therapy remains costly compared with photons and there remains limited capacity internationally. There are currently a number of new hospital-based facilities being developed, mainly in the USA and Europe and the number of patients benefitting from this form of radiotherapy will increase significantly over the next few years. This paper reviews the historical background, the late effects of radiotherapy in children and the role of protons in the treatment of paediatric malignancy. There is also discussion of the current arrangements for referring patients from the United Kingdom to centres abroad as there is currently no high energy facility within the United Kingdom.*

**Słowa kluczowe:** radioterapia, proton, dzieci, guz, późne skutki

**Key words:** radiotherapy, protons, children, malignancy, late effects

### Wstęp

Pierwsze zastosowania promieni X  
lub radu w leczeniu raka

Emil Grubbé z Chicago twierdził, że to on jako pierwszy użył promieni X do leczenia raka [1, 2]. Przedstawiany był jako farmaceuta-homeopata i wytwórca promieni X; tytuł doktora medycyny uzyskał w roku 1898. Nie ulega wątpliwości, że był pionierem stosowania promieni X; zresztą na skutek ich działania cierpiał na chroniczne

zapalenie skóry, a ostatecznie na popromiennego raka skóry. Nie sposób dzisiaj zweryfikować jego roszczeń co do pierwszeństwa, powszechnie przyjmuje się, że były one nieuzasadnione. Należy jednak dodać, że przez wiele lat liczni autorzy uznawali go za „twórcę leczenia promieniami X”. Opis przypadku leczenia przez niego pacjenta został opublikowany dopiero w 1933 roku, a nie w 1896. Technika stosowana przez Grubbe’go przewidywała rury Crookesa zawieszzonej 3 cale nad piersią. Tkanki zdrowe były osłonięta arkuszem ołowiu pochodzącym ze skrzynki po chińskiej herbacie, a ekspozycja trwała godzinę. Takie seanse napromieniania powtarzano codziennie, aż do wystąpienia efektu kumulacyjnego w postaci zapalenia skóry. Grubbé utrzymywał, że pierwszego pacjenta skierowano do niego już 29 stycznia 1896 r., zaledwie miesiąc po ogłoszeniu odkrycia Röntgena... jednak nie ma żadnego dowodu na to w formie drukowanej.

Pierwsze stwierdzenie o pierwszeństwie w zastosowaniu promieni X w leczeniu raka, które można było zweryfikować, przypisać należy dwóm lekarzom prowadzącym ogólną praktykę w Sztokholmie. Podczas spotkania Szwedzkiego Towarzystwa Lekarskiego 19 grudnia 1899 r. jednocześnie poinformowali o dwóch chorych, których leczenie zakończyło się sukcesem [3], Ryc. 2. Historie chorób tych dwóch pacjentów, leczonych z powodu podstawnokomórkowego raka skóry, zostały przedstawione przez Elis Berven w 1961 roku podczas RSNA Annual Meeting. Okres obserwacji po leczeniu jednego z nich wyniósł 30 lat, drugiego – dwa i pół roku [4].

Natomiast pierwsze udokumentowane zastosowanie radu w leczeniu raka miało miejsce w Petersburgu w 1903 r. Dokonali tego Semen Goldberg i Efim London, leczący chorego na drążącego raka podstawnokomórkowego skóry [5]. Nie twierdzili co prawda, że pacjent „wyzdrowiał”, lecz odnotowali, jak to zostało określone, „stan normalności pod względem medycznym i kosmetycznym jako rezultat leczenia raka”. Fakt ten ustalono dopiero po przetłumaczeniu ich oryginalnego artykułu opublikowanego w języku niemieckim [6]. Trzeba natomiast podkreślić, że początkowe próby leczniczego zastosowania radu, podobnie, jak w przypadku promieni X, podjęto w chorobach nie mających charakteru nowotworowego [7, 8].

W roku 1901 w Paryżu dermatolog Henri Danlos leczył pacjenta z toczniem za pomocą źródła radu dostarczonego przez Piotra Curie [9]. Został on uznany przez Louisa Wickhama, autora pierwszego na świecie podręcznika poświęconego wyłącznie radowi [10], za pierwszego lekarza, który zaproponował użycie radu w celach leczniczych. Wickham kierował Laboratoire Biologique du Paris, pierwszym na świecie instytutem radowym, który został otwarty w 1906 roku [11], niemal o dekadę wcześniej niż Institute du Radium Marii Curie. Instytut Wickhama posłużył za model i przykład dla wielu powstających wówczas instytutów radowych na całym świecie, nie wyłączając Londynu. W 1911 roku podczas wizyty króla Jerzego V i królowej Marii, król docenił Wickhama za jego pracę nad leczeniem przy użyciu radu i mianował go kawalerem Royal Victorian Order [12].

Roszczenia pierwszeństwa są nierzadko trudne do udowodnienia w stu procentach. Być może pierwszeństwo należy się niemieckiemu lekarzowi Hermannowi Strebelowi, a nie Pierre'owi Curie. Strebel stwierdził jednoznacznie [13], że to on jako pierwszy zaproponował użycie radu w celach leczniczych. Było to podczas wykładu, jaki wygłosił w już w roku 1900 we Wrocławiu. Powiedział wówczas: „w moich doświadczeniach kieruje się myślą, że możemy uzyskać wynik, który pozwoli na zastosowanie w leczeniu” [14].

## Kamienie milowe 1895-1946

Uplęnięło blisko 50 lat pomiędzy odkryciem promieni X w listopadzie 1895 roku przez Wilhelma Conrada Röntgena a zaproponowaniem na początku 1946 roku przez Roberta Wilsona (1914-2000) z Harvard University uży-

cia naładowanych cząsteczek w leczeniu nowotworów [15]. Tabela I podsumowuje niektóre najważniejsze kamienie milowe, które między 1895 a 1946 rokiem miały wpływ na wiedzę o leczeniu promieniami i jego skutkach biologicznych.

## Radioterapia u dzieci

Terapeutyczne możliwości leczenia guzów u dzieci określono na początku XX wieku. Harvey Cushing [17] jako pierwszy zastosował w 1919 roku radioterapię po operacji, aby poprawić rokowanie w *medulloblastoma*. Później powszechnie przyjęto radioterapię jako istotną odmianę leczenia w chorobach nowotworowych u dzieci, jak w: guzie Wilmsa, *rhabdomyosarcoma*, chorobie Hodgkina, guzach mózgu.

Jednak wraz z postępem wiedzy o występujących niekiedy, zupełnie niespodziewanych i zarazem dramatycznych późnych skutków, zastosowanie radioterapii u dzieci zmniejszało się. Później, przy lepszym zrozumieniu wieloczynnikowej etiologii późnych skutków, przy niebывалym rozwoju poziomu radioterapii i poznaniu roli tej metody dla kontroli miejscowej, radioterapia stała się ponownie integralnym elementem leczenia wielu guzów u dzieci. Współczesny radioterapeuta pracuje w zespole wielospecjalistycznym, zgodnie z protokołami, w których zalecenia dla radioterapii są nieustannie udoskonalane.

## Późne skutki radioterapii u dzieci

Radioterapia pediatryczna stawia przed całym zespołem onkologów wyjątkowe wyzwania. Pojawiają się kwestie logistyczne, takie jak: unieruchomienie, skoordynowanie z chemioterapią oraz nierzadko złożone czynniki psychospołeczne. Dzieci charakteryzują się lepszą tolerancją dotkliwych ostrych skutków radioterapii w porównaniu do dorosłych pacjentów, głównym problemem pozostają późne skutki.

Późne skutki to efekty uboczne, które występują po ostrej fazie leczenia. Mogą pojawić się w każdej chwili i są na ogół nieodwracalne. Mogą być skutkiem leczenia chirurgicznego (przetoki, porażenia nerwów czaszkowych), chemioterapii (np. kardiotoksyczność po antracyklinach, niepłodność) lub radioterapii. Późne skutki radioterapii zależą od wieku (im młodsze dziecko tym poważniejsze późne skutki), obszaru leczonego, obecności narządów krytycznych w polu napromieniania, dawki całkowitej i dawki frakcyjnej (im większa dawka na frakcję, tym większe ryzyko wystąpienia późnych skutków).

Do późnych skutków należą: zaburzenia wzrostu i rozwoju tkanek w polu napromieniania, kardiotoksyczność, niewydolność przysadkowa (w szczególności deficyt hormonu wzrostu) i następstwa neuropsychiczne (zmniejszenie poziomu IQ, słaba pamięć krótkotrwała) u dzieci, które miały napromienianie czaszki oraz nowotwory indukowane. Późne skutki mogą być zmniejszane na różne sposoby. Na przykład zastosowanie chemioterapii *Baby Brain* u niemowląt pozwala na odsunięcie w czasie

Tab. I. Wybrane „kamienie milowe” z lat 1895-1946

---

1895	Odkrycie promieni X {Wilhelm Conrad Röntgen}
1896	Odkrycie promieniotwórczości {Antoine-Henri Becquerel}
1896	Odnotowano pierwsze biologiczne efekty promieni X: poparzenia skóry
1896	Pierwsze terapeutyczne zastosowanie promieni X: pacjent ze znamieniem owłosionym {Leopold Freund}, Ryc. 1
1897	Leczenie promieniami X chorych na raka piersi {Emil Grubbé}
1897	Odkrycie elektronu {Joseph John Thomson}
1898	Odkrycie polonu i radu {Pierre i Marie Curie}
1899	Zakończono sukcesem leczenie promieniami X raka skóry {Tage Sjögren & Tor Stenbeck}, Ryc. 2.
1899	Zaproponowano określenia: promienie alfa i promienie beta {Ernest Rutherford}
1900	Zaproponowano określenie: promienie gamma {Paul Villard}
1900	Wprowadzenie pojęcia okres połowicznego rozpadu {Ernest Rutherford}
1900	Zaproponowanie terminologii twarde, średnie i miękkie promieniowanie X ( <i>hard, medium &amp; soft for X-ray quality</i> ) {Robert Kienböck}
1900/1901	Pierwsze propozycje leczniczego wykorzystania radu {Hermann Strebels/Pierre Curie}
1901	Henri Danlos leczy tocznia za pomocą terapii radiowej
1902	Teoria przemiany jądrowej {Ernest Rutherford & Frederick Soddy}
1903	Prawo Bergonie i Tribondeau: wrażliwość na promieniowanie w zależności od aktywności mitotycznej
1903	Zakończono powodzeniem leczenie raka skóry za pomocą radu {Semen Goldberg & Efim London}
1904	Zdefiniowanie I, II i III stopnia oparzenia promieniami X {Carl Beck}
1904	Czynniki czas-dawka badane przy użyciu kiełkujących sadzonek {Robert Abbé}
1908	Opracowano technikę całkowitego napromienienia ciała (TBI) {Friedrich Dessauer}
1912	Zaproponowano pojęcie warstwy połowicznej (HVL – half-value layer) {Theophil Christen}
1912	Rozwinięto technikę paryską dojamowego leczenia raka szyjki macicy
1913	Rozwój lamp rentgenowskich z gorącą katodą {William Coolidge}
1913	Bohr stwarza model atomu z centralnie położonym jądrem i krążącymi elektronami {Nils Bohr}
1917	Po raz pierwszy zaproponowano krzywe izodoz {Otto Glasser}
1922	Odkrycie efektu Comptona, tj. zmiany długości fali rozproszonych promieni X {Arthur Compton}
1925	Pierwszy Międzynarodowy Kongres Radiologii {ICR Londyn}
1927	Doświadczenia nad frakcjonowaniem w radioterapii wykonywane przy użyciu króliczych jąder {Claudius Regaud & René Ferroux}
1928	Sformułowanie zasady cyklotronu {Rolf Wideröe}
1930	Pierwsza krzywa przeżycia dla bakterii poddanej działaniu promieniowania {Douglas Lea}
1931	Odkrycie przyspieszacza liniowego {Ernest Lawrence}
1932	Wynalezienie cyklotronu {Ernest Lawrence} Ryc. 3
1932	Odkrycie pozytronu {Carl Anderson}
1932	Odkrycie neutronu {James Chadwick}
1933	Cyklotron zdolny do wytworzenia 5 000 000 volt deutronów {Ernest Lawrence & Milton Livingston}
1934	Pierwsza publikacja nt. manchesterskiego systemu dawkowania Patersona i Parkera
1934	Wytworzenie radioaktywności sztucznej {Frédéric & Irène Joliot-Curie}
1937	Określenie roentgena jako jednostki ekspozycji dla promieni X lub promieni gamma {5 <sup>th</sup> ICR, Chicago}
1938	Odkrycie rozszczepienia uranu {Otto Hahn & Fritz Strassmann}
1938/1939	trzydziestosiedmioocalowy cyklotron z Berkeley użyty do leczenia pierwszego pacjenta neutronami {Robert Stone}
1940	Zaproponowanie modelu liniowo-kwadratowego dla biologicznej odpowiedzi na promieniowanie {Douglas Lea & David Catcheside}
1942	Pierwszy na świecie reaktor atomowy, w którym osiągnięto stan krytyczny
1944	Przedstawiono relację między dawką i czasem dla odczynu skórno: jednorazowa dawka izoefektywna w funkcji całkowitego czasu leczenia {Magnus Strandqvist}
1945	Zrzucono bomby atomowe na Hiroshimę i Nagasaki
1946	Zaproponowanie terapii protonowej {Robert Wilson}

---

radioterapii na kilka lat, aby umożliwić dalszy wzrost rozwijającego się mózgu.

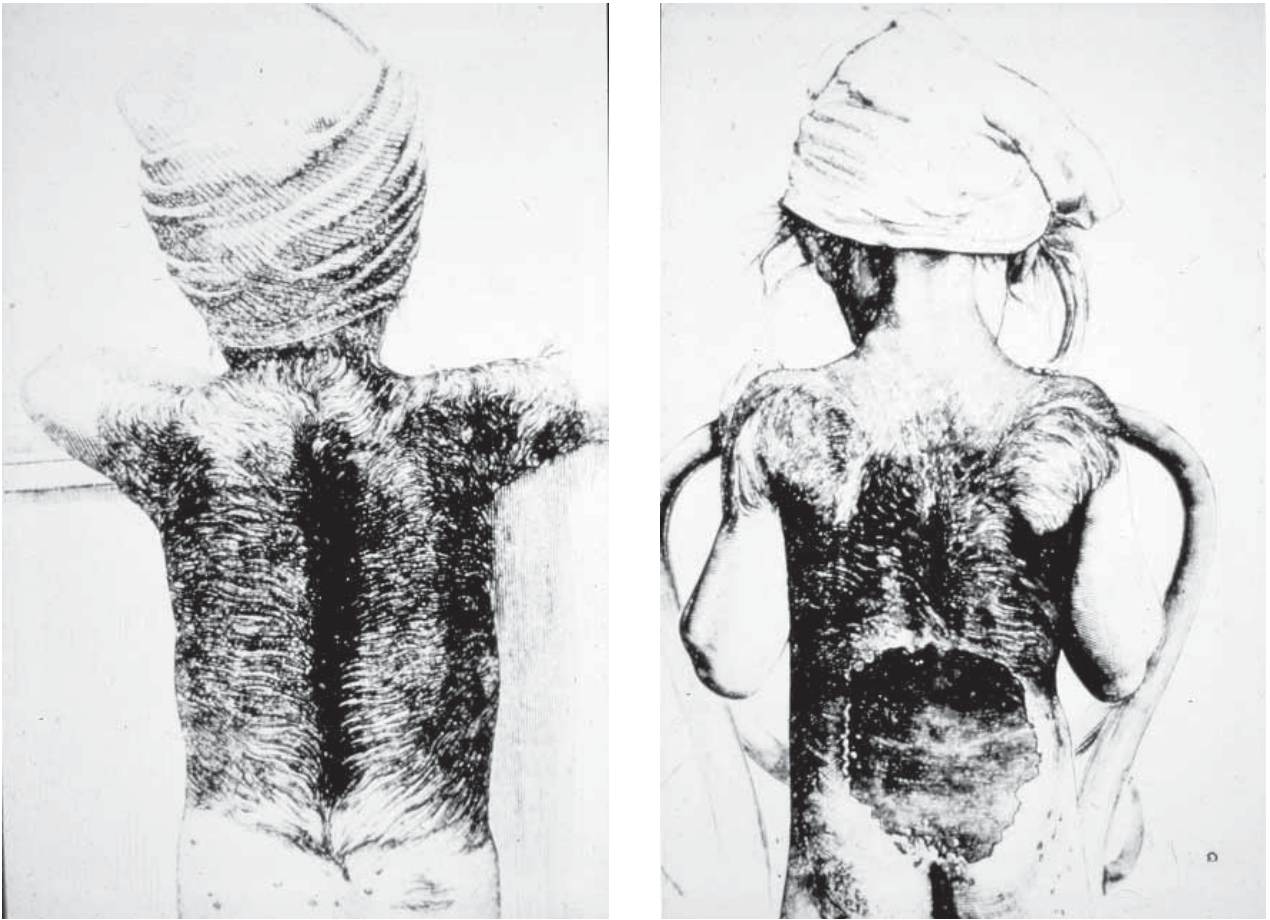
Udoskonalanie zaleceń, np. użycie kontroli przy użyciu PET po chemioterapii w chorobie Hodgkina może pomóc uniknąć niepotrzebnego naświetlania, a jednocześnie zidentyfikować tych, którzy mogą zdecydowanie skorzystać. Udoskonalenie konformalności może również w znacznym stopniu zredukować późne skutki.

### Radioterapia konformalna

Współczesna radioterapia najczęściej używa fotonów o wysokiej energii, wytwarzanych w przyspieszaczach liniowych, do leczenia wielu nowotworów z założeniem radykalnym lub paliatywnym. różnych guzów. W ciągu ostatnich 20 lat szeroki dostęp do obrazowania trójwymiarowego, umożliwiający dokładne zlokalizowanie nowotworu, i rozwój coraz bardziej zaawansowanych programów komputerowego planowania, doprowadziły

do bardzo precyzyjnego leczenia radioterapeutycznego. Radioterapia z modulacją intensywności (IMRT), która używa licznych promieni o różnej intensywności umożliwia precyzyjne dostosowanie dawki do trójwymiarowego kształtu guza z ominięciem, na ile to tylko możliwe, zdrowych tkanek. Jednak takie metody wiążą się z potencjalnym niebezpieczeństwem rozszerzenia obszaru pochłaniającego niskie dawki promieniowania (tak zwany *dose bath effect*). Nie ma to zapewne szczególnie istotnego klinicznego znaczenia u większości pacjentów dorosłych ale na pewno nie zmniejsza późnej toksyczności radioterapii u dzieci.

Dawka progowa dla wielu późnych skutków jest niska (około 20 Gy). Dlatego też zwiększenie objętości tkanek będących w okresie rozwoju, a poddanych napromienianiu, może – choć nie jest to udowodnione, prowadzić do wzrostu późnych skutków ubocznych (w szczególności następnych nowotworów). Dzięki wykorzystaniu fizycznych właściwości promieni terapii protonowej



**Ryc. 1.** Pierwszy pacjent leczony promieniami X [7, 8]: pięcioletnia dziewczynka z Wiednia, październik 1896 r. Rycina w piśmie medycznym ukazuje chorą przed (po lewej) i po (po prawej) leczeniu, wskazując na powstanie popromiennego owrzodzenia. Freund wytworzył sztuczne wyłysienie na plecach wystawionych na działanie promieni X na dwie godziny dziennie przez 16 dni. W 1956 r. ta pacjentka zgłosiła się do Szpitala Uniwersyteckiego w Wiedniu z osteoporozą kręgosłupa (związaną z wiekiem, a nie z przebyłym napromienianiem) i bólami pleców i była leczona do 1975 r. Freund napisał jeden z pierwszych podręczników radioterapii [16].



**Ryc. 2.** Roentgen Institute Tora Stenbecka w Sztokholmie ok. 1900 r. Stenbeck stoi po lewej, jego asystent widoczny przy głowie pacjenta to Gösta Forsell, później dyrektor Radiumhemmet [4].



Ryc. 3. Cyklotron wybudowany na początku lat 1930. przez Ernesta Lawrence'a.

można uzyskać wysoce konformalną dystrybucję dawki, i uniknąć *dose bath effect*. Dlatego jest to przedmiotem szczególnego zainteresowania w leczeniu nowotworów dziecięcych. Najbardziej uznanym wskazaniem do terapii protonowej są obecnie *chordoma* podstawy czaszki i *chondrosarcoma* (najczęściej występujące u dorosłych).

## Terapia protonowa

### Wprowadzenie

Protony to małe, dodatnio naładowane cząsteczki. Dostarczają większość swojej energii na określoną głębokość, w obszarze nazywanym Bragg Peak i – w przeciwieństwie do konwencjonalnych promieni X – bardzo mała dawka przedostaje się dalej. Dawka wyjściowa jest zredukowana niemal do zera, a wyjściowe również są

zminimalizowane. Dawka dodatkowa do sąsiednich tkanek jest zmniejszona, co teoretycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia późnych skutków u dzieci.

### Porównanie z konformalną IMRT

Rycina 4 przedstawia porównanie dystrybucji dawki dla najnowocześniejszego planowania IMRT z planowaniem protonowym w leczeniu *craniopharyngioma*. Dawka na objętość leczoną jest zbliżona, natomiast dawka dla przylegających obszarów, np. płatów skroniowych jest znacznie mniejsza przy użyciu protonów. Względne biologiczne efekty zastosowania protonów i fotonów są bardzo zbliżone, można więc stosować podobne protokoły dawkowania i frakcjonacji.

Terapia protonowa wykorzystuje dodatnio naładowane cząsteczki protonów, aby uzyskać dystrybucję dawki



Ryc. 4. Leczenie guza oka protonami w Clatterbridge Centre for Oncology w Wirral w Zjednoczonym Królestwie – pierwszym szpitalnym ośrodku z cyklotronem

dokładniejszą nawet od wysoce konformalnego promieniowania X, co prowadzi do zredukowania toksyczności, a przede wszystkim – późnych skutków u dzieci.

#### Komentarz historyczny – lata 1961-2007

W *Nowotwory Journal of Oncology* opublikowano niedawno szczegółowy przegląd doświadczeń w terapii protonowej w Proton Therapy Center w Monachium [18, 19]. W naszej pracy przytaczamy krótkie podsumowanie wybranych aspektów z historii terapii protonowej [18]. Leczenie takie rozpoczęto w połowie lat 50. W kolejnej dekadzie położono nacisk na zbieranie wiedzy, w tym analizowanie fizycznych i biologicznych skutków promieniowania protonowego. Jednorodność dostarczenia dawki stanowiła jedną z głównych kwestii [20]. Od roku 1961 doświadczenie Harvard Cyclotron Laboratory doprowadziło do zasadniczych zmian w użyciu protonów i stworzyło odmiany leczenia dla takich chorób, jak: czerniak gałki ocznej, *chordoma* i *chondrosarcoma* [21, 22]. Pierwszy szpitalny ośrodek terapii protonowej został stworzony w roku 1990 w Loma Linda University Hospital, gdzie pierwsze terapie łączono z fotonami [23]. Począwszy od roku 2006 na całym świecie ponad 54 000 pacjentów leczonych było naładowanymi cząsteczkami z powodu schorzeń nowotworowych i łagodnych. Ponad 47 000 otrzymało terapię protonową, pozostali – leczenie ciężkimi cząstkami, głównie jonami węgla [24, 25].

Na konferencji w 2007 roku [26] przedmiotem dyskusji autorów z Centrum Terapii Jonowej Uniwersytetu w Heidelbergu były fizyczne, biologiczne i kliniczne podstawy leczenia cząstkami. Ich opinia na temat onkologii protonowej u dzieci była następująca: „W radioterapii onkologicznej dzieci równie ważne jak uzyskanie długotrwałej kontroli miejscowej i wysokiego wskaźnika całkowitego czasu przeżycia, jest zminimalizowanie ryzyka wystąpienia efektów ubocznych, a przede wszystkim rozwinięcia drugich nowotworów. Dlatego zmniejszenie dawki dla zdrowych tkanek, którą można w sposób optymalny uzyskać dzięki promieniowaniu protonowemu, uważa się za najkorzystniejszą formę leczenia u dzieci.

Wyniki terapii protonowej oceniono dla *rhabdomyosarcoma*, guzów mózgu oraz obszaru głowy i szyi, *chordomas* i *chondrosarcomas* [27-32]. Ten sposób leczenia, jeżeli tylko jest dostępny, powinien być brany pod uwagę jako alternatywny zarówno w bieżących protokołach postępowania, jak i w przyszłych protokołach poddawanych badaniom klinicznym.

#### Obecny status terapii protonowej

##### Koszty

Potencjalne zastosowanie terapii protonowej zostało po raz pierwszy opisane w 1946 r. przez Roberta Wilsona, a pierwszego pacjenta leczono w ten sposób w dziesięć lat później. Jednak powszechne zastosowanie metody było ograniczone przez ogromne koszty i stosunkowo wolny – w porównaniu do promieni X – postęp technologiczny.



Ryc. 5. Współczesne urządzenie do terapii protonami dużej energii

Cyklotrony wytwarzające promienie protonowe są ogromne i bardzo kosztowne (Ryc. 5); ogólny koszt takiego ośrodka leczniczego szacuje się na ok. £100,000,000. Kosz jednego cyklu leczenia jest 2,5-krotnie większy od konwencjonalnego. Brak jest też publikacji ukazujących wyższość protonów nad promieniami X.

#### Porównanie terapii protonowej i fotonowej

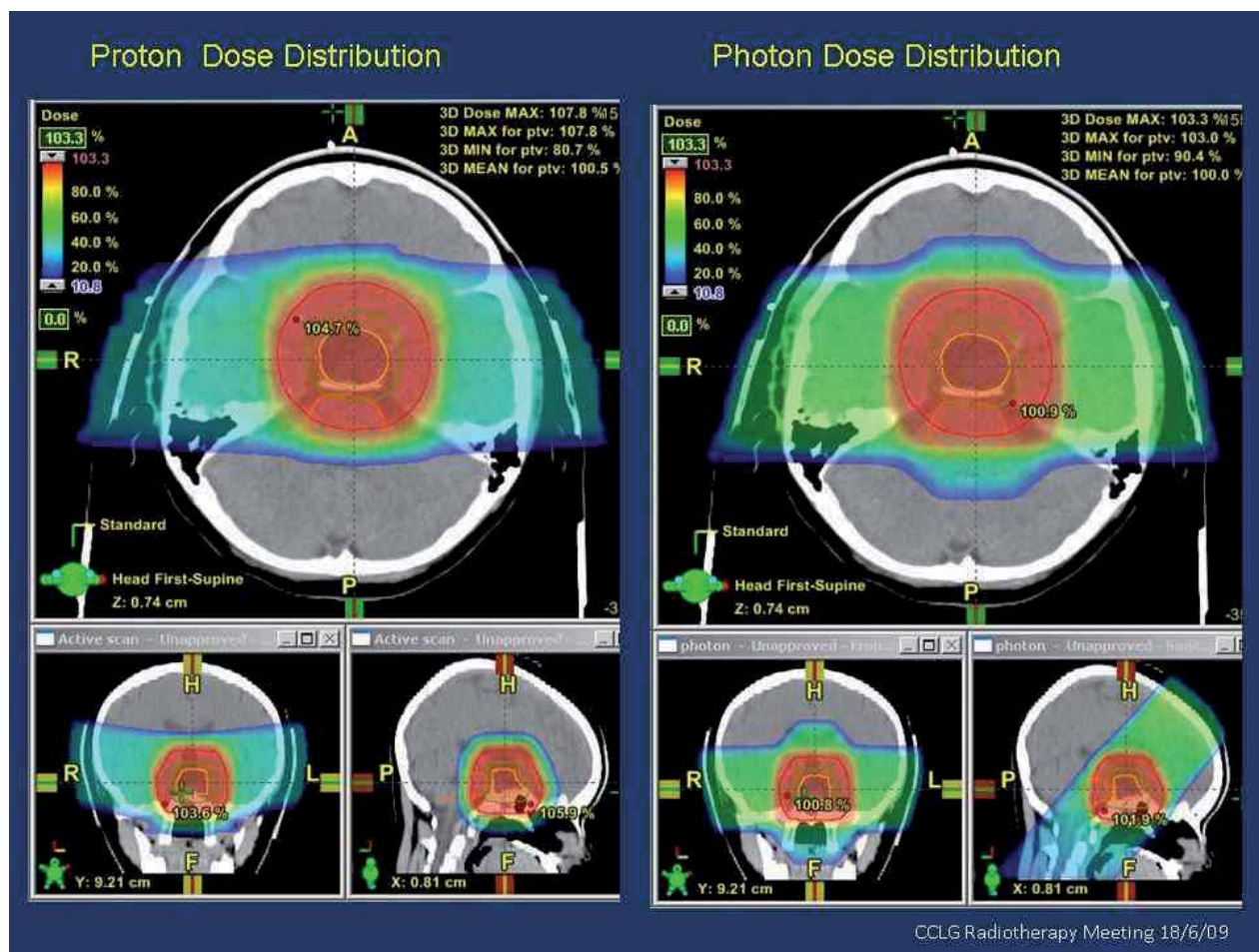
Dotychczas ok. 50 000 chorych poddano leczeniu protonami. Nie ma jednak do dziś randomizowanych badań klinicznych porównujących terapię protonową z fotonową. Niewiele jest też opisywanych większych grup pacjentów. O zaletach wnioskuje się raczej z badań nad planowaniem [33] (np. porównywania komputerowo wytwarzanej dystrybucji dawki, (Ryc. 6), z opisów małych liczbowo grup lub wręcz opisów przypadków. Bardzo niewiele jest też danych o wynikach odległych.

#### Obiekty szpitalne

Pomimo tego, co napisano powyżej, istnieje bardzo prężny międzynarodowy program rozwinięcia ośrodków terapii protonowej w warunkach szpitalnych. Jest to m.in. wynik postępu w technologii, rozwoju metod planowania leczenia, nacisku na zapewnienie jakości i bezdyskusyjnego zainteresowania wśród lekarzy. W Stanach Zjednoczonych jest obecnie siedem ośrodków terapii protonowej, aszereg innych jest w budowie lub w fazie planowania. W Europie uznanymi ośrodkami są Centre de Protonthérapie d’Orsay w Paryżu i Paul Scherrer Institute w Villigen w Szwajcarii, a nowymi – Heidelberg w Niemczech i Catania we Włoszech.

#### Doświadczenia Wielkiej Brytanii

W Zjednoczonym Królestwie jest tylko jeden 60 MV cyklotron w Clatterbridge Hospital, Merseyside. Stosunkowo niska energia promieni powoduje jednak, że można tam leczyć tylko zmiany zlokalizowane powierzchownie, np. czerniaki gałki ocznej.



Ryc. 6. Porównanie dystrybucji dawki protonów i fotonów w przypadku *craniopharyngioma* ukazujące ochronę zdrowej tkanki mózgowej przy stosowaniu protonów. Obszary w kolorze czerwonym – dawka wysoka, w niebieskim – dawka niska

W 2008 r. Department of Health, w odpowiedzi na raport National Radiotherapy Advisory Group, zgodził się pokryć koszty leczenia za granicą niewielkiej grupy chorych ze szczegółowo określonymi wskazaniami [34-36]. Stworzono specjalną grupę specjalistów kwalifikujących do takiego leczenia. Rozważanie są tylko skierowania od lokalnych zespołów wielospecjalistycznych, ze szczegółową analizą potencjalnych zalet i wad proponowanej terapii protonowej. Jest to szczególnie rygorystycznie przestrzegane przy skierowaniach dzieci.

Istnieje szereg problemów związanych z leczeniem dzieci brytyjskich za granicą [37]. M. in. ograniczona liczba centrów protonowych, które przyjmują małych pacjentów, punktualność rozpoczynania radioterapii, łączenie radio- i chemioterapii, często w połączeniu z badaniami klinicznymi oraz psychospołeczne problemy dzieci i ich rodzin związane z wyjazdem za granicę. Te uwarunkowania będą limitować podejmowanie dziecięcej radioterapii protonowej do czasu, kiedy w Wielkiej Brytanii nie powstanie wystarczająca liczba własnych ośrodków. Jeżeli jednak już się tak stanie, prawdopodobnie najczęstszą formą leczenia napromienianiem będzie terapia protonowa. Odbywać się to będzie w warunkach badań klinicznych, wedle ściśle ustalonych protokołów, ze staranną obserwacją po leczeniu, co pozwoli też na uzupełnienie obecnej, niepełnej wiedzy na ten temat.

W sierpniu 2009 r. Department of Health wystosował zaproszenie do wszystkich zainteresowanych stron, aby podjąć wysiłki na rzecz tworzenia ośrodków terapii protonowej w Zjednoczonym Królestwie. Mamy nadzieję, że choć jeden taki ośrodek powstanie w ciągu najbliższych 5 lat.

### Perspektywy na przyszłość

W ostatnich latach rysuje się zwiększone zainteresowanie i akceptacja dla terapii protonowej, jako ważnej metody leczenia szeregu nowotworów. Poznajemy coraz lepiej niebezpieczeństwa, które mogą wiązać się ze stosowaniem tej metody i sposoby minimalizowania ich. Bardzo istotnym elementem postępu w tym zakresie będzie stworzenie ośrodka stosowania protonów o wysokiej energii w Zjednoczonym Królestwie. Jest to wielka szansa; dla jej realizacji powinno się zjednoczyć całe środowisko onkologów.

Nicola Thorp MRCP, FRCR  
Clatterbridge Centre for Oncology  
Bebington  
Merseyside  
Wirral CH63 4JY  
United Kingdom  
e-mail: Nicki.Thorp@ccotrust.nhs.uk

## Piśmiennictwo

1. Grubbé EH. Priority in therapeutic use of X-rays. *Radiology* 1933; 21: 156-62.
2. Grubbé EH. *X-ray treatment: its origins, birth and early history*. Saint Paul: Bruce Publishing, 1949.
3. Lennmalm F, ed. *Förhandlingar vid Svenska Lakare-Sällskapets Saammankomster ar 1899*. Stockholm: Isaac Marcus, 1900, s. 205-9.
4. Berven E. The development and organisation of therapeutic radiology in Sweden. *Radiology* 1962; 79: 829-41.
5. Goldberg SW, London ES. Zur Frage der Beziehungen zwischen Becquerelstrahlen und Hautaffektionen. *Dermatologische Zeitschrift* 1903; 10: 457-62.
6. Mould RF. *Radium history mosaic*. Warsaw: Nowotwory Journal of Oncology 2007; 57, suppl. 4.
7. Freund L. Ein mit Röntgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus pilferus. *Wiener Med Wochenschr* 1897; 10: 161-6.
8. Fuchs G, Hofbauer J. Das Spätresultat einer von 70 Jahren durchgeführten Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* 1966; 139: 161-6.
9. Danlos H, Bloch P. Note sur le traitement du lupus érythémateux par des applications du radium. *Ann Dermatol Syphilog* 1901; 2: 986-8.
10. Wickham L, Degrais P. *Radiumtherapy*. London: Cassell, 1910.
11. Mould RF, Robison RF, Van Tiggelen R. Louis-Frédéric Wickham (1861-1913): father of radium therapy. *Nowotwory J Oncol* 2010; 60: 79e-103e. [http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/2010/plik\\_79e\\_Mould\\_Louis\\_Federic.pdf](http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/2010/plik_79e_Mould_Louis_Federic.pdf)
12. Newspaper Report. The King & Queen. Visit to the Radium Institute. *The Times* 24 marca 1911.
13. Strebel H. Vorschläge zur Radiumtherapie. *Deutsche Medizinische Zeitung* 1903; 24 : 1145-6. {tłumaczenie: Mould RF, Litten FS, Bruggmoser G, Aronowitz JN. Proposal for radium therapy in 1903. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57: 136e-8e. [http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/136e\\_Mould.pdf](http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/136e_Mould.pdf)
14. Strebel H. Zur Frage der lichttherapeutischen Leistungsfähigkeit des Induktionsfunkenlichtes nebst Angabe Einiger Versuche über die bakterienfeindliche Wirkung der Becquerelstrahlen. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen* 1900-1901 ; 4 : 125-32.
15. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946; 47: 498-501.
16. Freund L. *Elements of general radiotherapy for practitioners*. New York: Rebman, 1904.
17. Shulder M, Black AM, Alexander E i wsp. The influence of Harvey Cushing on neuroradiologic therapy. *Radiology* 1996; 201: 671-4.
18. Schneider RA, Wisser L, Arnold MR i wsp. Proton therapy with spot scanning: the Rinecker Proton Therapy Center in Munich. Part 1. Clinical aspects. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57: 202e-9e. [http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/s\\_202e\\_Proton\\_therapy.pdf](http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/s_202e_Proton_therapy.pdf)
19. Borchert HJ, Mayr M, Schneider RA et al. Proton therapy with spot scanning: the Rinecker Proton Therapy Center in Munich. Part 2. Technical & physical aspects. *Nowotwory J Oncol* 2008; 58: 62e-70e. [http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/2008/62e\\_proton\\_therapy\\_-\\_Borchert.pdf](http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/2008/62e_proton_therapy_-_Borchert.pdf)
20. Miller D. A review of proton beam radiation therapy. *Med Phys* 1995; 22: 1943-54.
21. Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM i wsp. Conservative treatment of uveal melanoma: probability of eye retention after proton treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 553-8.
22. Munzenrider JE, Liebsch N. Proton therapy for tumours of the skull base. *Strahlentherapie Onkol* 1999; 175 suppl 2: 57-63.
23. Slater JD. Clinical applications of proton radiation at Loma Linda University. Review of a 15-year experience. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5: 81-9.
24. Sisterson J. Worldwide charged particle therapy totals, July 2005. *Particles* 2005; 36: 11.
25. Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). Information about particle therapy, particle therapy centres in operation, update 10/06. [Ptcog.web.psi.ch](http://Ptcog.web.psi.ch) 2006.
26. Combs SE, Debus J. Physical, biological and clinical basis for particle therapy. W: Mould RF, (red.) *Choices in Advanced Radiotherapy*. Textbook based on presentations at the 12<sup>th</sup> International Conference 'Optimal Use of Advanced Radiotherapy in Multimodality Oncology', Rome, June 2007. Veenendaal: Nucletron, rozdział 29, 277-92.
27. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM i wsp. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1017-24.
28. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JG i wsp. Conformal proton radiotherapy for pediatric low grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 10-7.
29. Yock T, Schneider R, Friedmann A i wsp. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1161-8.
30. McAllister B, Archambeau JO, Nguyen MC i wsp. Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 455-60.
31. Habrand JL, Mammar H, Ferrand R i wsp. Proton beam therapy in the management of CNS tumors in childhood. *Strahlenther Onkol* 1999; 175, suppl. 2: 91-4.
32. Yuh GE, Loredó LN, Yonemoto LT i wsp. Reducing toxicity from craniospinal irradiation using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer J* 2004; 10: 386-90.
33. Merchant TE, Hua CH, Shukla H i wsp. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumours: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 110-7.
34. Department of Health. *Proton treatment for cancer: a report for the National Radiotherapy Advisory Group*. DOH kwiecień 2006. [http://www.cancer.nhs.uk/documents/nrag\\_files/proton%20subgroup%20report%20-%20fin.pdf](http://www.cancer.nhs.uk/documents/nrag_files/proton%20subgroup%20report%20-%20fin.pdf)
35. Bjork-Eriksson T, Glimelius B. The potential of proton beam therapy in paediatric cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 871-5.
36. Levin WP, Kooy H, Loeffler JS i wsp. Proton beam therapy. *Br J Cancer* 2005; 93: 849-4.
37. Crellin A on behalf of the NCG Proton Reference Panel. The referral of patients abroad for proton treatment. <https://www.rcr.ac.uk/content.aspx?PageID=1527>

Otrzymano: 14 kwietnia 2010

Przyjęto: 6 czerwca 2010