

## Radioterapia hadronowa i jonowa: osiągnięcia, perspektywy rozwoju

Jan Skołyśzewski

*Istnieją dwa główne powody zainteresowania radioterapią hadronową i jonową: korzystny rozkład dawki (protony i lekkie jony) oraz różnice w oddziaływaniu biologicznym neutronów i lekkich jonów, w porównaniu ze standardowym promieniowaniem fotonowym i elektronowym. Neutrony były pierwszymi hadronami zastosowanymi w onkologii w USA w 1938 roku. W Centrum Onkologii w Krakowie stosowano terapię neutronową w latach 1978-1995, przede wszystkim u chorych na zaawansowane nowotwory terenu głowy i szyi. Uzyskane wyniki potwierdzają przydatność wiązki szybkich neutronów w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów dużych gruczołów ślinowych i nieoperacyjnych przerzutów wysoko zróżnicowanego raka do szyjnych węzłów chłonnych u chorych z ogniskiem pierwotnym wyleczonym albo nieznanym. Ponadto, neutrony okazały się skuteczną metodą leczenia nieoperacyjnych wznów raka piersi po mastektomii. Jednak obecnie radioterapia neutronowa została w większości ośrodków zarzucona, ze względu na rosnącą popularność protonów i jonów węgla  $^{12}\text{C}$ . Na podstawie dotychczas osiągniętych wyników można przewidywać, że zastosowanie tych nowych źródeł promieniowania spowoduje znaczącą poprawę wyników leczenia złośliwych nowotworów.*

### Hadron and light ion radiotherapy: results and perspectives

*There are two main reasons for implementing hadron and light ion radiotherapy: the favourable dose distribution (protons and light ions) and the different biological action of neutrons and light ions in comparison with conventional photon and electron beams. Fast neutrons were the first hadrons administered for cancer treatment in the United States in 1938. At the Center of Oncology in Kraków neutron radiotherapy was used from 1978 to 1995, mostly for the patients with advanced head and neck cancer. Our results confirm the effectiveness of neutron radiotherapy in patients with unresectable, well differentiated salivary gland tumours, and in patients with unresectable, well differentiated cancer metastases in cervical nodes, providing the primary tumour is either healed or unknown. In addition neutron radiotherapy appeared to be an effective treatment for inoperable recurrences of breast cancer after mastectomy. However, at the present time the neutron radiotherapy has been in the most centers discontinued, as the newer methods of particle therapy (protons and carbon ions) become more and more popular. Based on the so far available data concerning hadron and light ion radiotherapy, the significant improvement of the cancer treatment results could be prognosticated.*

**Słowa kluczowe:** radioterapia neutronowa, radioterapia protonowa, radioterapia jonami węgla

**Key words:** neutron radiotherapy, proton radiotherapy, carbon ion radiotherapy

Radioterapia hadronowa i jonowa, która jest przedmiotem niniejszego opracowania, to być może w naszych warunkach temat nieco egzotyczny. Niemniej jednak konsekwentny rozwój wydarzeń wskazuje na rosnące zainteresowanie tego typu radioterapią, a rozwój badań w tej dziedzinie stanowi doskonały przykład roli współpracy pomiędzy przedstawicielami badań podstawowych i klinicystami.

Zacznijmy od definicji. Hadrony są to subjądrowe cząstki, które silnie oddziałują ze sobą. Znamy ponad 100 tego typu cząstek. W medycynie znalazły zastosowa-

nie neutrony, protony i ujemne mezony  $\pi$  (piony). Jony są to atomy albo grupy atomów, które przez utratę lub przyjęcie jednego lub więcej elektronów uzyskały ładunek elektryczny [1]. W medycynie znalazły zastosowanie jony lżejszych pierwiastków: helu, neonu, krzemu, argonu, a przede wszystkim węgla. Zgodnie z propozycją grupy fizyków z Berkeley jony pierwiastków o liczbie atomowej większej albo równej dziesięć, odpowiadającej neonowi ( $Z = 10$ ), nazywamy lekkimi jonami. Jony krzemu i argonu o liczbie atomowej większej niż 10 to jony ciężkie [2].

Znamy dwa ważne powody zainteresowania terapią hadronową i jonową. Promieniowanie protonowe i jonowe pozwala na uzyskanie korzystnego rozkładu dawki w napromienianym terenie. Ponadto, promieniowanie neutronowe i jonowe wywiera odmienne od klasycznej radioterapii fotonowej i elektronowej oddziaływanie bio-

logiczne, związane z większą gęstością jonizacji, której miarą jest wysoki współczynnik liniowego przekazu energii (*linear energy transfer*, LET) [3, 4]. Zastosowanie protonów lub jonów pozwala na precyzyjne skoncentrowanie wysokiej dawki promieniowania na obszarze zagrożonym wzrostem nowotworu oraz na zminimalizowanie ekspozycji otaczających tkanek zdrowych. Można w ten sposób podać wyższą dawkę promieniowania na guz, zwiększając szansę wyleczenia chorego, przy równoczesnym zmniejszeniu nasilenia odczynu popromiennego i mniejszym zagrożeniu późnymi powikłaniami. Duża gęstość jonizacji wywoływanej przez neutrony i jony powoduje, że dla wywołania identycznego efektu biologicznego można zastosować niższą dawkę fizyczną aniżeli przy stosowaniu standardowego promieniowania fotonowego i elektronowego. Mówimy, że neutrony i jony cechuje wyższy współczynnik skuteczności biologicznej (WSB), który definiujemy jako stosunek dawki promieniowania standardowego (zazwyczaj jako standard przyjmuje się kobalt 60) do dawki badanego innego rodzaju promieniowania, wywołującej taki sam efekt biologiczny. Sama wysokość dawki nie jest jednak ważna, ponieważ chodzi o to, aby niszczący efekt promieniowania był większy w odniesieniu do nowotworu aniżeli do tkanek zdrowych.

Dalsze badania wykazały, że biologiczne skutki wywołwane przez promieniowanie powodujące jonizację o większej gęstości zależą w dużo mniejszym stopniu od utleniania eksponowanych komórek i tkanek, aniżeli przy stosowaniu standardowego promieniowania. A więc istnieją teoretyczne przesłanki, aby przypuszczać, że promieniowanie powodujące gęstą jonizację będzie skuteczniejszym orężem w zwalczaniu nowotworów, cechujących się niższym stopniem utleniania od większości tkanek prawidłowych. Sprawa nie jest jednak tak prosta, ponieważ w toku frakcjonowanej radioterapii z użyciem standardowego promieniowania zachodzi zjawisko tak zwanej reoksygenacji, polegające na poprawie utleniania nowotworu podczas leczenia.

Biologiczne skutki promieniowania powodującego jonizację o wysokiej gęstości zależą w dużo mniejszym stopniu od pozycji komórki w cyklu życiowym, od rodzaju napromienianych komórek i tkanek (od ich tzw. „promienioczułości właściwej”), a naprawa subletalnych uszkodzeń popromiennych przez komórki eksponowane na ten rodzaj promieniowania jest mniej skuteczna w porównaniu ze standardowym promieniowaniem powodującym mniej gęstą jonizację. A więc na promieniowanie o wysokim współczynniku przekazywania energii powinny być szczególnie podatne nowotwory, które cechuje powolne tempo wzrostu. Te właściwości promieniowania neutronowego i jonowego również powodują, że efekt biologiczny w dużo mniejszym stopniu zależy od sposobu frakcjonowania dawki – o efekcie w głównej mierze decyduje wysokość dawki całkowitej, a nie sposób rozkładu dawki w czasie.

Jony węgla  $^{12}\text{C}$  łączą wymienione powyżej geometryczne (korzystny rozkład dawki) i radiobiologiczne cechy, uzasadniające ich zastosowanie w praktyce klinicznej. Napromienianie tymi jonami nie stwarza dodatko-

wych problemów związanych z radioterapią jonami pierwiastków o wyższej liczbie atomowej. Dlatego obecnie większość ośrodków zainteresowanych terapią jonową stosuje, albo planuje zastosowanie jonów węgla.

Historycznie pierwszymi hadronami, zastosowanymi w celu leczenia złośliwych nowotworów, były neutrony. Napromienianie od zewnątrz wiązką szybkich neutronów, najczęściej generowaną w cyklotronie, było najbardziej popularną formą leczenia. Po raz pierwszy neutrony zostały użyte do leczenia nowotworów w USA w 1938 roku. Głównym motywem ich zastosowania była chęć wypróbowania skuteczności terapeutycznej nowego typu promieniowania. Jednak ówczesne próby radioterapii neutronowej, nie poprzedzone właściwymi badaniami radiobiologicznymi, zakończyły się niepowodzeniem. Renesans radioterapii neutronowej miał miejsce w latach 60. ubiegłego wieku, w związku z poznaniem znaczenia efektu tlenowego w radioterapii. Podjęte wówczas na szeroką skalę badania kliniczne nie rozproszyły jednak wątpliwości dotyczących radioterapii neutronowej. Nowe dane radiobiologiczne, dotyczące roli położenia komórki w cyklu życiowym i naprawy uszkodzeń popromiennych, jak również większe doświadczenie klinicystów, pozwoliły w latach 80. XX wieku ściślej sprecyzować i znacznie zawęzić wskazania do radioterapii neutronowej. Niemniej jednak nowsze metody radioterapii, przede wszystkim radioterapia konformalna, jak również możliwości stworzone przez terapię protonową i jonową, spowodowały zaniechanie terapii neutronowej w wielu ośrodkach. Również brachyterapia neutronowa kalifornem 252, ze względu na wysokie koszty, trudności związane z ochroną radiologiczną i brak przekonujących wyników klinicznych została w większości ośrodków zarzucona.

W Krakowie, w Centrum Onkologii we współpracy z Instytutem Fizyki Jądrowej, w latach 1978-1995, leczono prędkimi neutronami 486 chorych na nowotwory [5, 6]. W tym celu został zaadaptowany klasyczny cyklotron U-120, w którym wiązka deuteronów o maksymalnej energii 12,5 MeV była skierowana na tarczę berylową. W wyniku reakcji  $^9\text{Be}(d,n)^{10}\text{B}$  powstawała wiązka neutronów o średniej energii 5,6 MeV, o średniej mocy dawki 12 cGy<sub>n,γ</sub>/minutę. Dawka określana w Gy<sub>n,γ</sub> oznaczała całkowitą dawkę neutronową wraz ze składową promieniowania gamma, nie przekraczającą w obrębie całej wiązki 10% dawki neutronowej. Stosunkowo niska energia neutronów powodowała, że rozkład dawki w głębi był zbliżony do rozkładu charakterystycznego dla konwencjonalnej rentgenoterapii kilowoltowej, a więc niewystarczający z punktu widzenia współczesnych standardów radioterapii. Stanowiło to poważne ograniczenie naszych możliwości terapeutycznych do guzów zlokalizowanych na niewielkiej głębokości pod powierzchnią ciała, zazwyczaj nie przekraczającej 6-7 cm. W konsekwencji najliczniejszą grupę leczonych neutronami stanowili chorzy na loko-regionalnie zaawansowanego raka narządów głowy i szyi [7-10]. Wdrożenie terapii neutronowej poprzedziło przygotowanie techniczno-adaptacyjne i dozymetria, prowadzone pod kierownictwem Jerzego Huczkowskiego i Barbary Łazarskiej z Instytutu Fizyki Jądrowej

**Tab. I. Przeżycia 3-letnie bez objawów nowotworu chorych na zaawansowanego, wysoko zróżnicowanego raka narządów głowy i szyi po radioterapii neutronowej, w zależności od rodzaju nowotworu i schematu frakcjonowania dawki**

Rodzaj nowotworu	20 frakcji		5-10 frakcji		razem	
	liczba chorych	% przeżyć	liczba chorych	% przeżyć	liczba chorych	% przeżyć
Nieoperacyjne nowotwory dużych gruczołów ślinowych	6	17%	12	17%	18	17%
Nieoperacyjne przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi (ognisko pierwotne nieznane albo wyleczone)	9	22%	48	19%	57	19%
Inne	99	8%	45	7%	144	8%
Razem	114	10%	105	14%	219	11%

oraz Edwarda Byrskiego z Centrum Onkologii [11, 12]. Poprzedzając terapię prace z zakresu radiobiologii zostały przeprowadzone przez Adama Michałowskiego, Annę Gasińską, Janusza Medera z Centrum Onkologii, Jerzego Huczковского i Ich współpracowników [13-15]. Badania przedkliniczne były prowadzone we współpracy z licznymi ośrodkami zagranicznymi, przede wszystkim z Gray Laboratory w Northwood w Wielkiej Brytanii. Prof. Michałowski zaproponował dawkowanie neutronów dla celów klinicznych w wysokości 13,2 Gy<sub>n,γ</sub> w 20 frakcjach w całkowitym czasie leczenia wynoszącym 4 tygodnie [5, 6]. Ten schemat frakcjonowania dawki neutronów był stosowany w latach 1978-1986. W roku 1986, w wyniku propozycji przedstawionych przez Johna F. Fowlera z Gray Laboratory, system dawkowania został zmodyfikowany [16, 17]. Dawka całkowita, w wysokości zbliżonej do poprzednio stosowanej u większości chorych (13,2 Gy<sub>n,γ</sub>), była podawana w 10 frakcjach w czasie 12 dni (lata 1986-1988, dawka 10-12 Gy<sub>n,γ</sub>), a następnie w 5 frakcjach w czasie 5 dni (lata 1988-1995, dawka 10-13 Gy<sub>n,γ</sub>). Uzyskane wyniki leczenia przedstawiono w Tabeli I.

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli I, najwyższe odsetki przeżyć uzyskano u chorych na zaawansowane, nieoperacyjne, wysoko zróżnicowane histologicznie, złośliwe nowotwory dużych gruczołów ślinowych i u chorych z nieoperacyjnymi przerzutami wysoko zróżnicowanego raka do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanym albo wyleczonym ogniskiem pierwotnym nowotworu. Biorąc pod uwagę zaawansowanie i rodzaj leczonych nowotworów, wyniki te należy ocenić pozytywnie. Natomiast wyniki terapii neutronowej chorych na zaawansowanego raka terenu głowy i szyi o innych loka-

lizacjach (krtań, gardło, jama ustna) nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, są złe i w tych sytuacjach należy stosować inne, bardziej skuteczne metody leczenia. Uzyskane wyniki nie zależały od sposobu frakcjonowania dawki.

Powstaje pytanie, czy radioterapia neutronowa w skróconym czasie stwarza większe zagrożenie powikłaniami (Tab. II).

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli II, odsetek poważnych późnych następstw leczenia był niższy w grupie chorych leczonych w krótszym czasie. Ten wynik należy jednak przypisać w większym stopniu lepszemu doborowi chorych do radioterapii neutronowej oraz ulepszeniu zasad zapobiegania i leczenia odczynów popromiennych u chorych leczonych po 1986 roku, w którym wprowadziliśmy skrócony system frakcjonacji, aniżeli samemu sposobowi frakcjonowania dawki [18].

Radioterapia neutronowa nieoperacyjnej wznowy raka piersi po mastektomii została zastosowana w ośrodku krakowskim w 1987 roku [19]. Do roku 1995 leczylismy w ten sposób 37 chorych. U 27 chorych wznowa była ograniczona do ściany klatki piersiowej, 10 chorych miało ponadto przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Trzydzieści chorych napromieniano tylko neutronami (dawka 1040-1325 cGy<sub>n,γ</sub> w 4-5 frakcjach), u 24 chorych zastosowano neutronowe napromienianie zmniejszonego pola (dawka 270-1000 cGy<sub>n,γ</sub> w 3-5 frakcjach), skojarzone z radioterapią elektronową albo konwencjonalną rentgenoterapią kilowoltową. U 20 chorych zastosowano również leczenie systemowe: chemioterapia (8 chorych), tamoksyfen (9 chorych), chemioterapia i tamoksyfen (3 chore). Całkowitą remisję nowotworu stwierdzono po zastosowanej radioterapii u 31 chorych, tj. u 84% spo-

**Tab. II. Powikłania radioterapii neutronowej chorych na zaawansowanego raka narządów głowy i szyi w zależności od schematu frakcjonowania dawki**

Powikłanie	20 frakcji (114 chorych)	5-10 frakcji (105 chorych)
Martwica skóry i/albo błony śluzowej	6%	5%
Obrzęk krtani	2%	0
Martwica żuchwy	5%	0
Martwica rdzenia kręgowego	1%	0

śród wszystkich leczonych, u 2 chorych remisję częściową (powyżej 50% największej średnicy guza), u 4 chorych remisję mniejszą aniżeli 50% albo kliniczną progresję nowotworu. W toku obserwacji u 6 chorych wystąpiła miejscowa wznowa raka, u 24 chorych odległe przerzuty. Radioterapia neutronowa jest więc skuteczną metodą miejscowego leczenia nieoperacyjnej wznowy raka piersi po mastektomii, jednak ze względu na wysokie ryzyko rozsiewu nowotworu konieczne jest intensywne systemowe leczenie tych chorych.

W podsumowaniu własnych doświadczeń można stwierdzić, że radioterapia neutronowa może być skuteczną metodą leczenia chorych na nowotwory złośliwe, pod warunkiem przestrzegania ściśle określonych wskazań i zapewnienia odpowiedniej jakości leczenia. Niezbędnym warunkiem odpowiedniej jakości leczenia jest ścisła współpraca pomiędzy radioterapeutą, fizykiem medycznym i radiobiologiem. Należy podkreślić, że model zespołowego rozwiązywania problemów terapeutycznych, wypracowany w związku z prowadzeniem radioterapii neutronowej, okazał się przydatny w klinice w znacznie szerszym zakresie.

Leczenie polegające na wykorzystaniu wychwytu neutronów przez atomy boru (*boron-neutron capture therapy*, BNCT) zostało po raz pierwszy zastosowane w USA na początku lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku. Choremu podaje się związek chemiczny zawierający atomy boru, który ma być wybiórczo gromadzony w obszarze guza nowotworowego. U chorych na nowotwory mózgowia podawano związki boru o małej przenikalności przez barierę krew-mózg, które docierały do guza, ponieważ w jego obrębie ta fizjologiczna bariera prawidłowo nie funkcjonuje. Następnie teren guza jest napromieniany wiązką neutronów o niskiej energii, które ulegają wychwytowi w jądrach atomów boru. W wyniku rozpadu atomów boru powstają cząstki  $\alpha$  o niskiej energii, które wywołują jonizację i uszkodzenia popromienne znajdujących się w bliskim obszarze tkanek, a więc przede wszystkim tkanki nowotworowej. Oprócz chorych na złośliwe gęzaki podejmowane są próby BNCT także u chorych na czerniaka, raka płuca i niektóre inne nowotwory. Pomimo przeszło pięćdziesięcioletnich doświadczeń wyniki leczenia nie są jednoznaczne i BNCT pozostaje ciągle eksperymentalną metodą terapii onkologicznej [20]. Ostatnio w Szwecji zamiast boru zastosowano gadolin do brachyterapii intrawaskularnej w profilaktyce zwężeń po przeszczepach naczyń [21].

Ujemne mezony  $\pi$  (piony), które w pewnym stopniu łączą zalety korzystnej geometrii z biologicznym oddziaływaniem cząstek o wysokiej gęstości jonizacji były stosowane w trzech ośrodkach: w Los Alamos (USA 1974-82), Vancouver (Kanada 1979-94) i Villigen (Szwajcaria 1980-93). Leczono łącznie około 1000 chorych. Jednak ze względu na wysokie koszty, skomplikowaną logistykę i możliwość uzyskania lepszych wyników w warunkach terapii protonowej i jonami węgla, zaprzestano stosowania tej formy radioterapii [20].

Zastosowanie protonów dla radioterapii zostało zaproponowane przez Roberta Wilsona w 1946 roku

[22]. Wiązkę protonów o wysokiej energii cechuje zdolność do wywoływania jonizacji tylko o małej gęstości, porównywalnej do wytwarzanej w wyniku oddziaływania powszechnie używanych w radioterapii fotonów i elektronów. Skuteczność biologiczna wysokoenergetycznych protonów jest tylko o około 10-15% większa od promieniowania  $\gamma$  kobaltu 60 i fotonów generowanych w akceleratorze liniowym. Jedynie w bardzo małym, końcowym odcinku drogi protonów, wynoszącym zaledwie kilka mikronów, gęstość jonizacji gwałtownie wzrasta, jednak z punktu widzenia radioterapii nie ma to żadnego praktycznego znaczenia [20]. W związku z tym sposób dawkowania protonów jest w większości ośrodków zbliżony do ogólnie przyjętych schematów radioterapii fotonowej i elektronowej. Jedynie w sytuacji napromieniania małych obszarów tarczowych, na przykład w okulistyce, stosuje się hipofrakcjonację, podobnie jak w radioterapii stereotaktycznej.

Zasadniczy i właściwie jedyny powód zainteresowania protonami w onkologii wiąże się z możliwością uzyskania bardzo korzystnego rozkładu dawki promieniowania w leczonym terenie. Stosując protony można skoncentrować wysoką dawkę w ściśle określonym obszarze tarczowym, to jest w terenie guza wraz z marginesem tkanek zdrowych, wyznaczonym w zależności od sytuacji klinicznej. W związku z tym można podać wyższą dawkę na guz, ograniczając ekspozycję znajdujących się w sąsiedztwie prawidłowych struktur ustroju. A więc w warunkach terapii protonowej można oczekiwać poprawy wyleczalności miejscowej, wyższych odsetków przeżyć, mniejszego nasilenia odczynów popromiennych i mniej powikłań. Pierwsze próby kliniczne zostały podjęte w latach 50. ubiegłego wieku w USA i w Szwecji. Obecnie największe doświadczenie w zakresie terapii protonowej mają radioterapeuci z Loma Linda (USA), gdzie w latach 1990-2006 leczono około 11 000 chorych, oraz w Massachusetts General Hospital w Bostonie (USA), gdzie w latach 1961-2006 leczono przeszło 9000 chorych. Obecnie radioterapia protonowa jest stosowana w 26 ośrodkach, a ogólna liczba chorych leczonych protonami wynosi około 45 000 [23]. Utworzenie stanowisk radioterapii protonowej jest planowane także i w innych instytucjach (około 15), w tym również w Instytucie Fizyki Jądrowej we współpracy z Centrum Onkologii i Kliniką Chorób Oczu *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Krakowski cyklotron będzie mógł być przeznaczony jedynie do radioterapii protonowej chorób oczu, ze względu na niską energię i związany z tym niewielki zasięg wiązki promieniowania. Główne wskazania do radioterapii protonowej stanowią guzy położone w bezpośrednim sąsiedztwie życiowo ważnych i podatnych na uszkodzenia popromienne narządów. Należy tu wymienić przede wszystkim czerniaka naczyniówki, guzy oczodołu zlokalizowane poza gałką oczną, guzy podstawy czaszki i rdzenia kręgowego, raka zatok przynosowych i nosowej części gardła, oponiaki, raka stercza. Ważną domenę radioterapii protonowej stanowią nowotwory wieku dziecięcego, ponieważ stosując protony można w istotny sposób ograniczyć ekspozycję



tkanek zdrowych, co w konsekwencji prowadzi do wyraźnego spadku zagrożenia rozwojem wtórnych, popromiennych nowotworów. Uzyskane rozkłady dawek są lepsze od możliwych do osiągnięcia w warunkach konformalnej terapii fotonowej, prowadzonej z modulowaną mocą dawki (IMRT – „*intensity modulated radiation therapy*”) [24]. Oczywiście, koniecznym warunkiem prowadzenia radioterapii protonowej jest dysponowanie przyspieszaczem cząstek o wysokiej energii. Protony o energii 60 MeV mają zasięg w wodzie około 2 cm (wystarczający do terapii okulistycznej), natomiast zasięg protonów o energii od 150 do 200 MeV wynosi w wodzie od 16 do 25 cm, co w pełni wystarcza do prowadzenia radioterapii onkologicznej [20]. Powstaje oczywiście zagadnienie kosztów związanych z zakupem i użytkowaniem takiego przyspieszacza, jednak dotychczasowa praktyka wykazała całkowitą opłacalność takiej inwestycji.

Dalszy postęp w radioterapii cząstkami materii obdarzonymi ładunkiem elektrycznym stanowiło wprowadzenie do praktyki klinicznej radioterapii jonowej, po raz pierwszy w California Lawrence Berkeley Laboratory w USA, gdzie były stosowane jony helu, węgla, neonu i krzemu w latach 1975-1992. Dalsza analiza wad i zalet terapii jonami różnych pierwiastków wykazała, że najlepiej do celów klinicznych nadają się jony węgla. Terapia jonami węgla została zapoczątkowana w National Institute of Radiological Sciences w Chiba w Japonii w 1994 roku. Do roku 2006 napromieniano jonami węgla w tym Instytucie około 2300 chorych, a uzyskane wyniki w wybranych lokalizacjach narządowych przedstawia Tabela III.

**Tab. III. Wyniki terapii jonami węgla  $^{12}\text{C}$  w Narodowym Instytucie Badań Radiologicznych (National Institute of Radiological Sciences) w Chiba, Japonia**

Rodzaj nowotworu	liczba chorych	odsetek 5-letnich przeżyć	
		swoistych	całkowitych
Nieoperacyjny niedrobnokomórkowy rak płuca w I° zaawansowania [25]	127	67%	45%
Rak stercza o zaawansowaniu T1-3 [26]	310	95%	90%
Nieoperacyjny mięsak kościopochodny ( <i>osteosarcoma</i> ) [27]	40	brak danych	37%
Struniak ( <i>chordoma</i> ) [27]	55	brak danych	73%
Rak szyjki macicy o zaawansowaniu IIIB – IVA [28]	35	69%	43%
Czerniak naczyńiówki (przeżycia 3-letnie) [29]	55	brak danych	86%

Dane przedstawione w Tabeli III są bardzo optymistyczne, i jakkolwiek są to dane tylko retrospektywne, to jednak zachęcają do kontynuowania terapii jonami węgla, a także do konstrukcji prospektywnych badań klinicznych. W Tabeli III zwraca również uwagę duża różnica pomiędzy odsetkami przeżyć swoistych (uwzględniających tylko zgony z powodu nowotworu) i całkowitych przeżyć chorych na raka płuca oraz raka szyjki macicy. Wobec braku poważnego zagrożenia powikłaniami, świadczy to o kwalifikowaniu do radioterapii jonami węgla chorych

obciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi, które były główną przyczyną zgonów.

Radioterapia jonami węgla  $^{12}\text{C}$  stwarza ponadto wyjątkową możliwość weryfikacji anatomicznego położenia obszaru napromienianego wysoką dawką. Część jonów węgla  $^{12}\text{C}$  w wyniku reakcji z napromienianym środowiskiem traci jeden albo dwa neutrony. W ten sposób powstają izotopy węgla  $^{10}\text{C}$  i  $^{11}\text{C}$  o krótkim okresie połowicznego rozpadu, emitujące pozytony, które ulegając anihilacji wytwarzają promieniowanie  $\gamma$ . Ponieważ jony węgla  $^{10}\text{C}$  i  $^{11}\text{C}$  lokalizują się praktycznie w tych samych miejscach jak jony  $^{12}\text{C}$ , wobec tego można, stosując technikę pozytonowej tomografii emisyjnej, wizualizować obszar napromieniany wysoką dawką. Tego typu wizualizacja jest już realizowana w praktyce w niemieckim ośrodku radioterapii jonami węgla w Darmstadt [30].

W oparciu o uzyskane dotychczas wyniki dokonano wyliczeń przewidywanej liczby chorych, będących potencjalnym beneficjentami terapii hadronowej i jonowej. Według danych klinicznych około 18% chorych na nowotwory umiera z powodu niewyleczonego pierwotnego ogniska choroby. Oznacza to, że tylko w krajach Unii Europejskiej umiera z tego powodu około 420 000 ludzi w ciągu jednego roku. Analiza dotychczasowych wyników klinicznych wskazuje na możliwość wyleczenia w drodze radioterapii protonowej, albo jonami węgla, ogniska pierwotnego u przynajmniej 10% spośród tych chorych. A więc w skali Unii Europejskiej można by zapobiec rocznie zgonom około 42 000 chorych na nowotwory [31].

Powyzsze prognozy stanowiły podstawę do przedstawienia przez Europejskie Towarzystwo Radioterapii

i Onkologii (ESTRO), jeszcze pod koniec lat 80. XX wieku, programu EULIMA (European Light Ion Medical Accelerator – Europejski Akcelerator Lekkich Jonów), później rozwiniętego w program ENLIGHT (European Network for Light Ion Hadron Therapy – Europejska Sieć Terapii Lekkimi Jonami i Hadronami) [32]. Program ENLIGHT, realizowany w ramach współpracy krajów Unii Europejskiej, przewiduje utworzenie przynajmniej pięciu ośrodków terapii hadronowo-jonowej w Europie: w Austrii, Francji, Niemczech, Szwecji i we Włoszech.

Ostatnio rozważa się, na razie tylko teoretycznie, możliwości terapeutyczne wiązki antyprotonów [33]. Tak więc perspektywy związane z radioterapią hadronowo-jonową są liczne, stwarzające szerokie pole działania zarówno dla rozważań teoretycznych, doświadczalnych badań przedklinicznych, jak i dla praktyki klinicznej.

Podsumowując, można stwierdzić, że pomimo znacznych osiągnięć, radioterapia hadronowo-jonowa nie jest kamieniem filozoficznym, który mógłby dawać nadzieję na całkowite rozwiązanie problemu nowotworów. Tak jak i pozostałe, dotychczas wprowadzone, nowe metody rozpoznawania i leczenia nowotworów, stanowi jednak przyczynek do stałej, stopniowo przebiegającej poprawy wyników leczenia onkologicznego.

**Prof. dr hab. med. Jan Skołyszewski**  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

## Piśmiennictwo

1. *Encyklopedia nauki i techniki*. Tom 1. Warszawa: Prószyński i S-ka; 2002: 525, 606.
2. Chu WT. Hadron therapy. W: Hendee WR (red). *Biomedical uses of radiation. Part B – Therapeutic applications*. Weinheim: Wiley-VCH; 1999: 1055-131.
3. Fowler JF. *Nuclear particles in cancer treatment*. Bristol: Adam Hilger Ltd; 1981: 5-144.
4. Gasińska A. *Biologiczne podstawy radioterapii*. Kraków: Ośrodek Edukacji Niestacjonarnej AGH; 2001: 15-20.
5. Skołyszewski J, Huczowski J, Byrski E i wsp. Kliniczne zastosowanie szybkich neutronów z cyklotronu U-120 w Krakowie. *Nowotwory* 1978; 29: 169-77.
6. Skołyszewski J, Byrski E, Chrzanowska A i wsp. A preliminary report on the clinical application of fast neutrons in Krakow. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1781-86.
7. Skołyszewski J. First results of fast neutron therapy for advanced head and neck cancer in Krakow. *Radiobiol Radiother* 1982; 23: 15-9.
8. Skołyszewski J, Korzeniowski S, Huczowski J. Results of fast neutron therapy in advanced head and neck cancer. *Brit J Radiol* 1988; 61: 301-4.
9. Skołyszewski J. Second report on fast neutron therapy of advanced head and neck cancer in Krakow. *J Eur Radiother* 1984; 5: 153-6.
10. Skołyszewski J, Reinfuss M. Results of fast neutron therapy for advanced carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Radiobiol Radiother* 1985; 26: 85-9.
11. Byrski E, Łazarska B. Measurements of dose distributions for a fast neutron cancer radiotherapy beam. *Radiobiol Radiother* 1985; 26: 59-63.
12. Huczowski J, Cebulska-Wasilewska A, Łazarska B. Tradescantia stamen hairs: a biological monitor doses outside the neutron beam used in cancer therapy. *Radiobiol Radiother* 1985; 26: 65-9.
13. Meder J, Michałowski A. Changes in cellularity and/or weight of mouse haemopoietic tissues as a measure of acute radiation effects. *Arch Immunol Ther Exp* 1980; 28: 9-18.
14. Huczowski J, Skołyszewski J, Gasińska A. The effectiveness of 5.6 MeV neutrons compared with gamma rays on the survival of crypts in Mouse intestine. Preliminary results. *Radiobiol Radiother* 1985; 26: 43-8.
15. Gasińska A, Dubray B, Hill SA i wsp. Early and late injury in mouse rectum after fractionated X-ray and neutron irradiation. *Radiother Oncol* 1993; 26: 244-53.
16. Skołyszewski J, Fowler JF, Huczowski J. Short-course neutron therapy for advanced head and neck cancer. *Brit J Radiol* 1988; 61: 857-8.
17. Fowler JF. What to do with neutrons in radiotherapy: a suggestion. *Radiother Oncol* 1988; 13: 233-5.
18. Sas-Korczyńska B, Skołyszewski J. Ostre odczyny popromienne i późne powikłania po radioterapii neutronowej u chorych na zaawansowane nowotwory terenu głowy i szyi. *Nowotwory* 1996; 46: 698-706.
19. Skołyszewski J, Korzeniowski S, Huczowski J. Terapia neutronowa miejscowej wznowy raka sutka po mastektomii. *Nowotwory* 1992; 42: 145-50.
20. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 407-418.
21. Enger SA, Rezaei A, af Rosenschold PM, Lundqvist H. Gadolinium neutron capture radiotherapy (GdNCB), a new treatment method for intravascular brachytherapy. *Med Phys* 2006; 33: 46-51.
22. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946; 47: 487-91.
23. <http://ptocog.web.psi.ch/ptcentres.html>.
24. St Clair WH, Adams JA, Bues M i wsp. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 727-34.
25. Miyamoto T, Baba M, Kagei K i wsp. Carbon ion therapy in hypofraction regimen for stage I non-small cell lung cancer. *Proc. NIRS-MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Therapy in Cancer*. Innsbruck: Medical University 2006: 25-8.
26. Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T. Carbon ion radiotherapy for prostate cancer. *Proc. NIRS-MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Therapy in Cancer*. Innsbruck: Medical University 2006: 45-53.
27. Kamada T, Imai R, Tsuji H i wsp. Carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Proc. NIRS-MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Therapy in Cancer*. Innsbruck: Medical University 2006: 54-9.
28. Kato S, Ohno T, Tsuji H. Carbon ion radiotherapy for uterine cancer. *Proc. NIRS-MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Therapy in Cancer*. Innsbruck: Medical University 2006: 60-6.
29. Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T i wsp. Uveal melanoma. *Proc. NIRS-MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Therapy in Cancer*. Innsbruck: Medical University 2006: 67-70.
30. Enghardt W, Parodi K, Crespo P i wsp. Dose quantification from in-beam positron emission tomography. *Radiother Oncol* 2004; 73 (suppl. 2): S 96-8.
31. Auberger T, Mayer R, Mock U i wsp. Protons and carbon ions for Europe – epidemiological aspects. *Proc. NIRS-MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Therapy in Cancer*. Innsbruck: Medical University 2006: 94-7.
32. Heeren G. HCPBM, ESTRO and the ENLIGHT project. *Radiother Oncol* 2004; 73 (suppl. 2): iii.
33. Hall E. Antiprotons for radiotherapy? *Radiother Oncol* 2006; 81: 231-2.

Otrzymano i przyjęto do druku: 8 lutego 2007 r.