
Jony węgla w radioterapii – szanse i wyzwania

Carbon ions in radiotherapy – opportunities and challenges

Tomasz Kubiak*

Zakład Fizyki Materiałów Funkcjonalnych, Wydział Fizyki i Astronomii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Akademia Nauk Stosowanych im. H. Cegielskiego w Gnieźnie, Uczelnia Państwowa

Abstrakt. Radioterapia wykorzystująca jony węgla to jeden z najciekawszych przykładów zastosowania osiągnięć współczesnej fizyki w medycynie, a zatem w służbie człowiekowi. W przypadku leczenia nowotworów przewaga wiązek $^{12}\text{C}^{6+}$ nad innymi rodzajami promieniowania wynika m.in. z bardzo korzystnego rozkładu dawki w zależności od głębokości napromienianej tkanki, z wyraźnym maksimum w obszarze piku Bragga przy końcu zasięgu jonów, a także z wysokich wartości liniowego przekazu energii oraz współczynnika szkodliwości biologicznej. Stwarza to szanse na skuteczne zwalczanie nawet opornych na napromienianie i cechujących się hipoksją nowotworów położonych w pobliżu narządów krytycznych. Techniczne aspekty terapii obejmują takie zagadnienia jak: wytwarzanie jonów węgla oraz przyspieszanie ich do odpowiednich energii, także wybór systemu formowania wiązki i napromieniania pacjenta. Wyzwaniem wciąż pozostaje opracowanie optymalnej metody leczenia ruchomych nowotworów, zlokalizowanych w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej.

Słowa kluczowe: radioterapia jonami węgla, systemy dostarczania wiązki, efekt radiobiologiczny, monitorowanie ruchu guza, napromienianie ruchomych celów, terapia hadronowa

Abstract. Carbon ion radiotherapy is one of the most interesting examples of the application of the achievements of modern physics in medicine and thus in the service of humanity. In the case of cancer treatment, the advantage of $^{12}\text{C}^{6+}$ beams over other types of radiation results from a very favorable depth-dose distribution with a distinct maximum in the Bragg peak region at the end of the ion range, as well as from high values of linear energy transfer and relative biological effectiveness. This creates the opportunity to effectively fight against even radioresistant and hypoxic tumors located near critical organs. The technical aspects of the therapy include such issues as the generation of carbon ions and their acceleration to appropriate energies as well as the selection of the beam forming and patient irradiation system. The development of the optimal method of carbon ion treatment for moving tumors located in the thoracic and abdominal region still presents a challenge.

Keywords: carbon ion radiotherapy, beam delivery systems, radiobiological effects of ions, tumor motion monitoring, moving target irradiation, hadron therapy

Podjęcie skutecznej walki z chorobami nowotworowymi nie byłoby możliwe bez zastosowania we współczesnej medycynie fizycznych metod terapii. Wśród nich szczególną rolę odgrywa oczywiście radioterapia wykorzystująca różne rodzaje promieniowania jonizującego. Oprócz interwencji chirurgicznej, już od ponad wieku pozostaje ona podstawą miejscowego unicestwienia guzów złośliwych. Interdyscyplinarny zespół specjalistów, w skład którego wchodzi lekarze radioterapeuci, fizycy medyczni oraz technicy elektroradiologii, planuje, przygotowuje oraz przeprowadza leczenie tak, aby dostarczyć możliwie wysoką dawkę promieniowania w obręb guza, maksymalnie chroniąc przy tym sąsiadujące zdrowe tkanki. Osiągnięcie tego celu stanowi swego rodzaju wyzwanie w przypadku teleradioterapii, czyli techniki napromieniania z użyciem zewnętrznych (tj. zlokalizowanych poza ciałem pacjenta) źródeł promieniowania.

W Polsce oraz wielu krajach na świecie stosuje się przede wszystkim generowane przez aparaty terapeutyczne (liniowe przyspieszacze elektronów) promieniowanie fotonowe (rentgenowskie) o energiach rzędu 4-25 MeV. Zainteresowanych fizycznymi podstawami działania takich urządzeń odsyłam do artykułów na ten temat [1, 2]. Niestety, promieniowanie elektromagnetyczne, czyli zarówno używane w przeszłości promieniowanie γ emitowane przez tzw. bomby kobaltowe (1,17 i 1,33 MeV), jak i wspomniane już wysokoenergetyczne promieniowanie X, generowane przez medyczne akceleratory liniowe, nie jest idealne do stosowania w leczeniu nowotworów. Przede wszystkim charakteryzuje się niekorzystnym rozkładem dawki w funkcji głębokości. Po krótkim obszarze narastania (ang. *build-up*) występuje jej maksimum, a dalej eksponencjalny spadek wraz z wnikaniem w ośrodek, przy czym zasięg fotonów pozostaje nieokreślony, co w praktyce oznacza, że dla pojedynczej wiązki to nie położony na pewnej głębokości guz, lecz zdrowe

*ORCID: 0000-0002-6991-6127

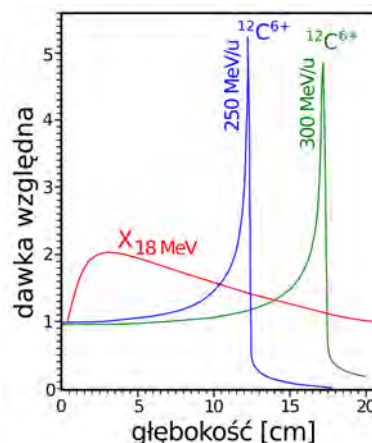
tkanki leżące pomiędzy nim a skórą otrzymują największą dawkę. Z kolei brak określonego zasięgu sprawia, iż przekaz energii występuje również za obszarem nowotworu. Aby zwiększyć dawkę w objętości tarczowej (tzn. planowanej do napromieniania) oraz chronić zdrowe tkanki, napromienia się pacjenta wiązkami podawanymi z różnych kierunków.

W tym miejscu pojawia się pytanie, czy istnieje leczenie onkologiczne, które wykorzystuje promieniowanie o lepszych właściwościach fizycznych oraz radiobiologicznych? Odpowiedź jest twierdząca. Terapia hadronowa, a w szczególności terapia jonami węgla $^{12}\text{C}^{6+}$ umożliwia skuteczną walkę nawet ze słabo promieniotwórczymi nowotworami położonymi w sąsiedztwie narządów krytycznych [3], dla pewnych organów ciała bowiem, np. rdzenia kręgowego czy soczewki ocznej, tolerowane dawki są ściśle określone, zatem należy je szczególnie chronić, aby zapobiec powikłaniom popromiennym. Zastosowanie wiązek jonów zdecydowanie ułatwia to zadanie, zapewniając bardziej korzystny rozkład dawki w obszarze zaplanowanym do napromieniania PTV (ang. *planning target volume*) oraz wyraźne zmniejszenie narażenia okolicznych tkanek, co znacznie ogranicza ryzyko wystąpienia późnych powikłań, w tym rozwoju wtórnych nowotworów.

Fizyczne podstawy terapeutycznego zastosowania jonów węgla

Największym atutem terapii hadronowej, wykorzystującej wiązki protonów albo cięższych jonów, jest charakterystyczny sposób przekazu energii z wąskim maksimum, występującym na końcu drogi przebytej w ośrodku (rys. 1). Jest to *pik (maksimum) Bragga* swą nazwą upamiętniający angielskiego fizyka Williama Henriego Bragga, który już w 1903 roku badał spowalnianie cząstek alfa przy przejściu przez materię. Co najważniejsze, głębokość, na jakiej zostanie zdeponowana najwyższa dawka promieniowania może być regulowana poprzez odpowiedni dobór energii kinetycznej jonów [4]. Dzięki temu lokalizacja pików Bragga będzie pokrywać się z objętością tarczową. Warto wspomnieć, iż u otyłych pacjentów nowotwór może być usytuowany nawet na głębokości 30 cm – aby taki zasięg uzyskać, wymagana jest energia $^{12}\text{C}^{6+}$ około 430 MeV/u.

Przewaga jonów węgla nad innymi rodzajami promieniowania ma również związek z wysoką wartością współczynnika liniowego przekazu energii LET (ang. *linear energy transfer*). Warto zwrócić uwagę, że naładowane $^{12}\text{C}^{6+}$ oddziałują z materią coulombowsko znacznie silniej niż protony czy elektrony. Strata energii dE/dx przy dużych prędkościach ($v = 0,7c$) jonów wynika przede wszystkim z ich niesprężystych zderzeń z elektro-



Rys. 1. Rozkład dawki w zależności od głębokości napromienianej tkanki dla jonów węgla (250 i 300 MeV/u) oraz fotonów (18 MeV) w fantomie wodnym. Dla $^{12}\text{C}^{6+}$ stosunkowo niska dawka (plateau) deponowana jest w obszarze wejściowym, natomiast znacznie większa przy końcu zasięgu w obszarze pików Bragga, którego położenie zależy od początkowej energii kinetycznej jonów. Dla fotonów X po krótkim obszarze narastania występuje maksimum przekazu dawki, a dalej jego eksponencyjny spadek [3]

nami atomów tarczy, co matematycznie opisuje formuła Bethego-Blocha w ujęciu relatywistycznym zaproponowanym przez amerykańskiego fizyka Ugo Fano. Wszystkich chcących zapoznać się ze stosunkowo skomplikowanymi równaniami, opisującymi przejście cząstek naładowanych przez materię w ujęciu teoretycznym, odsyłam do źródłowej, aczkolwiek archiwalnej już publikacji [5]. W miarę wnikania w ciało człowieka jony węgla spowalniają, stopniowo tracąc coraz więcej energii na akty jonizacji lub wzbudzenia atomów. Dopiero jednak, gdy ich energia kinetyczna zmaleje do około 350 keV/u, następuje największy przekaz energii do ośrodka, co odpowiada pikowi Bragga [4]. W wyniku zderzeń jonów węgla z atomami tarczy powstają neutrony oraz fragmenty materii, które, uczestnicząc w dalszych reakcjach jądrowych, wytwarzają cząstki naładowane zdolne do jonizacji ośrodka. Dlatego pomimo określonego zasięgu jonów węgla w tkance, za pikiem Bragga (rys. 1) obserwowany jest tzw. ogon dawki [6]. Należy jednak zauważyć, iż generowane w obszarze PTV niestabilne izotopy węgla ^{10}C i ^{11}C ulegają rozpadowi β^+ , a powstałe w wyniku tej reakcji pozytony anihilują wysyłając po dwa kwanty gamma. Stwarza to doskonałą okazję, aby na stanowisku terapeutycznym wykorzystywać metodę obrazowania, jaką jest pozytonowa tomografia emisyjna PET (ang. *positron emission tomography*) do wyznaczenia zasięgu wiązki w czasie rzeczywistym.

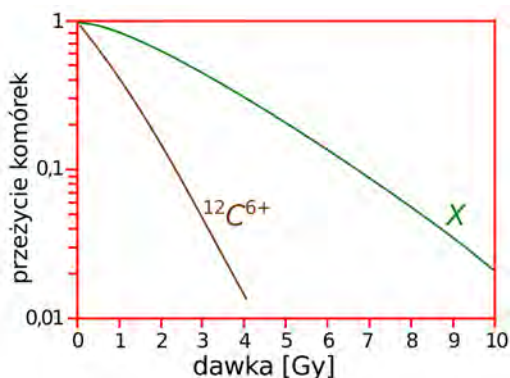
Terapia jonami węgla z perspektywy biofizyki i radiobiologii

Należy pamiętać, że nawet przy tej samej dawce pochłoniętej przez chorą tkankę wywołany skutek będzie różny w zależności od rodzaju zastosowanego promieniowania.

Dlatego fizycy medyczni oraz radiobiolodzy, w kontekście wpływu promieniowania jonizującego na organizmy żywe, często posługują się współczynnikiem względnej szkodliwości biologicznej RBE (ang. *relative biological effectiveness*). Wyznacza się go jako stosunek dawki pochłoniętej D_{ref} promieniowania referencyjnego (fotonów X) do D – dawki badanego promieniowania, jaka jest potrzebna, aby uzyskać takie same efekty biologiczne [7]

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D}$$

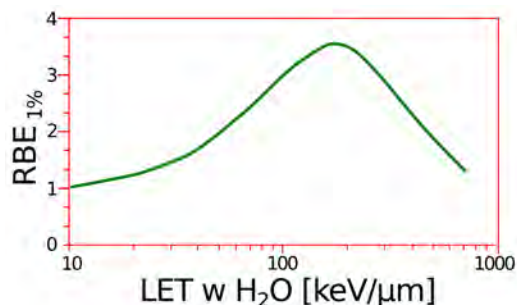
Naukowcy przeprowadzają badania ilościowe oddziaływania promieniowania jonizującego danego typu na wybraną populację komórek. Tworzą krzywe przeżywalności, czyli wykresy zależności pomiędzy dawką pochłoniętą a liczbą komórek, które przeżyły. Należy jednak zaznaczyć, że radiobiolodzy w takim przypadku często przyjmują specyficzną definicję śmierci reprodukcyjnej, rozumianej w kontekście utraty przez komórki zdolności namnażania się, czyli proliferacji [8]. To właśnie niekontrolowane podziały są przyczyną rozrostu nowotworu. Krzywe przeżywalności mają postać liniowo-kwadratową, tzn. dawka jest oznaczana na osi odciętych w skali liniowej, a przeżywalność na osi rzędnych w skali logarytmicznej; kształt krzywej zależy od rodzaju promieniowania (rys. 2).



Rys. 2. Krzywe przeżycia dla komórek napromienianych jonami węgla oraz fotonami X [3]

Zastosowanie jonów węgla, czyli promieniowania o dużym LET, skutkuje dużą gęstością jonizacji. Powstałe uszkodzenia mogą dotyczyć pojedynczej nici bądź obu nici DNA, przy czym ten drugi przypadek jest znacznie bardziej pożądanym z punktu widzenia radioterapii, gdyż zmniejsza ryzyko efektywnego zadziałania mechanizmów naprawczych. Śmierć komórki ma związek z letalnymi uszkodzeniami radiacyjnymi, nienaprawionymi uszkodzeniami potencjalnie letalnymi bądź nagromadzeniem się uszkodzeń subletalnych, których nie udało się zreperować w czasie przerw między kolejnymi sesjami terapeutycznymi [9]. Niestety, część populacji będą stanowić komórki klonogenne. Przetwarzają one działanie

promieniowania jonizującego zachowując zdolność namnażania się oraz wytwarzania kolonii. Naukowcy tworzą modele teoretyczne, próbując opisać dane uzyskane z eksperymentów prowadzonych z wykorzystaniem różnych linii komórkowych. Przykładem jest model liniowo-kwadratowy uwzględniający dwie stałe α i β , które są proporcjonalne odpowiednio do dawki oraz jej kwadratu. Chociaż dla wiązek fotonowych stosunek α/β jest uznawany za wskaźnik radiowrażliwości komórek, nie musi on być równie adekwatny przy zastosowaniu promieniowania o wysokim LET, np. jonów węgla. Z badań wynika, że sytuację poprawić może wyznaczenie wartości bezwzględnych wspomnianych współczynników, uzyskane dzięki zastosowaniu odpowiedniego dopasowania krzywej do wykresu przeżywalności dla promieniowania referencyjnego [7]. Wracając do samego RBE warto podkreślić, iż mimo silnej zależności od ładunku cząstki nie jest on prostą funkcją LET. Wartość współczynnika względnej szkodliwości biologicznej w rzeczywistości ma związek z szeregiem niekiedy powiązanych ze sobą czynników. Spośród nich przede wszystkim należy brać pod uwagę: dawkę i jej moc, rodzaj tkanki oraz stężenie w niej tlenu, status proliferacji komórek, ich metabolizm, a nawet warunki hodowli (w przypadku kultur *in vitro*) [10].



Rys. 3. Wykres zależności RBE od LET dla jonów węgla (dla frakcji komórek przeżywających 1%) (dane zaczerpnięte z [7])

Zależność RBE od LET (rys.3.) dla ciężkich cząstek naładowanych ma charakter krzywej dzwonowej [7, 10, 11]. Jej analiza wskazuje, iż współczynnik RBE rośnie wraz ze zmianą liczby atomowej, począwszy od protonów aż do jonów krzemu, natomiast przy LET wyższym niż około 200 keV/μm, wartości RBE zaczynają maleć [11]. Obliczenia RBE są bardzo istotne podczas planowania terapii hadronowej. Dla jonów węgla stosowanych w radioterapii najczęściej przyjmuje się $RBE \approx 3$ w obszarze maksimum Bragga, co wskazuje, że są one efektywniejsze w walce z nowotworami niż protony, dla których wartość tego współczynnika wynosi nieco ponad 1,1 [12]. Natomiast w obszarze wejściowym (czyli w praktyce poza nowotworem) wartość RBE dla jonów jest niższa, ≈ 1 , co pozwala zmniejszyć narażenie zdrowych tkanek. Można zadać pytanie, dlaczego tak się dzieje?

Wiemy, że RBE zależy od LET, a ten z kolei jest proporcjonalny do Z^2/β^2 , gdzie Z to ładunek jonu, a β jego względna prędkość. Szybkie jony w obszarze wejściowym (LET = 11-13 keV/ μm) będzie zatem charakteryzować mniejszy współczynnik RBE niż wolne jony (LET = 40-80 keV/ μm) na końcu ich zasięgu zlokalizowanym w obszarze tarczowym [13].

Jony węgla bardzo dobrze nadają się do leczenia opornych na napromienianie nowotworów cechujących się hipoksją (tj. niedoborem tlenu). W porównaniu z fotonami X, dla wiązek $^{12}\text{C}^{6+}$ obserwujemy zmniejszony efekt wzmocnienia tlenowego OER (ang. *oxygen enhancement ratio*) [13]. Warto przypomnieć, iż współczynnik OER z definicji wyrażamy jako stosunek dawki promieniowania jonizującego, jaką trzeba dostarczyć w warunkach hipoksycznych, do dawki promieniowania podawanej w warunkach normoksycznych, aby w obu sytuacjach wywołać jednakowy efekt biologiczny. W przypadku tradycyjnej radioterapii, wykorzystującej promieniowanie o niskim LET, wartość OER może sięgać nawet 3, zatem napromienianie fotonami X będzie w pełni efektywne tylko wówczas, gdy w tkance guza występuje odpowiedni przepływ krwi oraz stężenie tlenu, w przypadku interakcji fotonów z materią mamy bowiem do czynienia z jonizacją pośrednią i powstawaniem reaktywnych form tlenu. Z kolei ciężkie jony jonizują bezpośrednio, zatem pozwalają obniżyć wartość OER do ≈ 1 , a tym samym skutecznie zwalczać obszary hipoksyczne, nawet dla tak agresywnych nowotworów jak rak trzustki [12]. Warto jeszcze wspomnieć, iż skuteczność terapii hadronowej można poprawić poprzez zastosowanie radiouczulaczy uwrażliwiających komórki nowotworowe na działanie promieniowania jonizującego. Obecnie nadzieję pokłada się w nanocząstkach z rdzeniami z materiałów o dużej liczbie atomowej, np. gadolinu ($Z = 64$), platyny ($Z = 78$) czy złota ($Z = 79$). Ich obecność w patologicznej tkance podczas napromieniania wiązką jonów powoduje lokalne wzmocnienie efektu wywołanego daną dawką m.in. poprzez zwiększenie emisji niskoenergetycznych elektronów [14]. Takie e^- przyczyniają się do generowania wysoce reaktywnych form tlenu, np. rodników hydroksylowych (HO^\bullet), które powodują poważne uszkodzenia i w konsekwencji śmierć komórek nowotworowych.

Dociekliwy czytelnik zapewne zadaje sobie pytanie, dlaczego zamiast wiązek jonów węgla w praktyce klinicznej nie stosuje się cięższych jonów, np. neonu. Odpowiedź jest wieloaspektowa. Po pierwsze, aby jony $^{20}\text{Ne}^{10+}$ osiągnęły wymagany zasięg do 30 cm, potrzebne byłyby energie sięgające 600 MeV/u, czyli większe niż wspomniane wcześniej 430 MeV/u dla $^{12}\text{C}^{6+}$ [4]. Ponadto jony neonu czy argonu charakteryzuje zdecydowanie większa sztywność wiązki (ang. *beam rigidity*) niż jony węgla. W praktyce ich zastosowanie przekładałoby się

zatem na konieczność budowy jeszcze większych i kosztowniejszych systemów nakierowywania wiązki terapeutycznej. Wybór jonów węgla do stosowania w radioterapii klinicznej miał jednak przede wszystkim podłoże radiobiologiczne. Począwszy od 1975 aż do 1992 roku w amerykańskim Lawrence Berkeley National Laboratory prowadzono szeroko zakrojone testy wykorzystania jonów węgla, neonu, argonu i krzemu w terapii hadronowej. Badania na komórkach pokazały, iż w stosunku do jonów tlenu czy neonu, jony $^{12}\text{C}^{6+}$ posiadają lepszą charakterystykę zależności RBE od LET (dla $^{20}\text{Ne}^{10+}$ zaobserwowano ang. *overkill-effect*). Ponadto długofalowe obserwacje pacjentów unaocznily, że terapia jonami neonu wywoływała późne skutki uboczne w zdrowych tkankach. Zdecydowano zatem, że to terapia jonami węgla, jako ta najbardziej optymalna a zarazem bezpieczna, będzie rozwijana i wdrażana do leczenia onkologicznego w pierwszej kolejności.

Przygotowanie wiązki terapeutycznej

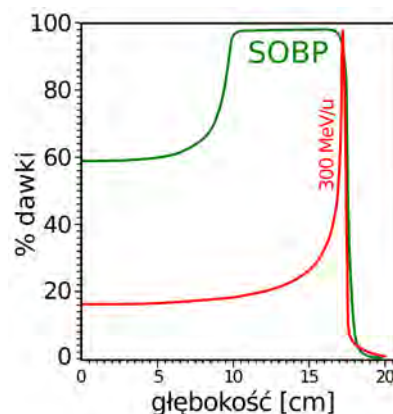
W przeciwieństwie do klasycznej terapii fotonowej, gdzie wiązkę promieniowania X generuje kompaktowy akcelerator liniowy, umiejscowiony w bunkrze o powierzchni kilkudziesięciu metrów kwadratowych, infrastruktura do prowadzenia terapii hadronowej wymaga wielu zaawansowanych technicznie instalacji. Na pierwszym etapie należy wytworzyć jony węgla. Z reguły stosuje się w tym celu źródła typu ECR (ang. *electron cyclotron resonance*), wykorzystujące zjawisko elektronowego rezonansu cyklotronowego. Oferują one odpowiednie prądy wiązek jonów węgla wynoszące 200-400 μA oraz charakteryzują się dużą stabilnością i niezawodnością, co jest niezwykle ważne w zastosowaniach medycznych. Z kolei przy tworzeniu koncepcji centrów leczenia wiązkami submilimetrowej szerokości (ang. *minibeams*) rozpatruje się wykorzystanie źródeł $^{12}\text{C}^{6+}$ typu TwinEBIS (ang. *twin electron beam ion source*), w których jonizacja inicjowana jest przez wiązkę e^- emitowaną z działa elektronowego [15]. Rozwój technologii TwinEBIS ma również na celu stworzenie źródła zdolnego wytwarzać 1,5 μs impulsy, zawierające 10^8 - 10^9 całkowicie pozbawionych elektronów jonów węgla, co przy częstotliwości powtarzania 300-400 Hz otworzy możliwość użycia akceleratorów liniowych w terapii hadronowej. Zupełnie inną strategią, pozostającą od lat w fazie testów laboratoryjnych, jest zastosowanie laserów do produkcji oraz wstępnego przyspieszania wiązek jonowych. Przykładowo w trakcie próbnych eksperymentów 40 fs impulsy promieniowania laserowego o bardzo dużym natężeniu 10^{20} W/ cm^2 ogniskuje się na tarczy w postaci cienkiej (10-25 nm) folii, uzyskując energie jonów węgla sięgające 10 MeV na nukleon oraz wysokie moce dawki rzędu 10^9 Gy/s [16]. Wróćmy jednak

do rozwiązań stosowanych obecnie w praktyce klinicznej. Właściwe przyspieszanie jonów węgla do energii z przedziału 80-430 MeV/u, odpowiadającej zasięgowi w ciele pacjenta 2-30 cm, odbywa się z wykorzystaniem cyklotronów albo synchrotronów. Cyklotrony izochroniczne zajmują mniej miejsca, ale generują strumień cząstek o określonej energii. Aby zatem dostosować ją do potrzeb, czyli uzyskać zasięg ^{12}C , odpowiadający aktualnej głębokości napromienianego elementu objętościowego guza, konieczne jest użycie systemu wykorzystującego pasywne degradery. Niestety, skutkiem ubocznym ich wprowadzania w tor wiązki jest generowanie zanieczyszczeń w postaci różnych cząstek. Zdecydowanie lepszym, aczkolwiek droższym oraz trudniejszym w eksploatacji rozwiązaniem są synchrotrony, które pracują impulsowo umożliwiając bezpośrednie zmiany energii wiązki.

Napromienianie pacjenta

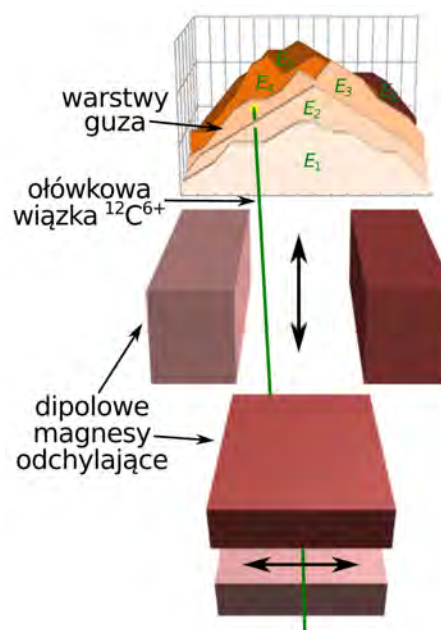
Początkowo w wielu ośrodkach terapii hadronowej na świecie stosowano pasywny system formowania wiązki terapeutycznej. W takim przypadku różne elementy wprowadzane w trajektorię strumienia jonów miały za zadanie sprawić, aby zaplanowana dawka pokryła objętość nowotworu. Wąska wiązka dostarczana z akceleratora była poszerzana przez rozpraszanie oraz rozciągana przez modulator zasięgu, aby utworzyć SOBP (ang. *spread-out bragg peak*) objąć całą długość obszaru zaplanowanego do napromieniania [4]. Rejon SOBP, przedstawiony na rys. 4, mógł zostać dodatkowo przesunięty w głąb za pomocą przesuwника zasięgu RS (ang. *range shifter*), a jego kształt – dostosowany przez kompensator do dystalnego konturu obszaru PTV. Nietrudno domyślić się, że ze względu na różnorodność kształtów i wielkości guzów oraz międzyosobnicze różnice w anatomii, część elementów pasywnych musiała być przygotowywana indywidualnie dla poszczególnych pacjentów. Oprócz zwiększonych kosztów, technika pasywnego modyfikowania wiązki obarczona była jeszcze innymi wadami. Wymagała dostarczenia wiązki pierwotnej o większej intensywności, gdyż część jonów była eliminowana przez degradery oraz elementy kształtujące pole napromieniania. Ponadto, w wyniku oddziaływania jonów ze wspomnianymi urządzeniami, pojawiała się duża liczba rozproszonych (głównie do przodu) neutronów, które zanieczyszczały wiązkę terapeutyczną podawaną pacjentowi [17]. Na domiar złego system pasywny nie pozwalał dobrze dopasować rozkładu dawki do proksymalnego końca objętości tarczowej.

Remedium na powyższe problemy okazało się wprowadzenie techniki skanowania aktywnego. Metoda ta zaproponowana została w latach 90. XX w. przez prof.

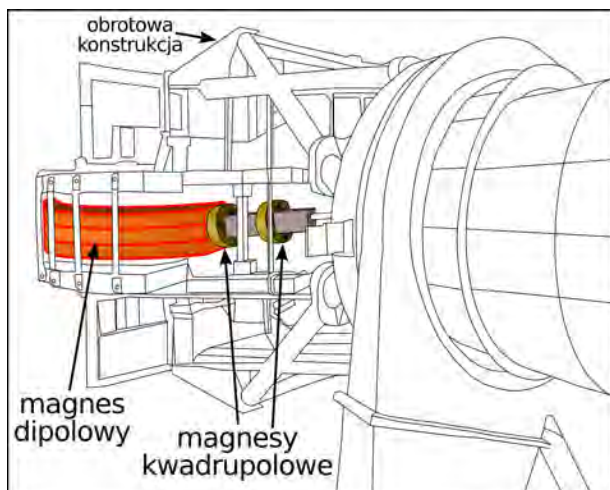


Rys. 4. Obszar SOBP powstały w wyniku superpozycji pików Bragga dla wiązek $^{12}\text{C}^{6+}$ o różnych energiach oraz przykładowy wąski pik Bragga dla jonów węgla 300 MeV/u

Gerharda Krafta wraz z zespołem [18]. Początkowo stosowano ją w praktyce w niemieckim Darmstadt, ale z czasem stała się powszechna w nowo budowanych ośrodkach terapii protonowej i jonowej na całym świecie, warto zatem w skrócie przybliżyć jej podstawy. Objętość tarczową dzieli się umownie na warstwy położone na określonej głębokości, a w ich obrębie wyróżnia pojedyncze elementy objętościowe – *woksele*. Każdy z nich napromieniany jest wąską wiązką, której energia dobierana jest tak, aby pik Bragga znalazł się dokładnie w zaplanowanym miejscu. W praktyce mamy do czynienia ze skanowaniem objętości nowotworu (ang. *raster scanning*) wiązką $^{12}\text{C}^{6+}$, co porównywane jest do działania kineskopów w dawnych telewizorach. Odchylenie strumienia jonów węgla odbywa się dzięki zestawom elektromagnesów (rys. 5). Po napromienieniu siatki wokseli w najgłębszej warstwie zmniejsza się energię cząstek (a tym samym



Rys. 5. Technika skanowania aktywnego wykorzystuje zestaw elektromagnesów do odchylenia ołówkowej wiązki jonów węgla



Rys. 6. Ogromna obrotowa konstrukcja gantry zawiera zestaw elektromagnesów, które odchylają oraz nakierowują wiązkę jonów, aby napromienić nowotwór z różnych, dogodnych kierunków

ich zasięg) i przechodzi do napromieniania elementów objętościowych warstwy płytszej. Planowanie leczenia musi oczywiście uwzględniać dawkę, jaką zewnętrzne obszary guza otrzymały przy przechodzeniu przez nie promieniowania docierającego do regionów położonych głębiej. Największą zaletą cieszącą się coraz większą popularnością metody skanowania aktywnego jest możliwość napromieniania nowotworów o dowolnym, nieregularnym kształcie z milimetrową dokładnością. Dodatkowo pozbycie się indywidualnie dobieranych elementów pasywnych nie tylko zmniejsza koszty terapii, ale również minimalizuje zanieczyszczenie wiązki.

W zależności od lokalizacji nowotworu, napromienianie chorego odbywać się może na stanowisku do terapii horyzontalnej albo z wykorzystaniem gantry obracającej się o 360° wokół leżącego pacjenta. Ta ogromna konstrukcja (rys. 6) dzięki zestawowi elektromagnesów¹ pozwala odpowiednio nakierowywać wiązkę jonów, a tym samym podawać dawkę promieniowania z różnych stron ciała, aby w maksymalnym stopniu chronić narządy krytyczne. Przykładem jest imponujące urządzenie w Heidelbergu, które pomimo 600 ton masy i średnicy około 15 m, umożliwia zachowanie dokładności położenia izocentrum (punktu w przestrzeni, przez który przechodzą wiązki podawane przy różnych kątach ustawienia gantry) na poziomie niemal 0,5 mm dla wiązek jonów węgla o energii do 425 MeV/u (co odpowiada szywności 6,57 Tm) [19]. Warto jeszcze dodać, że sama konstrukcja gantry wraz z całym osprzętem nie jest widoczna dla pacjenta znajdującego się za ścianą, w pokoju zabiegowym.

1. Magnesy dipolowe zmieniają kierunek wiązki biegnącej jonowo-
dem, a magnesy kwadropolowe ją ogniskują. Bliżej pacjenta znajdują
się też elektromagnesy służące do skanowania aktywnego.

Problem napromieniania ruchomych celów

W przypadku radioterapii przeprowadzanej z wykorzystaniem zewnętrznych wiązek jonów o wysokim LET, największym problemem a jednocześnie wyzwaniem dla naukowców oraz inżynierów pozostaje napromienianie ruchomych nowotworów, zlokalizowanych w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej. Szczególnie wentylacja płuc oraz bicie serca skutkują regularnym przemieszczaniem się wnętrza tułowia, znacznie utrudniając precyzyjne dostarczenie dawki w obręb zaplanowanego obszaru. Przykładowo amplituda ruchu płuc podczas spokojnego, normalnego oddychania rozciąga się od 1 cm (dla ich górnych obszarów) do 3 cm (w przypadku dolnych, zewnętrznych części zlokalizowanych bliżej pracującej przepony) [20]. Co ciekawe, wpływ zmian położenia narządów oraz guza na rozkład dawki podczas pojedynczej sesji radioterapii zależy od zastosowanej techniki napromieniania. Metoda wykorzystująca ołówkową wiązkę skanującą jest znacznie bardziej podatna na niedokładności wynikające z ruchu organów wewnętrznych niż radioterapia wykorzystująca pasywny system formowania wiązki terapeutycznej. Strumień cząstek może nie tylko nie trafić w wybrany element objętościowy, ale również zmienić swój zasięg na skutek fluktuacji gęstości ośrodka wzdłuż trajektorii przelotu jonów. W rezultacie będziemy np. mieć do czynienia z zaniżoną dawką w obszarze guza a zawyżoną w sąsiedniej, zdrowej tkance. Aby do takiej sytuacji nie dopuścić, testuje się różne strategie śledzenia oraz napromieniania ruchomych celów.

W pierwszej kolejności trzeba oczywiście kontrolować aktualne położenie nowotworu podczas sesji terapeutycznej. Już na etapie planowania leczenia, korzystając z czterowymiarowej rentgenowskiej tomografii komputerowej (4D-CT), można określić indywidualny wzorzec oddechowy² oraz przemieszczenie narządów klatki piersiowej w funkcji czasu. Nie jest to jednak rozwiązanie wystarczające, gdyż u pacjentów, np. pod wpływem stresu, częstotliwość oraz amplituda ruchów oddechowych mogą się zmieniać, należy zatem na bieżąco monitorować położenie guza i organów wewnętrznych w trakcie sesji terapeutycznej. Jeden ze sposobów realizacji tego zadania wiąże się z zastosowaniem fluoroskopii, czyli ciągłego prześwietlania wnętrza ciała za pomocą promieniowania rentgenowskiego. Dodatkowo, aby lepiej zwizualizować zmiany położenia nowotworów, które cechują się niewystarczającym kontrastem na tle tkanki miękkiej, wszczepia się w ich są-

2. Na indywidualny wzorzec oddechowy składają się m.in.: liczba wdechów na minutę, miarowość oddechu, symetryczność ruchów klatki piersiowej, stosunek czasów trwania wdechu do wydechu.

siedztwo nieprzepuszczalne dla promieni X znaczniki (ang. *radiopaque fiducial markers*), wykonane ze złota, platyny czy pokrytego węglem tlenku cyrkonu. Trzeba jednak pamiętać, iż istotnym ograniczeniem stosowania technik fluoroskopowych pozostaje pozaterapeutyczna dawka promieniowania, na jaką narażony jest pacjent.

Problem dodatkowego narażenia radiacyjnego nie występuje w przypadku elektromagnetycznych transponderów używanych do lokalizacji pozycji guza w czasie rzeczywistym. Pacjentowi implantuje się wówczas miniaturowe, wyposażone w cewkę indukcyjną czujniki, które wymieniają informację z zewnętrznym generatorem oraz odbiornikiem fal elektromagnetycznych. Tego typu systemy poprawiają znacznie precyzję napromieniania, ale należy pamiętać, że umieszczenie sensorów w ciele pacjenta stanowi procedurę inwazyjną i może powodować skutki uboczne. Czy zatem istnieje jakaś bezpieczniejsza alternatywa? Często z pomocą metod optycznych monitoruje się po prostu położenie znaczników przyklejonych do skóry w wybranych miejscach na tułowie pacjenta. Równocześnie specjalne algorytmy komputerowe przekładają rejestrowany ruch powierzchni klatki piersiowej oraz brzucha na przemieszczanie się nowotworu i organów wewnętrznych. Oczywiście takie pośrednie odtwarzanie trajektorii guza musi być czasami weryfikowane np. z wykorzystaniem stereoskopowego obrazowania rentgenowskiego. Warto również wspomnieć, że wciąż rozwijane są nowe techniki radiograficzne, np. objętościowe obrazowanie z użyciem wiązek ciężkich jonów.

Skuteczna radioterapia nowotworu wymaga nie tylko ciągłego monitorowania jego położenia, ale również odpowiedniego doboru techniki napromieniania ruchomego celu. Pierwsza ze stosowanych metod to *bramkowanie oddechowe* (ang. *gating*). W tym przypadku wiązkę jonów dostarcza się do zaplanowanego obszaru tylko w określonej fazie cyklu oddechowego, np. pod koniec wydechu, gdy klatka piersiowa chwilowo pozostaje w spoczynku. Nietrudno domyślić się, że taka procedura znacznie wydłuża czas każdej sesji terapeutycznej. Inne rozwiązanie to statystyczne uśrednianie dawki poprzez wielokrotne napromienianie objętości docelowej wiązką skanującą (ang. *repainting*). Niestety, z badań wynika, że metoda ta w swojej podstawowej formie jest podatna na występowanie nieplanowanych niejednorodności w rozkładzie dawki (szczególnie przy brzegach obszaru tarczowego). Problem ten nie pojawia się przy zastosowaniu techniki *śledzenia nowotworu* (ang. *tumour tracking*). Nad jej rozwojem od wielu lat pracują naukowcy ze znanych europejskich laboratoriów fizycznych, m.in. GSI Darmstadt. Idea jest następująca: pacjent oddycha swobodnie, a system w czasie rzeczywistym śle-

dzi ruch nowotworu i napromienia go w sposób ciągły, wykorzystując dynamicznie sterowaną wiązkę ołówkową. Za jej poprzeczną korekcję odpowiadają magnesy skanujące. Problemem pozostaje realizacja szybkiej zmiany głębokości wnikania jonów, która (przypomnijmy) zależy od ich energii. Tymczasowym rozwiązaniem są dynamiczne modyfikatory zasięgu, zawierające elementy pasywne (tj. sprzęgane zestawy klinów) [21]. Docelowo planuje się jednak wykorzystać hybrydowy przyspieszacz jonów (ang. *cyclinac*). Ma to być konstrukcja łącząca nadprzewodzący cyklotron izochroniczny z akceleratorem liniowym, który umożliwi błyskawiczne dostrajanie energii generowanej wiązki, a tym samym dostosowanie głębokości położenia piku Bragga do aktualnej pozycji poruszającego się nowotworu. Zainteresowanych szczegółami odsyłam do artykułu, który w szerokim zakresie podejmuje kwestie napromieniania ruchomych obiektów z wykorzystaniem wiązek protonów oraz ciężkich jonów [22].

Terapia jonami węgla na świecie

Terapia jonami węgla, mimo wielu korzyści jakie oferuje z perspektywy biofizyki oraz radiobiologii, a także coraz liczniejszych atutów terapeutycznych prezentowanych w artykułach o charakterze klinicznym, wciąż nie cieszy się dużą popularnością. Niestety, rozwój terapii hadronowej jest znacznie ograniczony przede wszystkim ze względu na duże koszty infrastruktury oraz skomplikowaną obsługę wymagającą zaangażowania interdyscyplinarnych zespołów specjalistów. Ośrodki terapii jonami $^{12}\text{C}^{6+}$, których tylko piętnaście działało na świecie w 2024 roku, zlokalizowane są wyłącznie w krajach wysoko rozwiniętych, tj. w Japonii (aż 7 centrów w prefekturach: Chiba, Yamagata, Gunma, Kanagawa, Osaka, Hyōgo i Saga), Chinach (Lanzhou oraz Szanghaj), Niemczech (Heidelberg i Marburg), Włoszech (Pavia), Austrii (Wiener Neustadt), Korei Południowej (Seul) oraz na Tajwanie (Tajpej) [23, 24].

Warto też wspomnieć, że chociaż w Polsce nie prowadzi się terapii jonami węgla, to w Krakowie, w Centrum Cyklotronowym Bronowice Instytutu Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk, od 2011 roku funkcjonuje ośrodek radioterapii protonowej [25]. Wyposażony jest w dwa stanowiska typu gantry z głowicą skanującą oraz jedno horyzontalne do radioterapii nowotworów gałki ocznej.

Miejmy nadzieję, że udoskonalenia technologiczne, nad którymi pracują naukowcy, a także sukcesy kliniczne sprawią, iż coraz więcej państw zdecyduje się zainwestować w budowę centrów terapii hadronowej, aby poprawić skuteczność leczenia nowotworów będących prawdziwą plagą naszych czasów.

Literatura

- [1] Śłosarek K. Akceleratory terapeutyczne stosowane w radioterapii, *Inżynier i Fizyk Medyczny* 3(2), 103-109, (2014).
- [2] Kubiak T., Od konwencjonalnej radioterapii fotonowej do terapii hadronowej, czyli fizyka w leczeniu nowotworów, *Fizyka w Szkole z Astronomią* 6, 4-7, (2015).
- [3] Kubiak T., „Telradioterapia z wykorzystaniem jonów węgla przełomem w leczeniu nowotworów”, w: *Biomeditech Badania i Innowacje. Zeszyty naukowe*, red. M. Czubenko, T. Merta, Gdańsk 2011, s. 119-125.
- [4] Schardt D., Elsässer T., Schulz-Ertner D., Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits, *Reviews of Modern Physics* 82, 383-425 (2010).
- [5] Fano U., Penetration of protons alpha particles and mesons, *Annual Review of Nuclear and Particle Science* 13, 1-66 (1963).
- [6] Kubiak T., Carbon Ion Radiotherapy - Advantages, Technical Aspects and Perspectives, w: *Nuclear Physics Methods and Accelerators in Biology and Medicine. Proceedings of the Sixth International Summer Student School, JINR, Dubna 2013*, s. 44-45.
- [7] Parisi A., Beltran C.J., Furutani K. M., Clonogenic Survival RBE Calculations in Carbon Ion Therapy: The Importance of the Absolute Values of α and β in the Photon Dose-Response Curve and a Strategy to Mitigate Their Anticorrelation, *Quantum Beam Science* 7(1), 3 (2023).
- [8] Suchorska W., Radiobiologia: podstawowe modele matematyczne opisujące przeżywalność komórek, *Letters in Oncology Science* 15(1), 59-65, (2018).
- [9] Kukołowicz P., Dąbrowska E., 5R radioterapii, *Inżynier i Fizyk Medyczny* 3(4), 165-167 (2014).
- [10] Durante M., New challenges in high-energy particle radiobiology, *British Journal of Radiology* 87:20130626 (2014).
- [11] Chu W.T., *Overview of Light-Ion Beam Therapy*, 1-20, Lawrence Berkeley National Laboratory, (2006) <https://escholarship.org/uc/item/3qg6p5j4>.
- [12] Huart C., Chen J.W., Le Calvé B., Michiels C., Wéra A.C., Could Protons and Carbon Ions Be the Silver Bullets Against Pancreatic Cancer?, *International Journal of Molecular Sciences* 21(13), 4767 (2020).
- [13] Tinganelli W., Durante M., Carbon Ion Radiobiology, *Cancers* 12(10), 3022 (2020).
- [14] Kubiak T., Nanoparticles as radiosensitizers in photon and hadron radiotherapy, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna* 23(1), 29-36 (2017).
- [15] Mayerhofer M., Bencini V., Sammer M., Dollinger G., A carbon minibeam irradiation facility concept, *Journal of Physics: Conference Series* 2420(1), 012097, (2023).
- [16] Chaudhary P., Milluzzo G., McIlvenny A. i inni, Cellular irradiations with laser-driven carbon ions at ultra-high dose rates, *Physics in Medicine & Biology* 68, 025015 (2023).
- [17] Kubiak T., Beam delivery systems in hadron therapy for cancer treatment, *PhD Interdisciplinary Journal*, 1, 67- 73 (2014).
- [18] Haberer T., Becher W., Schardt D., Kraft G., Magnetic scanning system for heavy ion therapy, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 330, 296-305, (1993).
- [19] Owen H., Holder D., Technologies for delivery of proton and ion beams for radiotherapy, *International Journal of Modern Physics A* 29(14), 1441002 (2014).
- [20] Liu H.H., Balter P., Tutt T. i inni, Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics* 68, 531-40 (2007).
- [21] Saito N., Bert C., Chaudhri N. i inni, Speed and accuracy of a beam tracking system for treatment of moving targets with scanned ion beams, *Physics in Medicine & Biology* 54, 4849-4862 (2009).
- [22] Kubiak T., Particle therapy of moving targets-the strategies for tumour motion monitoring and moving targets irradiation, *British Journal of Radiology* 89(1066), 20150275 (2016).
- [23] <https://www.particle.or.jp/hirtjapan/en/medical/current/world.html> (dostęp 30.12.2024)
- [24] <https://www.particle.or.jp/hirtjapan/en/facility/> (dostęp 30.12.2024)
- [25] Maciejczyk A., Sztuder A., Proton radiotherapy should be further developed in Poland, *Nowotwory. Journal of Oncology* 67, 65-70 (2017).