

Radioterapia Hadronowa

**Opracował:
mgr. inż. Krzysztof Woźniak**

Warszawa styczeń 2009

Wstęp

Medycyna od około stu lat korzysta z promieniowania jonizującego do zwalczania chorób nowotworowych. Pierwsze eksperymenty były prowadzone jeszcze przez Marię Skłodowską-Curie i ograniczały się do przykładania promieniotwórczego radu do skóry pacjenta. Radioterapia w połowie XX wieku wprowadziła kobalt C^{60} jako źródło promieniowania jonizującego, a dopiero w późniejszych latach wprowadzone zostały akceleratory liniowe.

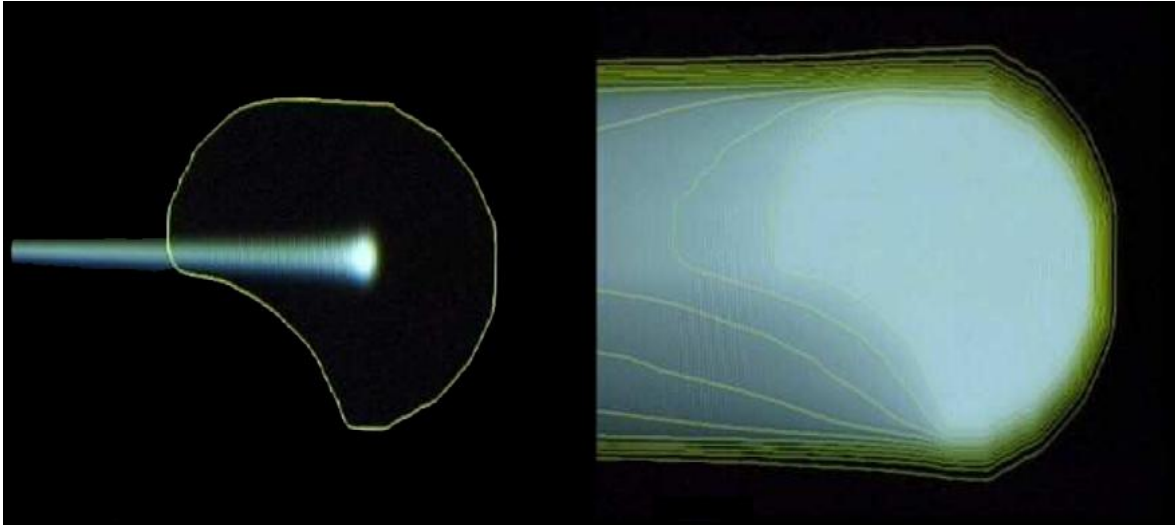
Współcześnie akceleratory liniowe są standardowymi narzędziami pracy radioterapeutów i pozwalają na uzyskiwanie wiązek fotonów lub elektronów o energiach od 4MV do 25MV dla fotonów oraz od 4MeV do 25MeV dla elektronów.

Mechanizmem, który uzasadnia stosowanie promieniowania jonizującego do zwalczania komórek nowotworowych, jest to działanie uszkadzające DNA komórki przez to promieniowanie. Prawdopodobieństwo nieodwracalnego uszkodzenia DNA wzrasta wraz z dawką promieniowania przekazaną komórce. Niestety skutkiem ubocznym takiego działania są uszkodzenia jakie pojawiają się również w komórkach tkanek zdrowych. Dlatego też konieczne jest odpowiednie modelowanie wiązki promieniowania tak, aby możliwie duża dawka znajdowała się w obszarze guza nowotworowego przy jednoczesnym oszczędzaniu rejonów tkanek zdrowych. Jest to główny paradygmat techniki radioterapii.

W 1946 roku R.R. Wilson zaproponował wykorzystanie protonów do prowadzenia terapii. Głównym argumentem przemawiającym za techniką protonową jest korzystniejszy rozkład dawki w obszarze napromienianym wywołany przez wiązkę protonów.

Pierwszy pacjent został poddany terapii protonowej w 1954 roku i od tamtego czasu ponad 40,000 pacjentów skorzystało z tej techniki leczenia. Od tamtego czasu prowadzone są prace badawcze nad wykorzystaniem w radioterapii innych ciężkich cząstek naładowanych, Działania te zaowocowały powstaniem w 1994 roku pierwszego centrum terapii jonami węgla C^{12} .

Terapia wykorzystująca promieniowanie jonizujące składające się z przyśpieszonych ciężkich cząstek naładowanych nosi nazwę terapii hydronowej. Obecnie wykorzystywane klinicznie w procesie leczenia są jedynie protony i jony węgla., Prace nad innymi możliwymi do wykorzystania cząstkami są cały czas prowadzone.



Podstawy fizyczne terapii hadronowej

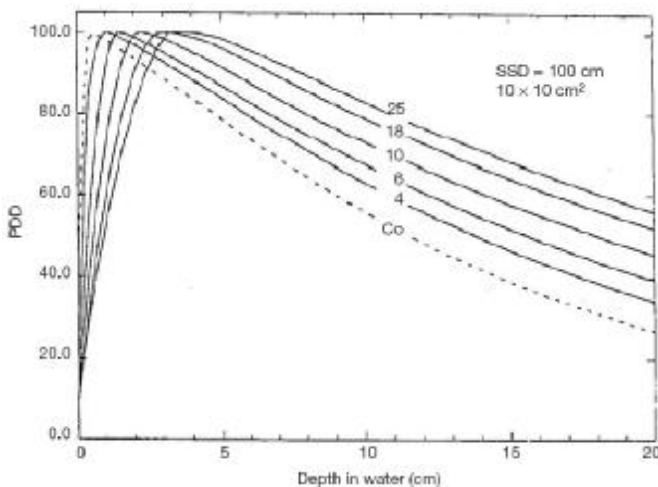
Główną przyczyną dla której zainteresowano się możliwością wykorzystania hadronów do radioterapii były ich bardzo szczególne własności fizyczne. W tym miejscu postaram się przybliżyć na czym polega wyższość promieniowania hadronowego nad promieniowaniem X w kontekście radioterapii.

Interakcja fotonów z materią

Fotony, kwanty promieniowania elektromagnetycznego, o energiach stosowanych w konwencjonalnej radioterapii (4MV-22MV) oddziałują z materią na trzy sposoby. Są to:

- Zjawisko fotoelektryczne,
- Efekt Comptona ,
- Zjawisko tworzenia się par.

Wynikiem superpozycji powyższych oddziaływań jest tzw. krzywa procentowej dawki głębokiej obrazująca ilość energii zdeponowanej w ośrodku na danej głębokości względem dawki maksymalnej. Wraz ze wzrostem energii głębokość dawki maksymalnej przesuwają się coraz głębiej. Pozwala to na dobranie odpowiedniej energii w zależności od głębokości na jakiej znajduje się guz.



Rysunek 1

Krzywe przedstawiające procentową dawkę głęboką dla promieniowania X o energiach od 4MV – 25 MV oraz dla promieniowania gamma pochodzącego z rozpadu kobaltu Co^{60} .

Interakcja ciężkich cząstek naładowanych z materią

Ciężkie cząstki naładowane charakteryzują się masą dużo większą od elektronu i posiadające ładunek elektryczny. Przechodząc przez materię oddziałują głównie swoim polem elektrycznym na elektrony atomów ośrodka powodując ich jonizację. Ze względu na bardzo małą energię potrzebną do pojedynczego aktu jonizacji w porównaniu z całkowitą energią ciężkich cząstek stosowanych w radioterapii proces ich hamowania w materii składa się z bardzo wielu aktów jonizacji, które stopniowo je spowalniają. Parametrem dobrze opisującym współoddziaływanie cząstki naładowanej z materią jest średnia zmiana energii na jednostkę drogi (lub WLPE współczynnik liniowego przekazywania energii; ang. LET – Linear Energy Transfer). Straty energii cząstki hamowanej na jonizację ośrodka są opisane formułą Bethe-Bloch'a.

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{b^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 g^2 b^2}{I} - b^2 - \frac{d}{2} \right]$$

Gdzie:

$\frac{dE}{dx}$ – średnia zmiana energii cząstki na jednostkę odległości

N_A - liczba Avogadro

r_e - klasyczny promień elektronu

$m_e c^2$ - energia spoczynkowa elektronu

z - ładunek cząstki padającej w jednostkach ładunku elementarnego

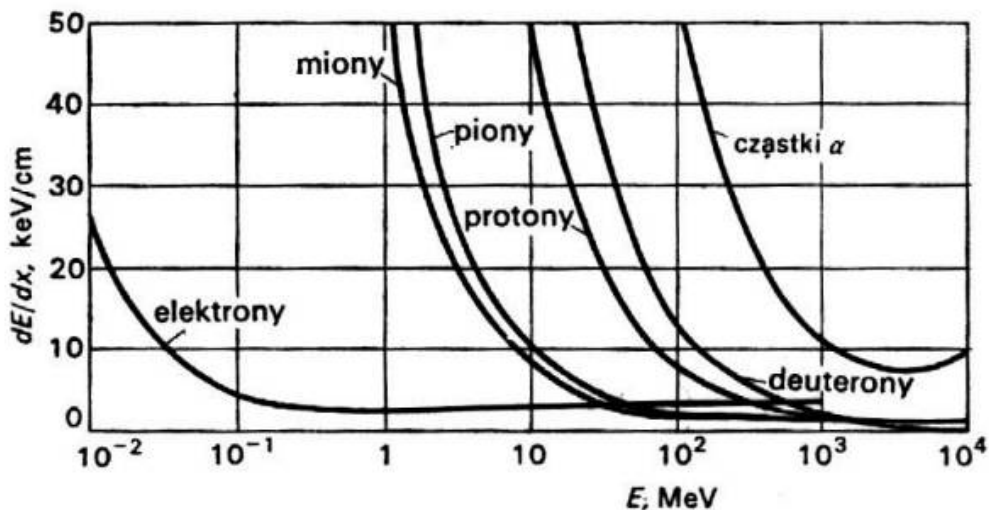
Z, A - liczba atomowa i liczba masowa ośrodka

$g = \frac{1}{\sqrt{1-b^2}}$ - czynnik Lorentza

$b = \frac{v}{c}$ - prędkość cząstki w jednostkach prędkości światła

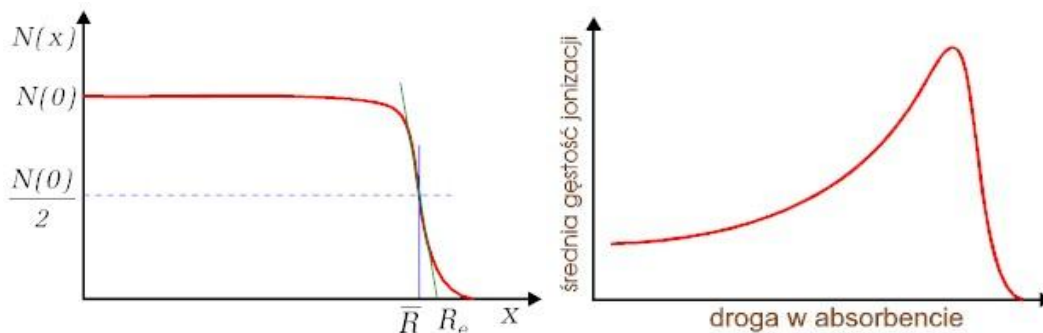
I - potencjał jonizacyjny ośrodka

d -czynnik uwzględniający ekranowanie ładunku cząstki padającej przez pole elektronów ośrodka



Rysunek 2 – straty energii na jednostkę odległości dla kilku przykładowych cząstek

Na podstawie formuły Betha-Bloch'a można wyznaczyć krzywą opisującą liczbę cząstek w zależności od przebytej drogi w absorbencie.



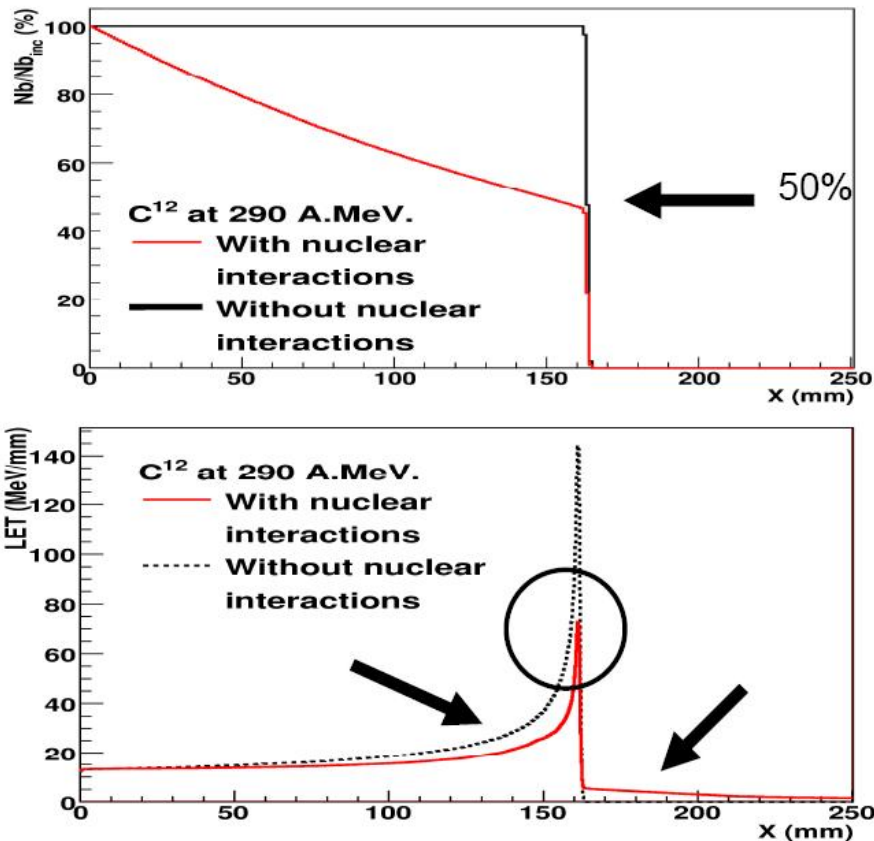
Rysunek 3: Z lewej; wykres prezentujący liczbę cząstek w zależności od głębokości w absorbencie; Z prawej; wykres przedstawiający gęstość jonizacji w funkcji głębokości w absorbencie.

W radioterapii wykorzystuje się ciężkie cząstki o energiach rzędu kilkuset MeV, dla których można stwierdzić, że straty energii na jednostkę odległości rosną wraz ze spadkiem energii cząstek padających. Jest to charakterystyczna cecha cząstek naładowanych powodująca, że największa ilość energii jest deponowana na końcu toru cząstki. Tym samym strumień ciężkich cząstek naładowanych gwałtownie maleje pod koniec swojej drogi i krzywa gęstości jonizacji – tzw. krzywa Bragga dla nich pod koniec zasięgu promieniowania tworzy tzw. pik Bragg'a (patrz Rysunek 3).

W ogólności ciężkie cząstki naładowane charakteryzują się wysoką deponowalnością energii pod koniec drogi hamowania. Cecha ta jest bardzo istotna w radioterapii, gdyż w porównaniu z promieniowaniem X pozwala ona na dostarczenie dużo większej energii w obszarze guza nowotworowego przy jednoczesnym oszczędzeniu tkanek zdrowych. Ta własność uczyniła radioterapię hadronową interesującym wariantem w stosunku do współcześnie stosowanych modalności.

Rozpad jądra atomowego

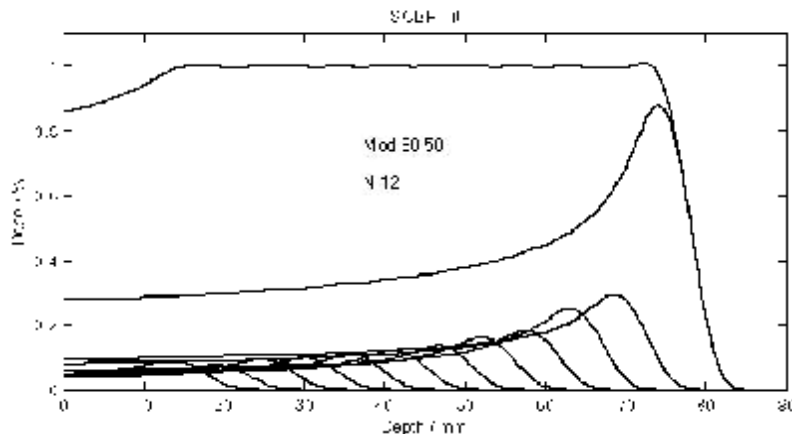
Rozpędzona cząstka może uderzyć w jądro atomu absorbentu w wyniku czego dojdzie do rozpadu jądrowego. Efektem takiego oddziaływania jest powstanie wielu fragmentów jądrowych, które następnie mogą na wiele sposobów jonizować ośrodek. Proces powstawania fragmentów jest bardzo istotny w terapii wykorzystującej jonów węgla C^{12} , gdzie z powodu tego oddziaływania jedynie około 50% jonów węgla dociera do piku Bragg'a. Pozostałe cząstki biorą udział w kolizjach z jądrami atomów ośrodka. Aby można było precyzyjnie określać dawkę terapeutyczną, w systemach planowania leczenia, konieczne jest odpowiednie modelowanie procesu fragmentacji i branie pod uwagę dodatkowej jonizacji wywołanej przez nowopowstałe cząstki. W szczególności konieczne jest uwzględnianie powstających neutronów.



Dominującą część fragmentów powstałych w czasie napromieniania pacjenta jonami węgla są pierwiastki o Z w zakresie 1-6 i powstają one głównie przy zderzeniu jąder węgla cząstkami wody.

(SOBP – Spread out Bragg peak)

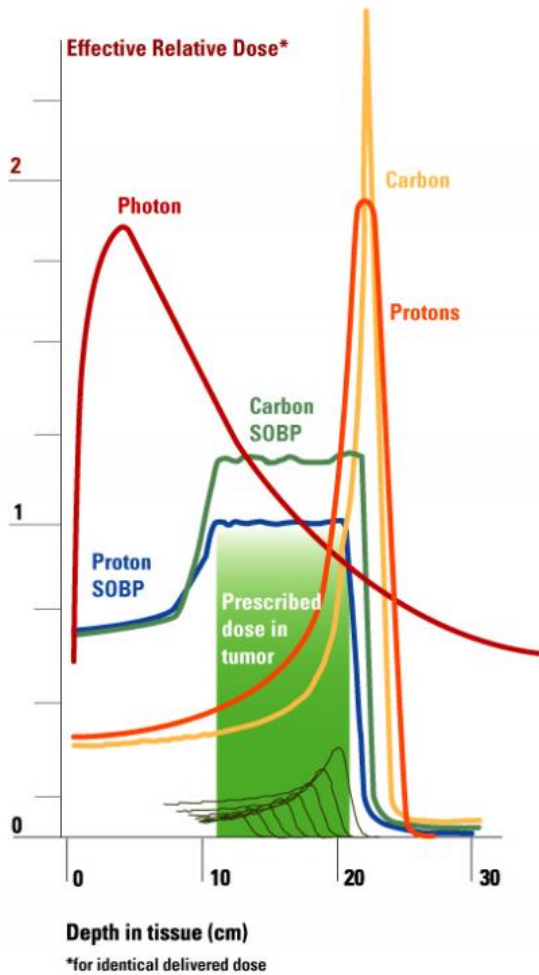
W radioterapii hadronowej, aby objąć całą objętość guza nowotworowego konieczne jest rozszerzenie pików Bragga tak, aby można było nim objąć cały obszar nowotworu. Realizuje się to poprzez superpozycję wielu pików Bragga wiązek o różnych energiach. W ten sposób można uzyskać oczekiwany przebieg procentowej dawki głębokiej, gdzie dawka w całym nowotworze jest jednorodna. Obszar płaski utworzony ze złożenia wielu pików Bragga nazywa się SOBP (Spread-Out Bragg Peak).



Rysunek 4: Przykładowy obszar SOBP złożony z 12 wiązek o różnych energiach

Podsumowanie

Charakterystyka współoddziaływania hadronów z materią powoduje, że za pomocą wiązki ciężkich cząstek naładowanych można uzyskać dużo lepszy rozkład dawki w pacjencie niż z wykorzystaniem fotonów. Jednorodny rozkład dawki w guzie nowotworowym uzyskuje się poprzez superpozycję wiązek o różnych energiach. W porównaniu z konwencjonalną terapią z wykorzystaniem promieniowania X terapia hadronowa gwarantuje dużo niższą dawkę w tkankach zdrowych, przy zachowaniu tej samej dawki w objętości tarczowej.



Rysunek 5: Szkic przebiegu procentowej dawki głębokiej dla fotonów, protonów, jonów węgla oraz SOBP dla protonów i jonów węgla. Obszar zaznaczony na zielono przedstawia guz nowotworowy zlokalizowany na pewnej głębokości w pacjencie.



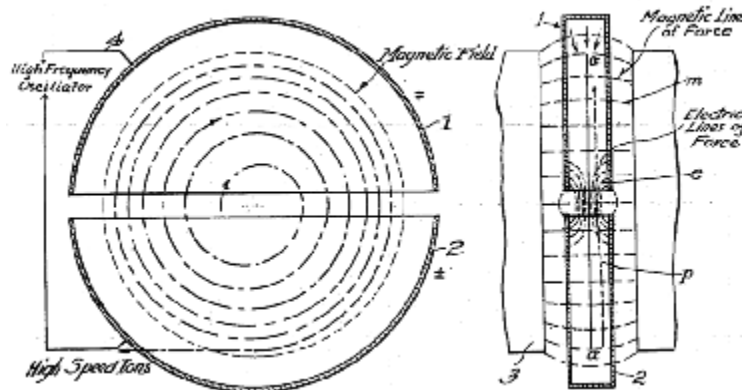
Systemy akceleracji protonów i jonów węgla

Strumień wysokoenergetycznych protonów lub jonów węgla uzyskuje się w akceleratorach cząstek. W terapii hadronowej stosuje się dwa rodzaje przyspieszaczy. Pierwszym z nich są cyklotrony, które stosuje się głównie w terapii protonowej. Drugim rodzajem stosowanych akceleratorów są synchrotrony pozwalające na większą elastyczność przyspieszanych cząstek oraz najczęściej pozwalają uzyskać wyższą maksymalną energię wiązki.

Cyklotrony

Cyklotrony składają się z magnesów dipolowych tak zlokalizowanych by tworzyć obszar jednorodnego pola magnetycznego. Dipole te są tak ustawione, że powstaje między nimi niewielka szczelina, w której generowane jest oscylujące pole elektryczne.

„Wstrzyknięte” protony w obszarze jednorodnego pola magnetycznego poruszają się torem zbliżonym do łuku. Gdy wpadają w szczelinę pomiędzy duantami zostają przyspieszone w polu elektrycznym, a następnie ponownie zawracają w polu magnetycznym drugiego duanta. Wraz z każdym obrotem w cyklotronie wzrasta energia cząstek i zwiększa się promień przez nich zataczanych łuków. Wielkość cyklotronu i siła magnesów ograniczają maksymalną możliwą do uzyskania energię ekstrakcji cząstek. W terapii z wykorzystaniem protonów cząstki muszą mieć energię rzędu 230MeV co odpowiada ich zasięgowi w środowisku wodnym około 30 cm.



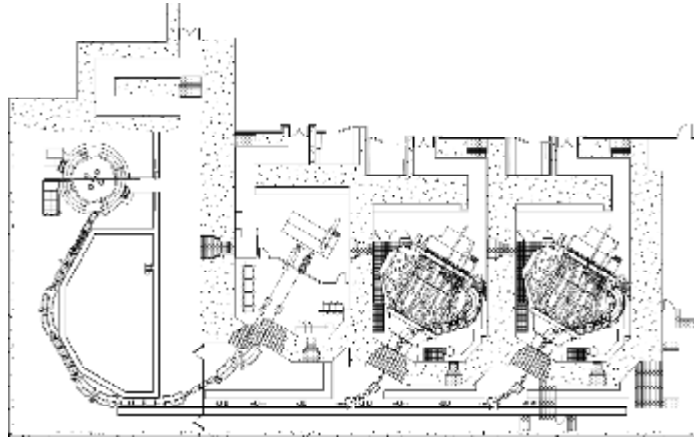
Rysunek 6: Schemat przedstawiający zasadę działania cyklotronu pochodzący z wniosku patentowego z 1934 roku.



Rysunek 7: Cyklotron izochroniczny firmy IBA S.A. dedykowany do terapii protonowej o energii ekstrakcji 230 MeV, składający się z 4 segmentów i średnicy 4.3 m. Cała konstrukcja waży około 200 ton.

Cyklotrony mogą być cyklotronami izochronicznymi lub synchronocyklotronami. W przypadku tych pierwszych częstotliwość przełączania pola elektrycznego pomiędzy duantami jest stała, tym samym zasilanie pola elektrycznego wysokiej częstotliwości pracuje na jednej, stałej częstotliwości. Istotną cechą cyklotronów izochronicznych jest ciągły strumień cząstek przez nich przyśpieszanych. Dodatkowo cyklotrony mogą być wyposażone w elektromagnes nadprzewodzący. Pozwala to na jednoczesne zmniejszenie cyklotronu i zwiększenie energii ekstrakcji. Jednakże, wymagane w tym przypadku stosowanie bardzo niskich temperatur w czasie pracy jest zawsze utrudnieniem podczas serwisowania.

Ze względu na fakt, że energia cząstek przyśpieszanych w cyklotronie jest stała to na potrzeby radioterapii konieczny jest system pozwalający na ich spowolnienie do energii potrzebnej w warunkach klinicznych. W tym celu stosuje się tzw. system selekcji energii. Polega on na wprowadzeniu w tor cząstek klina, którego głębokość wsunięcia zmienia grubość materiału przez który muszą przejść cząstki. W wyniku oddziaływania z materiałem energia cząstek maleje. Efektem niepożądanym, występującym przy tej okazji, jest poszerzenie się spektrum energetycznego wiązki, które to może być następnie zawężone poprzez odpowiedni system szczelin i magnesów w dalszej części toru wiązki. Istotną wadą tego rozwiązania jest utrata dużej liczby cząstek w wyniku oddziaływań wiązki z materiałem. Sprawność działania systemów selekcji energii jest rzędu 20%.

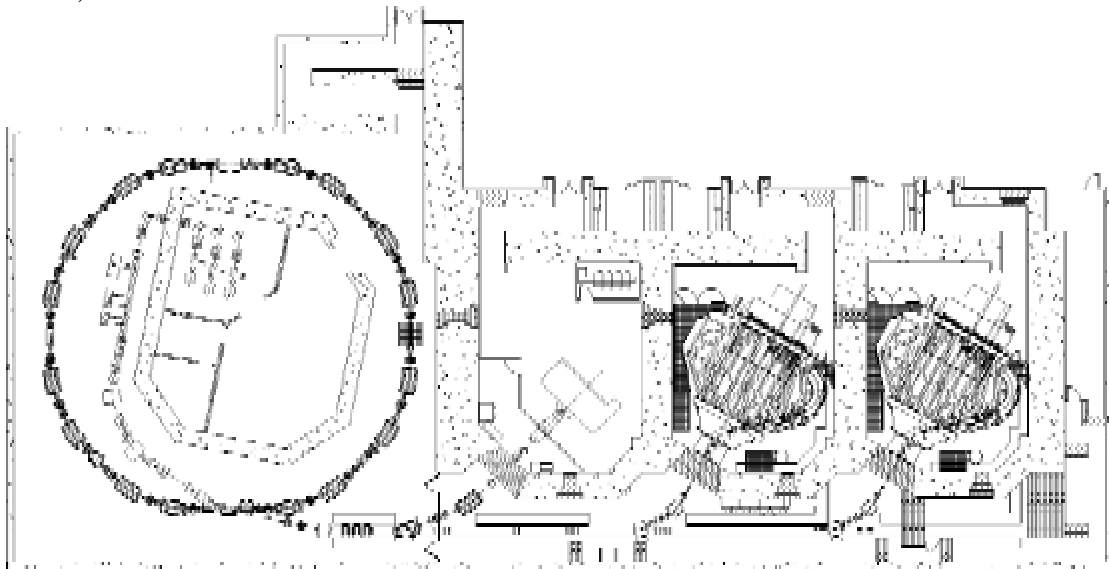


Rysunek 8 : Przykładowy projekt ośrodka terapii protonowej wykorzystującego cyklotron do akceleracji cząstek

Synchrotrony

Synchrotrony są akceleratorami cząstek zbudowanymi w kształcie pierścienia, gdzie funkcję przyspieszania cząstek pełnią komory rezonansowe (falowody) natomiast kolimacja i odchylenie wiązki realizowane jest za pomocą systemu magnesów. Ponieważ przyspieszane cząstki w synchrotronie zawsze poruszają się po stałym promieniu to pole magnetyczne musi być zmieniane przy każdym kolejnym cyklu akceleracji. Dzięki temu synchrotrony w odróżnieniu do cyklotronów mogą być źródłem wiązek promieniowania o różnych energiach. Często jako wstępny etap akceleracji cząstek stosowany jest mały przyspieszacz liniowy.

Synchrotrony generują wiązkę pulsacyjną, to znaczy, że przyspieszają i emitują wiązkę cząstek z pewną częstotliwością impulsów. Typowa częstotliwość ekstrakcji cząstek dla typowych synchrotronów do terapii protonowej i węglowej to ułamki Hz (około 0.3-0.5Hz).



Rysunek 9 : Przykładowy projekt centrum terapii hadronowej wykorzystującej synchrotron do przyspieszania cząstek.

Tor wiązki

Po wprowadzeniu wiązki o wymaganej energii z akceleratora trzeba ją doprowadzić do pomieszczeń terapeutycznych. Tor wiązki składa się z szeregu magnesów odpowiedzialnych za ogniskowanie wiązki i jej odchylenie. Dodatkowo w skład toru wchodzi

detektory odpowiedzialne za monitorowanie działania całej linii terapeutycznej. Są one niezbędną częścią systemu bezpieczeństwa.

Gantry

W radioterapii bardzo istotna jest istnienie możliwości napromieniania pacjenta wiązkami z różnych stron. Pozwala to na unikanie napromieniania organów szczególnie wrażliwych na promieniowanie jonizacyjne np. gałki ocznej itp.. Do realizacji tego celu służą tak zwane gantry.

Gantry to ruchoma część tor prowadzącego wiązkę, która pozwala na zmianę kierunku napromieniamy pacjenta. Najczęściej spotykane są gantry pozwalające na obrót w jednej płaszczyźnie o kąt 360 stopni. Dzięki dodatkowej możliwości przesuwania i obracania stołu terapeutycznego możliwa jest duża swoboda w definiowaniu kierunku, z którego będziemy napromieniać pacjenta.

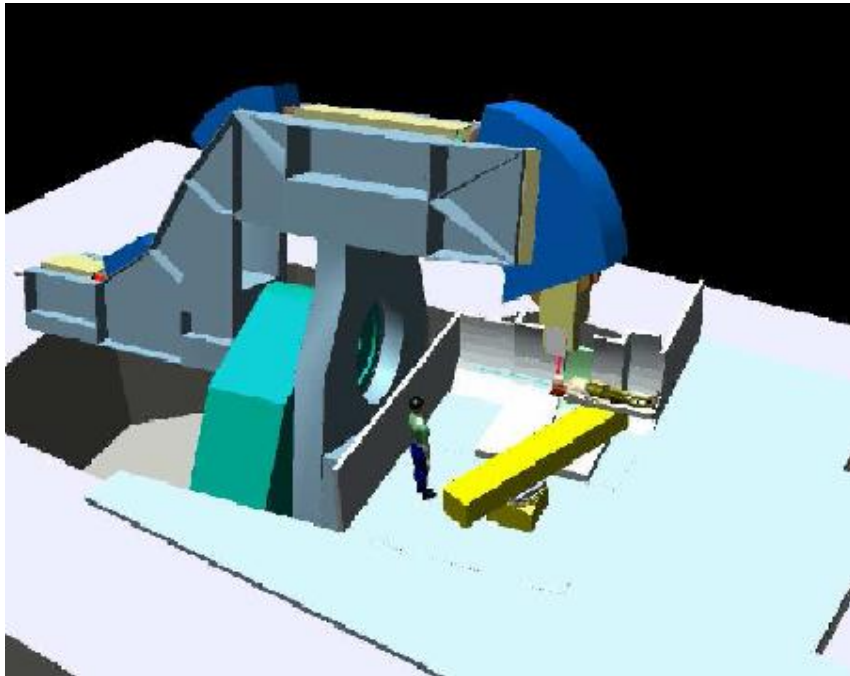
Wadą koncepcji gantry jest ich znaczny rozmiar i związana z tym bardzo wysoka cena. Najczęściej gantry do terapii protonowej ma średnicę około 4–12 metrów i wagę kilkudziesięciu ton. W przypadku gantry do terapii z wykorzystaniem jonów węgla średnica wynosi około 20-30 metrów przy wadze rzędu kilkuset ton. Oś wiązek ze wszystkich kierunków musi przecinać się w jednym punkcie z dokładnością ± 1 mm. Są to bardzo wysokie wymagania mechaniczne konstrukcji, które istotnie podnoszą całkowitą cenę przedsięwzięcia i tym samym skłaniają do poszukiwania tańszych rozwiązań zadania.

Najprostszym lecz ograniczonym jednak rozwiązaniem jest napromienianie pacjenta np. wiązką poziomą. Pozostaje wtedy możliwość zmiany kierunku napromieniania pacjenta poprzez odpowiedni ruch stołu terapeutycznego. Istnieją również koncepcje pośrednie np. połączenie jednej wiązki poziomej i skośnej lub budowa prostszego i lżejszego gantry pozwalającego na obrót w ograniczonym zakresie.

Wszystkie te propozycje są jednak obciążone pewnymi ograniczeniami zakresu kierunku napromieniania i są rozwiązaniami kompromisowymi pomiędzy swobodą planowania leczenia oraz jakością rozkładu dawki a warunkami finansowymi.



Rysunek 10: Gantry do terapii protonowej (IBA S.A.)



Rysunek 11: Gantry nr 2 w ośrodku PSI pozwala na obrót ± 90 stopni.



Systemy formowania wiązki terapeutycznej

W radioterapii kluczowym elementem linii terapeutycznej jest system formujący wiązkę terapeutyczną. Wpływa on bezpośrednio na rozkład dawki napromienianym pacjencie.



Rysunek 12: Przykładowy przesuwnik zasięgu z 3 torami odpowiadającymi za formowanie SOBP o różnych szerokościach.

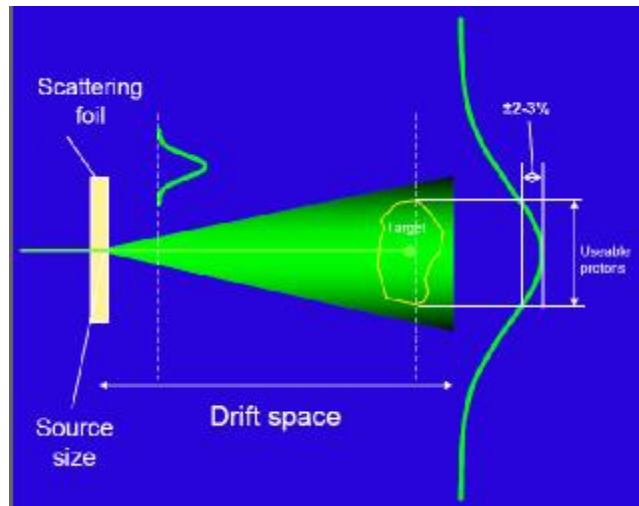
Modyfikacja energii wiązki i tworzenie SOBP

W terapii hadronowej chcąc uzyskać odpowiedni rozkład procentowej dawki głębokiej musimy zastosować element pozwalający nam na szybkie zmiany energii wiązki. W tym celu stosuje się różnego rodzaju tzw. przesuwniki zasięgu (range shifter). Często stosowanym rozwiązaniem jest wirujący pierścień o zmiennej grubości. Grubość i wielkość poszczególnych sektorów odpowiada „wagom” poszczególnych pików Braga, których superpozycja daje oczekiwany przez nas rozkład SOBP.

Rozproszenie pasywne (Passive Scattering)

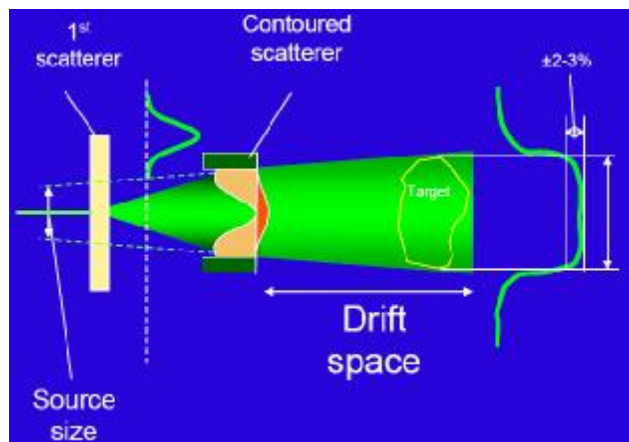
Wielkości pól terapeutycznych wykorzystywanych w radioterapii mieści się w przedziale od 1 cm do około 25 cm średnicy. Tym samym wiązkę o średnicy około 1 cm FWHM, która jest dostarczana z akceleratora należy poszerzyć do około 25 cm dbając o to, aby strumień cząstek był możliwie jednorodny na całej powierzchni pola. W przypadku małych obszarów (pól) wystarczy zastosować pojedyncze rozproszenie wiązki, a następnie za pomocą miedzianej apertury ograniczyć obszar napromieniania. Wadą tej metody postępowania jest konieczność na tyle dalekiego odsunięcia pacjenta od folii, na której

następuje rozproszenie, aby można było działać jedynie na płaskim fragmencie rozproszonego strumienia cząstek (patrz rysunek 12).



Rysunek 13: Schemat systemu wykorzystującego pojedyncze rozproszenie. Odległość pomiędzy folią rozpraszającą a pacjentem musi być na tyle duża by można było pracować na płaskim fragmencie rozproszonego strumienia cząstek.

W przypadku pól o większych rozmiarach konieczne jest zastosowanie tzw. systemu z podwójnym rozproszeniem. Wprowadza on dodatkowy element rozpraszający pozwalający na uzyskanie większego i bardziej jednorodnego pola terapeutycznego.



Rysunek 14: Schemat systemu z podwójnym rozproszeniem. Przy tej samej odległości elementów rozpraszających od pacjenta można uzyskać znacznie większe i bardziej jednorodne pole terapeutyczne. Wadą tego rozwiązania jest większy półcień w porównaniu z techniką wykorzystującą pojedyncze rozproszenie.

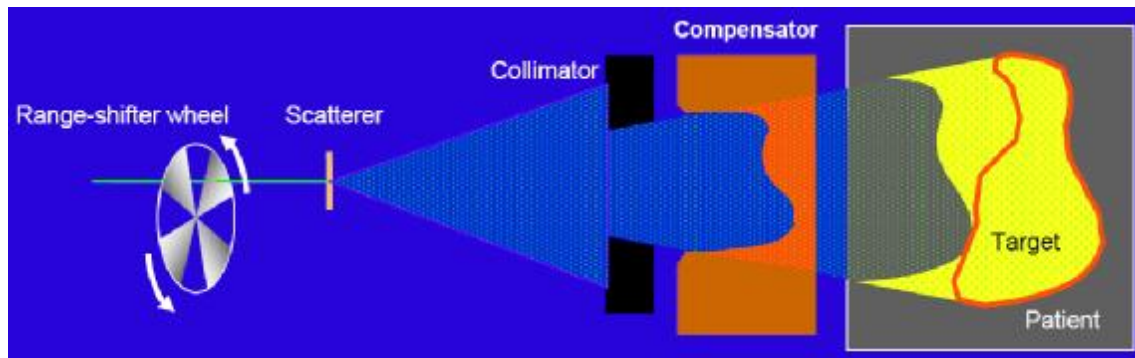
Do ograniczenia pola w kierunku poprzecznym do kierunku wiązki stosuje się odpowiedni kolimator umieszczony w osi wiązki cząstek. Kolimator przygotowuje się indywidualnie dla pacjenta na podstawie obrazów z badania CT.

Ostatnim elementem pasywnego systemu formowania wiązki jest tzw. kompensator. Odpowiada on za kształtowanie głębokiej krawędzi rozkładu dawki. Wykonywany jest z tworzywa sztucznego, a jego kształt jest ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.

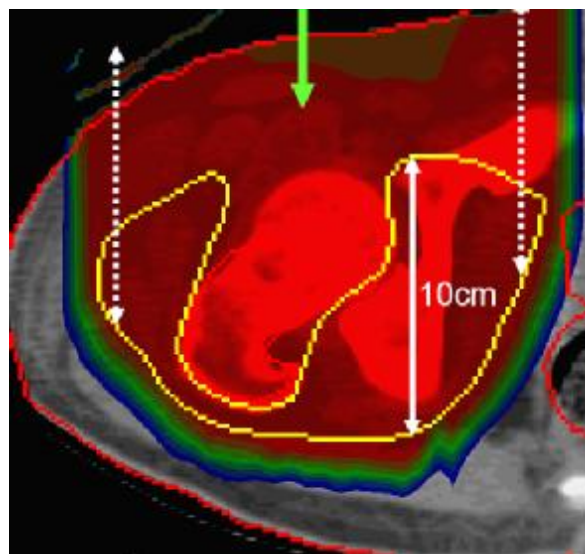


Rysunek 15: Kolimator i kompensator do terapii protonowej

Wadą systemu pasywnego jest stała szerokość SOBP na całej powierzchni pola terapeutycznego. Powoduje to powstawanie obszarów wysokiej dawki w tkance zdrowej znajdującej się pomiędzy źródłem promieniowania a guzem nowotworowym.



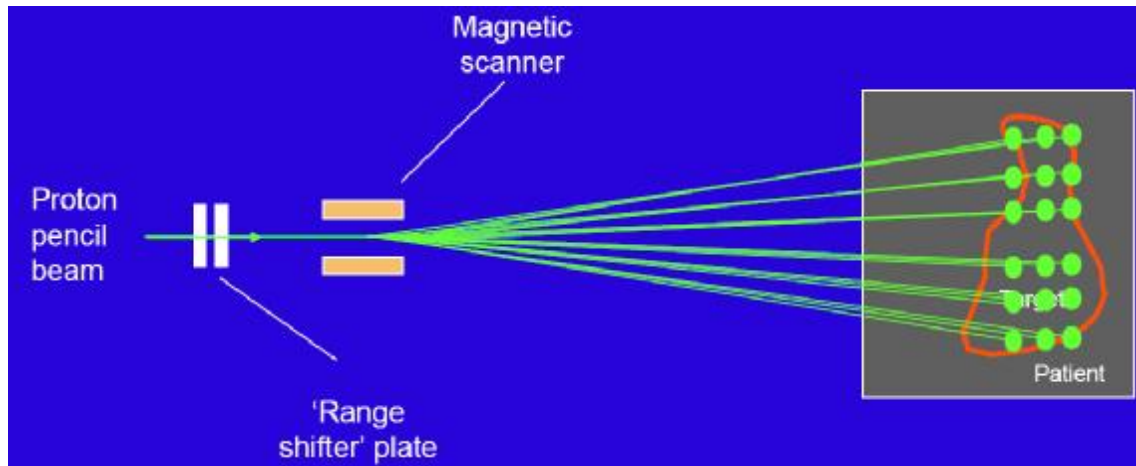
Rysunek 16: Schemat systemu pasywnego i rozkład dawki w pacjencie.



Rysunek 17: Rozkład dawki wyznaczony w systemie planowania leczenia dla pacjenta leczonego przy zastosowaniu techniki pasywnej.

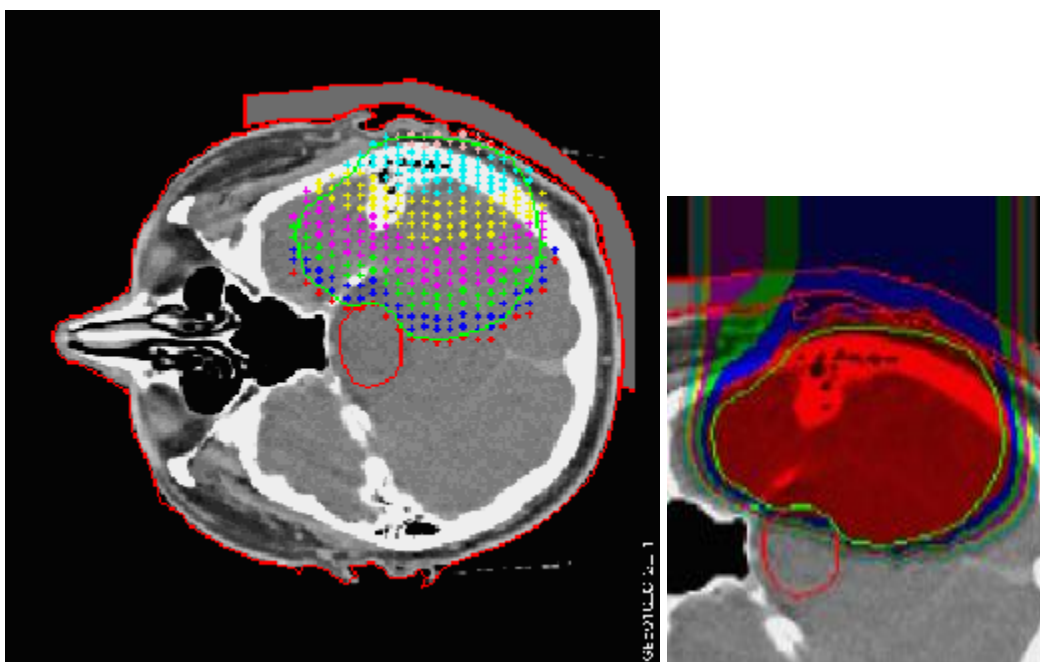
Technika skanowania aktywnego (Active Scanning, Spot Scanning)

W wyniku rozwoju techniki akceleratorów cząstek i rosnącego zainteresowania terapią protonową powstało szereg tzw. dynamicznych technik napromieniania. Różnią się pewnymi szczegółami technicznymi, natomiast główna idea pozostaje niezmienna. Techniki te zamiast korzystać z indywidualnych kolimatorów i kompensatorów realizują napromienianie pacjenta pojedynczymi wąskimi wiązkami cząstek.

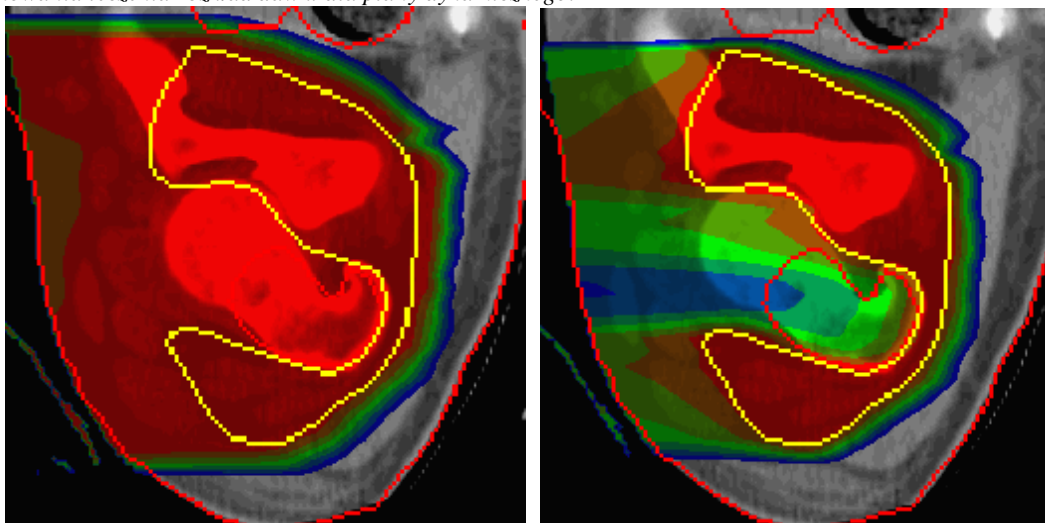


Wszystkie parametry pojedynczej wiązki jak: energia, strumień i jego trajektoria są definiowane odrębnie. Plan terapii jest złożeniem tysięcy drobnych wiązek skanujących napromienianą objętość.

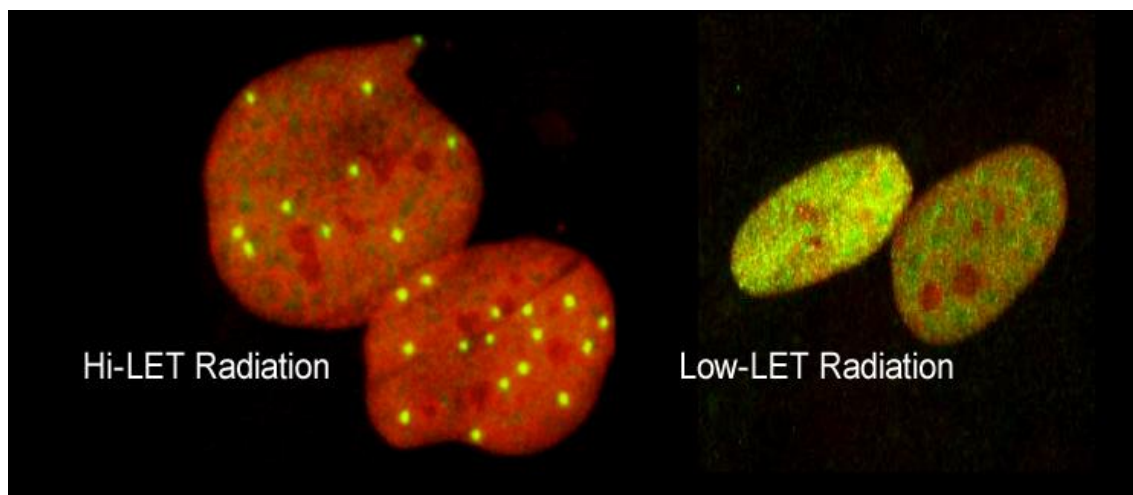
Energję definiuje się za pomocą przesuwника zasięgu (Range Shifter) zbudowanego z zestawu płyt plexi wsuwanych w tor wiązki. Kierunek toru wiązki sterowany jest przez zestaw dwóch elektromagnesów.



Rysunek 18: Obraz z systemu planowania leczenia. Zaznaczone punkty odpowiadają poszczególnym wiązkom. Kolor definiuje całkowitą liczbę cząstek zaplanowanych dla danej wiązki. Z prawej wyznaczony w systemie planowania leczenia rozkład dawki dla plany dynamicznego.



Rysunek 19: Porównanie rozkładu dawki dla planu składającego się z pojedynczego pola. Z lewej plan pasywny, z prawej plan wykonany techniką dynamiczną. Wyraźniej lepsze dopasowanie rozkładu dawki do obszaru leczonego (żółty kontur) uzyskuje się przy zastosowaniu techniki dynamicznej



Podstawy radiobiologii terapii hadronowej

Mówiąc o zaletach terapii hadronowej najczęściej wspomina się o korzystniejszym rozkładzie dawki w porównaniu z terapią posługującą się fotonami. Jednakże ciężkie cząstki naładowane mają również szereg cech radiobiologicznych, których nie wolno pominąć w kompleksowym planowaniu terapii. W tym miejscu postaram się przedstawić podstawowe problemy związane z radiobiologicznymi konsekwencjami wykorzystania hadronów w radioterapii.

Model liniowo-kwadratowy

Radiobiologia stara się określić wpływ jaki ma promieniowanie jonizujące na organizmy żywe. Badania te prowadzone są na wybranych koloniach komórek, które poddawane są działaniu określonego promieniowania jonizującego, a następnie poddaje się analizie występujące uszkodzenia DNA w zbiorze badanych komórek. Wynikiem tych badań są tak zwane krzywe przeżycia.

Podstawowym stosowanym aktualnie modelem radiobiologicznym jest tzw. model liniowo-kwadratowy. Zgodnie z nim krzywą przeżycia komórki można opisać wzorem:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

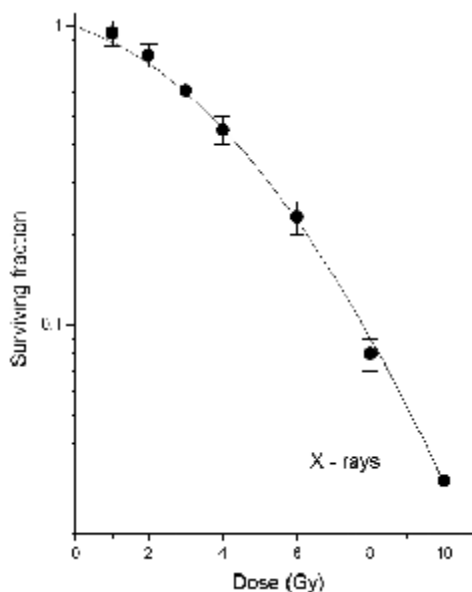
Gdzie:

S – prawdopodobieństwo przeżycia komórki

D – dawka promieniowania jonizującego

α, β - parametry charakterystyczne tkanki

Wygięcie krzywej widoczne na rysunku 19 tłumaczy się działaniem procesów naprawczych DNA, których skuteczność spada przy wyższych dawkach promieniowania.



Rysunek 20 – Przykładowa krzywa przeżycia

Współczynnik szkodliwości biologicznej - WSB

Już we wczesnych badaniach nad wpływem promieniowania jonizującego na organizmy żywe zauważono, że różne jego rodzaje dają różne efekty biologiczne przy zachowaniu tej samej dawki fizycznej. Aby możliwe było porównywanie dawek pochodzących z różnych źródeł promieniowania jonizującego wprowadzono tzw. współczynnika szkodliwości biologicznej WSB (ang. Relative Biological Effectiveness – RBE). Przyjęto, że promieniowaniem referencyjnym jest promieniowanie X, a WSB określa stosunek dawki promieniowania X do dawki promieniowania R, która powoduje te same efekty biologiczne. Można zatem zapisać:

$$WSB = \frac{D_R}{D_X}$$

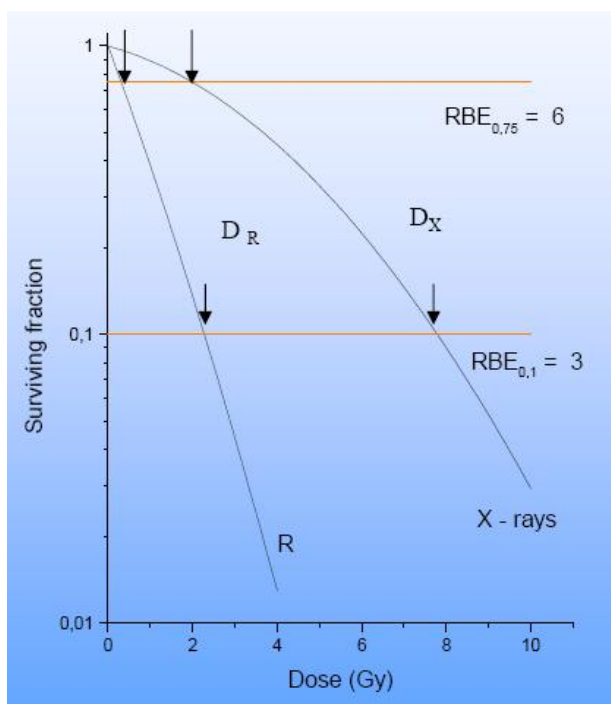
gdzie:

D_R -Dawka promieniowania R

D_X -Dawka promieniowania X

Różnice w efektach napromieniania różnymi rodzajami promieniowania jonizującego jest poważnym problemem w radioterapii hadronowej ze względu na trudność określenia dawki fizycznej, która powinna być zaplanowana do leczenia. Radioterapia zawsze bazowała na danych klinicznych, nie da się bowiem, przy dzisiejszym stanie wiedzy, analitycznie jednoznacznie wyznaczyć najkorzystniejszego schematu napromieniania. Konieczne jest bazowanie na wieloletnich doświadczeniach z wykorzystaniem terapeutycznym promieniowania X i wspomaganie się modelami radiobiologicznymi, takimi jak np. model liniowo-kwadratowy.

W przypadku terapii hadronowej konieczne jest zastąpienie jednostki dawki jednostką ekwiwalentnej dawki promieniowania X oraz prowadzenie tzw. optymalizacji biologicznej planu (z uwzględnieniem WSB). Jedynie takie podejście pozwala na porównywanie planów leczenia wykorzystujących różne rodzaje promieniowania jonizującego. Najtrudniejszym elementem tego zadania jest precyzyjna estymacja WSB.



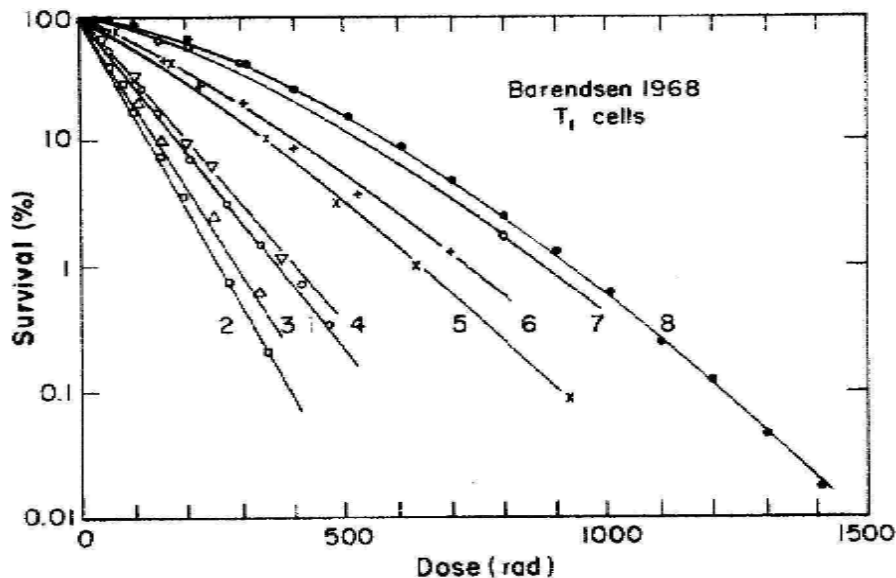
Rysunek 21: Krzywe przeżycia dla dwóch różnych rodzajów promieniowania

Zależność WSB od dawki promieniowania jonizującego

Charakterystyczny kształt krzywych przeżycia modelu liniowo-kwadratowego powoduje, że współczynnik WSB zmienia się w zależności od wielkości dawki promieniowania jonizującego (maleje wraz ze wzrostem dawki). Efekt ten jest zilustrowany na rysunku 20.

Zależność WSB od rodzaju promieniowania

Jak już wspominałem WSB określa szkodliwość oddziaływania promieniowania jonizującego. Na rysunku 21 przedstawione są krzywe przeżycia komórek w zależności od dawki fizycznej dla 8 różnych wiązek. Różnice w skuteczności uszkodzenia DNA są tłumaczone na podstawie struktury toru hamowania rozprędzonych ciężkich cząstek naładowanych.

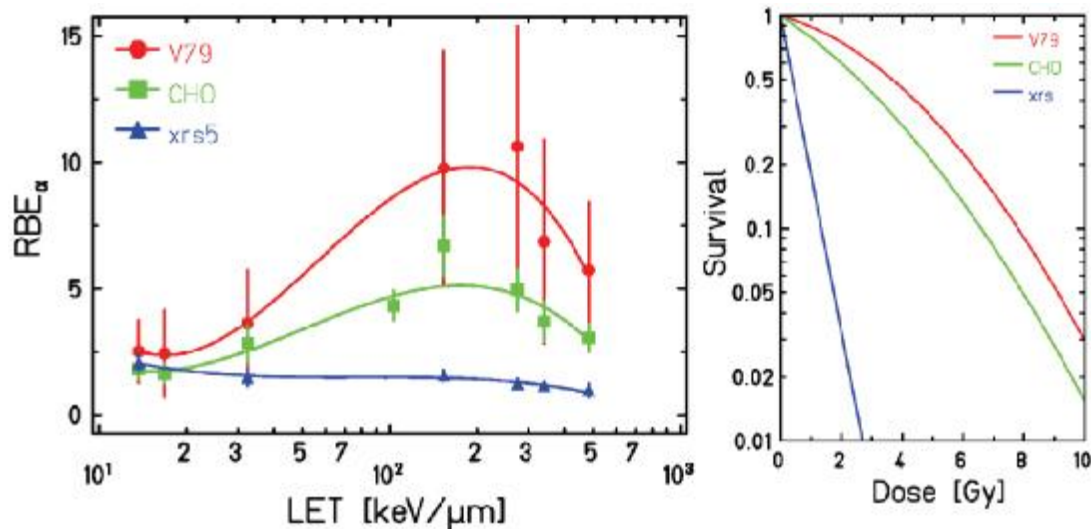


Rysunek 22- 1: a 165 keV/mm
2: He 110 keV/mm
3: He 88 keV/mm
4: He 61 keV/mm
5: He 25 keV/mm
6: d 20 keV/mm
7: d 5,6 keV/mm
8: 250 kVpX

Zależność WSB od rodzaju komórek

Różne kolonie komórek ze względu na swoje szczególne funkcje w organizmie mają również zróżnicowaną reakcję na działanie promieniowaniem jonizującym. Radiooporności i radiowrażliwości komórek jest jednym z zagadnień biologii i genetyki, które w przyszłości mogą nam pomóc w bardziej skutecznej kwalifikacji pacjentów do radioterapii oraz w planowaniu radioterapii z uwzględnieniem indywidualnych uwarunkowań genetycznych pacjenta. Niemniej jednak obecnie korzysta się jedynie z uśrednionych na przestrzeni lat informacji dotyczących reakcji poszczególnych rodzajów komórek na promieniowanie jonizujące.

Przy stosowaniu ciężkich cząstek naładowanych musimy dodatkowo być świadomi tego, że WSB zmienia się również w zależności od napromienianej tkanki. Rysunek 22... przedstawia wyniki badań in-vitro reakcji trzech rodzajów komórek. Warto wspomnieć, że ponieważ komórki typu xrs5 są komórkami zmutowanymi z upośledzonym mechanizmem naprawy DNA, w efekcie tego krzywa przeżycia dla nich nie wykazuje charakterystycznego wygięcia.



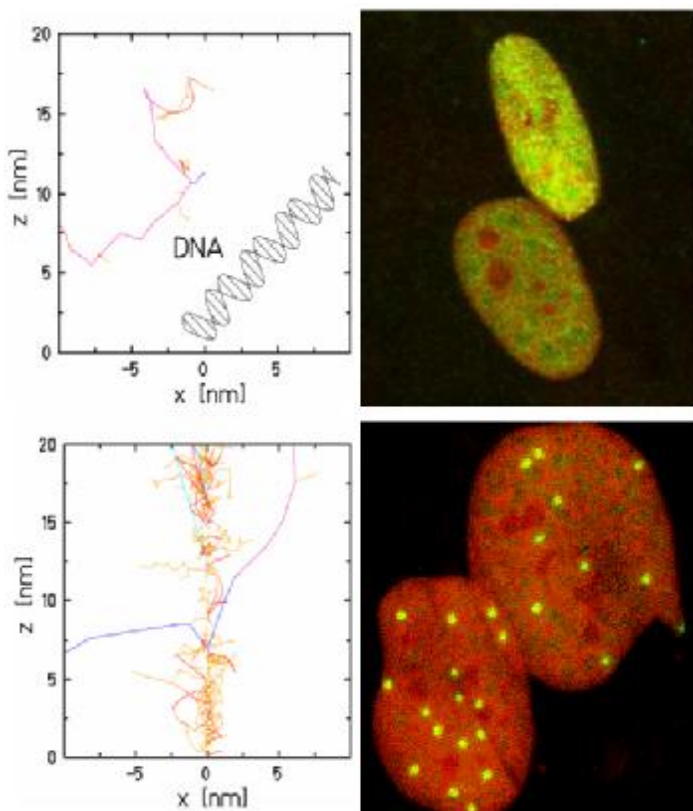
Courtesy: W. Kraft-Weyrather

Rysunek 23: Wyniki napromieniania próbek in-vitro

Zależność WSB od WLPE (LET – Linear Energy Transfer)

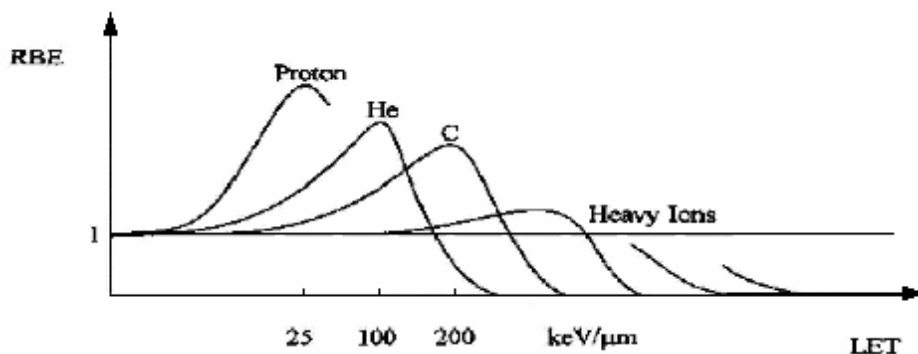
Chcąc scharakteryzować sposób jonizacji dla danej cząstki należy przeanalizować strukturę jej toru jonizacji. Parametrem charakteryzującym hamowanie cząstki w absorbencji jest WLPE – współczynnik linowego przekazywania energii. Cząstki o dużej wartości WLPE charakteryzują się wyraźną strukturą toru jonizacji, gdzie kolejne akty jonizacji zachodzą w dużym zagęszczeniu. Wraz ze spadkiem WLPE gęstość jonizacji również spada.

Uszkodzenia DNA są najczęściej nieodwracalne, gdy ich gęstość jest duża. Stąd szkodliwość biologiczna promieniowania wzrasta wraz z WLPE.

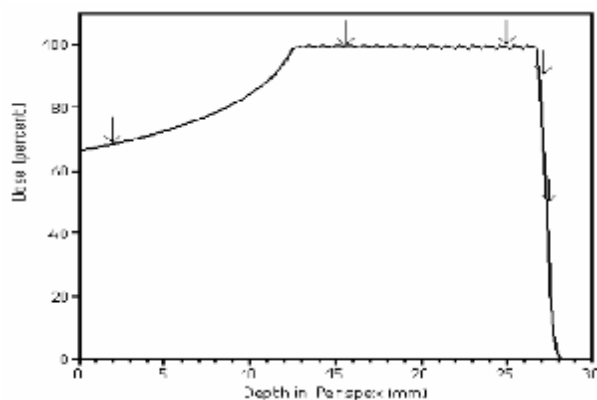


Rysunek 24 – przykłady torów jonizacji
a) dla promieniowania o niskim LET,
b) dla promieniowania o wysokim LET.

Z prawej strony pokazana jest gęstość procesów naprawczych w komórce. Dla promieniowania o niskim LET uszkodzenia są równomiernie rozmieszczone w całej komórce. W przypadku promieniowania o dużym LET uszkodzenia są rozmieszczone tylko w dyskretnych punktach objętości komórki.

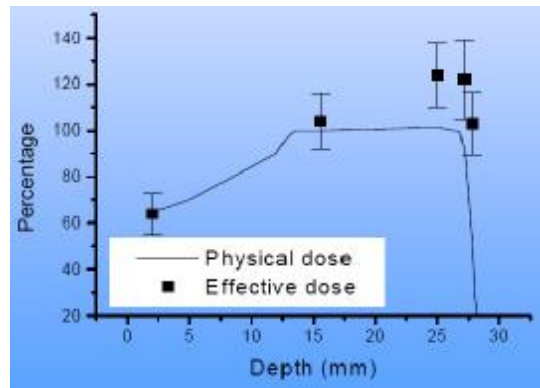


Analizując zależności pomiędzy wartościami WLPE a WSB można zauważyć, że przy dużych wartościach WLPE wartości WSB spadają asymptotycznie do zera. Jest to efekt związany ze zniszczeniem większości komórek (ang. Overkill).



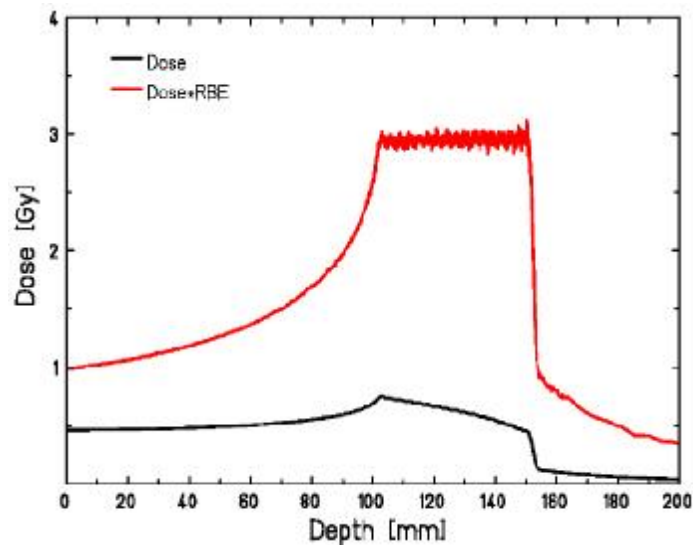
Rysunek 25: Przebieg SOBP. Strzałki wskazują głębokości dla których badano WSB.

Wiedząc, że WLPE zmienia się na odcinku drogi hamowania cząstki przeprowadzono badania in-vitro współczynnika WSB w różnych punktach SOBP. Napromieniane były komórki ludzkiego nowotworu SCC25 wiązką protonów o energii 65MeV. Wybrano pięć pozycji na głębokościach, 2mm (wejście wiązki), 15,6mm i 25 mm na SOBP, 27.2 mm 27.8 mm na dalekiej krawędzi charakterystyki SOBP. Napromieniono komórki Dawką (D=90%,50%). Na podstawie zebranych danych wyznaczono WSB dla 10% przeżycia komórek oraz analizowano jak zmienia się dawka biologiczna względem znanej dawki fizycznej dla badanej promieniowania. Zaobserwowano wzrost WSB na końcu SOBP, co jest zgodne z wcześniejszą analizą zależności WLPE i WSB.

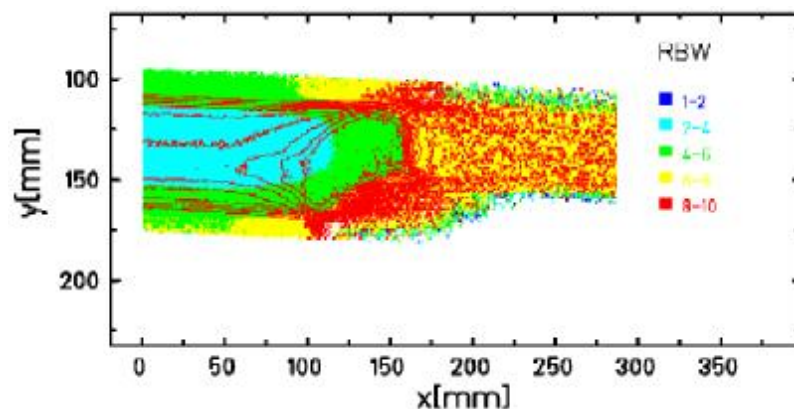


Rysunek 26: przebieg dawki fizycznej w SOBP i wyznaczone wartości dawki efektywnej

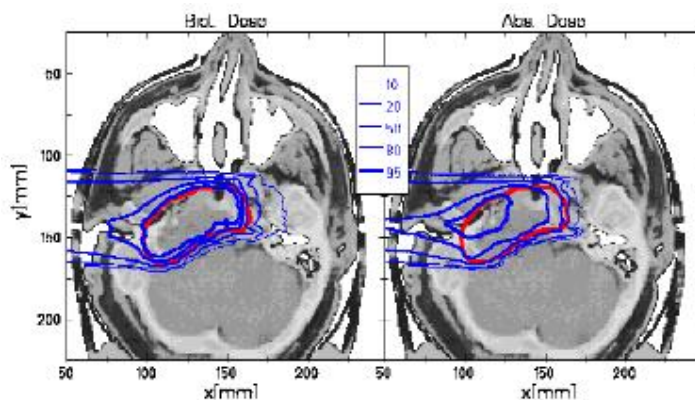
Uwzględniając zmienne WSB w zależności od punktu na SOBP aby uzyskać jednorodną dawkę biologiczną w obszarze guza konieczne jest napromienianie dawką o niejednorodnej dawce.



Rysunek 27: Przebieg dawki fizycznej i dawki biologicznej w terapii hydronowej przy uwzględnieniu zmiennego WSB. Widać opadające zbocze dawki fizycznej, które po uwzględnieniu WSB jest obszarem płaskim dawki biologicznej.



Rysunek 28: Przykładowy wynik modelowania numerycznego efektów biologicznych powstałych po napromienieniu tkanki jonami węgla. Kolory oznaczają wartość WSB wyznaczoną numerycznie dla danego piksela.



Rysunek 29: Porównanie dawki fizycznej i biologicznej dla planu terapii jonami węgla.

Podsumowanie

Współczynnik szkodliwości biologicznej WSB pozwalający na połączenie dawki fizycznej dla dowolnego promieniowania z dawką równoważną promieniowaniu X jest parametrem nieliniowym i zależnym od dawki promieniowania, rodzaju promieniowania, współczynnika liniowego przekazywania energii oraz rodzaju komórek. Szacowanie wartości WSB jest bardzo istotnym elementem procesu planowania radioterapii hydronowej.