



# Radioterapia protonowa, cz. 4: Wstęp do planowania leczenia

## Proton radiotherapy, part 4: Introduction to treatment planning

Magdalena Garbacz, Gabriela Foltyńska, Marzena Rydygier, Dawid Krzempek, Renata Kopeć

Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, ul. Radzikowskiego 152, 31-342 Kraków

### Korzyści wynikające z zastosowania wiązki protonowej

Wiązki rozpędzonych ciężkich cząstek naładowanych, takich jak jony węgla, helu czy wodoru, znalazły zastosowanie w radioterapii ze względu na niższą dawkę wlotową oraz skończoną drogę wiązki wewnątrz ciała pacjenta, w porównaniu z konwencjonalnie używanymi wiązkami fotonowymi lub elektronowymi (Ryc. 1). Dzięki tym właściwościom uzyskuje się konformalne

rozkłady dawek oraz mniejsze narażenie tkanek zdrowych, w tym w narządach krytycznych (ang. *organs at risk*, OARs).

Zmniejszenie wartości dawek integralnych (opisujących całkowitą energię zdeponowaną w pacjencie) uzyskiwanych przy wykorzystaniu radioterapii protonowej w tkankach zdrowych mogą zredukować ryzyko wystąpienia skutków ubocznych radioterapii, w porównaniu z konwencjonalnymi wiązkami teleradioterapeutycznymi [2]. Dlatego radioterapia protonowa jest z dużym powodzeniem stosowana w przypadku nowotworów mózgu i podstawy

270

### Streszczenie

### Abstract

Planowanie leczenia w radioterapii protonowej w niektórych aspektach będzie różnić się od planowania z zastosowaniem wiązek fotonowych ze względu na różnice we właściwościach fizycznych obu tych wiązek. Występujący dla wiązek protonowych pik Bragga daje możliwość ograniczenia dawki za zmianą nowotworową, ale wpływa również na strategię wyboru wiązek, która będzie bezpieczna dla pacjenta. Pojawiają się również inne metody obliczeń dawki, techniki napromieniania pacjenta oraz optymalizacji planów leczenia.

Narzędzia obliczeniowe rozkładów dawki stosowane w praktyce klinicznej muszą zapewniać dużą dokładność i zgodność obliczeń z danymi eksperymentalnymi w celu minimalizacji niepewności zasięgu wiązki protonowej. Obecne systemy do planowania leczenia w większości bazują na algorytmach analitycznych, ale pojawiają się również systemy oferujące symulacje transportu cząstek oparte o metody Monte Carlo. Dodatkowo kody transportu promieniowania pozwalają uwzględnić wpływ innych wielkości fizycznych na rozkład dawki, w tym względną skuteczność biologiczną wiązki protonowej.

W niniejszej pracy zostaną przedstawione najważniejsze aspekty w planowaniu leczenia wiązkami protonowymi wraz z dyskusją aktualnych problemów i strategii ich rozwiązywania.

Treatment planning in proton radiotherapy, in some aspects, will differ from planning with photon beams, due to differences in the physical properties of these two beams. The Bragg peak that occurs for proton beams provides an opportunity to reduce the dose behind the tumor, but it also affects the strategy for selecting beams that will be safe for the patient. Other methods of dose calculations, patient irradiation techniques and optimization of treatment plans are also appearing.

Dose distribution calculation tools used in clinical practice must ensure high accuracy and compatibility of calculations with experimental data to minimize proton beam range uncertainty. Current treatment planning systems are mostly based on analytical algorithms, but systems offering particle transport simulations based on Monte Carlo methods are also being developed. In addition, radiation transport codes make it possible to take into account the influence of other physical quantities on dose distribution, including the relative biological effectiveness of the proton beam.

This review will present the most important aspects in proton treatment planning, along with a discussion of current problems and strategies for solving them.

otrzymano / received:

02.09.2022

poprawiono / corrected:

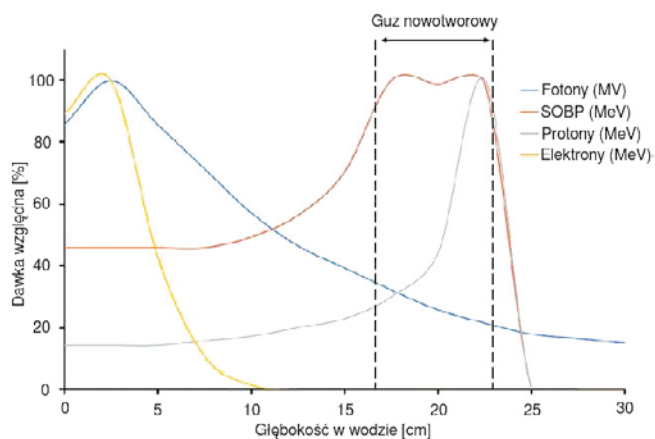
07.09.2022

zaakceptowano / accepted:

14.09.2022

**Słowa kluczowe:** optymalizacja, radioterapia protonowa, odporność planu leczenia, planowanie leczenia

**Key words:** optimization, proton radiotherapy, robustness, treatment planning



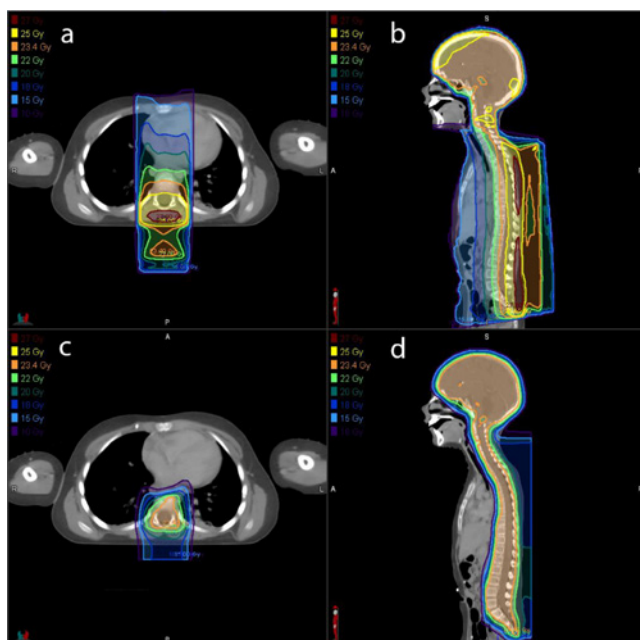
**Ryc. 1** Rozkłady głębokościowe dawki wiązek: fotonowych, protonowych (z poszerzonym obszarem pików Bragga – SOBPs) i elektronowych  
Źródło: Rys. 1 z [1].

czaszki, gdzie w bliskim sąsiedztwie zmian nowotworowych znajdują się narządy, takie jak pień mózgu i skrzyżowanie nerwów wzrokowych, których uszkodzenie mogłoby prowadzić do poważnych powikłań i znacznego obniżenia komfortu życia pacjenta po radioterapii. Ponadto właściwości wiązki protonowej są szczególnie istotne w przypadku leczenia pacjentów pediatrycznych, u których ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych oraz szkodliwe skutki i wpływ promieniowania mogą mieć wpływ na prawidłowy rozwój oraz funkcjonowanie tkanek i narządów.

Przykładem choroby nowotworowej wieku dziecięcego, wymagającej radioterapii z napromienianiem całej osi mózgowo-rdzeniowej (ang. *cranio-spinal irradiation*, CSI), jest rdzeniak zarodkowy (ang. *medulloblastoma*). Z uwagi na dużą objętość leżącą i ryzyko dostarczenia dawki do dużego obszaru zdrowych

tkanek, stosowanie wiązek protonowych może znacznie obniżyć ekspozycję pacjenta na promieniowanie poza objętością docelową. Na rycinie 2 przedstawiono rozkłady dawek dla przykładowego CSI wiązką fotonową (a, b) oraz protonową (c, d). Porównanie to pokazuje jednoznacznie, że zastosowanie wiązki protonowej pozwala ograniczyć dawkę poza obszarem napromienianym na całej długości struktury leczonej, a w szczególności serce pacjenta, płuca oraz gruczoły piersiowe. Według danych literaturowych CSI z zastosowaniem wiązek protonowych pozwala na zmniejszenie ryzyka indukcji nowotworów wtórnych 6-12-krotnie (w zależności od zastosowanych technik napromieniania) w porównaniu z leczeniem wiązkami fotonowymi [3].

Innym wartym przytoczenia przykładem zastosowania radioterapii protonowej jest czerniak naczyńiówki, który jest najczęstszym pierwotnym guzem w obrębie gałki ocznej u dorosłych [5]. Wśród metod terapeutycznych wyróżnić można chirurgiczne wytuszczenie gałki ocznej, endoresekcję guza, brachyterapię oraz protonoterapię. Ta ostatnia znajduje szczególne zastosowanie w przypadku leczenia zmian nowotworowych leżących w bliskim sąsiedztwie nerwu wzrokowego i plamki żółtej, co zwiększa szanse na zachowanie wzroku przez pacjenta [2]. Radioterapia protonowa jest realizowana na dedykowanych do tego celu stanowiskach terapeutycznych z horyzontalną wiązką terapeutyczną o parametrach pozwalających uzyskać submilimetrywą precyzję napromieniania. Jest to istotne ze względu na relatywnie małe rozmiary napromienianych guzów i wspomagane odpowiednim unieruchomieniem pacjenta (patrz Ryc. 3). Istnieje również możliwość dostosowania stanowisk do napromieniania całego ciała (tzw. stanowisk gantry) do potrzeb radioterapii okulistycznej.



**Ryc. 2** Porównanie rozkładów dawek dla planów leczenia osi mózgowo-rdzeniowej: przekroje osiowe i strzałkowe z (lewa i prawa kolumna) planu fotonowego IMRT (a i b) oraz planu protonowego (c i d)  
Źródło: Rys. 1 z Greenberger i Yock [4].



**Ryc. 3** Widok stanowiska do napromieniania nowotworów okulistycznych  
Źródło: <https://ccb.ifj.edu.pl/>

## Techniki realizacji napromieniania

Techniki napromieniania w protonoterapii dzieli się na technikę rozpraszania pasywnego (ang. *passive scattering*) oraz skanowanie aktywne wiązką ołówkową (ang. *pencil beam scanning*, PBS).

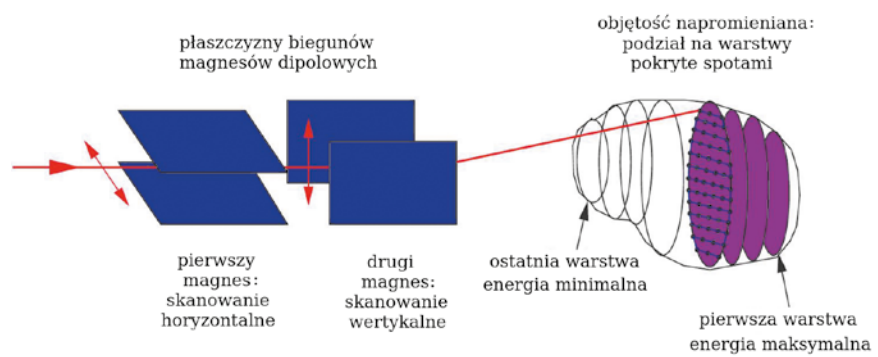


Szczegółowy opis modalności napromieniania zawarto w części 2 niniejszego cyklu artykułów [6]. W rozpraszaniu pasywnym wąska wiązka protonowa jest rozszerzana, przechodząc przez folie rozpraszające, a następnie jej kształt jest formowany przez kolejne modyfikatory (np. dyskryminator i modyfikator zasięgu, kolimator, kompensator), przygotowane indywidualnie dla każdego pacjenta.

Skanowanie aktywne wykorzystuje wąską wiązkę protonową, zmieniając jej położenie w kierunku poprzecznym przy użyciu układu magnesów, a zasięg wiązki jest determinowany za pomocą układu selektora energii wiązki wychodzącej z cyklotronu (patrz Ryc. 4). Z wykorzystaniem systemu planowania leczenia (ang. *treatment planning system*, TPS) ustala się odpowiedni rozkład monoenergetycznych ołówkowych wiązek promieniowania (tzw. spotów<sup>1</sup>), ich rozkład przestrzenny w płaszczyźnie XY oraz wagi. W skanowaniu aktywnym rozkład dawki od poszczególnych pól może być zamodelowany na dwa różne sposoby:

- z jednorodną dawką w pojedynczym polu (ang. *single field uniform dose*, SFUD) – polega na połączeniu indywidualnie zoptymalizowanych pojedynczych pól, z których każde dostarcza jednorodną dawkę do objętości leczonej. W razie potrzeby można połączyć kilka pól poprzez proste dodanie dawki;

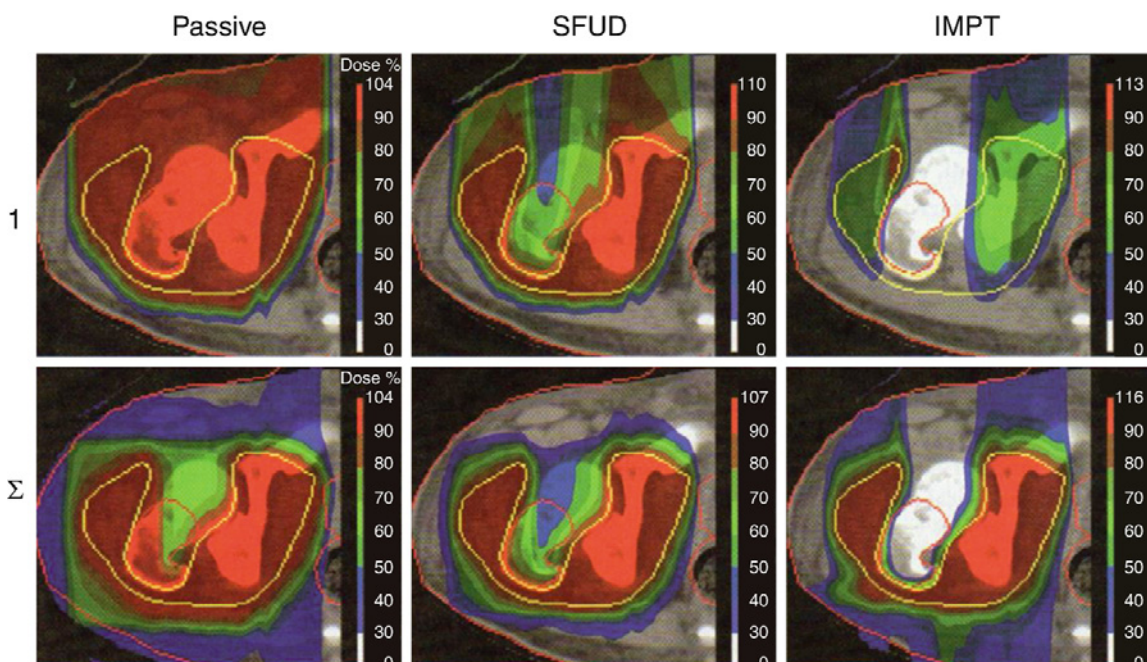
<sup>1</sup> Spot definiuje się jako dwuwymiarowy poprzeczny rozkład fluencji ołówkowej monoenergetycznej wiązki protonowej. Inaczej zwane plamkami jonów (ang. spots).



**Ryc. 4** Schematyczne przedstawienie aktywnego skanowania. Czerwona linia oznacza drogę wiązki, niebieskie płaszczyzny – układ magnesów, a fioletowe płaszczyzny pokazują podział objętości napromienianej na warstwy monoenergetyczne  
Źródło: Zaadaptowano z [7].

- z niejednorodną dawką w pojedynczym polu, stosując radioterapię protonową o modulowanej intensywności wiązki (ang. *intensity modulated proton therapy*, IMPT). IMPT polega na jednoczesnej optymalizacji wszystkich pól promieniowania, które osobno są niejednorodne, a ich suma składa się na jednorodny rozkład dawki w obszarze leczonym. Jest to technika analogiczna do techniki IMRT (ang. *intensity modulated radiation therapy*, IMRT) w radioterapii fotonowej.

Jak pokazano na rycinie 5, IMPT umożliwia znaczną minimalizację dawki na narządy krytyczne w porównaniu do techniki pasywnej i SFUD [9]. Z tego powodu najnowsze ośrodki radioterapii protonowej instalują systemy z wiązką skanującą. Z drugiej strony technika pasywna jest wciąż stosowana w przypadku radioterapii gałki ocznej ze względu na prostą geometrię i nieduże rozmiary napromienianej objętości.



**Ryc. 5** Porównanie rozkładów dawki uzyskanych przy zastosowaniu różnych technik napromieniania dostępnych dla radioterapii protonowej. Od lewej: technika pasywna, SFUD i IMPT. Pierwszy rząd pokazuje dawkę od pojedynczego pola, a drugi rząd dawkę od sumy pól  
Źródło: Rys. 4 z [8].



## Narzędzia obliczeniowe

### Obliczanie rozkładów dawek dla wiązek protonowych

Narzędzia do obliczania dawki w radioterapii protonowej można podzielić na dwa rodzaje: algorytmy analityczne (tzw. *pencil beam algorithms*, PBA) oraz kody transportu promieniowania oparte o metody Monte Carlo (MC). Algorytmy analityczne, bazując na danych eksperymentalnych wprowadzonych do TPS, obliczają rozkład dawki, korzystając z zaimplementowanej formy matematycznej.

Do wykonania planu leczenia niezbędne jest wyposażenie ośrodka radioterapii w certyfikowany system do planowania leczenia. Przykładami takich systemów dla wiązek protonowych są Eclipse (Varian Medical Systems), XiO (CMS Software, Elekta), Pinnacle (Philips), RayStation (RaySearch Laboratories). W systemie Eclipse 16.1, który jest używany klinicznie w Centrum Cyklotronowym Bronowice Instytutu Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie (CCB IFJ PAN), do obliczania dawki (D) wykorzystywany jest analityczny algorytm superpozycji konwolucji rozkładów dawek (ang. *proton convolution superposition*, PCS) dla wiązki protonowej. Opiera się on na splocie fluencji protonów<sup>2</sup> ( $\emptyset$ ) oraz głębokościowego rozkładu dawki elementarnej wiązki protonowej<sup>3</sup> (zwanego kernelem):

$$D = \emptyset \otimes \text{Kernel}.$$

W celu otrzymania dawki całkowitej w każdej warstwie monoenergetycznej, dawka z poszczególnych wiązek elementarnych (kernel) jest łączona z obliczoną w systemie fluencją protonów. Wiązki elementarne są obliczane wzdłuż siatki dawki dla wszystkich wyznaczonych punktów w płaszczyźnie XY. Powyższy sploc fluencji i kernela sumowany jest w każdym elemencie trójwymiarowego obrazu pacjenta z tomografii komputerowej, tworząc trójwymiarowy rozkład dawki [10].

Historycznie należy również wspomnieć o algorytmie szerokiej wiązki (ang. *broad beam algorithm*). Jest to pierwszy algorytm obliczania dawki w radioterapii protonowej, który obecnie stosowany jest wyłącznie do planowania leczenia w wyspecjalizowanych technikach z bardzo dobrze określoną geometrią napromieniania. Przykładem wykorzystania tego algorytmu jest system planowania leczenia nowotworów okulistycznych, taki jak Eclipse Ocular Proton Planning firmy Varian Medical Systems. Algorytm szerokiej wiązki stosowany jest do obliczania dawek dla wiązek rozproszonych pasywnie i opiera się na wprowadzonym do TPS zestawie znormalizowanych, poszerzonych

<sup>2</sup> Uwzględnia rozpraszanie wiązki na elementach jej formowania, przed powierzchnią pacjenta.

<sup>3</sup> Głębokościowy rozkład dawki opisywany jest równaniem Bethe-Bloch. Uwzględnia on reakcje jądrowe i rozproszenia w wodzie. Równanie Bethe-Blocha opisuje straty energii cząstki natadowanej po przejściu jednostkowej drogi w danym ośrodku, a więc tzw. zdolność hamowania (ang. stopping power, SP). Wielkość SP znormalizowana względem SP protonów dla wody, nazywana jest względną zdolnością hamowania protonów (ang. relative proton stopping power, RPSP)

obszarów pików Bragga oraz profilach poprzecznych wiązek, specyficznych dla danego stanowiska [11].

Alternatywą dla systemów analitycznych są kody transportu promieniowania oparte o metody Monte Carlo (MC). W przypadku przeprowadzania symulacji komputerowych najczęściej stosowanymi kodami transportu są Fluka oraz TOPAS i GATE, które są skryptowymi nakładkami na kod Geant4. Kody MC oferują większą zgodność obliczeń do danych eksperymentalnych niż algorytmy analityczne [10]. Dokładność uzyskuje się przez stochastyczny opis oddziaływań pomiędzy cząstkami pierwotnymi lub wtórnymi a ośrodkiem, przez który przechodzą. Przekroje czynne rozważanych procesów określają rozkłady gęstości prawdopodobieństwa oddziaływań, które są losowo próbkowane spośród wszystkich śledzonych zdarzeń. Głównym ograniczeniem kodów MC jest długi czas obliczeń, poświęcony na śledzenie milionów cząstek, który obecnie można znacznie zredukować przez zastosowanie kart graficznych (ang. *graphics processing unit*, GPU) [12]. Jednym z takich kodów jest FRED (Fast parTicle Dose evaluator), który został rozwinięty na Uniwersytecie w Rzymie, a następnie zweryfikowany względem pomiarów i obliczeń TPS w kilku ośrodkach radioterapii protonowej, w tym w CCB IFJ PAN [13].

Powyższe kody transportu promieniowania umożliwiają wykorzystanie danych klinicznych (obsługa plików DICOM z obrazem CT i obrysami struktur), podobnie jak systemy do planowania leczenia. Podobnie jak w przypadku TPS, kody MC wymagają przygotowania własnego modelu wiązki dla danego ośrodka radioterapii. Kody transportu promieniowania dodatkowo dają możliwość obliczenia rozkładu liniowego przekazu energii (ang. *linear energy transfer*, LET) oraz obliczeń dawki ważonych zmianą względną skutecznością biologiczną (ang. *relative biological effectiveness*, RBE).

Dodatkową zaletą kodów opartych o metody MC jest fakt, że w przeciwieństwie do algorytmów analitycznych obliczeń dawki, dostarczają informację nie tylko o dawce dla pacjenta w postaci dawki zdeponowanej w wodzie (ang. *dose-to-water*), ale również obliczają depozycję energii w anatomii pacjenta jako dawkę zdeponowaną w ośrodku (ang. *dose-to-medium*). Komercyjnie dostępne systemy planowania leczenia wykorzystujące analityczne algorytmy wyznaczania rozkładu dawki opierają się na modelu ciała ludzkiego, jako wokseli wody o różnej gęstości, gęstości elektronowej oraz zdolności hamowania [14]. Kody MC pozwalają na modelowanie właściwości ośrodka, korzystając z krzywej kalibracji zawierającej dobrze zdefiniowane materiały tkankopodobne z informacjami o składzie materiału, jego gęstości i potencjale jonizacyjnym.

Firmy komercyjne również zaczynają oferować algorytmy obliczenia rozkładu dawki oparte na metodach MC z wykorzystaniem GPU. Firma RaySearch Laboratory posiada stację badawcze oprogramowania RayStation z możliwością obliczeń MC [15], co jest szczególnie zalecane w przypadku dużych niejednorodności ośrodka [16]. Podobnie dla wiązek protonowych firma Varian stworzyła system AcurosPT, którego obliczenia zostały zweryfikowane względem MC TOPAS i MCNPX 2.7 [17].



## Krzywa CT

Planowanie leczenia w radioterapii protonowej oparte jest, analogicznie jak w przypadku konwencjonalnych technik tele-radioterapeutycznych, na obliczaniu rozkładów dawek w trój-wymiarowym obrazie pacjenta, uzyskanym przy użyciu rentgenowskiej tomografii komputerowej (ang. *Computed Tomography*, CT). W celu wykorzystania informacji zawartej na obrazach tomograficznych konieczne jest znalezienie związku pomiędzy odczytywanymi z nich jednostkami HU a względną zdolnością hamowania protonów w ośrodku (ang. *relative proton stopping power*, RPSP). RPSP jest wielkością niezbędną do obliczania rozkładów dawek od wiązek protonowych. Krzywa zależności dwóch wymienionych wyżej wielkości (zwana dalej krzywą CT) jest jednym z podstawowych elementów konfiguracyjnych TPS. Najpowszechniej stosowaną obecnie metodą wyznaczania krzywej CT jest tzw. kalibracja stechiometryczna. Korzysta się w niej z fantomu z wkładkami imitującymi tkanki ludzkie, o znanych składach pierwiastkowych. Na podstawie tych danych oraz liczb CT odczytanych na obrazie tomograficznym fantomu znajduje się formułę pozwalającą przewidzieć wartość liczb CT dla dowolnego innego materiału o znanym składzie pierwiastkowym. W kalibracji stechiometrycznej korzysta się z upowszechnionych danych o składach pierwiastkowych tkanek ludzkich (np. [18] lub [19]). Dane te pozwalają również na obliczenie na podstawie formuły Bethe-Blocha RPSP, a następnie wyznaczenie liniowych zależności liczb CT i RPSP, najczęściej dla trzech obszarów tkankowych: płucnych, miękkich i kostnych [20].

## Podstawowe zasady i etapy przygotowania planu leczenia z zastosowaniem wiązki skanującej

### Obrazowanie i przygotowanie konturów struktur pacjenta

Pierwszym krokiem przygotowania planu leczenia jest wykonanie zdjęć na tomografie komputerowej w odpowiednio dobranym protokole akwizycji i rekonstrukcji. Następnie na wykonanych warstwach tomograficznych przygotowuje się przez lekarza radioterapeutę obrysy obszarów napromieniania oraz narządów krytycznych. Konturowanie obszarów GTV (ang. *gross target volume*) i CTV (ang. *clinical target volume*) oraz OARs nie odbiega od praktyki przyjętej w teleradioterapii wiązkami fotonowymi. Zmienia się natomiast koncepcja przygotowania struktury PTV (ang. *Planning Target Volume*). PTV stanowi swego rodzaju geometryczny bufor dla pokrycia CTV dawką terapeutyczną w związku z istnieniem niepewności ułożenia pacjenta względem wiązek terapeutycznych oraz pozycji, kształtu i rozmiaru obrysu CTV. Koncepcja PTV w przypadku wiązek fotonowych bazuje na założeniu, że megawoltowe wiązki fotonowe są tak przenikliwe, że są praktycznie nieczułe na zmiany gęstości na drodze tych wiązek. To założenie nie sprawdza się w przypadku

wiązek protonowych, które zatrzymują się w pacjencie [21]. Obserwuje się dla nich silną zależność zasięgu wiązki od względnej zdolności hamowania protonów (RPSP), która istotnie różni się dla poszczególnych ośrodków. Należy tutaj wziąć pod uwagę niepewności wynikające z procesu generowania krzywej CT. Ta niepewność, wpływająca na zasięg wiązki, jest uwzględniana jako dodatkowy margines do CTV dodany w osi każdej wiązki [22]. Dodatkowo trzeba szczególnie uważać na zmiany gęstości na drodze wiązki pochodzące od różnic w anatomii pacjenta podczas terapii, ponieważ zmiana objętości nowotworu lub wypełnienie wcześniej pustych przestrzeni (takie jak wypełnienie zatok, jelit lub pęcherza) może znacząco wpłynąć na zasięg wiązki, co może prowadzić do zmiany zaplanowanego rozkładu dawki, a tym samym zmniejszyć skuteczność terapii.

W przypadku wyznaczania krzywej CT metodą kalibracji stechiometrycznej ocenia się niepewności konwersji HU do RPSP na poziomie 3,5%. Jest to niepewność złożona, na którą składa się niepewność wyznaczenia HU przez tomograf komputerowy (szacowany na poziomie 2%) oraz niepewność wynikająca z przeliczenia CT na gęstości równoważne wodzie w tkankach (szacowany na poziomie 1%), pomnożona przez wartość 1,5 odchylenia standardowego [23]. Wyniki analiz retrospektywnych pokazują, że niepewność na poziomie 3,5% pozwala na zapewnienie klinicznie akceptowanego pokrycia dawką terapeutyczną napromienianych nowotworów [24]. Wprowadzane są jednocześnie metody mające na celu zmniejszenie niepewności specyficznych dla wiązek protonowych. Jedną z nich jest wykorzystanie dwu-energetycznej tomografii komputerowej (ang. *dual-energy computed tomography*, DECT). Główną zaletą zastosowania DECT w radioterapii protonowej jest możliwość bezpośredniego wyznaczenia RPSP na podstawie obrazów tomograficznych. Wykorzystanie dwóch energii promieniowania X pozwala na zróżnicowanie informacji o jego osłabieniu po przejściu przez dany ośrodek. Można w ten sposób wyznaczyć gęstość elektronową oraz skład pierwiastkowy tkanek, czyli wielkości, które są wykorzystywane przez formułę Bethe-Blocha do obliczeń zdolności hamowania protonów. Dzięki zastosowaniu powyższej metody możliwe jest zmniejszenie niepewności wyznaczania zasięgu wiązki protonowej poniżej 2% [25]. Pomimo wciąż poszerzającej się wiedzy nt. implementacji i korzyści wynikających z wykorzystania DECT w radioterapii protonowej wciąż nie jest to metoda powszechnie stosowana w praktyce klinicznej.

### Metody optymalizacji planów leczenia w protonoterapii

Optymalizacja planu leczenia polega na iteracyjnym procesie generowania i analizy wielu planów, zakończonym wyborem najlepszego z nich. Matematycznie oznacza to znajdowanie ekstremów funkcji celu, uwzględniającej szereg zmiennych i kryteriów terapeutycznych (dawki w objętości leczonej, ograniczenia dawek w narządach krytycznych). Korzystając z komputerowych technik optymalizacji, ustala się numerycznie optymalne



parametry wiązek w celu uzyskania planu spełniającego kryteria określone w zleceniu planowania.

W kontekście wiązki skanującej niezbędnymi danymi do optymalizatora są: zdefiniowane struktury w pacjencie (obrys obszaru lub obszarów napromieniania i narządów krytycznych) oraz predefiniowane pola terapeutyczne rozumiane jako wagi i pozycje spotów w płaszczyźnie XY dla danej warstwy monoenergetycznej (energii wiązki), które pokrywają obszar do napromieniania dawką terapeutyczną.

Innym sposobem realizacji optymalizacji planów w protonoterapii jest optymalizacja fluencji do zrealizowania kryteriów terapeutycznych. Obliczony rozkład fluencji jest interpretowany przez system i określa parametry pola terapeutycznego, czyli pozycje i wagi spotów, możliwe do zrealizowania na stanowisku terapeutycznym.

### Odporność planu (ang. *plan robustness*)

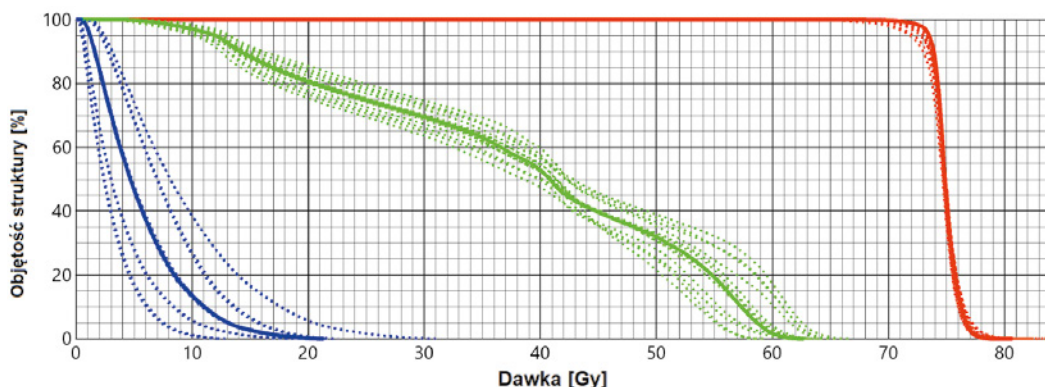
Świadomość opisanych wyżej niepewności, specyficznych dla radioterapii protonowej, wymusiła zmianę strategii w procesie planowania leczenia w celu uzyskania tzw. odpornego (ang. *robust*) planu leczenia. W planowaniu odpornościowym można wyróżnić metody oceny odporności planu (ang. *robust evaluation*) i metody optymalizacji odporności planu (ang. *robust optimization*) [25]. Pierwsza z nich opiera się na stworzeniu szeregu indywidualnych scenariuszy rozkładów dawki związanych ze zmianą geometrii pacjenta względem wiązki (zmiana na poziomie 1-2 mm) oraz niepewnościami krzywej CT, co jest uwzględnione jako niepewność zasięgu wiązki protonowej. Następnie dokonywana jest ocena pokrycia CTV oraz narażenia narządów krytycznych w każdym z wygenerowanych scenariuszy (Ryc. 6). W celu minimalizacji rozrzutu poszczególnych obserwacji należy wziąć pod uwagę podstawowe zasady wyboru wiązek terapeutycznych: stosowanie 2-4 wiązek, unikanie kierunków przechodzenia przez duże niejednorodności w pacjencie oraz obszary o wysokiej liczbie atomowej, a także kierowanie wiązek w sposób umożliwiający maksymalną przestrzenną separację PTV i leżących w sąsiedztwie narządów krytycznych.

W komercyjnie dostępnych systemach planowania coraz częściej pojawiającą się funkcjonalnością jest możliwość optymalizowania odpornościowego planów leczenia. Innymi słowy, minimalizowanie funkcji celu odbywa się w odniesieniu do wag poszczególnych spotów dających wkład do rozkładu dawki, jednocześnie uwzględniając wspomniane wcześniej niepewności. W praktyce oznacza to obliczenie takiej wagi spotu, aby we wszystkich lub w większości scenariuszy możliwych błędów osiągnąć plan zapewniający klinicznie akceptowalne pokrycie CTV oraz narażenie OARs [25]. Należy podkreślić, że omawiane niepewności (zasięgu wiązki oraz ruchu pacjenta względem wiązki, zamodelowanego jako przesunięcia całego obrazu pacjenta) mają charakter systematyczny.

Innym typem niepewności, która może zostać uwzględniona w procesie optymalizacji planów protonowych, jest np. ruchomość oddechowa pacjenta (obliczeniowo zagadnienie wspierane obecnie tylko przez nieliczne systemy planowania leczenia) lub niepewności biologiczne (czyt. dalej). Zagadnienia te są obecnie przedmiotem badań w społeczności radioterapii protonowej [25].

## Planowanie leczenia narządów ruchomych

Pełne wykorzystanie zalet wiązki protonowej uzyskuje się przez zastosowanie takich technik obrazowania i pozycjonowania pacjenta, gdzie lokalizacja objętości napromienianej może być precyzyjnie określona. Dlatego jednym z głównych wyzwań radioterapii protonowej jest napromienianie nowotworów położonych w narządach ruchomych, takich jak płuca czy piersi. W takich przypadkach precyzję dostarczenia wiązki do obszaru nowotworu będzie zapewniać stosowanie specjalnych technik, takich jak bramkowanie oddechowe (ang. *gating*) lub wielokrotne napromienianie tego samego obszaru niską intensywnością wiązki (ang. *repainting*). Metody te pozwalają na uwzględnienie zmian położenia objętości leczonej spowodowanej ruchami oddechowymi pacjenta. Pacjentom z nowotworami ruchomych narządów wykonuje się tomografię komputerową 4D (4DCT),



**Ryc. 6** Ewaluacja odporności planu – przykładowe histogramy objętość-dawka, dla struktury CTV (czerwony), pnia mózgu (zielony) i skrzyżowania nerwów wzrokowych (niebieski). Linia ciągła reprezentuje tzw. plan nominalny (niezakładający niepewności opisanych w tekście), a linie przerywane – każdy z wygenerowanych dodatkowych scenariuszy

Źródło: Opracowanie własne.



gdzie lekarz może ocenić stopień ruchomości nowotworu i podjąć decyzję o najlepszej metodzie leczenia [26].

Obrazowanie lub śledzenie ruchów pacjenta odbywa się przy użyciu dedykowanych kamer mapujących powierzchnię pacjenta lub pomiar spirometryczny cyklu oddechowego pacjenta.

Radioterapię z zastosowaniem obrazowania powierzchni pacjenta nazywa się radioterapią sterowaną obrazem (ang. *surface-guided radiotherapy*, SGRT). Jest to metoda zupełnie nieinwazyjna polegająca na użyciu światła bliskiego podczerwemu, które oświetla powierzchnię ciała pacjenta, a następnie system kamer rejestruje obraz pacjenta. Obraz z kamer jest rekonstruowany przez system do obrazu trójwymiarowego, który może być rejestrowany w czasie rzeczywistym podczas pozycjonowania pacjenta oraz samego napromieniania. Przykładem takiego oprogramowania jest system AlignRT firmy VisionRT. Podobnym systemem jest Real-time Position Management (RPM) firmy Varian, który monitoruje cykl oddechowy przez śledzenie obrazu specjalnej kostki umieszczonej na klatce piersiowej pacjenta.

Innym rozwiązaniem jest pomiar spirometryczny polegający na pomiarze objętości wdychanego i wydychanego powietrza przez pacjenta w trakcie napromieniania, korzystając z przetworników różnicy ciśnień. W trakcie pomiarów pacjent oddycha przez rurkę podłączoną do urządzenia spirometrycznego. Na podstawie pomiaru system rejestruje i śledzi cykl oddechowy pacjenta. Przykładami takich rozwiązań są Active Breathing Coordinator (ABC) firmy Elekta oraz SpiroDyn'RX (SDX) firmy Dyn'R.

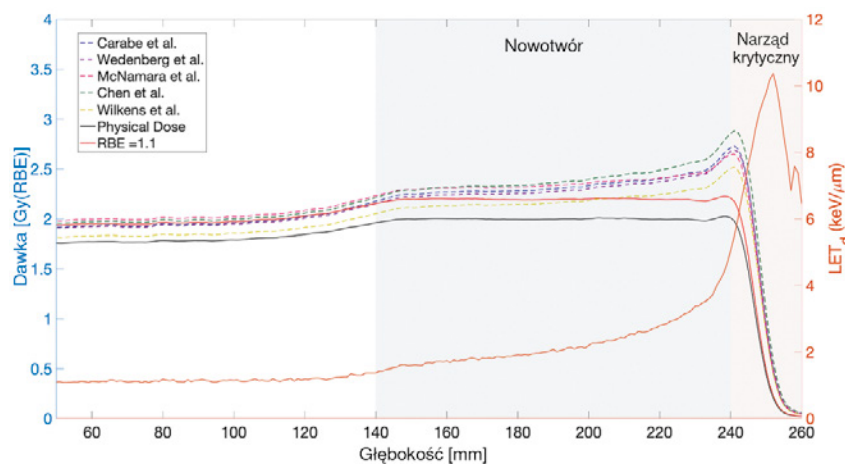
Oba te rozwiązania pozwalają na zastosowanie różnych technik przeprowadzenia radioterapii. Zasadniczo radioterapię uwzględniającą cykl oddechowy można podzielić na dwa sposoby: napromienianie na swobodnym oddechu (ang. *free breathing*) lub napromienianie na głębokim wdechu (ang. *deep-inspiration breath hold*, DIBH). W obu przypadkach wiązka podawana jest w wybranym cyklu oddechowym. Dla nowotworów piersi napromienianie na głębokim wdechu, poza zmniejszoną ruchomością guza, pozwala równocześnie na zwiększenie odległości serca od objętości napromienianej poprzez wypełnienie płuc powietrzem, dzięki czemu można zmniejszyć dawkę na serce nawet o 40% w porównaniu z napromienianiem na swobodnym oddechu [27].

W przypadku braku dostępności systemów do monitorowania ruchu pacjenta i ruchomości nowotworu < 5 mm można zastosować napromienianie z techniką „przealowywania” dawką [25]. Polega to na dostarczeniu wybranej warstwy monoenergetycznej wiązki protonowej więcej niż raz w pojedynczej frakcji, aby uzyskać statystyczne uśrednienie efektów ruchu. Dzięki temu

można zredukować efekt nakładania się dawki w danej fazie oddechowej (ang. *interplay effect*) i zapewnić realizację odpornego planu leczenia [28].

## Niepewności biologiczne (LET i zmienne RBE)


W przypadku planowania wiązkami protonowymi dawka przepisana pacjentowi jest dawką ważoną względną skutecznością biologiczną (ang. *relative biological effectiveness*, RBE). Względną skuteczność biologiczną oblicza się jako stosunek dawki od promieniowania referencyjnego (zwykle promieniowania fotonowego) do dawki zastosowanego promieniowania, które będzie powodować określony efekt biologiczny:  $RBE = D_{ref}/D_{zast}$ . Bazując na danych radiobiologicznych dla wiązek protonowych, wykonanych głównie w latach 70. z badań *in vivo*, przyjęto stałą wartość RBE równą 1,1 [29]. Z czasem zaczęły się pojawiać nowe eksperymenty, które wykazały, że wartość RBE zmienia się wzdłuż poszerzonego obszaru pików Bragga i zależy od kilku zmiennych, takich jak dawka frakcyjna, liniowy przekaz energii (ang. *linear energy transfer*, LET) i rodzaj badanego efektu biologicznego [30]. Zmienność RBE została przedstawiona w postaci kilku modeli matematycznych, które są pokazane na rycinie 7.



Ryc. 7 Zależność RBE i  $LET_d$  od głębokości  
Źródło: Rys. 1 z [31].

Przewidywany obliczeniowo wzrost wartości LET na końcu poszerzonego obszaru pików Bragga stał się motywacją do badań, czy istnieje zwiększone ryzyko uszkodzeń tkanek w tym obszarze. Jeden z takich eksperymentów, przeprowadzony na myszach z guzem nowotworowym, wykazał zwiększoną częstość występowania ostrych uszkodzeń skóry w miejscu wzrostu wartości LET [32]. Podobnie prowadzone są również retrospektywne badania na danych klinicznych, gdzie jest poszukiwana korelacja między wartościami LET a pojawiającymi się zmianami w mózgu po radioterapii protonowej [33]. Obecnie wyniki badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi odnośnie związku wartości LET a prawdopodobieństwem skutków późnych po radioterapii protonowej.



Jednocześnie planowanie uwzględniające niepewności biologiczne jest tematem otwartym i dalej rozwijanym. Rozwój ten spowodował, że nie tylko kody transportu promieniowania mają zaimplementowaną możliwość uwzględnienia niepewności związanych ze zmiennym RBE, ale również staje się to możliwe w komercyjnych systemach do planowania leczenia, takich jak RayStation firmy RaySearch Laboratories [34]. Pomimo tego, że badania teoretyczne wskazują na korzyść ze stosowania optymalizacji opartych o LET i zmienne RBE, co może zmniejszyć ryzyko powikłań i dawki w narządach krytycznych, brak jednoznacznych dowodów klinicznych nie uzasadnia wprowadzania zmian w obecnie stosowanych strategiach planowania leczenia. 

## Piśmiennictwo

1. J.R. Hughes, J.L. Parsons: *FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy*, Int J Mol Sci., 21, 2020.
2. T. Mitin, A.L. Zietman: *Promise and pitfalls of heavy-particle therapy*, J Clin Oncol., 32, 2014, 2855-2863.
3. W.D. Newhauser, J.D. Fontenot, A. Mahajan, D. Kornguth, M. Stovall, Y. Zheng, et al.: *The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation*, Phys Med Biol., 54, 2009, 2277-2291.
4. B.A. Greenberger, T.I. Yock: *The role of proton therapy in pediatric malignancies: Recent advances and future directions*, Semin Oncol., 47, 2020, 8-22.
5. B.A. Krantz, N. Dave, K.M. Komatsubara, B.P. Marr, R.D. Carvajal: *Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease*, Clin Ophthalmol., 11, 2017, 279-289.
6. M. Rydygier, M. Bałamut, K. Czerska, K. Guguła, H. Jabłoński, W. Komenda, D. Krzempek, M. Liszka, N. Mojżeszek, P. Rogalski, R. Kopeć: *Radioterapia protonowa, cz. 2: Charakterystyka wiązek*, Inżynier i Fizyk Medyczny, 11, 2022, 149-155.
7. L. Grevillot: *Monte Carlo simulation of active scanning proton therapy system with Gate/Geant4: Towards a better patient dose quality assurance*, PhD thesis, 2011.
8. Y. Mori: *The current status of proton beam therapy*. Proton Beam Radiotherapy, Singapore, Springer Singapore, 2020, 23-33.
9. S.E. McGowan, N.G. Burnet, A.J. Lomax: *Treatment planning optimisation in proton therapy*, The British Journal of Radiology, 86, 2013, 20120288-20120288.
10. J. Saini, E. Traneus, D. Maes, R. Regmi, S.R. Bowen, C. Bloch, et al.: *Advanced Proton Beam Dosimetry Part I: review and performance evaluation of dose calculation algorithms*, Transl Lung Cancer Res., 7, 2018, 171-179.
11. M.R. Bussi ere, J.A. Adams: *Treatment Planning for Conformal Proton Radiation Therapy*, Technology in Cancer Research & Treatment, 2, 2003, 389-399.
12. F. De Martino, S. Clemente, C. Graeff, G. Palma, L. Cella: *Dose calculation algorithms for external radiation therapy: An overview for practitioners*, Appl Sci., 11, 2021, 6806.
13. J. Gajewski, M. Garbacz, C.-W. Chang, K. Czerska, M. Durante, N. Krah, et al.: *Commissioning of GPU-accelerated Monte Carlo code FRED for clinical applications in proton therapy*, Front Phys., 8, 2021.
14. H. Paganetti: *Dose to water versus dose to medium in proton beam therapy*, Phys. Med. Biol., 54, 2009, 4399.
15. S. Rana, K. Greco, E.J.J. Samuel, J. Bennouna: *Radiobiological and dosimetric impact of RayStation pencil beam and Monte Carlo algorithms on intensity-modulated proton therapy breast cancer plans*, J Appl Clin Med Phys., 20, 2019, 36-46.
16. J. Saini, D. Maes, A. Egan, S.R. Bowen, S. St James, M. Janson, et al.: *Dosimetric evaluation of a commercial proton spot scanning Monte-Carlo dose algorithm: comparisons against measurements and simulations*, Phys Med Biol., 62, 2017, 7659-7681.
17. L. Lin, S. Huang, M. Kang, P. Hiltunen, R. Vanderstraeten, J. Lindberg, et al.: *A benchmarking method to evaluate the accuracy of a commercial proton monte carlo pencil beam scanning treatment planning system*, J Appl Clin Med Phys., 18, 2017, 44-49.
18. ICRP Report of the Task Group on Reference Man 1975, ICRP Publication 23.
19. H.Q. Woodard, et al.: *The composition of body tissue*, The British Journal of Radiology, 59, 1986, 1209-1219, Japanese Journal of Radiological Technology, 43, 1987, 631.
20. U. Schneider, E. Pedroni, A. Lomax: *The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning*, Physics in Medicine and Biology, 41, 1996, 111-124.
21. M. Rydygier, M. Bałamut, K. Czerska, H. Jabłoński, W. Komenda, D. Krzempek, M. Liszka, N. Mojżeszek, P. Rogalski, R. Kopeć: *Radioterapia protonowa cz. 1: podstawy fizyczne*, Inżynier i Fizyk Medyczny, 11, 2022, 69-74.
22. E.W. Korevaar, S.J.M. Habraken, D. Scandurra, R.G.J. Kierkels, M. Unipan, M.G.C. Eenink, et al.: *Practical robustness evaluation in radiotherapy – A photon and proton-proof alternative to PTV-based plan evaluation*. Radiother Oncol., 141, 2019, 267-274.
23. J. Schuemann, S. Dowdell, C. Grassberger, C.H. Min, H. Paganetti: *Site-specific range uncertainties caused by dose calculation algorithms for proton therapy*, Phys Med Biol., 59, 2014, 4007-4031.
24. H. Paganetti: *Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations*, Phys Med Biol., 57, 2012, R99-117.
25. H. Paganetti, C. Beltran, S. Both, L. Dong, J. Flanz, K. Furutani, et al.: *Roadmap: proton therapy physics and biology*, Phys Med Biol., 66, 2021.
26. M. Adamczyk, T. Piotrowski: *Respiratory motion and its compensation possibilities in the modern external beam radiotherapy of lung cancer*, Nowotwory Journal of Oncology, 67, 2018, 292-296.
27. B. Speleers, M. Schoepen, F. Belosi, V. Vakaet, W. De Neve, P. Deseyne, et al.: *Effects of deep inspiration breath hold on prone photon or proton irradiation of breast and regional lymph nodes*, Sci Rep., 11, 2021, 6085.
28. S. Rana, A.B. Rosenfeld: *Investigating volumetric repainting to mitigate interplay effect on 4D robustly optimized lung cancer plans in pencil beam scanning proton therapy*, J Appl Clin Med Phys., 22, 2021, 107-118.
29. H. Paganetti, E. Blakely, A. Carabe-Fernandez, D.J. Carlson, I.J. Das, L. Dong, et al.: *Report of the AAPM TG-256 on the relative biological effectiveness of proton beams in radiation therapy*, Med Phys., 46, 2019, e53-78.
30. H. Paganetti: *Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer*, Phys Med Biol., 59, 2014, R419-72.
31. A.L. McNamara, H. Willers, H. Paganetti: *Modelling variable proton relative biological effectiveness for treatment planning*, Br J Radiol., 93, 2020, 20190334.
32. B.S. Sørensen, N. Bassler, S. Nielsen, M.R. Horsman, L. Grzanka, H. Spejlborg, et al.: *Relative biological effectiveness (RBE) and distal edge effects of proton radiation on early damage in vivo*, Acta Oncol., 56, 2017, 1387-1391.
33. S.B. Harrabi, B. von Nettelbladt, C. Gudden, S. Adeberg, K. Seidensaal, J. Bauer, et al.: *Radiation induced contrast enhancement after proton beam therapy in patients with low grade glioma – How safe are protons?*, Radiother Oncol., 167, 2022, 211-218.
34. E. Traneus, J. Ödén: *Introducing Proton Track-End Objectives in Intensity Modulated Proton Therapy Optimization to Reduce Linear Energy Transfer and Relative Biological Effectiveness in Critical Structures*, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 103, 2019, 747-757.