

Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne

Marian Reinfuss¹, Edward Byrski², Tomasz Walasek¹, Paweł Blecharz³

Początek XXI wieku to okres szerokiego wprowadzenia do praktyki klinicznej trzech nowoczesnych technik radioterapii: stereotaktycznej, szczególnie zmian chorobowych zlokalizowanych pozaczaszkowo, protonowej oraz jonami węgla. W prezentowanej pracy przedstawiono podstawowe cechy fizyczne i założenia techniczne tych technik oraz omówiono wskazania do ich stosowania. W zakresie radioterapii stereotaktycznej wyróżniono wskazania wewnątrzczaszkowe (malformacje tętniczo-żylnie, nerwiaki nerwu słuchowego, przerzuty nowotworowe do mózgu, guzy podstawy czaszki – GammaKnife, akceleratory dedykowane, CyberKnife) oraz pozaczaszkowe (nieodrobnokomórkowy rak płuca, przerzuty do płuc, schorzenia rdzenia kręgowego i okolicy szyi, pierwotne nowotwory wątroby, rak piersi, nowotwory trzustki, raki gruczołu krokowego, nowotwory terenu głowy i szyi – akceleratory dedykowane, CyberKnife). W zakresie radioterapii protonowej za klasyczne wskazania uznano czerniaki oka, struniaki i chrząstniakomięsaki podstawy czaszki i kręgosłupa szyjnego, nowotwory wieku dziecięcego; w trakcie badań klinicznych jest zastosowanie wiązki protonowej w leczeniu chorych na nieodrobnokomórkowego raka płuca, raka gruczołu krokowego, nowotwory terenu głowy i szyi, pierwotnego raka wątroby i przelyku. W zakresie radioterapii jonami węgla podkreślono jej przewagę nad radioterapią protonową (wyższa względna skuteczność biologiczna, możliwość kontroli obszaru napromieniania w czasie rzeczywistym przy pomocy PET), a za podstawowe wskazania do stosowania uznano nowotwory ślinianek, wybrane mięsaki tkanek miękkich i kości, struniaki i chrząstniakomięsaki podstawy czaszki, nowotwory zatok obocznych nosa, pierwotne raki wątroby i nieoperacyjne wznowy gruczołowego raka odbytnicy.

The progress in radiotherapy techniques and its clinical implications

Three modern radiotherapy techniques were introduced into clinical practice at the onset of the 21st century – stereotactic radiation therapy (SRT), proton therapy and carbon-ion radiotherapy. Our paper summarizes the basic principles of physics, as well as the technical requirements and clinical indications for those techniques. SRT is applied for intracranial diseases (arteriovenous malformations, acoustic nerve neuromas, brain metastases, skull base tumors) and in such cases it is referred to as stereotactic radiosurgery (SRS). Techniques used during SRS include GammaKnife, CyberKnife and dedicated linacs. SRT can also be applied for extracranial disease (non-small cell lung cancer, lung metastases, spinal and perispinal tumors, primary liver tumors, breast cancer, pancreatic tumors, prostate cancer, head and neck tumors) and in such cases it is referred to as stereotactic body radiation therapy (SBRT). Eye melanomas, skull base and cervical spine chordomas and chordosarcomas, as well as childhood neoplasms, are considered to be the classic indications for proton therapy. Clinical trials are currently conducted to investigate the usefulness of proton beam in therapy of non-small cell lung cancer, prostate cancer, head and neck tumors, primary liver and oesophageal cancer. Carbon-ion radiotherapy is presumed to be more advantageous than proton therapy because of its higher relative biological effectiveness (RBE) and possibility of real-time control of the irradiated volume under PET visualization. The basic indications for carbon-ion therapy are salivary glands neoplasms, selected types of soft tissue and bone sarcomas, skull base chordomas and chordosarcomas, paranasal sinus neoplasms, primary liver cancers and inoperable rectal adenocarcinoma recurrences.

Słowa kluczowe: radioterapia stereotaktyczna, protony, jony węgla

Key words: stereotactic radiotherapy, protons, carbon ions

¹ Zakład Radioterapii

² Zakład Fizyki Medycznej

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

Wstęp

Radioterapia jest jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin współczesnej medycyny, a ważnym, choć oczywiście nie jedynym, elementem tego rozwoju jest postęp techniczny w zakresie aparatury, umożliwiający stosowanie coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych technik napromieniania. Radioterapia ma trzy bardzo cenne zalety:

- 1) jest leczeniem skutecznym, mającym istotny udział w wyleczeniu około 40% chorych na nowotwory złośliwe;
- 2) jest leczeniem umożliwiającym uniknięcie kalectwa, poprzez zachowanie narządu (oka, krtani, piersi, pęcherza, odbytnicy, odbytu, kończyny);
- 3) ma bardzo dobry współczynnik efektywności kosztowej (*cost-effectiveness*), np. we Francji spośród 15 mld euro wydawanych na leczenie onkologiczne, radioterapia pochłania jedynie około 1 mld euro [1].

W krótkiej, bo liczącej niewiele ponad 100 lat, historii radioterapii wyróżnić można kilka podstawowych okresów, których zresztą ramy czasowo często nakładają się na siebie, z powodu nierównomiernego rozwoju i upowszechnienia się nowych technik radioterapii w poszczególnych krajach. Pierwszy z nich, to okres stosowania konwencjonalnego (kilowoltowego) promieniowania rentgenowskiego i radu ^{226}Ra , przypadający na pierwsze półwiecze XX wieku; drugi, to okres radioterapii megawoltowej (bomby kobaltowe, akceleratory liniowe), obejmujący, orientacyjnie, lata od 50. do 80. ubiegłego wieku. Lata 90. to okres gwałtownego rozwoju radioterapii sterowanej komputerowo (konformalnej trójwymiarowej, konformalnej z modulacją intensywności dawki, sterowanej obrazem, z kontrolą oddychania, technologii Rapid-Arc, tomoterapii, itd.); jest to też okres rozwoju radioterapii śródoperacyjnej. Przełom XX i XXI wieku to kolejny, czwarty okres rozwoju radioterapii, charakteryzujący się szerokim wprowadzeniem do praktyki klinicznej radioterapii stereotaktycznej (choć jej początki sięgają lat 60. ubiegłego wieku) oraz radioterapii wiązką protonową i wiązką jonów węgla [1-4].

Celem pracy jest prezentacja i ocena wartości wybranych, nowoczesnych technik radioterapii, w tym również analiza wzajemnych korelacji oraz szczegółowych wskazań do ich stosowania.

I. Radioterapia stereotaktyczna [5-70]

Zasadą radioterapii stereotaktycznej jest stosowanie dużej liczby wąskich wiązek promieniowania, często niekoplanarnych, przecinających się, z milimetrową precyzją, w zaplanowanym obszarze. W ten sposób uzyskuje się wysoką dawkę promieniowania w obrębie zmian chorobowych i bardzo niską w otaczających tkankach zdrowych. Doskonała ochrona tych ostatnich jest tu szczególnie ważna, gdyż w radioterapii stereotaktycznej podaje się zazwyczaj, jedno- lub kilkurazowo, wysokie dawki promieniowania, znacznie odbiegające od rutynowo stosowanych w radioterapii.

Pierwszym, najstarszym urządzeniem umożliwiającym stosowanie radioterapii stereotaktycznej był i jest aparat typu GammaKnife, wprowadzony do praktyki klinicznej w latach 60., przez szwedzkiego neurochirurga Leksella [5, 6]. Technika GammaKnife wykorzystuje promieniowanie gamma, kobaltu 60 (192-201 mini-źródło) i służy zasadniczo do radioterapii zmian nowotworowych i nienowotworowych zlokalizowanych w terenie czaszki. Jest to technika dawki jednorazowej (12-25 Gy), wymagająca bardzo dokładnego unieruchomienia chorego, określana przez część autorów, szczególnie neurochirurgów, mianem „radiochirurgii”. Ogromną zaletą techniki GammaKnife jest znakomita, submilimetrowa precyzja mechaniczna i ogromna stabilność jakości wiązki promieniowania. Wady to: konieczność radioprotekcji i wymiany co 6-7 lat źródeł kobaltu-60, brak, w porównaniu z nową generacją akceleratorów dedykowanych do stereotaksji, obrazowania w czasie rzeczywistym procesu napromieniania oraz brak możliwości napromieniania zmian chorobowych zlokalizowanych w innych, niż czaszka, częściach ciała [7].

Postęp techniczny lat 80. i 90. ubiegłego stulecia pozwolił na budowę akceleratorów liniowych, dedykowanych do radioterapii stereotaktycznej. Przełomem było wprowadzenie kolimatora mikrowielolistkowego (BrainLab), montowanego na akceleratorze wyposażonym w system wizualizacji wiązki promieniowania (akcelerator Novalis); był to początek radioterapii stereotaktycznej pozaczaszkowej i multifrakcjonowanej. Równocześnie konstruktorzy firm Elekta i Varian wyposażyli swoje akceleratory (Synergy, Axesse, Trilogy) w kolimatory miniwielolistkowe (4-5 mm) oraz systemy obrazowania 3D. Radioterapia stereotaktyczna uzyskała w ten sposób możliwość korzystania z najnowszych rozwiązań i technik, np. napromieniania sterowanego obrazem czy modulacji intensywności dawki za pomocą klinów dynamicznych. Początek XXI wieku to również okres pojawienia się stołów terapeutycznych, montowanych na specjalnych dźwigniach, umożliwiających korekcję pozycjonowania w translacji i rotacji (sześć stopni swobody), z precyzją inframilimetrową.

Koniec lat 90. ubiegłego wieku zaowocował wprowadzeniem szczególnie zaawansowanej formy radioterapii stereotaktycznej, jaką jest napromienianie przy pomocy aparatu CyberKnife. CyberKnife to kompaktowy przyspieszacz liniowy, generujący fotony o energii 6 MeV, zamontowany na wieloprzegubowym manipulatorze („cyberrobocie”). Poprawność napromieniania kontrolowana jest przez dwa aparaty rentgenowskie i dwa detektory z amorficznego krzemu, dające obrazy w czasie rzeczywistym, co oznacza radioterapię sterowaną obrazem. Stół posiada pięć stopni swobody pozwalających na automatyczne repozycjonowanie pacjenta. Ramiona „robota” dysponują sześcioma stopniami swobody, umożliwiającymi emitowanie wąskich, ostro odgraniczonych wiązek promieniowania, nawet z 1200 pozycji, z wykorzystaniem kolimatorów okrężnych od 5 do 60 mm i korygowania zmian pozycji pacjenta w trakcie napromieniania lub zmian terenu napromienianego w procesie

oddychania. Ramiona „roboty” mogą również dostosowywać odległość źródła promieniowania od środka obszaru napromienianego w zakresie od 100 do 65 cm, z precyzją poniżej 0,2 mm [8-12]. Technika CyberKnife pozwala na napromienianie zmian chorobowych zlokalizowanych we wszystkich okolicach ciała, z dużą dokładnością i małym ryzykiem powikłań, jedną lub kilkoma frakcjami (zazwyczaj 1-6). Wymaga bardzo precyzyjnego, czasochłonnego planowania, a ograniczeniem jest wielkość guza oraz hypofrakcjonacja dawki, stąd częste wskazania do napromieniania zmian przerzutowych oraz uzupełniania całkowitej dawki promieniowania (*boost*).

Biorąc pod uwagę dostępne urządzenia i techniki napromieniania, wyróżnić możemy dwie podstawowe lokalizacje zmian chorobowych, mających wskazania do stosowania radioterapii stereotaktycznej: w terenie czaszki i pozaczaszkowe.

1. Lokalizacje wewnątrzczaszkowe (radiochirurgia, radioterapia stereotaktyczna z użyciem akceleratorów dedykowanych lub CyberKnife)

- a. **Malformacje tętniczo-żylnie** – podstawowe metody leczenia tych zmian to mikrochirurgia (głównie w przypadkach naglących), radioterapia stereotaktyczna (radiochirurgia) oraz embolizacja; ta ostatnia jest często leczeniem uzupełniającym mikrochirurgię lub radiochirurgię. Wskaźnik obliteracji po napromienianiu wynosi około 55%, w trakcie 2 lat, i dochodzi do 80% po 3 latach; u pozostałych 20% chorych obliteracja jest częściowa lub jej brak; wskaźnik ten zależy od zastosowanej dawki promieniowania oraz wielkości malformacji. Do radiochirurgii zasadniczo kwalifikują się zmiany nie przekraczające 2-3 cm. Powikłania wczesne występują u 7-11% chorych w okresie od 6-18 miesięcy, późne nie przekraczają 2% [7, 11, 13-15, 29].
- b. **Nerwiaki nerwu słuchowego** – leczeniem z wyboru jest mikrochirurgia. U chorych na nerwiaka w I° (zajęcie przewodu słuchowego wewnętrznego) lub II° (naciekanie kąta mostowo-mózdzkowego) zaawansowania, alternatywą jest radiochirurgia. Charakteryzuje ją podobna jak mikrochirurgię skuteczność kliniczna, krótki okres hospitalizacji, częstszy i szybszy powrót do aktywności zawodowej, brak powikłań śmiertelnych, niski odsetek powikłań ze strony nerwu twarzowego, lepszy wskaźnik zachowania słuchu, lepsza jakość życia [7, 11, 14, 16, 17].
- c. **Przerzuty nowotworowe do mózgu** – radioterapia stereotaktyczna (radiochirurgia) jest poważną alternatywą resekcji chirurgicznej przerzutu/ów i/lub napromieniania całego mózgowia (*whole-brain radiotherapy* – WBRT), gdyż:
 - pozwala uzyskać podobną długość średniego przeżycia (10-12 miesięcy),
 - cechuje ją podobna, a niekiedy nawet wyższa skuteczność miejscowa (powyżej 80%),
 - nie wymaga znieczulenia ogólnego,

- wymaga jedynie krótkiej hospitalizacji,
- może być stosowana u chorych w podeszłym wieku oraz u chorych nie kwalifikujących się do chirurgii z przyczyn technicznych lub medycznych,
- nie wywołuje wyłysienia itp.

Klasyczne wskazania do radiochirurgii mają chorzy: w dobrym stanie sprawności, z opanowanym pierwotnym procesem nowotworowym, z 1-3 ogniskami przerzutowymi do mózgu, o wymiarach nie przekraczających 3 cm. Radiochirurgia może być również stosowana jako *boost* po WBRT, choć doświadczenia porównujące samodzielną radiochirurgię z WBRT, skojarzoną z radiochirurgią, nie wykazały istotnych różnic w przeżyciach chorych [7, 14, 18-22].

- d. **Pierwotne złośliwe i niezłośliwe nowotwory mózgu** oraz *boost* – dawki: – glejaki o wysokim stopniu złośliwości (głównie nawroty o małych rozmiarach), oponiaki, czaszko gardlaki, gruczolaki przysadki [7, 11, 14, 24, 25, 70].
- e. **Nieonkologiczne schorzenia neurologiczne** – trigeminalia i inne przewlekłe dolegliwości bólowe, OCD (*obsessive compulsive disorder*), parkinsonizm, itp., w części będące jednak w fazie eksperymentalnej; w uporczywej neuralgii nerwu trójdzielnego można uzyskać poprawę u 20-90% chorych [11, 63, 64].
- f. **Guzy podstawy czaszki** – nowotwory te są zazwyczaj leczone pierwotnie chirurgicznie, z następowym napromienianiem lub wyłącznie napromieniane. Wobec niskiej promieniowrażliwości tych guzów, naciekającego typu wzrostu i bliskości ważnych życiowo narządów krytycznych, szanse skutecznego i w miarę bezpiecznego leczenia napromienianiem stwarza radioterapia stereotaktyczna (CyberKnife) lub protonoterapia [14, 26, 27, 29].

2. Lokalizacje pozaczaszkowe (radioterapia stereotaktyczna z użyciem akceleratorów dedykowanych lub CyberKnife)

2.1. Wskazania powszechnie uznane

- a. **Niedrobnokomórkowy rak płuca (*non-small cell lung cancer* – NSCLC)**
Wskazania do radioterapii stereotaktycznej (RS), szczególnie z użyciem CyberKnife, mają chorzy na niezaawansowanego NSCLC (T1-2, N0, M0), niezakwalifikowani lub nie wyrażający zgody na leczenie chirurgiczne. 2-letnie wyleczenie miejscowe uzyskać można u 80-100% chorych, przy akceptowalnej toksyczności, wyłącznie u chorych z guzami położonymi obwodowo [7, 11, 30-33]. Guzy zlokalizowane centralnie powinny być kwalifikowane do napromieniania hypofrakcyjnego z dużą ostrożnością, ze względu na wysokie ryzyko ciężkich powikłań (około 10% śmiertelności, 40% powikłań 3/4°) [7, 14, 34, 35]. W prowadzonym aktualnie randomizowanym badaniu klinicznym STARS porównywane są dwie grupy chorych na NSCLC w I° zaawansowania

(T1-2, N0 M0, guz ≤ 4 cm): leczonych chirurgicznie (lobektomia) i poddanych RS za pomocą CyberKnife. Kryterium skuteczności leczenia jest 3-letnie przeżycie całkowite, a zakończenie badania przewidziano na 2013 r. [14].

b. Przerzuty nowotworowe do płuc

RS, głównie przy użyciu aparatu CyberKnife, stosowana jest z dużym powodzeniem u chorych z przerzutami nowotworowymi do płuc, nie przekraczającymi 3 cm średnicy [7, 11, 14, 28]. Z badań retro- i prospektywnych wynika, że miejscowe wyleczenie uzyskuje się u ponad 80% chorych, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia i poprawie jakości życia [35-38]. Trwają duże badania prospektywne mające ocenić realny wpływ tej metody leczenia na przeżycie chorych [7, 14].

c. Schorzenia rdzenia kręgowego i okołordzeniowe

– malformacje naczyniowe, przerzuty nowotworowe do rdzenia i okołordzeniowe oraz nowotwory niezłośliwe, to podstawowe wskazania do stosowania RS (szczególnie CyberKnife) w tej lokalizacji. RS stosowana jest również u chorych z pierwotnymi nowotworami złośliwymi rdzenia jako leczenie uzupełniające, pooperacyjne lub leczenie nieoperacyjnych nawrotów, ewentualnie jako leczenie samodzielne u chorych nie kwalifikujących się do chirurgii, zwłaszcza z krótkim przewidywanym czasem przeżycia. Samodzielna RS chorych z nowotworami niezłośliwymi ogranicza się do przypadków guzów dobrze odgraniczonych, pozostających w minimalnym kontakcie z rdzeniem kręgowym. Wyniki RS z użyciem aparatu CyberKnife chorych na nowotwory rdzenia i okołordzeniowe są wysoce zachęcające: całkowitą regresję miejscową guza uzyskuje się u około 90% chorych pierwotnie napromienianych, a ustąpienie dolegliwości bólowych i poprawę jakości życia u ponad 80% chorych napromienianych paliatywnie [7, 11, 14, 15, 28, 39-43].

2.2. Wskazania w trakcie badań klinicznych

a. Nowotwory pierwotne i wtórne wątroby

– u chorych na pierwotnego raka wątroby postępowaniem z wyboru jest resekcja chirurgiczna lub transplantacja wątroby; jednak tylko 15-20% chorych kwalifikuje się do tego leczenia. U pozostałych 80% chorych jedną z alternatywnych metod leczenia (obok elektroresekcji, chemioembolizacji, chemioterapii, itp.) może być RS, szczególnie z użyciem aparatu CyberKnife [7, 11, 14, 28]. Kilka badań wskazuje, że RS pozwala uzyskać całkowitą regresję miejscową procesu nowotworowego u 75-100% chorych, z akceptowalną toksycznością [7, 44-46]. Niemniej do chwili obecnej nie został przedstawiony żaden consensus dotyczący wskazań do RS (wielkość guza pier-

wotnego?) oraz wysokości dawki frakcyjnej i całkowitej [14, 28];

– RS może być stosowana u chorych z przerzutami do wątroby, nie przekraczającymi średnicy 3 cm, zarówno jako leczenie pierwotne, jak i leczenie nawrotów po innych metodach terapeutycznych (chemioterapii dożyłnej lub dotętnicznej i/lub terapii celowanej, chemioembolizacji, hepatektomii częściowej, elektroresekcji). Zastosowanie aparatu typu CyberKnife ma przewagę nad elektroablacją, gdyż ta ostatnia jest metodą bardziej inwazyjną, wymagającą implantacji elektrod w terenie guza (często w znieczuleniu ogólnym), nie może być również stosowana u chorych z przerzutami zlokalizowanymi w okolicy żyły wrotnej wątrobowej [7, 11, 14, 28, 47]. Badania retro- i prospektywne wykazują 60-100% całkowitych regresji miejscowych oraz niską toksyczność RS [14, 28, 48-50].

b. Rak piersi

– skojarzone leczenie neoadiuwantowe (chemioterapia + CyberKnife RS) chorych na raka piersi, pierwotnie nie kwalifikujących się do chirurgicznego leczenia oszczędzającego (guz > 3 cm, wielkość guz/pierś); po ewentualnym leczeniu oszczędzającym, klasyczna radioterapia piersi (50 Gy) bez *boostu* [14, 28, 51];

– *boost* (1 x 8 Gy) po chirurgii oszczędzającej z klasyczną radioterapią adiuwantową całej piersi (50 Gy) [14];

– próba radykalizacji leczenia chorych na raka piersi z 1-3 przerzutami odległymi, poprzez CyberKnife RS tych przerzutów, co być może ma zwiększyć skuteczność leczenia systemowego [15, 52, 53].

c. Miejscowo zaawansowany lub nawrotowy NSCLC – podwyższenie dawki na guz pierwotny po skojarzonej radio-chemioterapii [14, 28].

d. Nowotwory terenu głowy i szyi – powtórne napromienianie chorych z nieoperacyjnymi lub niedoszczętnie zoperowanymi wznowami, szczególnie w zakresie węzłów chłonnych. Pierwsze doniesienia, szczególnie przy skojarzeniu CyberKnife RS z cetuksimabem, wskazują na dobrą tolerancję napromieniania i zachęcającą skuteczność [10, 14, 15, 28, 54-56].

e. Raki gruczołu krokowego – niski wskaźnik α/β raka gruczołu krokowego, faworyzujący radioterapię hypofrakcjonowaną oraz rozkład dawki podobny do rozkładu brachyterapii HDR, sugerują, że CyberKnife RS może mieć zastosowanie, zarówno jako leczenie samodzielne, jak i *boost* dawki po radykalnej radioterapii konformalnej. Wstępne badania kliniczne są w trakcie realizacji [10, 14, 57-59].

f. Nowotwory trzustki – CyberKnife RS może być stosowana jako samodzielne leczenie paliatywne (zmniejszenie masy guza, zapobiegnięcie nie-

drożności dróg żółciowych lub wystąpieniu nasilonych bóli trzewnych) lub jako *boost* po radioterapii z modulowaną intensywnością dawki. Zrealizowane zostały badania fazy I, trwają badania fazy II [11, 14, 28, 60-62].

2.3. Wskazania dopiero wprowadzane do badań klinicznych lub projektowane [14, 28, 65]

- a. Częściowe napromienianie piersi.
- b. Naciekające raki pęcherza.
- c. Nowotwory wieku dziecięcego (wątpliwe – głównie wskazania do protonoterapii), raki nerki.
- d. Mięski tkanki miękkich.

Podsumowując wskazania do stosowania RS trudno nie przypomnieć, że opiera się ona na hypofrakcjonacji (1-6 frakcji, dawki 6-30 Gy na frakcję). Ma to oczywiście swoje aspekty radiobiologiczne: budząc wątpliwości co do aplikacyjności modelu liniowo-kwadratowego (>8 Gy) i skłaniając do poszukiwania jakiegoś nowego modelu „uniwersalnego” oraz prób wyjaśnienia zarówno prawdopodobnych różnic w mechanizmie śmierci komórkowej na poziomie molekularnym, jak i naprawy komórkowej [15, 66-69]. Z punktu widzenia klinicznego, najważniejszym efektem wprowadzenia RS jest nawrót do stosowania napromieniania hypofrakcyjnego w leczeniu radykalnym.

Jak zaznaczono we wstępie, początek XXI wieku to okres coraz szerszego wprowadzania do codziennej praktyki klinicznej napromieniania wiązką protonową i wiązką jonów węgla. Podstawową zaletą obu wiązek jest specyficzny rozkład dawki w terenie napromienianym, charakteryzujący się tzw. pikiem Bragga, a w przypadku jonów węgla dodatkowo 1,5-3-krotnie wyższa, w porównaniu z innymi rodzajami promieniowania (fotony, elektrony, protony) względna skuteczność biologiczna (WSB) [71-80].

II. Radioterapia protonowa [71, 75-79, 81-160]

Podstawową zaletą wiązki protonowej jest specyficzny rozkład dawki promieniowania, charakteryzujący się:

- brakiem efektu narastania dawki w momencie wejścia wiązki w teren napromieniany;
- homogenicznie niską dawką na całym, początkowym przebiegu wiązki;
- ostro odgraniczonym, nagłym wzrostem, a następnie równie nagłym spadkiem dawki na głębokości terenu napromienianego, zależnym od energii wiązki protonowej (pik Bragga – szerokość tego piku może być regulowana);
- praktycznie brakiem wiązki wyjściowej;
- niższym, w porównaniu z fotonami, rozproszeniem bocznym (przynajmniej do głębokości 15-16 cm).

W radioterapii protonowej wykorzystuje się protony o energii 60-250 MeV; energia 200 MeV pozwala na skuteczne napromienianie do głębokości odpowiadającej około 25 cm wody; nowoczesne akceleratory protonowe produkują wiązkę o energii 230-250 MeV. Względna sku-

teczność biologiczna (WSB) protonów różni się nieznacznie od WSB fotonów i wynosi około 1,1.

Fizyczne cechy wiązki protonowej definiują podstawowe wskazania kliniczne do jej stosowania; wskazania te mają chorzy na nowotwory o niskiej promienioczułości, wymagające wysokiej dawki promieniowania, zlokalizowane w łączności lub w sąsiedztwie szczególnie wrażliwych narządów krytycznych: czerniaki jagodówki, struniaki i chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki i kanału kręgowego, oponiaki, nowotwory wieku dziecięcego.

1. Wskazania powszechnie uznane

a. Nowotwory oka

Chorzy na czerniaka naczyńiówki (najczęstszy pierwotny nowotwór złośliwy oka) stanowią większość wszystkich chorych napromienianych wiązką protonową na świecie (ponad 10 000). U około 2/3 chorych czerniaki te zlokalizowane są w tylnej części gałki ocznej, w pobliżu dwóch struktur krytycznych, warunkujących widzenie: plamki żółtej i skrzyżowania nerwów wzrokowych. U chorych z czerniakiem zlokalizowanym w części przedniej gałki ocznej, alternatywą dla leczenia chirurgicznego (enukleacji) jest brachyterapia rutenem – 106 lub jodem – 125, w przypadku tylnej lokalizacji, wybór jest pomiędzy enukleacją, a radioterapią protonową.

Podstawowymi celami radioterapii protonowej są: zachowanie przez chorego gałki ocznej i zachowanie możliwości widzenia. 5-letnie przeżycia całkowite, przy zastosowaniu obu metod (chirurgii lub radioterapii), są zbliżone i wynoszą 80-90%; zgony chorych wynikają z uogólnienia procesu nowotworowego, głównie przerzutów czerniaka do wątroby. Wskaźnik wyleczalności miejscowej po radioterapii protonowej wynosi 95%; u 90% chorych udaje się zachować gałkę oczną, a u około 50% prawidłowe widzenie. Ciężkie powikłania popromienne, wymagające enukleacji, są rzadkie; niemniej u chorych na czerniaki o dużych rozmiarach mogą wystąpić w około 15% przypadków.

Radioterapia protonowa stosowana jest również, choć z różnym skutkiem, w innych, rzadkich nowotworach oka: czerniakach tęczówki (u 1/2 chorych popromienna zaćma), czerniakach spojówki (częsty popromienny zespół suchego oka), naczyńiakach oka. W zakresie rozważań dozymetrycznych pozostaje zastosowanie terapii protonowej u chorych na siatkówczaka (*retinoblastoma*) oraz DMLA [71, 75, 79, 81, 82, 84-88].

b. Nowotwory podstawy czaszki i kręgosłupa szyjnego

Uzupełnienie leczenia operacyjnego pooperacyjną radioterapią protonową (samodzielną lub skojarzoną z radioterapią fotonową) jest złotym standardem postępowania z chorymi na chrzęstniakomięsaki i struniaki podstawy czaszki i kręgosłupa szyjnego. Narządami krytycznymi w tej grupie chorych są: nerwy wzrokowe i ich skrzyżowanie, przysadka mózgowa, narząd ślimakowy, tkanka mózgowa

(szczególnie płata skroniowego), pień mózgu i rdzeń kręgowy. Istotne znaczenie rokownicze ma stopień radykalności chirurgii, która pozwala ograniczyć teren napromieniania wymagający maksymalnej dawki i ewentualnie oddalić nieco struktury krytyczne od tego obszaru. Wskaźnik 5-letnich wyleczeń miejscowych i przeżyć całkowitych po leczeniu skojarzonym wynosi odpowiednio: 92-100% i 91-100% w grupie chorych na chrzestniakomięsaki oraz 46-76% i 66-80% w grupie chorych na struniaki. Główną zaletą radioterapii protonowej w tej grupie chorych jest nawet nie tyle poprawa wyleczalności, ile wyraźne zmniejszenie powikłań popromiennych, neurologicznych i endokrynologicznych, w porównaniu z ew. radioterapią fotonową. Podejmowane są również próby protonoterapii chorych z nowotworami kręgosłupa i okolic okołokręgosłupowych (guz Ewinga, struniaki kości krzyżowej, itp.) [71, 75-77, 79, 89-95].

2. Wskazania w trakcie badań klinicznych

a. Niedrobnokomórkowy rak płuca (*non-small cell lung cancer* – NSCLC)

Badania dozymetryczne przeprowadzone w MDAH w Houston wykazały, że w grupie chorych na NSCLC zastosowanie radioterapii protonowej pozwala uzyskać lepszą ochronę tkanek zdrowych, w porównaniu do radioterapii fotonowej, konformacyjnej, w tym również IMRT; dotyczy to prawidłowej tkanki obu płuc, przelyku, serca, rdzenia kręgowego [96].

Badania kliniczne w tym zakresie są nieliczne i liczbowo małe są też prezentowane grupy chorych; trzy badania dotyczyły chorych na niezaawansowanego NSCLC [97-99], dwa NSCLC w III^o zaawansowania [75, 79, 100]. Abstrahując od wysokiego odsetka przeżyć 2-3-letnich (chorzy wysoce selekcyjowani), niewątpliwym rezultatem tych japońskich badań jest wykazanie wyraźnie niższej toksyczności radioterapii protonowej: bardzo rzadkie powikłania popromienne 3^o, brak powikłań 4^o. Równocześnie przedmiotem badań jest obecnie napromienianie wiązką protonową, z równoczesną kontrolą oddychania oraz wysuwana przez niektórych autorów sugestia lepszej tolerancji chemioterapii, równoczesnej z radioterapią protonową [71, 75, 79, 101].

b. Rak gruczołu krokowego

W 1995 r. Shipley i wsp. opublikowali wyniki kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w latach 1982-1992 w grupie 202 chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego (T3-4, N0-2). Porównano dwie grupy chorych: napromienianych wyłącznie fotonami do dawki 67,2 Gy oraz fotonami do dawki 50,4 Gy, w skojarzeniu z *boostem* protonami (pole krokowe) do sumacyjnej dawki 75,6 CGE; chorzy nie otrzymali leczenia hormonalnego [102]. Różnice znamienne statystycznie stwierdzono jedynie w podgrupie chorych na niskozróżnicowanego raka: 5-letnie wyleczenie

miejscowe uzyskano u 64% chorych napromienianych wyłącznie fotonami i u 94% napromienianych dodatkowo protonami.

W 2004 r. Slater i wsp. z Loma Linda University przedstawili najliczniejszą jak dotąd grupę 1 255 chorych na raka gruczołu krokowego o zaawansowaniu T1-3, napromienianych w latach 1991-1997 wiązką protonów, samodzielną lub skojarzoną z wiązką fotonową. Badanie to, o charakterze retrospektywnym, wykazało niską toksyczność napromieniania protonami: późne powikłania popromienne 3^o i 4^o stwierdzono tylko u 1,2% chorych [103]. W 2005 r. Zietman i wsp. zaprezentowali wyniki kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w latach 1996-1999 w grupie 393 chorych na raka gruczołu krokowego, o zaawansowaniu T1b-2b, z poziomem PSA poniżej 15 mg/ml. Wszyscy chorzy poddani zostali pierwotnie radioterapii protonowej dawką 19,8 lub 28,8 CGE (1,8 CGE na frakcję), na obszar gruczołu krokowego z 5 mm marginesem, a następnie radioterapii fotonowej dawką 50,4 Gy na obszar gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych (4 wiązki skrzyżowane). 5-letnie przeżycie, bez nawrotu biochemicznego, było statystycznie znacznie wyższe w grupie chorych napromienianych wyższą dawką protonów (80,4% vs 61,4%) [104], (87,4% vs 74,5%) [105]. Toksyczność obu metod napromieniania była zbliżona i stosunkowo niska, jakość życia podobnie dobra [75, 79, 106]. Było to pierwsze kontrolowane badanie kliniczne, które wykazało, że eskalacja dawki promieniowania zwiększa szanse przeżycia chorych na raka gruczołu krokowego, a zastosowanie wiązki protonowej pozwala uniknąć znaczącej toksyczności, potencjalnie związanej z taką eskalacją. Trwają badania nad możliwością dalszej eskalacji dawki u chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego, oczywiście z wykorzystaniem wiązki protonowej [107].

c. Oponiaki

Radioterapia protonowa stosowana jest u chorych na oponiaki niezłośliwe (I^o WHO) (90-95% oponiaków wewnątrzczaszkowych), zoperowanych niedoszczętnie lub wykazujących nawrót procesu nowotworowego; 3- i 5-letnie przeżycie wynosi w tej grupie chorych odpowiednio od 80% do 100% [79, 108-111]. Boskos i wsp. w grupie 24 chorych na oponiaki atypowe lub złośliwe, stosując skojarzoną radioterapię protonową i fotonową, uzyskali około 50% wyleczeń miejscowych w okresie 8 lat, co jest lepszym wynikiem, w porównaniu z leczeniem chirurgicznym skojarzonym z klasyczną radioterapią pooperacyjną (około 30% wyleczeń miejscowych w okresie 5 lat) [113]. Nierandomizowane badanie kliniczne, porównujące skuteczność radioterapii protonowej i fotonowej w leczeniu chorych na oponiaki II^o i III^o WHO, wykazało wyraźnie wyższy odsetek miejscowych wyleczeń w grupie chorych napromienianych wiązką protonów (80% vs 17% w okresie 5 lat) [112].

d. Nowotwory terenu głowy i szyi

Zastosowanie wiązki protonowej w leczeniu chorych na nowotwory terenu głowy i szyi jest nadal stosunkowo rzadkie. Wynika to z dwóch podstawowych przyczyn: pierwsza z nich to szczególne warunki anatomiczne, w których nowotwory te się rozwijają, a mianowicie obecność licznych przestrzeni powietrznych otoczonych strukturami kostnymi, co utrudnia kalkulację rozkładu dawki, a druga, to konieczność, u znacznej części chorych, włączenia w teren napromieniany regionalnych węzłów chłonnych, co wymaga stosowania wiązki fotonowej. Stąd też wiązka protonowa służy głównie jako *boost* (uzupełnienie dawki) na teren guza pierwotnego [71, 75, 117].

Interesujące wyniki radioterapii protonowej (88-93% 5-letnich wyleczeń miejscowych) uzyskano u chorych na oblaka oraz raka gardła środkowego o zaawansowaniu II-IV° [118, 119]. Podjęte zostały również próby napromieniania wiązką protonową chorych na gruczolaki przysadki oraz nowotwory zatok obocznych nosa [120-122].

e. Nowotwory wieku dziecięcego

Główną zaletą radioterapii protonowej u dzieci jest obniżenie dawki promieniowania na tkanki zdrowe otaczające guz nowotworowy [71, 75, 123]. Pozwala to ograniczyć lub uniknąć wczesnych powikłań i późnych uszkodzeń popromiennych, które obserwuje się u dzieci po radioterapii fotonowej, np. ubytków neurologicznych i psychologicznych, zaburzeń endokrynologicznych, opóźnienia wzrostu, uszkodzeń dysmorficznych i estetycznych, utraty płodności, itd. Wartość radioterapii protonowej u dzieci potwierdzają zarówno porównawcze (z terapią fotonową) badania dozymetryczne [124-127, 130-134], jak i badania kliniczne [71, 75, 79]. Pierwsze z nich wykazały również, że zastosowanie radioterapii protonowej obniża „dawkę integralną”, co ma znaczący wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów popromiennych, na które szczególnie narażone są dzieci [75, 83, 128-130]. Badania kliniczne są niestety jeszcze nieliczne i prezentują, oceniane retrospektywnie, małe liczbowo grupy chorych. Dotyczą one głównie dzieci chorych na następujące nowotwory: dobrze zróżnicowane glejaki, rdzeniaka płodowego, wyściółczaki, czaszkogardlaka, struniaki i chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki, mięsaki oczodołu, mięsaki tkanek miękkich [90, 92, 114, 123, 131, 135-142]. W sumie, do chwili obecnej, zaprezentowano około 200 przypadków radioterapii protonowej u dzieci [75, 123]; we wszystkich tych przypadkach uzyskano 70% lub więcej wyleczeń miejscowych, z doskonałą tolerancją napromieniania i bardzo małą późną toksycznością.

f. Nowotwory przewodu pokarmowego

Intensywne badania kliniczne nad wykorzystywaniem wiązki protonowej w leczeniu pierwotnego raka wątroby oraz raka przełyku prowadzone są w Japonii i Chinach [71, 79, 143, 144, 148-151].

W 2005 r. badacze z Uniwersytetu w Tsukubie przedstawili wyniki radioterapii protonowej 162 chorych na pierwotnego raka wątroby, leczonych w latach 1985-1998. Wskaźnik 5-letnich wyleczeń miejscowych wyniósł 86,9%, a całkowitych przeżyć 5-letnich 23,5%. W kolejnych publikacjach tej grupy badaczy wykazano, że napromienianie wiązką protonową może być skuteczną metodą leczenia nawet chorych w wieku powyżej 80 lat oraz chorych z nowotworami pierwotnego raka wątroby [143-146]. W prospektywnym badaniu fazy II Bush i wsp. z Loma Linda w grupie 34 chorych uzyskali odpowiednio: 75% i 55% 2-letnich wyleczeń miejscowych i przeżyć całkowitych [147]. Wyniki radioterapii protonowej chorych na pierwotnego raka wątroby zbiegły się w czasie z interesującymi wynikami uzyskanymi w tej grupie chorych przy użyciu radioterapii fotonowej, stereotaktycznej; konieczne jest więc przeprowadzenie kontrolowanych, porównawczych badań prospektywnych [75].

W 2003 r. Koyama i wsp. zaprezentowali grupę 30 chorych na raka przełyku o zaawansowaniu T1-T3, MO, napromienianych protonami lub wiązką protonową i fotonową; w grupie 13 chorych na raka o zaawansowaniu T1 uzyskano 100%, a T2-T3 – 43,4% 5-letnich wyleczeń miejscowych [149]. W 2005 r. Sugahara i wsp. napromieniali 46 chorych na raka przełyku o zaawansowaniu T1-T4, M0; u 6 z nich zastosowali wiązkę protonową, a u 40 skojarzono radioterapię protonową i fotonową. W całej badanej grupie uzyskano 5-letnie wyleczenie miejscowe i przeżycie całkowite, odpowiednio u 57% i 34% chorych; w podgrupie chorych na raka o zaawansowaniu T1 (23 chorych) odpowiednio 83% i 55% [150]. Wyniki te są podobne do prezentowanych w dużych seriach chorych leczonych chirurgicznie; późna toksyczność napromieniania była niska, szczególnie u chorych na raka o zaawansowaniu T1 [75].

g. Inne lokalizacje

Podejmowane są próby radioterapii protonowej u chorych na:

- glejaki dobrze zróżnicowane i glejaki wielopostaciowe [115, 116];
- raka szyjki macicy [152];
- raka pęcherza moczowego [153];
- raka piersi (I° zaawansowania, pooperacyjne, przyspieszone, częściowe napromienianie piersi) [154];
- malformacje tętniczo-żylnie [155]; badania w zasadzie zostały przerwane z powodu podobnej skuteczności, łatwiej dostępnych i tańszych metod (GammaKnife, akceleratory dedykowane radioterapii stereotaktycznej) [71, 75].

Prezentowane grupy chorych są bardzo nieliczne, a uzyskane wyniki dyskusyjne, choć w części przypadków zachęcające.

Podsumowując, klasyczne wskazania do stosowania radioterapii protonowej obejmują chorych na stosunkowo rzadkie nowotwory, a mianowicie czerniaki jądrowki oraz struniaki i chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki i kręgosłupa szyjnego. Wiązka protonowa staje się również referencyjną formą radioterapii wybranych nowotworów u dzieci. Obiecujące wyniki przyniosły zarówno porównawcze badania dozymetryczne, jak i wstępne badania kliniczne, przeprowadzone w grupach wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka gruczołu krokowego, oponiaki, raka gardła środkowego, pierwotnego raka wątroby i raka przełyku. W 2002 r. Suit w swoim artykule „The Gray Lecture 2001” zasugerował nawet, że w ciągu najbliższych 20-30 lat radioterapia protonowa może zastąpić radioterapię fotonową u większości chorych wymagających napromieniania [156]. Oczywiście obecnie, w obliczu ogromnego postępu technicznego w zakresie radioterapii fotonowej (IMRT, tomoterapia, CyberKnife, terapia łukowa itp.), stwierdzenie to wydaje się przesadne, niemniej prawdopodobnie w najbliższych latach około 10-15% chorych wymagających napromieniania będzie kwalifikowanych do terapii protonowej [157]. Należy pamiętać, że postęp technologiczny dotyczy również samej radioterapii protonowej (*spot-scanning*, IMRT – *intensity modulated proton therapy*, itd.); trwają badania nad budową kompaktowych akceleratorów wiązki protonowej (DWA – *dielectric wall accelerator*, akcelerator laserowo-plazmowy), co znacznie obniży ich koszty [71, 75, 111, 138, 158-160].

III. Radioterapia jonami węgla [17, 72-74, 80, 161-194]

Przewaga wiązki jonów węgla nad radioterapią fotonową polega na specyficznym rozkładzie dawki promieniowania, charakteryzującym się tzw. pikiem Bragga. W tym zakresie, wiązka ta jest zasadniczo podobna do wiązki protonowej, chociaż dzięki trzykrotnie mniejszemu, w porównaniu z wiązką protonową, „rozmyciu” dawki, zwiększa możliwość lepszego napromieniania obszarów brzegowych. Wiązka jonów węgla ma jednak dodatkowe dwie zalety, które dają jej przewagę zarówno nad wiązkami fotonowymi, jak i wiązką protonową:

- 1) wyższą względną skuteczność biologiczną (WSB) – około 1,5 w obszarze wejścia wiązki i około 3,5 w obszarze piksu Bragga;
- 2) możliwość kontrolowania obszaru napromienianego w czasie rzeczywistym, przy użyciu PET, dzięki powstawaniu niestabilnych izotopów, rozpadających się poprzez emisję pozytronów [72-74, 80, 167-170].

Historia radioterapii wiązkami jonowymi nie jest wolna od błędów i przedwczesnych zaniechań. Rozpoczęła się ona w 1958 r. w Berkeley z użyciem wiązki jonów helu. W 1975 r. podjęto, zresztą całkowicie nieudane, próby zastosowania jonów argonu lub krzemu. W roku

1977 i 1978 niewielką grupę chorych napromieniano jonami węgla. Analiza materiału klinicznego około 700 chorych napromienianych jonami helu wykazała dobre wskaźniki wyleczeń miejscowych u chorych na nowotwory zlokalizowane na podstawie czaszki, w terenie głowy i szyi, okołordzeniowe oraz nowotwory oka; podobne wyniki leczenia uzyskano w grupie 433 chorych, napromienianych w latach 1978-1992 jonami neonu. W obu grupach chorych odsetki wyleczeń miejscowych były podobne do tych uzyskiwanych wiązką protonową, przy jednak wyraźnie wyższym odsetku powikłań późnych, szczególnie w tkance nerwowej. W 1993 r. przerwano radioterapię jonową w Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL) [72, 80, 171-176].

W 1994 r. rozpoczęto napromienianie jonami węgla w Heavy Ion Medical Accelerator Chiba (HIMAC) w Japonii, a w 1997 r. w GSI/Darmstadt z modulowaną intensywnością wiązki (*intensity modulated particle therapy* – IMPT) oraz skanowaniem objętości (*raster-scan*); od 2008 r. badania GSI są kontynuowane w Heidelbergu. Kolejne ośrodki radioterapii jonami węgla powstały w Hoyogo (2000 r.) i Gunma (2010 r.) w Japonii; uruchamiane są w Austrii, Niemczech, Francji, Australii i USA. Do chwili obecnej jonami węgla napromieniono około 5 000 chorych, z tego 90% w Japonii [72, 80, 177]. Badania przeprowadzone we Francji i Austrii wykazują, że spośród chorych na nowotwory złośliwe leczonych napromienianiem około 5-6% stanowią potencjalni kandydaci do radioterapii jonami węgla [178, 179].

Nie ma żadnych kontrolowanych badań klinicznych, porównujących wyniki radioterapii jonami węgla z radioterapią fotonową lub protonową. Prezentowane w piśmiennictwie grupy chorych, w poszczególnych lokalizacjach, są liczbowo małe (od kilkunastu do kilkudziesięciu przypadków, a czasem nawet kilku) [72, 80, 161-164, 180, 181, 186-190]. Jedyne liczniejsze grupy to chorzy na raka gruczołu krokowego (760 pacjentów) i niedrobnokomórkowego raka płuca w I° zaawansowania (ok. 200 pacjentów) [182-185].

Pommier i wsp. [72] zaproponowali podział wszystkich chorych, potencjalnie kwalifikujących się do radioterapii jonami węgla, na trzy grupy według wskazań:

- 1) **wskazania powszechnie przyjęte mają chorzy na:** nowotwory ślinianek, mięsaki kończyn (nieoperacyjne lub zoperowane niedoszczętnie), gruczolakoraki terenu głowy i szyi, czerniaki śluzówek, struniaki i chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki lub okolic okołordzeniowych, pierwotne raki wątroby, nieoperacyjne wznowy raka gruczołowego odbytnicy. Są to chorzy na stosunkowo rzadkie nowotwory, a wstępne, obiecujące, wyniki badań klinicznych zostały opublikowane;
- 2) **wskazania w trakcie badań klinicznych mają chorzy na:** nowotwory wyraźnie częstsze, a niektóre bardzo częste, u których, po okresie wstępnych doniesień, rozpoczęto perspektywne, kontrolowane badania kliniczne; wyników tych badań na razie brak: nisko zróżnicowane glejaki mózgu, raki trzustki, raki

gruczołu krokowego, raki płuca, raki terenu głowy i szyi;

- 3) **wskazania wyjątkowe:** np. nowotwory złośliwe u dzieci (dotychczas nie leczono jonami węgla); przykładem mogą tu być nowotwory pnia mózgu, nie poddające się zasadniczo żadnemu leczeniu, lub inne wyjątkowo rzadkie nowotwory, zdecydowanie promieniooporne, rosnące wyłącznie lokalnie, w okolicach ważnych życiowo lub funkcjonalnie części ciała.

Podsumowując, zdecydowana większość opublikowanych badań klinicznych dotyczących radioterapii jonami węgla to badania fazy I i II. Dla pełnej oceny tej metody leczenia konieczne jest, w przypadkach, w których jest to możliwe, przeprowadzenie prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych, porównujących skuteczność, odsetek i skalę powikłań oraz koszty napromieniania wiązką jonów węgla z nowoczesną radioterapią fotonową i oczywiście protonową. Na dzień dzisiejszy zarysowuje się przewaga radioterapii jonami węgla nad protonami, w leczeniu chorych na: nowotwory ślinianek, zatok obocznych nosa, pierwotnego raka wątroby, struniaki i niektóre mięsaki tkanek miękkich i kości [80, 177, 191-194].

Prof. dr hab. n. med. Marian Reinfuss

Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
e-mail: z5reinfu@cyfronet.pl

Piśmiennictwo

- Gérard J-P, Thariat J, Giraud P i wsp. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bull Cancer* 2010; 97: 743-51.
- Bauman G, Yartsev S, Coad T i wsp. Helical tomotherapy for craniospinal radiation. *Br J Radiol* 2005; 78: 548-52.
- Mazon JJ, Lang P, Simon JM i wsp. New devices in radiation oncology. *Bull Cancer* 2007; 94: 109-13.
- Berges O, Dhermain F, Bidault F. Radiation therapy and medical imaging. *Bull Cancer* 2010; 97: 225-31.
- Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102: 316-9.
- Betti OO. Historique de la radiochirurgie. *Cancer Radiother* 1998; 2: 101-4.
- Ayadi M, Ginestet C, Gassa F i wsp. Radiothérapie stéréotaxique par accélérateurs adaptés ou dédiés. *Bull Cancer* 2010; 97: 791-806.
- Adler Jr JR, Chang SD. CyberKnife image-guided radiosurgery. *Neurosurgery* 2009; 64: A 36-62.
- Bondiau PY, Bénézery K, Beckendorf V i wsp. Radiothérapie stéréotaxique robotisée par CyberKnife. *Cancer Radiother* 2007; 11: 338-44.
- Lacornerie T, Mirabel X, Lartigau E. Le CyberKnife: expérience du Centre Oscar-Lambret. *Cancer Radiother* 2009; 13: 391-8.
- Joseph B, Supe SS, Ramachandra A. CyberKnife: a double-edged sword? *Rep Pract Oncol Radiot* 2010; 15: 93-7.
- Gibbs IC, Levendag PC, Fariselli L i wsp. Re: The safety and efficacy of robotic image-guided radiosurgery system treatment for intra- and extracranial lesions: a systematic review of the literature (*Radiation Oncol* 2009; 89: 245-53). *Radiation Oncol* 2009; 93: 656-7.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE i wsp. Complications from arteriovenous malformations radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 485-90.
- Thariat J, Li G, Angellier G i wsp. Indications du CyberKnife et essais cliniques en cours en 2009. *Bull Cancer* 2009; 96: 853-64.
- Thariat J, Marcie S, Marcy P-Y i wsp. La radiothérapie stéréotaxique avec CyberKnife: aspects pratiques et développements technologiques récents. *Bull Cancer* 2010; 97: 807-18.
- Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL i wsp. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2006; 59: 77-85.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A i wsp. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 225-30.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW i wsp. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665-72.
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD i wsp. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427-34.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M i wsp. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs. stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483-91.
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR i wsp. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 1: 1037-44.
- Kocher M, Mueller RP, Abacioglu MU i wsp. Adjuvant whole brain radiotherapy vs. observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases – results of the EORTC 22952-26001 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75 (suppl. 5s).
- Wowra B, Muacevic A, Tonn JC. Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis. *J Neurooncol* 2009; 94: 69-77.
- Fokas E, Wacker U, Gross MW i wsp. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas: a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 235-40.
- Stafford SL, Pollock BE, Foote RL i wsp. Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 2001; 49: 1029-37.
- Coppa ND, Raper DM, Zhang Y i wsp. Treatment of malignant tumors of the skull base with multi-session radiosurgery. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 16.
- Collins SP, Coppa ND, Zhang Y i wsp. CyberKnife radiosurgery in the treatment of complex skull base tumors: analysis of treatment planning parameters. *Radiat Oncol* 2006; 1: 46.
- Taste H, Beckendorf V, Bernier V i wsp. La radiothérapie stéréotaxique extracranienne par CyberKnife: expérience préliminaire au Centre Alexis-Vautrin. *Bull Cancer* 2009; 96: 865-74.
- Engenhart R, Wowra B, Debus J i wsp. The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 521-9.
- McGarry RC, Papiez L, Williams M i wsp. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1010-5.
- Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT i wsp. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 677-82.
- Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y i wsp. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1427-31.
- Baumann P, Nyman J, Hoyer M i wsp. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3290-6.
- Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C i wsp. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4833-9.
- Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 77-84.
- Wulf J, Haedinger U, Oppitz U i wsp. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 186-96.

37. Lee SW, Choi EK, Park HJ i wsp. Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung. *Lung Cancer* 2003; 40: 309-15.
38. Ernst-Stecken A, Lambrecht U, Mueller R i wsp. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for primary and secondary intrapulmonary tumors: first results of a phase I/II study. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 696-702.
39. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA i wsp. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 2004; 55: 89-98.
40. Bhatnagar AK, Gerszten PC, Ozhasoglu C i wsp. CyberKnife frameless radiosurgery for the treatment of extracranial benign tumors. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4: 571-6.
41. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM i wsp. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 540-9.
42. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C i wsp. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007; 32: 193-9.
43. Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC i wsp. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009; 64 (2 suppl): A67-A72.
44. Choi BO, Jang HS, Kang KM i wsp. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 154-8.
45. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U i wsp. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-47.
46. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM i wsp. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase I-II study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831-7.
47. Herfarth KK, Debus J, Wannenmacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2004; 38: 100-5.
48. Gunvén P, Blomgren H, Lax I i wsp. Curative stereotactic body radiotherapy for liver malignancy. *Med Oncol* 2009; 26: 327-34.
49. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG i wsp. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 793-8.
50. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R i wsp. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585-91.
51. Bondiau PY, Bahadoran P, Lallement M i wsp. Robotic stereotactic radioablation concomitant with neo-adjuvant chemotherapy for breast tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1041-7.
52. Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK i wsp. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 601-8.
53. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL i wsp. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 44-54.
54. Siddiqui F, Patel M, Khan M i wsp. Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1047-53.
55. Balermipas P, Hambek M, Seitz O i wsp. Combined cetuximab and reirradiation for locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 775-81.
56. Lartigau E, Mirabel X, Prevost B i wsp. Extracranial stereotactic radiotherapy: preliminary results with the CyberKnife. *Onkologie* 2009; 32: 209-15.
57. Ritter M, Forman J, Kupelian P i wsp. Hypofractionation for prostate cancer. *Cancer J* 2009; 15: 1-6.
58. Hannoun-Levi JM, Benezery K, Bondiau PY i wsp. Robotic radiotherapy for prostate cancer with CyberKnife. *Cancer Radiother* 2007; 11: 476-82.
59. Fuller DB, Naitoh J, Lee C i wsp. Virtual HDR CyberKnife treatment for localized prostatic carcinoma: dosimetry comparison with HDR brachytherapy and preliminary clinical observations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1588-97.
60. Hoyer M, Roed H, Sengelov L i wsp. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiation Oncol* 2005; 76: 48-53.
61. Koong AC, Le QT, Ho A i wsp. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1017-21.
62. Koong AC, Christofferson E, Le QT i wsp. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 320-3.
63. Romanelli P, Heit G, Chang SD i wsp. CyberKnife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 81: 105-9.
64. Lim M, Villavicencio AT, Burneikiene S i wsp. CyberKnife radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus* 2005; 18: E9.
65. Thariat J, Caullery M, Ginot A i wsp. State of the art and advances in radiotherapy for bladder cancer. *Prog Urol* 2009; 19: 85-93.
66. Fowler JF, Tomé WA, Fenwick JD i wsp. A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1241-56.
67. Timmerman R, Bastasch M, Saha D i wsp. Optimizing dose and fractionation for stereotactic body radiation therapy. Normal tissue and tumor control effects with large dose per fraction. *Front Radiat Ther Oncol* 2007; 40: 352-65.
68. Park C, Papiez L, Zhang S i wsp. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 847-52.
69. Lee Y, Auh SL, Wang Y i wsp. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114: 589-95.
70. Clavier J-B, Voirin J, Kehrl P i wsp. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des gliomes de haut grade: une revue de la littérature. *Cancer Radiother* 2010; 14: 739-54.
71. Mazal A, Habrand J-L, Delacroix S i wsp. La protonothérapie: bases, indications et nouvelles technologies. *Bull Cancer* 2010; 97: 831-46.
72. Pommier P, Hu Y, Baron MH i wsp. L'hadronothérapie: les ions carbone. *Bull Cancer* 2010; 97: 819-29.
73. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilman C i wsp. Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 631-40.
74. Nikoghosyan A, Schulz-Ertner D, Diding B i wsp. Evaluation of therapeutic potential of heavy ion therapy for patients with locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 89-97.
75. Bouyon-Monteau A, Habrand J-L, Datchary J i wsp. La protonothérapie: avenir de la radiothérapie? Première partie: aspects cliniques. *Cancer Radiother* 2010; 14: 727-38.
76. Noël G, Feuvret L, Dhermain F i wsp. Les chordomes de la base du crane et du rachis cervical haut. A propos d'une serie de 100 patients irradiés selon une technique conformationnelle 3D par une association de faisceaux de photons et de protons. *Cancer Radiother* 2005; 9: 161-74.
77. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T i wsp. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1120-6.
78. Hillbrand M, Georg D, Gadner H i wsp. Abdominal cancer during early childhood: a dosimetric comparison of proton beams to standard and advanced photon radiotherapy. *Radiation Oncol* 2008; 89: 141-9.
79. Mohan R, Gillin MT, Woo SY i wsp. Proton therapy. W: Hoppe RT, Phillips TL, Roach M. *Leibel and Phillips textbook of radiation oncology*. Wyd. III. Elsevier Inc 2010; 69: 1493-1510.
80. Castro JR, Blakely EA, Tsujii H i wsp. Carbon ion radiotherapy. W: Hoppe RT, Phillips TL, Roach M. *Leibel and Phillips textbook of radiation oncology*. Wyd. III. Elsevier Inc 2010; 70: 1511-22.
81. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L i wsp. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:138-47.
82. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noël G i wsp. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 780-7.
83. Chung CS, Keating N, Yock T i wsp. Comparative analysis of second malignancy risk in patients treated with proton therapy versus conventional photon therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 58 (abstr. 17).
84. Mazal A, Schwartz L, Lacroix F i wsp. A preliminary comparative treatment planning study for radiotherapy of age-related maculopathy. *Radiation Oncol* 1998; 47: 91-8.
85. Munzenrider JE. Uveal melanomas. Conservation treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 389-402.
86. Courdi A, Caujolle JP, Grange JD i wsp. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 5-11.
87. Damato B, Kacperek A, Chopra M i wsp. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 109-15.
88. Lumbroso-Le Rouic L, Delacroix S, Dendale R i wsp. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye* 2006; 20: 1300-5.
89. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 57-63.
90. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM i wsp. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1017-24.
91. Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES i wsp. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base:

- the Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 401-9.
92. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C i wsp. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 672-5.
 93. Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ i wsp. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 579-84.
 94. Park L, Delaney TF, Liebsch NJ i wsp. Sacral chordomas: impact of high-dose proton/photon-beam radiation therapy combined with or without surgery for primary versus recurrent tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1514-21.
 95. Rutz HP, Weber DC, Sugahara S i wsp. Extracranial chordoma: outcome in patients treated with function-preserving surgery followed by spot-scanning proton beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 512-20.
 96. Chang JY, Zhang X, Wang X i wsp. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1087-96.
 97. Bush DA, Slater JD, Shin BB i wsp. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198-203.
 98. Nihei K, Ogino T, Ishikura S i wsp. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 107-11.
 99. Hata M, Tokuyue K, Kagei K i wsp. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 786-93.
 100. Shiyama Y, Tokuyue K, Okumura T i wsp. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 7-13.
 101. Chargari C, Deutsch E, Le Pechoux C i wsp. État des lieux des associations chimioradiothérapeutiques et place potentielle des thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules. *Cancer Radiother* 2009; 13: 114-22.
 102. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE i wsp. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 3-12.
 103. Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT i wsp. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 348-52.
 104. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD i wsp. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233-9.
 105. Zietman AL. Correction: inaccurate analysis and results in a study of radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate. *JAMA* 2008; 299: 898-9.
 106. Talcott JA, Slater JD, Zietman AL i wsp. Long-term quality of life after conventional-dose versus high-dose radiation for prostate cancer: results from a randomized trial (PROG – 95–09). *J Clin Oncol* 2008; 26: 264S.
 107. Zietman AL, Bae K, Coen J i wsp. A prospective phase I/II study using proton beam radiation to deliver 82GyE to men with localized prostate cancer: preliminary results of ACR 0312. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 577 (abstr. 169).
 108. Noël G, Habrand JL, Mammar H i wsp. Highly conformal therapy using proton component in the management of meningiomas. Preliminary experience of the Centre de Protonthérapie d'Orsay. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 480-5.
 109. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D i wsp. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1363-70.
 110. Vernimmen FJ, Harris JK, Wilson JA i wsp. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 99-105.
 111. Weber DC, Lomax AJ, Rutz HP i wsp. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiother Oncol* 2004; 71: 251-8.
 112. Hug EB, Devries A, Thornton AF i wsp. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol* 2000; 48: 151-60.
 113. Boskos C, Feuvret L, Noël G i wsp. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 399-406.
 114. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO i wsp. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 10-17.
 115. Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G i wsp. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Dumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 131-7.
 116. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD i wsp. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999; 91: 251-60.
 117. Taheri-Kadkhoda Z, Björk-Eriksson T, Nil S i wsp. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiat Oncol* 2008; 3: 4.
 118. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG i wsp. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1242-9.
 119. Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW i wsp. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 494-500.
 120. Ronson BB, Schulte RW, Han KP i wsp. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 425-34.
 121. Resto VA, Chan AW, Deschler DG i wsp. Extent of surgery in the management of locally advanced sinonasal malignancies. *Head Neck* 2008; 30: 222-9.
 122. Weber DC, Chan AW, Lessell S i wsp. Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiother Oncol* 2006; 81: 243-9.
 123. Habrand JL, Bolle S, Datchary J i wsp. La protonthérapie en radiothérapie pédiatrique. *Cancer Radiother* 2009; 13: 550-5.
 124. Hug EB, Nevinny-Stickel M, Fuss M i wsp. Conformal proton radiation treatment for retroperitoneal neuroblastoma: introduction of a novel technique. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 36-41.
 125. Hug EB, Adams J, Fitzek M i wsp. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 979-84.
 126. Merchant TE, Hua CH, Shukla H i wsp. Proton vs photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 110-7.
 127. St Clair WH, Adams JA, Bues M i wsp. Advantage of protons compared to conventional X-Ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 727-34.
 128. Diallo I, Haddy N, Adjadj E i wsp. Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 876-83.
 129. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1-7.
 130. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 824-9.
 131. Yuh GE, Loredó LN, Yonemoto LT i wsp. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer J* 2004; 10: 386-90.
 132. Krejcarek SC, Grant PE, Henson JW i wsp. Physiologic and radiographic evidence of the distal edge of the proton beam in craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 646-9.
 133. Krenghli M, Hug EB, Adams JA i wsp. Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 583-93.
 134. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM i wsp. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 362-72.
 135. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR i wsp. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 2005; 103: 793-801.
 136. Luu QT, Loredó LN, Archambeau JO i wsp. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J* 2006; 12: 155-9.

137. Yock T, Schneider R, Friedmann A i wsp. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1161-8.
138. Timmermann B, Schuck A, Niggli F i wsp. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: first experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 497-504.
139. Mc Donald SM, Safai S, Trofimov A i wsp. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 979-86.
140. Mc Allister B, Archambeau JO, Nguyen MC i wsp. Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 455-60.
141. Noël G, Habrand JL, Helfre S i wsp. Proton beam therapy in the management of central nervous system tumors in childhood: the preliminary experience of the Centre de Protonthérapie d'Orsay. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 309-15.
142. Fitzek MM, Linggood RM, Adams J i wsp. Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1348-54.
143. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y i wsp. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3799-805.
144. Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N i wsp. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 196-202.
145. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S i wsp. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. *Cancer* 2006; 107: 591-8.
146. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S i wsp. Proton beam therapy for aged patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 805-12.
147. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM i wsp. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004; 127: S189-93.
148. Kawashima M, Furuse J, Nishio T i wsp. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1839-46.
149. Koyama S, Tsujii H. Proton beam therapy with high-dose irradiation for superficial and advanced oesophageal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3571-7.
150. Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T i wsp. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 76-84.
151. Liu S, Li J, Sun Q i wsp. Preliminary results of proton radiotherapy for oesophageal carcinoma. *Proc PTCOG* 46, Pekin 2007, abstr. 13.
152. Kagei K, Tokuyue K, Okumura T i wsp. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1265-71.
153. Hata M, Miyanaga N, Tokuyue K i wsp. Proton beam therapy for invasive bladder cancer: a prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1371-9.
154. Kozak KR, Smith BL, Adams J i wsp. Accelerated partial-breast irradiation using proton beams: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 691-8.
155. Vernimmen FJAI, Slabbert JP, Wilson JA i wsp. Stereotactic proton beam therapy for intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 44-52.
156. Suit H. The Gray Lecture 2001: coming technical advances in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 798-809.
157. Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G i wsp. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncol* 2005; 44: 836-49.
158. Caporaso GJ, Sampayan SE, Kirbie HC. Dielectric-wall linear accelerator with a high voltage fast rise time switch that includes a pair of electrodes between which are laminated alternating layers of isolated conductors and insulators. *United States Patent* 5821705, Oct.13, 1998.
159. Malka V, Faure J, Gauduel YA i wsp. Principles and applications of compact laser-plasma accelerators. *Nature Physics* 2008; 4: 447-53.
160. Ma CM, Tajima T, Shahine B i wsp. Laser accelerated proton beams for radiation therapy. *Med Phys* 2001; 28: 1236-9.
161. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A i wsp. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 449-57.
162. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H i wsp. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 171-7.
163. Imai R, Kamada T, Tsuji H i wsp. Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5741-6.
164. Kamada T, Tsujii H, Tsuji H i wsp. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4466-71.
165. Serizawa I, Kagei K, Kamada T i wsp. Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1105-10.
166. Suit H, DeLaney T, Goldberg S i wsp. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiother Oncol* 2010; 95: 3-22.
167. Jones B. The case for particle therapy. *Br J Radiol* 2006; 79: 24-31.
168. Schulz-Ertner D, Jäkel O, Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 249-59.
169. Fokas E, Kraft G, An H i wsp. Ion beam radiobiology and cancer: time to update ourselves. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796: 216-29.
170. Inaniwa T, Kohno T, Tomitani T i wsp. Monitoring the irradiation field of 12C and 16O SOBP beams using positron emitters produced through projectile fragmentation reactions. *Phys Med Biol* 2008; 53: 529-42.
171. Castro JR, Quivey JM, Lyman JT i wsp. Current status of clinical particle radiotherapy at Lawrence Berkeley National Laboratory. *Cancer* 1980; 46: 633-41.
172. Ando K, Koike S, Uzawa A i wsp. Biological gain of carbon-ion radiotherapy for the early response of tumor growth delay and against early response of skin reaction in mice. *J Radiat Res* 2005; 46: 51-7.
173. Linstadt DE, Castro JR, Phillips TL. Neon ion radiotherapy. Results of the phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 761-9.
174. Castro JR, Char DH, Petti PL i wsp. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 989-96.
175. Castro JR, Linstadt DE, Bahary JP i wsp. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 647-55.
176. Castro JR, Collier JM, Petti PL i wsp. Charged particle radiotherapy for lesions encircling the brain stem or spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 477-84.
177. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol* 2007; 25: 953-64.
178. Baron MH, Pommier P, Favrel V i wsp. A „one-day survey”: as a reliable estimation of the potential recruitment for proton- and carbon- ion therapy in France. *Radiother Oncol* 2004; 73: S15-7.
179. Mayer R, Mock U, Jäger R i wsp. Epidemiological aspects of hadron therapy: a prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO). *Radiother Oncol* 2004; 73: S24-8.
180. Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T i wsp. Carbon-ion radiotherapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma: a phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 857-62.
181. Mizoe JE, Tsujii H, Hasegawa A i wsp. Phase I/II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas: combined X-ray radiotherapy, chemotherapy, and carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 390-6.
182. Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H i wsp. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1153-60.
183. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T i wsp. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer. Results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006; 81: 57-64.
184. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N i wsp. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 750-8.
185. Miyamoto T, Baba M, Sugane T i wsp. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 916-26.
186. Kato H, Tsujii H, Miyamoto T i wsp. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1468-76.
187. Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T i wsp. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 358-64.
188. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Diding B i wsp. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005; 104: 338-44.

189. Kato S, Ohno T, Tsujii H i wsp. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 388-97.
190. Yamada S, Yasuda S, Kato H i wsp. Carbon-ion therapy for patients with locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: S272-S273.
191. Kato H, Yamada S, Yasuda S i wsp. Two-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Preliminary results of a phase I/II clinical trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4124.
192. Karger CP, Jäkel O. Current status and new developments in ion therapy. *Strahlenther Onkol* 2007;183: 295-300.
193. Greco C, Wolden S. Current status of radiotherapy with proton and light ion beams. *Cancer* 2007; 109: 1227-38.
194. Skołyszewski J. Radioterapia hadronowa i jonowa: osiągnięcia, perspektywy rozwoju. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57: 370-75.

Otrzymano i przyjęto do druku: 7 marca 2011 r.