

(31)

Radioterapia protonowa czerniaka błony naczyniowej – wstępne wyniki leczenia

Proton beam radiotherapy of uveal melanoma – preliminary results

Bożena Romanowska-Dixon¹, Arkadiusz Pogrzebielski¹, Anna Bogdali¹, Anna Markiewicz¹,
Jan Swakoń², Paweł Olko², Marek Jeżabek², Beata Sas-Korczyńska³, Elżbieta Pluta³

¹ Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk im. H. Niewodniczańskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. Marek Jeżabek

³ Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marian Reinfuss

Streszczenie:	<p>Cel: przedstawienie leczenia chorych z czerniakiem błony naczyniowej metodą radioterapii protonowej w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej i IFJ PAN w Krakowie oraz wstępnych wyników jej zastosowania.</p> <p>Materiał i metody: między styczniem a kwietniem 2011 r. dziewięcioro pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej poddano radioterapii protonowej. Wśród leczonych były 4 kobiety (44%) i 5 mężczyzn (56%) w średnim wieku 56 lat (38–72 lata). Średnia wysokość czerniaków w USG wynosiła 4,14 mm (1,4–9,6 mm).</p> <p>Wyniki: okres obserwacji chorych wynosił średnio 6 miesięcy (5–7 miesięcy). Średnia wysokość czerniaków po radioterapii wynosiła 2,47 mm (0–9,3 mm). U dwojga pacjentów przeprowadzono endoresekcję poddanej napromienianiu masy guza metodą witrektomii, uzyskując płaską bliznę w naczyniówce. Po wyłączeniu z analizy tych dwojga pacjentów średnia wysokość czerniaków po radioterapii wynosiła 3,17 mm (1,5–9,3 mm). U 6 pacjentów funkcja wzroku pozostała stabilna.</p> <p>Wnioski: wstępne wyniki badań pozwalają stwierdzić, że radioterapia protonowa jest niezwykle precyzyjną metodą leczenia czerniaków błony naczyniowej i pozwala na uzyskanie wysokiego stopnia kontroli miejscowej. Metoda ta wymaga ścisłej współpracy interdyscyplinarnej (okulistów, onkologów, radioterapeutów, fizyków i personelu medycznego) oraz wypracowania własnych standardów planowania leczenia i jego prowadzenia.</p>
Słowa kluczowe:	czerniak błony naczyniowej, radioterapia, radioterapia protonowa.
Summary:	<p>Purpose: Presentation of the proton beam radiotherapy (PBR) as a method of treatment of the uveal melanoma patients in the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology and Nuclear Physics Institute in Cracow, Poland and their preliminary results.</p> <p>Material and methods: Nine patients with only choroidal melanoma were treated using PBR between January and April 2011. There were 4 women (44%) and 5 men (56%), a mean age 56 years (38–72). The mean tumor thickness using ultrasounds was 4,14 mm (1,4–9,6 mm).</p> <p>Results: The mean follow-up was 6 months (5–7). The mean tumor thickness after PBR was 2,47 mm (0–9,3 mm). In 2 patients endoresection of irradiated tumor mass was performed with final flat scar. After exclusion of these patients from analysis, the mean thickness was 3,17 mm (1,5–9,3 mm). In 6 patients the visual function was stable.</p> <p>Conclusions: The preliminary results show that PBR is highly precise method of uveal melanoma treatment achieving high rates of local control. This method necessitates a close co-operation between ophthalmologist, oncologist, radiotherapists, and medical physicist as well as an elaboration of own procedures of planning and treatment.</p>
Key words:	uveal melanoma, radiotherapy, proton-beam radiotherapy.

Wstęp

Czerniak błony naczyniowej jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym, rocznie częstość jego występowania ocenia się na 7–8: 1 000 000 (1). Dane dla Polski nie zostały do tej pory opracowane, szacuje się jednak, że każdego roku w Polsce pojawia się 260–300 nowych chorych.

Obecnie czerniaka wewnątrzgałkowego leczy się dwiema metodami – chirurgicznie i/ lub radioterapią. Do metod chirurgicznych zaliczamy: wycinanie czerniaków tęczówki, przektwar-dówkowe wycinanie czerniaków ciała rzęskowego, przektwar-

dówkowe wycinanie czerniaków naczyniówki usytuowanych w jej części położonej z przodu względem równika gałki ocznej, endoresekcję guza w trakcie witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego (PPV), a także ostatecznie wyluszczenie (enukleację) gałki ocznej – enukleację stosuje się w przypadkach bardzo zaawansowanych czerniaków. Metody radioterapeutyczne obejmują m.in. brachyterapię (np. I-125, Ru-106, Ir-192, Pd-103) oraz radioterapię protonową. Wszystkie metody chirurgiczne, a także brachyterapię Ru-106 i I-125 w naszej klinice stosuje się od wielu lat. W styczniu 2011 r. lekarze z Katedry

Okulistyki UJ CM w Krakowie oraz Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie we współpracy z zespołami Instytutu Fizyki Jądrowej PAN im. H. Niewodniczańskiego i Centrum Onkologii, Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie rozpoczęli leczenie chorych z czerniakiem błony naczyniowej radioterapią protonową.

Cel

Celem pracy jest przedstawienie metody leczenia chorych z czerniakiem błony naczyniowej radioterapią protonową oraz wstępnych wyników jej zastosowania.

Materiał i metody

Dziewięcioro pacjentów z rozpoznaniem czerniakiem błony naczyniowej poddano leczeniu radioterapią protonową w okresie między styczniem a kwietniem 2011 r. W grupie leczonych były 4 kobiety (44%) i 5 mężczyzn (56%) w wieku średnio 56 lat (38–72 lata) (tab. I).

U 6 pacjentów guzy występowały w prawym oku, u 3 pacjentów – w lewym. Siedem guzów miało kształt kopulasty, 2 – grzybiasty. Jeden guz był amelanotyczny, siedem guzów o ubarwieniu średnim i jeden guz o barwie brunatnej. U wszystkich pacjentów guzy dotyczyły naczyniówki. U jednego z pacjentów guz umiejscowiony był na tarczy nerwu wzrokowego (n. II). Trzy czerniaki były zlokalizowane w kwadrancie nosowym górnym, jeden – w kwadrancie nosowym dolnym, dwa – w kwadrancie skroniowym górnym i trzy – w kwadrancie skroniowym

dolnym. Długość osiowa gałek ocznych mierzona biometrycznie wynosiła średnio 22,99 mm (21,48–24,15 mm). Średnia wysokość czerniaków w badaniach ultrasonograficznych (USG) wynosiła 4,14 mm (1,4–9,6 mm). Największa średnica podstawy wynosiła południkowo średnio 10,9 mm (8,4–15,1 mm), równoleżnikowo natomiast 10,1 mm (7,8–14,4 mm) (tab. II).

Pacjenci/ Patients	Płeć/ Sex 1. M/M, 2 K/F	Wiek/ Age (lata/ years)	Oko/ Eye 1 P/R, 2 L/L	Ostrość wzroku/ Visual acuity	Długość osiowa/ Axial length (mm)
1 PP	1	38	2	1,0	23,81
2 SK	2	39	1	0,9	22,1
3 PW	1	72	1	0,9	24,15
4 PE	2	64	1	1,0	22,6
5 CS	1	51	1	1,0	22,93
6 KL	2	52	1	1,0	21,48
7 PJ	2	72	1	0,9	22,41
8 AM	1	58	2	1,0	23,8
9 BM	1	61	2	1,0	23,71

Tab. I. Charakterystyka pacjentów.

Tab. I. Patient characteristics.

Pacjenci/ Patients	Ubarwienie guza/ Tumor colour 1 – amelanotyczny/ amelanotic, 2 – o średnim ubarwie- niu/ medium pigmented, 3 – o ubarwieniu brunat- nym/ heavily pigmented	Kształt guza/ Tumor shape 1 – płaski/ flat, 2 – kopulasty/ dome shaped 3 – grzybiasty/ mush- room shaped	Zajęte struktury/ Structures involve	Umiejscowienie/ Localization	USG połu- dnikowo/ longitudinal (mm)	USG rów- noleż- nikowo/ transver- sal (mm)	USG gru- bość guza/ tumor thickness (mm)
1 PP	2	2	naczyniówka/ choroid	skroń – góra/ temple – upper	8,5	7,8	2,1
2 SK	2	2	naczyniówka/ choroid	nos – góra/ nose – upper	9,9	7,9	3,0
3 PW	2	2	naczyniówka/ choroid	nos – góra/ nose – upper	15,1	14,4	6,6
4 PE	2	2	naczyniówka/ choroid	skroń – dół/ temple – down	13	11,5	2,2
5 CS	2	2	naczyniówka/ choroid	skroń – góra/ temple – upper	11,8	12,4	3,1
6 KL	3	3	naczyniówka/ choroid	nos – dół/ temple – nose	10,2	9,3	9,6
7 PJ	2	2	naczyniówka/ choroid	skroń – dół/ temple – down	10,4	8,2	1,7
8 AM	2	2	naczyniówka/ choroid	skroń – dół/ temple – down	8,4	8,7	1,4
9 BM	1	3	naczyniówka/ choroid	nos – góra/ nose – upper	10,4	10,5	7,6

Tab. II. Charakterystyka pacjentów.

Tab. II. Tumor characteristic.

Procedura radioterapii protonowej

Wszyscy pacjenci po podpisaniu świadomej zgody byli leczeni według zatwierdzonej procedury, która obejmuje badanie kwalifikacyjne z pełnym badaniem okulistycznym, USG gałki ocznej w projekcjach B i A, dokumentację fotograficzną nowotworu i jego położenia w obrębie oka oraz wykonywane w miarę konieczności badania dodatkowe (np. ultrabiomikroskopię (UBM), angiografię indocyjaninową (ICGA), angiografię fluoresceinową (FA), tomografię komputerową (TK) i rezonans magnetyczny (MRI). Po konsultacji przeprowadzonej przez kierownika Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej i zakwalifikowaniu chorego do leczenia radioterapią protonową pacjenci byli przyjmowani na oddział kliniczny. W dniu przyjęcia wykonywano wiele badań potrzebnych do zbudowania matematycznego modelu gałki ocznej z obecnym w nim czerniakiem. Badania te obejmowały autorefraktometrię, badania ostrości wzroku bez korekcji i z optymalną korekcją oraz rozstawu źrenic, egzoftalmometrię, optyczną koherentną tomografię (OCT), badania biometryczne z wykorzystaniem aparatu IOL Master, USG w prezentacji B guza w celu określenia średnic obu jego podstaw – południkowej i równoleżnikowej – oraz grubości bez uwzględnienia ściany gałki ocznej i z jej uwzględnieniem, USG w prezentacji A, fotografię twarzy pacjenta i dna oka z wykonaniem mozaiki zdjęć, na której widoczne są tarcza n. II, plamka i dno oka



Ryc. 1. Fotografia dna oka z widocznym czerniakiem naczyniówki.
Fig. 1. Fundus photography with visible choroidal melanoma.



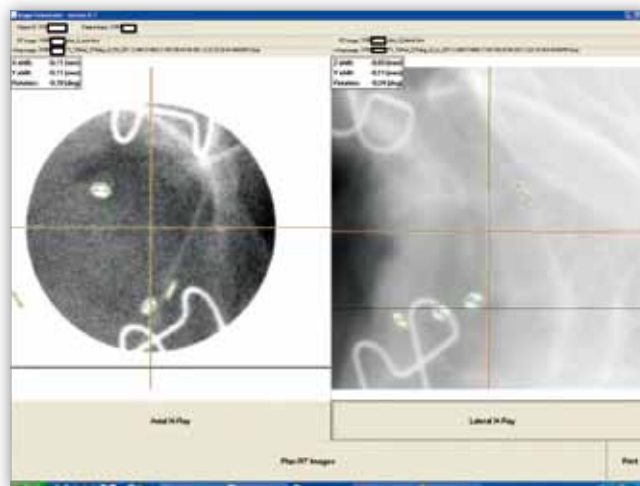
Ryc. 2. Znaczniki tantalowe naszyte na twardówkę wokół guza.
Fig. 2. Tantalum markers sutured to the sclera around tumor base.

z guzem (ryc. 1.) Na powstałym zdjęciu dna oka obrysowywano zarysy podstawy guza, jak również zaznaczano centralny punkt tarczy i dołeczek. Pacjent był hospitalizowany w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W trakcie zabiegu operacyjnego uwidaczniano podczas diafanoskopii (transiluminacji) cień podstawy czerniaka i naszywano 4 znaczniki tantalowe na powierzchnię twardówki (ryc. 2.) Śródoperacyjnie określano odległości naszytych znaczników od rąbka rogówki, odległości między poszczególnymi znacznikami i odległości między znacznikami a nowotworem. Umożliwiło to precyzyjną lokalizację guza w trakcie napromieniania, kiedy na zdjęciach rentgenowskich widoczne są jedynie tantalowe znaczniki, a sam guz pozostaje niewidoczny. Położenie znaczników tantalowych weryfikowano u wybranych pacjentów także za pomocą USG, TK lub MRI, określając odległości między poszczególnymi znacznikami, odległości między znacznikami a n. II oraz odległości między znacznikami a nowotworem (ryc. 3.).

Kolejnym etapom leczenia pacjentów poddano w Samodzielnej Pracowni Radioterapii Protonowej Szpitala Uniwersyteckiego Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie. W trakcie pierwszej wizyty pacjenta wstępnie określano jego pozycję



Ryc. 3. Weryfikacja położenia znaczników tantalowych w badaniu MRI.
Fig. 3. Verification of tantalum markers position (MRI).



Ryc. 4. Pozycjonowanie pacjenta w trakcie sesji terapeutycznej (obraz RTG znaczników tantalowych).
Fig. 4. Positioning of the patient and tumor during radiotherapy (RTG image of tantalum markers).

w fotelu terapeutycznym. Następnie wykonywano indywidualne elementy unieruchamiające głowę, takie jak gryzak z masy dentystrycznej i maska z tworzywa termoplastycznego. Są one wykorzystywane później na wszystkich kolejnych etapach radioterapii do ułożenia głowy za każdym razem w tej samej pozycji. Kolejnym punktem przygotowań było wykonanie serii zdjęć RTG w pozycji zbliżonej do pozycji terapeutycznej. Na zdjęciach sam nowotwór nie jest widoczny, widać natomiast tantalowe znaczniki naszyte operacyjnie na twardówkę w pobliżu guza (ryc. 4.). Dane na temat położenia tantalowych znaczników na zdjęciach RTG razem z pozostałymi danymi klinicznymi wprowadzono do oprogramowania symulującego napromienianie (Eclipse Ocular Proton Planning firmy Varian Medical Systems). Program komputerowy pozwala na stworzenie wirtualnego modelu gałki ocznej z precyzyjnie zrekonstruowanym nowotworem, umożliwia to przeprowadzenie wielu komputerowych symulacji napromieniania. Wybrane zostają takie parametry radioterapii, które umożliwią jak najlepszą ochronę wrażliwych na napromienianie struktur oka.

Podczas drugiej wizyty pacjenta kontrolowano plan radioterapii. Pacjent ponownie zajmował pozycję w fotelu terapeutycznym. Zamiast wiązki protonowej stosowano światło przechodzące przez papierowy model kolimatora nadającego wiązce protonów odpowiedni kierunek i kształt. Dokonywano wówczas ewentualnych korekt planu radioterapii do czasu, aż w ponownie wykonanych zdjęciach RTG rzeczywiste położenie guza było zgodne z planem napromieniania. Po zatwierdzeniu ostatecznego planu radioterapii tworzone dla pacjenta indywidualny kolimator i modulator zasięgu.

W trakcie samej radioterapii protonowej pacjenci byli przez 5 dni hospitalizowani w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej SU. W tym czasie byli dowożeni szpitalnym transportem do Instytutu Fizyki Jądrowej PAN. W 1. dniu następowała ostateczna kontrola ustawienia pacjenta, a w dniach 2.–5. – radioterapia protonowa.

W trakcie radioterapii terapeutyczna dawka 60 CGE jest podawana we frakcjach po 15 CGE w ciągu 4 kolejnych dób. Pierwszą kontrolę w rejonie zamieszkania zalecano 3–7 dni po radioterapii. Pierwszą kontrolę w poradni onkologicznej kliniki przeprowadzono ok. 4–6 miesięcy po leczeniu. Całe postępowanie uzyskało akceptację lokalnej Komisji Bioetycznej i było prowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej.

Wyniki

U wszystkich zakwalifikowanych pacjentów przeprowadzono radioterapię zgodnie z planem. Okres obserwacji chorych wynosił średnio 6 miesięcy (5–7 miesięcy). Średnia wysokość czerniaków po radioterapii wynosiła 2,47 mm (0–9,3 mm), a największa średnica podstawy miała południkowo średnio 7,37 mm (0–10,7 mm), równoleżnikowo natomiast 7,37 mm (0–11,5 mm). U dwojga pacjentów przeprowadzono endoresekcję poddanej napromienianiu masy guza metodą witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego, uzyskując płaską błiznę w naczyniówce. Po wyłączeniu z analizy tych dwojga pacjentów średnia wysokość czerniaków po radioterapii wynosiła 3,17 mm (1,5–9,3 mm), a największa średnica podstawy miała południkowo średnio 9,48 mm (7,1–10,7 mm), równoleżnikowo natomiast 9,48 mm (7,7–11,5 mm). U 6 pacjentów funkcja

wzroku pozostała stabilna. U trojga natomiast doszło do jej pogorszenia – definiowano to jako spadek ostrości wzroku o więcej niż 3 linie na tablicach Snellena.

Dyskusja

Do lat 50. ubiegłego wieku standardem postępowania w leczeniu czerniaka naczyniówki było wyluszczenie gałki ocznej (2). Zimmerman i McLean zasugerowali jednak, że sam zabieg enukleacji może przyczynić się do rozsiewu komórek czerniaka i zwiększenia umieralności chorych, w latach 70. wywołało to dyskusję na temat standardów postępowania z czerniakiem wewnątrzgałkowym i doprowadziło do zaplanowania badań obejmujących dużą populację chorych (3). Wyniki badań Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) udowodniły, że w przypadku właściwej kwalifikacji do leczenia miejscowego szanse przeżycia pacjentów niezależnie od zastosowanych metod są porównywalne i nie ma między nimi statystycznie znaczących różnic (4). Doprowadziło to do zmiany paradygmatu postępowania. Obecnie standardem postępowania u pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej są metody pozwalające na zachowanie gałki ocznej. W wielu przypadkach pozwala to także na zachowanie użytecznej funkcji wzroku. Stosowane metody terapeutyczne obejmują dziś radioterapię oraz resekcję guzów w miejscach dostępnych dla zabiegów chirurgicznych. Leczenie metodami radioterapii stało się najczęstszym sposobem postępowania u pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej (5,6). Spośród wielu metod radioterapeutycznych w leczeniu czerniaka wewnątrzgałkowego stosuje się brachyterapię (samodzielnie lub w skojarzeniu z termoterapią przezręczniczną), radioterapię cząstkami naładowanymi z wykorzystaniem protonów lub jonów helu oraz radiochirurgię stereotaktyczną (stereotactic radiosurgery gamma knife) (7-9,10).

Wprowadzenie metod radioterapeutycznych stanowiło ogromny historyczny zwrot w postępowaniu z pacjentami z nowotworami wewnątrzgałkowymi. Po raz pierwszy radioterapię z użyciem radu zastosowano w leczeniu czerniaka naczyniówki w 1929 r. Zastosowanie wiązki protonów jako potencjalnej metody leczenia nowotworów zasugerował po raz pierwszy Wilson w 1946 r. (11). W latach 50. XX wieku wiązkę protonów zastosowano do leczenia guzów przysadki mózgowej (11). Pierwsi pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej zostali poddani radioterapii protonowej (proton-beam radiotherapy – PBRT) w 1975 r. (12). Obecnie na świecie działa ponad 25 ośrodków, w których wykonuje się radioterapię hadronową. W Europie największe znaczenie mają ośrodki takie jak PSI w Villigen (Szwajcaria), centra w Nicei i Orsay (Francja), Clatterbridge (Wielka Brytania) i w Berlinie (Niemcy). W ramach projektu ENLIGHT buduje się obecnie duże ośrodki radioterapii hadronowej we Włoszech, w Austrii, Niemczech, Szwecji i Francji.

Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej SU w Krakowie stała się w 1968 r. pierwszym ośrodkiem w Polsce i jednym z pierwszych ośrodków na świecie, które rozpoczęły leczenie czerniaków wewnątrzgałkowych z użyciem aplikatorów z izotopem kobaltu (Co-60). Aktualnie krakowska klinika dysponuje aplikatorami do brachyterapii zawierającymi Ru-106 (od 1995 r.) i I-125 (od 1997 r.). W styczniu br. rozpoczęliśmy radioterapię protonową.

W radioterapii nowotworów stosuje się takie parametry napromieniania, które pozwolą na podanie dostatecznie dużej daw-

Pacjenci / Patients	Ostrość wzroku / Visual acuity	USG grubość guza przed leczeniem / tumor thickness before treatment (mm)	USG grubość guza po leczeniu/ tumor thickness after treatment (mm)
1. PP	Stabilna/ stable	2,1	1,7
2. SK	Stabilna/ stable	3,0	2,9
3. PW	pogorszenie ostrości wzroku / visual deterioration	6,6	flat scar *
4. PE	Stabilna/ stable	2,2	2,2
5. CS	Stabilna/ stable	3,1	2,9
6. KL	pogorszenie ostrości wzroku / visual deterioration (retinal detachment)	9,6	9,3
7. PJ	Stabilna/ stable	1,7	1,5
8. AM	Stabilna/ stable	1,4	1,7
9. BM	pogorszenie ostrości wzroku / visual deterioration	7,6	flat scar *

*po endoresekcji guza/ after tumor endoresection

Tab. III. Wyniki napromieniania – kontrola miejscowa.

Tab. III. Radiotherapy results – local control.

ki promieniowania jonizującego do masy guza, a jednocześnie umożliwią maksymalne ograniczenie dawek przyjmowanych w trakcie leczenia przez zdrowe tkanki otaczające guz. Protony są cząstkami o dodatnim ładunku elektrycznym. Wytwarzane są w cyklotronie poprzez wyeliminowanie elektronu z orbity jonów wodoru. Podczas radioterapii w cyklotronie przyspiesza się ruch protonów, osiągają wówczas bardzo duże prędkości, i nadaje się im odpowiednią energię. Po opuszczeniu cyklotronu wiązka protonów jest prowadzona jonowodem, następnie przez ławę optyczną zostaje skierowana na obszar guza. Energia wiązki może być odpowiednio modulowana, tak aby objąć swoim zasięgiem docelową tkankę o dowolnym kształcie i na dowolnej głębokości w obrębie gałki ocznej (2).

W pobliżu końca wiązki znacząco zwiększa się gęstość jonizacji protonów, jest to nazywane pikiem Bragga. Fizyczne właściwości piku Bragga zapewniają minimalne rozproszenie wiązki i oddanie całej dawki protonów na końcu wiązki (2). Zaraz za pikiem dawka ta zmniejsza się do zera. Dzięki temu można bardzo precyzyjnie ustalić głębokość wnikania promieniowania w tkankę i zakres napromienianej powierzchni, uzyskując wyjątkowo precyzyjny rozkład dawek. Do napromieniania całej masy nowotworu wykorzystuje się możliwość rozszerzenia piku przez nałożenie na siebie konkretnej liczby szczytów Bragga na całej głębokości nowotworu. Napromienianie ze źródeł zewnętrznych z wykorzystaniem fotonów zawsze skutkuje zdecydowanie mniej korzystnym rozkładem dawek (13). Na podstawie wyników radiochirurgii stereotaktycznej z wykorzystaniem gamma knife wydaje się, że także jej zastosowanie prowadzi do większego odsetka niepowodzeń kończących się enukleacją (14). Protony oddziałują na tkankę guza, a jednocześnie możliwie najbardziej oszczędzone zostają znajdujące się w pobliżu guza zdrowe tkanki oraz ważne dla widzenia struktury takie jak np. soczewka, nerw wzrokowy czy plamka.

Radioterapia protonowa czerniaka błony naczyniowej ma wiele zalet w porównaniu z innymi metodami stosowanymi dotychczas w radioterapii (2,15). Przede wszystkim jest ona niezwykle

precyzyjna. Dzięki zastosowaniu wiązki protonów uzyskuje się doskonale wartości stosunku dawki dostarczonej do napromienianej struktury guza do dawek, jakie pochłaniają otaczające go zdrowe tkanki (11). Ma to niezwykle istotne znaczenie w przypadku usytuowania guzów w pobliżu miejsc krytycznych dla widzenia w gałce ocznej (11). Zalety napromieniania wiązką protonów potwierdziły także badania histopatologiczne, w których wykazano pogrubienie i zamknięcie naczyń krwionośnych w obrębie czerniaka z jednoczesnym brakiem podobnych zmian w sąsiadującej naczyniówce i komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki (16). Ma to szczególne znaczenie w przypadku czerniaka błony naczyniowej, który często umiejscawia się w pobliżu krytycznych dla widzenia struktur oka. Oczy takie dzięki korzystnemu rozkładowi dawek wokół guza mogą nawet zachować potencjał widzenia. Radioterapia protonowa pozwala na leczenie nowotworów wewnątrzgałkowych bez ograniczeń związanych z umiejscowieniem guza, wielkością podstawy czy obecnością niewielkiego nacieku zewnątrzgałkowego. Zaletą jest także możliwość leczenia większych guzów niekwalifikujących się do innych form radioterapii (np. brachyterapii). Leczenie takie jest możliwe dzięki jednorodnemu rozkładowi dawek w obrębie guza, zwiększa to tolerancję całej gałki ocznej na napromienianie, pozwala również zmniejszyć prawdopodobieństwo powikłań.

Zaletą radioterapii protonowej jest także to, że – w odróżnieniu od brachyterapii, w przypadku której okuliści pracują bezpośrednio z pierwiastkami radioaktywnymi – podczas jej stosowania nie ma ryzyka bezpośredniego narażenia personelu na kontakt z promieniowaniem (17).

Gragoudas i wsp. (11) przeprowadzili analizę dużej grupy liczącej ponad 2000 chorych, którą poddano radioterapii protonowej w okresie ponad 30 lat w ośrodku w Bostonie – początkowo od 1975 r. Harvard Cyklotron (HCL) działał w Cambridge, w 2002 r. został przeniesiony do Northeast Proton Therapy Center (NPTC) przy Massachusetts General Hospital w Bostonie. Większość leczonych guzów wykazywała pierwsze cechy regresji 6 miesięcy po leczeniu (1–24 miesiące). Stopniowa regresja gu-

zów postępowała przez kolejne lata (11). Liczba wznów brzęznych czerniaka była mała, ich największy odsetek (1%) stwierdzono rok po radioterapii protonowej (11). Wśród analizowanych 2069 chorych leczonych w latach 1975–1997 z powodu czerniaka naczyniówki i/ lub ciała rzęskowego 5-, 10- i 15-letnie przeżycie (tumor-specific survival) wynosiło odpowiednio 86%, 77% i 73%. Podobne odsetki 5-letniego przeżycia stwierdza się także u chorych leczonych w innych ośrodkach, w których stosuje się radioterapię protonową (8,18-20). Prawdopodobieństwo zachowania gałki ocznej jest po 5 i 10 latach podobne, wynosi ok. 90% (11). Nie wielki spadek do 85% obserwuje się po 15 latach od radioterapii (11). Konieczność enukleacji w przypadku radioterapii protonowej związana jest zazwyczaj z ciężkimi powikłaniami popromiennymi lub ze wznową nowotworu. Najczęściej spotykanym powikłaniem zmuszającym do wyłuszczenia gałki ocznej jest jaskra neowaskularna (11). Nowotwórstwo naczyniowe tęczówki i jaskra neowaskularna są najpoważniejszymi powikłaniami po radioterapii nowotworów wewnątrzgałkowych. Powikłania te wywołują różne mechanizmy, m.in. wywołane przez guz czynniki wazoproliferacyjne, stany zapalne wywołane przez martwicę guza, wtórne odwarstwienie siatkówki, niedokrwienie siatkówki i tęczówki spowodowane napromienianiem. Odsetek tych powikłań można znacząco zredukować, jeśli w czasie napromieniania oszczędzony zostaje przedni odcinek oka. Kiedy wiązka protonów przechodzi bezpośrednio przez struktury przedniego odcinka oka, nawet w 30% oczu rozwija się jaskra neowaskularna (21). Najważniejszym jednak czynnikiem ryzyka rozwoju rubeozy jest duża masa nowotworu (22). Jaskra neowaskularna występuje mniej więcej u 15% wszystkich chorych, zwykle w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia (22). Zaćma popromienna rozwija się zwykle pod torebką tylną. Częstość jej występowania ściśle zależy od dawki napromienienia (22,23). Zależy ona również od wysokości leczonego guza. Najważniejszym czynnikiem wpływającym na prognozę dotyczącą widzenia po leczeniu jest odległość nowotworu od plamki i n. II (24). Położenie guza w odległości mniejszej niż 2 DD od plamki lub n. II zagraża znacznym pogorszeniem widzenia (> 0,1). Odsetek występowania makulopatii popromiennej w ciągu 10 lat po terapii w przypadkach, gdy guzy umiejscowione są w bezpośrednim sąsiedztwie plamki, wynosi 69%. Jeśli odległość między guzem a plamką zwiększa się ponad 4 DD, odsetek ten zmniejsza się do 8%. Podobnie jest w przypadku neuropatii n. II. U 65% pacjentów z guzami leżącymi w odległości 0,5 DD od tarczy n. II rozwija się neuropatia, jeśli zaś odległość jest większa niż 3 DD, odsetek ten zmniejsza się do 1% (22).

U leczonych przez nas chorych po 6 miesiącach nastąpiła stabilizacja i zaobserwowano pierwsze cechy regresji guzów. Jest to zgodne z obserwacjami innych grup badawczych. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wznowy ani pojawienia się przerzutów odległych. U trojga chorych doszło natomiast do pogorszenia ostrości wzroku. U dwojga spośród nich rozwinął się zespół toksycznego guza z pojawieniem się przesięzków prowadzących do powiększenia się wtórnego, surowiczego odwarstwienia siatkówki z zajęciem plamki. Jeden z tych chorych został poddany endoresekcji. W przypadku pacjentki, u której powiększyło się odwarstwienie siatkówki, zdecydowano natomiast o czasowej obserwacji. U trzeciego chorego guz pierwotnie umiejscowiony był na tarczy n. II i rokowanie odnośnie widzenia po radioterapii było złe od chwili kwalifikacji z uwagi na

niemożność wyłączenia n. II z pola napromieniania. Pacjent ten od początku akceptował ryzyko znacznego pogorszenia funkcji widzenia, zdając sobie sprawę z faktu, że celem leczenia jest u niego zachowanie gałki ocznej. U tego pacjenta również wykonano endoresekcję guza.

Aktualnie ze środków Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, w ramach projektu Narodowego Centrum Radioterapii Hadronowej, trwa budowa zakupionego dla IFJ PAN cyklotronu o energii protonów 230–250 MeV. Takie możliwości terapii protonowej zaspokoją krajowe potrzeby w zakresie leczenia nowotworów wewnątrzgałkowych. Nowy cyklotron będzie też cennym narzędziem badawczym w zakresie fizyki jądrowej, radiobiologii i fizyki medycznej.

Wnioski

Wstępne wyniki badań pozwalają stwierdzić, że radioterapia protonowa jest niezwykle precyzyjną metodą leczenia czerniaków błony naczyniowej – pozwala na uzyskanie wysokiego stopnia kontroli miejscowej. Metoda ta wymaga ścisłej współpracy interdyscyplinarnej (okulistów, onkologów, radioterapeutów, fizyków i personelu medycznego) oraz wypracowania własnych standardów planowania leczenia i jego prowadzenia.

Piśmiennictwo:

1. Isager P, Ehlers N, Overgaard J: *Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000?* Acta Ophthalmol Scand 2004, 82(5), 509-516.
2. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L et al.: *Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas.* Ophthalmology 1980, 87(6), 571-581.
3. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD: *Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells.* Br J Ophthalmol 1978, 62(6), 420-425.
4. Diener-West M, Earle JD, Fine SL et al.: *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18.* Arch Ophthalmol 2001, 119(7), 969-982.
5. Packer S, Rotman M, Fairchild RG et al.: *Irradiation of choroidal melanoma with iodine 125 ophthalmic plaque.* Arch Ophthalmol 1980, 98(8), 1453-1457.
6. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E: *Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000, 238(2), 129-137.
7. Stoffelns BM, Schoepfer K, Jochem T, Faldum A: *Tumor regression in malignant choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy (TTT) versus ruthenium brachytherapy and sandwich therapy – a comparative analysis.* Klin Monbl Augenheilkd 2010, 227(4), 262-268.
8. Desjardins L, Levy C, d'Hermies F et al.: *Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsey Center for Proton Therapy; the first 464 cases.* Cancer Radiother 1997, 1(3), 222-226.
9. Char DH, Kroll SM, Castro J: *Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy.* Trans Am Ophthalmol Soc 1997, 95,171-187; discussion 87-91.
10. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC et al.: *Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife.* Ophthalmology 2000, 107(7), 1381-1387; discussion 7-8.

11. Gragoudas ES: *Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld Lecture*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006, 47(11), 4666-4673.
12. Gragoudas ES, Goitein M, Koehler A et al.: *Proton irradiation of malignant melanoma of the ciliary body*. Br J Ophthalmol 1979, 63(2), 135-139.
13. Tokuyuu K, Akine Y, Sumi M et al.: *Fractionated stereotactic radiotherapy for choroidal melanoma*. Radiother Oncol 1997, 43(1), 87-91.
14. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R et al.: *Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma*. Radiother Oncol 2000, 55(2), 135-144.
15. Kincaid MC, Folberg R, Torczynski E et al.: *Complications after proton beam therapy for uveal malignant melanoma. A clinical and histopathologic study of five cases*. Ophthalmology 1988, 95(7), 982-991.
16. Saornil MA, Egan KM, Gragoudas ES et al.: *Histopathology of proton beam-irradiated vs enucleated uveal melanomas*. Arch Ophthalmol 1992, 110(8), 1112-1118.
17. Kodjikian L, Roy P, Rouberol F et al.: *Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas*. Am J Ophthalmol 2004, 137(6), 1002-1010.
18. Damato B, Kacperk A, Chopra M et al.: *Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 62(5), 1405-1411.
19. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L et al.: *Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 51(1), 138-147.
20. Courdi A, Caujolle JP, Grange JD et al.: *Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999, 45(1), 5-11.
21. Daftari IK, Char DH, Verhey LJ et al.: *Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997, 39(5), 997-1010.
22. Gragoudas ES, Marie Lane A: *Uveal melanoma: proton beam irradiation*. Ophthalmol Clin North Am 2005, 18(1), 111-118, ix.
23. Gragoudas ES, Egan KM, Walsh SM et al.: *Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma*. Am J Ophthalmol 1995, 119(2), 157-164.
24. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM et al.: *Uveal melanomas near the optic disc or fovea. Visual results after proton beam irradiation*. Ophthalmology 1987, 94(4), 354-361.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.03.2012 r. (1366)
Zakwalifikowano do druku 30.06.2012 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon
Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
e-mail: bozena@romanowska.pl

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
www.pto.com.pl