

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Rok 2022/2023

Kryštof Kysela

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií

FLASH radioterapie

Bakalářská práce

2022/2023

Kryštof Kysela

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2021/2022

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kryštof Kysela**  
Osobní číslo: **Z20107**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**  
Téma práce: **FLASH radioterapie**  
Téma práce anglicky: **FLASH radiotherapy**  
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

## Zásady pro vypracování

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**  
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- JOLLY, Simon, Hywel OWEN, Marco SCHIPPERS a Carsten WELSCH, 2020. Technical challenges for FLASH proton therapy. *Physica Medica*. 78, 71-82. ISSN 11201797. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmp.2020.08.005.
- LIN, Binwei, Feng GAO, Yiwei YANG, Dai WU, Yu ZHANG, Gang FENG, Tangzhi DAI a Xiaobo DU, 2021. FLASH Radiotherapy: History and Future. *Frontiers in Oncology*. 11. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2021.644400.
- PETERS, Micah D.J., Casey MARNIE, Andrea C. TRICCO, et al, 2020. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis*. 18(10), 2119-2126. ISSN 2689-8381. Dostupné z: doi:10.11124/JBIES-20-00167.
- ŠLAMPA, Pavel, 2021. *Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.
- WILSON, Joseph D., Ester M. HAMMOND, Geoff S. HIGGINS, et al, 2020. Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool's Gold. *Frontiers in Oncology*. 9, 11-17. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2019.01563.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Anna Lierová, Ph.D.**  
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2021**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **27. dubna 2023**

**doc. Ing. Jana Holá, Ph.D.** v.r.  
děkanka

L.S.

**Mgr. Zuzana Červenková, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 2. března 2023

## PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Práci s názvem „Flash radioterapie“ jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 27. 04. 2023

Kryštof Kysela v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Rád bych touto cestou velmi poděkoval paní doktorce A. Lierové za její příjemný přístup, velkou všestrannou pomoc, množství cenných a inspirativních rad, podnětů, doporučení a připomínek poskytnutých ke zpracování této bakalářské práce. Rád bych poděkoval také své rodině za jejich dlouhodobou podporu a nezkrotnou trpělivost.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce „FLASH radioterapie“ se zaměřuje na popis, seznámení a vývoj nové, slibně se vyvíjející metodě radioterapie. Teoretická část práce je věnována charakteristice a historii radioterapie její rozdělení a druhům radioterapie. Dále se zde popisuje FLASH radioterapie její historie, mechanismus, přístrojové vybavení, rozdíly mezi radioterapií a FLASH radioterapií a vhodné diagnózy pro léčbu FLASH radioterapií. Dále byly v práci pomocí metodiky scoping review rozděleny a následně zhodnoceny studie týkající se FLASH radioterapie. V závěru práce jsou tyto studie porovnávány a vyhodnocovány s již publikovanými výsledky.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

FLASH radioterapie, radioterapie, vysoký dávkový příkon, scoping review.

## **FLASH RADIOTHERAPY**

### **ANNOTATION**

The bachelor thesis "FLASH radiotherapy" focuses on the description, introduction, and development of a new, promising method of radiotherapy. The theoretical part of the thesis is devoted to the characteristics and history of radiotherapy, its types and divisions. Furthermore, the thesis describes FLASH radiotherapy, its history, mechanism, equipment, differences between radiotherapy and FLASH radiotherapy, and suitable diagnoses for FLASH radiotherapy treatment. Additionally, using the scoping review methodology, studies related to FLASH radiotherapy were categorized and evaluated. Finally, these studies were compared and evaluated with the already published results in the conclusion of the thesis.

### **KEYWORDS**

FLASH radiotherapy, radiotherapy, high dose rate, scoping review.

# OBSAH

<b>Úvod .....</b>	<b>11</b>
<b>Cíle a metody práce .....</b>	<b>12</b>
1.1 Cíle práce .....	12
1.1.1 Teoretický cíl .....	12
1.1.2 Praktický cíl .....	12
1.2 Metody práce.....	12
<b>TEORETICKÁ ČÁST.....</b>	<b>13</b>
<b>1 PROBLEMATIKA RADIOTERAPIE.....</b>	<b>13</b>
1.1 Historie radioterapie.....	14
1.2 Teleterapie (zevní radioterapie) .....	14
1.2.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou záření.....	16
1.2.2 Obrazově řízená radioterapie .....	17
1.2.3 Terapie objemovým paprskováním .....	18
1.2.4 Helikální tomoterapie .....	19
1.2.5 Protonová radioterapie.....	19
1.3 Brachyterapie .....	20
1.4 Cílové objemy při radioterapii .....	22
1.5 Deterministické a stochastické účinky záření .....	24
<b>2 FLASH RADIOTERAPIE.....</b>	<b>27</b>
2.1.1 Historie FLASH radioterapie.....	28
2.1.2 Mechanismus FLASH radioterapie .....	28
2.2 Přístrojové vybavení při FLASH RT .....	29
2.3 Rozdíl mezi RT a FLASH RT.....	31
2.4 Diagnózy nejvhodnější pro FLASH-RT .....	32
<b>3 VÝZKUMNÁ ČÁST.....</b>	<b>34</b>
3.1 Metodika výzkumu.....	34



3.1.1	Scoping review .....	34
3.1.2	PCC vzorec .....	35
3.1.3	Vyhledávací strategie.....	35
3.1.4	Výběr a hledání studií .....	35
3.2	Klíčová slova.....	36
3.3	Vyhledávací údaje.....	36
<b>4</b>	<b>VÝSLEDKY FLASH TERAPIE .....</b>	<b>39</b>
4.1	Hlodavci .....	40
4.1.1	Myši .....	40
4.2	Šelmy a sudokopytníci .....	47
4.2.1	Psi.....	47
4.2.2	Kočky.....	47
4.2.3	Prase.....	47
4.3	Lidé .....	48
<b>5</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Použitá literatura .....</b>	<b>54</b>
7.1	Primární zdroje.....	54

## SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

<b>Obrázek 1</b> – Schéma teleterapie. ....	<b>16</b>
<b>Obrázek 2</b> – Schéma brachyterapie. ....	<b>21</b>
<b>Obrázek 3</b> – Cílové objemy při radioterapii: GTV, CTV a PTV. ....	<b>24</b>
<b>Obrázek 4</b> – Hodnoty dávek u FLASH-RT a CONV-RT. ....	<b>27</b>
<b>Obrázek 5</b> – Prisma graf vyhledávání. ....	<b>38</b>
<b>Tabulka 1</b> – Vyhledávací kritéria PCC vzorce. ....	<b>35</b>
<b>Tabulka 2</b> – Zařazovací a vyřazovací kritéria. ....	<b>36</b>
<b>Tabulka 3</b> – Počet vyhledaných studií v databázi Pubmed. ....	<b>37</b>
<b>Tabulka 4</b> – Počet vyhledaných studií v databázi Sciencedirect. ....	<b>37</b>
<b>Tabulka 5</b> – Seznam zahrnutých zvířecích studií. ....	<b>39</b>
<b>Tabulka 6</b> – Seznam zahrnutých lidských studií. ....	<b>48</b>

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CONV-RT	Konvenční radioterapie
CT	Výpočetní tomografie (Computed tomography)
CTV	Klinický cílový objem (clinical target volume)
GTV	Hrubý objem nádoru (gross tumor volume)
HT	Helikální tomoterapie
IAEA	Mezinárodní agentura pro atomovou energii (International Atomic Energy Agency)
ICRP	Mezinárodní komise pro ochranu před zářením (International Commission on Radiological Protection)
IGRT	Radioterapie řízená obrazem (Image Guided Radiotherapy)
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
MR	Magnetická rezonance
PET	Pozitronová emisní tomografie
PRT	Protonová terapie
PTV	Plánovací cílový objem (planning target volume)
RT	Radioterapie
SOBP	Roztáhlý Braggův vrchol (Spread-Out Bragg Peak)

## ÚVOD

Radioterapie je jednou z nejúčinnějších metod léčby nádorových onemocnění a v současné době již patří k běžně používaným terapeutickým postupům. Tradiční radioterapie využívá ionizujícího záření k poškození nádorových buněk a způsobení jejich odumření. Avšak tato metoda může mít vedlejší účinky na okolní zdravé tkáně a může být omezena maximální tolerancí pacienta k vysokým dávkám záření. V posledních letech se však objevila nová metoda radioterapie, nazývaná FLASH radioterapie, která využívá velmi vysoké dávkové rychlosti záření a může být účinnější při poškozování nádorových buněk a zároveň minimalizovat poškození okolních tkání.

V současné době je FLASH radioterapie stále zkoumána v klinických studiích a výzkumných centrech po celém světě. V průběhu posledních let byly provedeny první experimentální a klinické studie, které ukázaly potenciál této metody při minimalizaci poškození okolních tkání a zároveň zvyšování účinnosti radioterapie na nádorové buňky. Výsledky těchto studií naznačují, že FLASH radioterapie může být účinná při léčbě nádorů, které jsou rezistentní vůči tradiční radioterapii. Zatím byly provedeny dvě studie na lidech.

Tato bakalářská práce se zaměřuje na téma FLASH radioterapie a její potenciál jako nového léčebného postupu pro pacienty s nádorovými onemocněními.

V první části teoretické části je popsána problematika radioterapie a její historie, na kterou navazují různé metody radioterapie a jejich výhody. Poté navazují stochastické a deterministické účinky radioterapie a cílové objemy u radioterapie. Následně se už práce věnuje samotné FLASH radioterapii kde je popsána její historie, mechanismus, její přístrojové vybavení, rozdíly mezi FLASH radioterapií a radioterapií a diagnózy nejvhodnější pro FLASH radioterapii.

V praktické části se první kapitola zabývá metodikou výzkumu (scoping review, PCC vzorec, vyhledávací strategie, výběr a hledání studií). V dalších kapitolách jsou popsány klíčové slova a vyhledávací údaje. V poslední kapitole se práce zaměřuje na popis finálních studií.

# **CÍLE A METODY PRÁCE**

## **1.1 Cíle práce**

Cílem této bakalářské práce popsat metody radioterapie a informovat o nové metodě- FLASH radioterapii a pomoci k dalšímu rozvoji této oblasti v onkologické léčbě.

### **1.1.1 Teoretický cíl**

Teoretickým cílem této bakalářské práce je prozkoumat současný stav poznání o FLASH radioterapii a zhodnotit potenciál této nové metody pro léčbu nádorových onemocnění. Popsat tuto metodu radioterapie a zároveň i jiné metody radioterapie. Práce se zaměří na popis základních principů FLASH radioterapie.

### **1.1.2 Praktický cíl**

Cílem praktické části této práce je popsat dosavadní studie ohledně tohoto tématu.

## **1.2 Metody práce**

Metodika teoretické části bakalářské práci spočívala v popisu radioterapie a různých metod radioterapie s větším ohledem na metodu FLASH radioterapie.

Metodika výzkumné části byla navrhnutá jako sekundární výzkum pomocí literární rešerše, za účelem zmapování a následného posouzení existujících studií prováděných na laboratorních modelech a pacientech. Pro zpracování a zhodnocení dat byla použita metoda scoping review, která je založena na principu rešerše článků v odborných časopisech a publikovaných studiích. Tyto články a studie byly do výzkumu zahrnuty na základě stanovených zařazovacích a vyřazovacích kritérií.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 PROBLEMATIKA RADIOTERAPIE

Radioterapie (RT) je důležitým léčebným postupem pro pacienty trpící rakovinou. Tato metoda je nejpoužívanější a nejúčinnější protinádorová terapie, může však způsobit akutní i pozdní poškození zdravých tkání. Dávka dodaná do nádoru je tedy omezena toxicitou pro blízkou zdravou tkáň; to může znamenat, že nádor nemůže být zcela zabit a účinnost radioterapie bude snížena (Vozenin, 2022).

Radioterapii vyžaduje během léčby 60 – 70 % onkologických pacientů. U lidí, kteří byli úspěšně vyléčeni z rakoviny, může pomoci RT k vyléčení v až 40 % případů, nebo také může být použita ke zlepšení symptomů u lidí s neléčitelnou rakovinou. Radioterapie může být prováděna buď jako paliativní léčba s cílem zmírnit příznaky, nebo jako radikální léčba, která trvá několik týdnů. Moderní zobrazovací a výpočetní systémy jako magnetická rezonance (MR), výpočetní tomografie (CT) nebo pozitronová emisní tomografie (PET), umožňují velmi přesné zaměření záření na nádorové tkáně a minimalizaci poškození okolních tkání. Neustálý vývoj technologií, jako jsou systémy založené na MR a adaptivní plánování, má za cíl zlepšit přesnost a účinnost radioterapie s konečným cílem dosáhnout vyššího vyléčení a snížení vedlejších účinků (Lilley, 2023).

Samotná radioterapie se dá využít jak pro léčbu nádorových onemocnění, tak pro symptomatickou léčbu pacientů s pokročilým onemocněním, kteří již nejsou vhodní pro chirurgický zákrok. RT se také může použít v kombinaci s jinými léčebnými postupy, jako je například chemoterapie, hormonální terapie nebo cílená terapie, aby se dosáhlo lepších výsledků. Radioterapie může být aplikována různými způsoby, jako například externí záření, které se aplikuje na postižené oblasti těla zvenčí, nebo interní záření, kdy se zdroj záření umístí přímo do těla pacienta. Pro aplikaci záření se také používají různé zdroje záření, jako jsou lineární urychlovače, kobaltové zdroje nebo brachyterapie s radioaktivními izotopy (Barton, 2017).

V oblasti radioterapie probíhají stále nové výzkumy a vývoj nových technologií, které mají za cíl zlepšit účinnost a přesnost této terapie a minimalizovat vedlejší účinky. Patří sem například protonová terapie, která umožňuje cíleně dodávat záření do postižené oblasti těla, nebo adaptivní radioterapie, která umožňuje přizpůsobit léčebný plán v průběhu léčby na základě změn v anatomii pacienta nebo v objemu nádoru (Xu, 2014).

## 1.1 Historie radioterapie

Radioterapie začala jako experimentální léčba, když Wilhelm Conrad Röntgen v roce 1895 objevil rentgenové paprsky. V roce 1896 zaznamenal Emil Grübbe první pokus o léčbu rakoviny pomocí rentgenových paprsků. V roce 1898 Henri-Alexandre Danlos poprvé použil rádium jako zdroj ionizujícího záření. V následujících desetiletích byla radioterapie stále výrazně experimentální, s malou kontrolou dávkování a omezeným porozuměním biologického účinku záření (Gospodarowicz, 2015).

V roce 1913 však byly poprvé použity dva paralelní paprsky k minimalizaci poškození zdravých tkání a zlepšení účinnosti léčby. V roce 1922 se stala radioterapie uznávanou léčbou rakoviny a v následujících desetiletích byla stále vylepšována, aby se minimalizovalo poškození zdravých tkání a maximalizovala účinnost léčby. V roce 1950 byly použity první lineární urychlovače pro produkci fotonů a v 60. letech byly použity protony k léčbě nádorů. V 70. letech se objevila nová technika léčby ozářením, tzv. intenzita modulovaná RT, která umožnila vysokou přesnost a dávkovou distribuci, což minimalizuje poškození zdravých tkání. V 21. století pokračují výzkumy v oblasti léčby ozářením a objevují se nové technologie, jako je například stereotaktická radioterapie, protonová terapie nebo FLASH radioterapie, které slibují ještě větší účinnost a minimalizaci vedlejších účinků (Negrão, 2015).

## 1.2 Teleterapie (zevní radioterapie)

Konvenční radioterapie (CONV-RT, obrázek 1) je jednou z nejstarších metod radioterapie a zahrnuje ozařování nádoru ionizujícím zářením zvenčí těla pacienta. CONV-RT využívá lineárních urychlovačů k produkci záření s vysokou energií, které se aplikuje na nádor a okolní tkáně, s cílem zničit rakovinné buňky a zabránit jejich dalšímu růstu a šíření. Během CONV-RT je pacient umístěn na pevném povrchu a pomocí speciálních fixačních pomůcek je zajištěno, aby pacient zůstal v přesné pozici po celou dobu ozařování. Po umístění pacienta do správné polohy je přístroj nastaven na přesnou dávku záření a ozařování začíná. Během ozařování pacient leží v klidu a může se pohybovat pouze minimálně, aby nedošlo k posunu polohy a narušení cílení ozařování (Šlampa, 2021; Lin, 2021).

Radioterapeut používá vysokofrekvenční záření, jako jsou rentgenové paprsky nebo gama paprsky, k ozařování postižené oblasti. CONV-RT se často kombinuje s dalšími formami léčby, jako jsou chemoterapie a chirurgie, aby bylo dosaženo maximální účinnosti léčby. Tato kombinace léčby se nazývá multimodální léčba a může být přizpůsobena individuálním potřebám každého pacienta a jeho stavu rakoviny. Přestože je CONV-RT stále běžně používanou metodou radioterapie, má i své nevýhody, jako jsou vedlejší účinky ozařování na

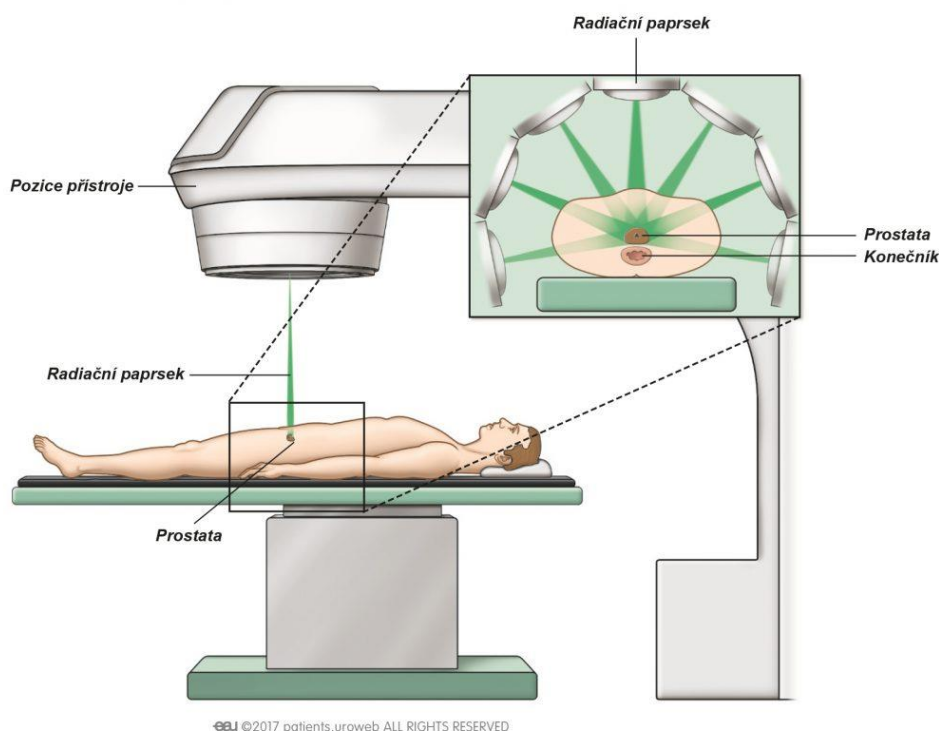
zdravé tkáně, které se nacházejí v blízkosti nádoru. Tyto vedlejší účinky mohou zahrnovat únavu, nevolnost, zvracení, bolest a poškození orgánů, jako jsou srdce, játra a ledviny (Wilson, 2020).

Konvenční radioterapie je způsob léčby rakoviny, který využívá zdroje záření k ničení nádorových buněk. Konvenční radioterapie může být použita k léčbě mnoha typů nádorů, včetně nádorů hlavy a krku, plic, prsou, prostaty a mnoha dalších. Některé z nejčastěji léčených nádorů pomocí konvenční radioterapie jsou rakovina prostaty, rakovina prsu, rakovina plic a rakovina děložního čípku. Dále se tato metoda používá při léčbě nádorů mozku, lymfomů a dalších. V současné době existuje mnoho technologií, které umožňují provádění konvenční radioterapie s větší přesností a minimalizací vedlejších účinků. Mezi tyto technologie patří například intenzitně modulovaná radioterapie, stereotaktická radioterapie, FLASH radioterapie nebo protonová terapie. Tyto technologie umožňují léčbu nádorů s vysokou přesností a minimalizují poškození okolních zdravých tkání (Hughes, 2020).

Do teleterapie řadíme moderní radioterapeutické technologie, jako je radiační terapie s modulovanou intenzitou (IMRT), obrazově naváděná radioterapie (IGRT) helikální tomoterapie (HT) a protonová radioterapie, mohou snížit radiační poškození zdravých tkání. Například IMRT snižuje výskyt xerostomie stupně 2 – 4 u pacientů s rakovinou hlavy a krku, aniž by ohrozila lokálně-regionální kontrolu a celkové přežití. HT může také snížit výskyt kožní toxicity u pacientek s rakovinou prsu. Výhodou protonové radioterapie je, že většina energie je přenesena do polohy Braggova vrcholu a přenos energie mimo tento bod je velmi nízký. Radiační poškození zdravých tkání mimo Braggův vrchol je tedy relativně malé a protonová terapie způsobuje menší radiační poškození zdravých tkání než fotonová terapie při léčbě rakoviny hlavy a krku, rakoviny prostaty a rakoviny u dětí (Lin, 2021; Šlampa, 2021).

IGRT, IMRT a helikální tomoterapie jsou všechny moderní metody radioterapie, které umožňují přesnější a účinnější ozařování cílové oblasti s minimalizací záření zdravých tkání. Každá z těchto metod má své výhody a nevýhody, a volba nejvhodnější metody závisí na konkrétních okolnostech a potřebách pacienta.





Obrázek 1 – Schéma teleterapie (Šlampa, 2021).

### 1.2.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou záření

Radioterapie s modulovanou intenzitou záření (IMRT) je pokročilá forma radioterapie, která umožňuje lékařům aplikovat přesnější a silnější dávky záření na rakovinné buňky s minimálním dopadem na okolní zdravou tkáň. Studie publikované v různých odborných časopisech, ukázaly, že IMRT má úspěšnost při léčbě různých typů rakoviny, jako jsou karcinomy hlavy a krku, prostaty a prsu. Tato technika také umožňuje léčbu nádorů, které se nacházejí blízko citlivých orgánů nebo struktur, jako jsou srdce, sítnice, slinné žlázy a mozkomíšní tekutina. Díky těmto výhodám se IMRT stává stále populárnější metodou v radioterapii a výzkum v této oblasti se stále rozvíjí (Mayeama, 2016; Thompson, 2017).

#### 1.2.1.1 Výhody IMRT

IMRT je novou a lepší metodou radioterapie oproti tradičním metodám, jako je například konvenční radioterapie. CONV-RT používá jednu dávku záření, která se aplikuje na celou oblast, kde se nádor nachází. Toto může vést k poškození zdravé tkáně v okolí nádoru, což může způsobit nežádoucí vedlejší účinky. IMRT využívá sofistikovaného plánovacího systému a speciálních přístrojů, které umožňují aplikovat přesnější a silnější dávky záření pouze na rakovinné buňky. Tím se minimalizuje poškození zdravé tkáně a riziko vedlejších účinků. Navíc umožňuje léčit nádory, které se nacházejí blízko citlivých orgánů nebo struktur, jako jsou

srdce, sítnice, slinné žlázy a mozkomíšní tekutina, což by u konvenční radioterapie nebylo možné (Webb, 2003).

Další výhodou IMRT je, že umožňuje lékařům přesně sledovat, jak se dávky záření distribuují v těle pacienta, díky čemuž mohou reagovat na jakékoli nežádoucí vedlejší účinky a upravit dávkování záření podle potřeby. IMRT se také často kombinuje s jinými formami léčby rakoviny, jako jsou chemoterapie a chirurgické zákroky, aby byla dosažena co nejlepší výsledná účinnost léčby. V některých případech se IMRT také využívá k léčbě nádorů, které jsou obtížně přístupné jinými metodami (Popple, 2014).

Vzhledem k těmto výhodám se IMRT stává stále populárnější metodou v radioterapii a je v současnosti jednou z nejvíce používaných metod v léčbě rakoviny. Je třeba mít na paměti, že IMRT je stále poměrně novou technikou a výzkum v této oblasti stále pokračuje, aby se zlepšila účinnost a bezpečnost této metody léčby rakoviny (Popple, 2014).

## **1.2.2 Obrazově řízená radioterapie**

Obrazově naváděná radioterapie (IGRT) tedy radioterapie s využitím obrazového navádění. Tato metoda spočívá v tom, že před každým ozařováním se pomocí speciálního zobrazovacího zařízení (např. CT, MR nebo PET) získá obrazová informace o umístění cílového nádoru a okolní tkáně. Tyto informace pak slouží k přesnému navedení zdroje záření na cílovou oblast a minimalizaci záření okolních zdravých tkání (Rammohan, 2022).

IGRT se používá k přesnějšímu dávkování záření, zejména při ozařování nádorů v oblasti, kde se často vyskytují pohyby (např. hrudník, břicho, páteř). Pohyb může být způsoben dýcháním, stolicí nebo jinými faktory a může způsobit, že se cílová oblast posune z původní polohy, což může vést k nežádoucím vedlejším účinkům. IGRT umožňuje získání obrazu v reálném čase a následnou korekci polohy cílové oblasti při každém ozařování, což zvyšuje přesnost a efektivitu radioterapie a minimalizuje poškození zdravých tkání (Rammohan, 2022).

### **1.2.2.1 Výhody IGRT**

IGRT umožňuje lékařům sledovat pohyb nádoru v reálném čase a přizpůsobit dávkování záření tak, aby bylo co nejúčinnější a zároveň minimalizovalo poškození okolní zdravé tkáně. Díky preciznímu zaměření záření na nádor se snižuje riziko poškození okolních tkání a orgánů, což může vést k menším vedlejším účinkům radioterapie. IGRT umožňuje aplikovat silnější dávky záření na nádor, což může být u agresivnějších nádorů nutné k dosažení úspěšné léčby. IGRT může být efektivní při léčbě nádorů, které se opakují po předchozí radioterapii. IGRT se

používá při léčbě různých typů nádorů, včetně rakoviny prsu, plic, prostaty, karcinomu hlavy a krku a dalších (Dawson et al., 2007).

V porovnání s IMRT, IGRT umožňuje v reálném čase sledovat polohu cílové oblasti a okolních tkání a umožňuje korigovat přesnost aplikace záření při každém ozařování. To znamená, že IGRT může být vhodnější pro ozařování oblastí s většími pohyby, jako jsou orgány v břišní dutině, hrudníku nebo páteři (Dawson et al., 2007).

### **1.2.3 Terapie objemovým paprskováním**

Terapie objemovým paprskováním (VAT) je moderní metoda radioterapie, která využívá přesnějších a rychlejších technologií k aplikaci radioterapie na rakovinný nádor. VAT je založena na konceptu IMRT, ale místo toho, aby používala krokové pohyby paprsku, používá přesnější lineární akcelerátory s velmi rychlým pohybem paprsku. VAT umožňuje aplikovat radioterapii v celém objemu nádoru z různých úhlů v jediném pohybu paprsku, což zkracuje dobu ozařování a minimalizuje vystavení okolního zdravého tkáně škodlivým účinkům záření. Díky tomu je VAT schopna snížit celkovou dávku záření, kterou musí pacient podstoupit, a snížit riziko vedlejších účinků (Kamperis, 2020).

#### **1.2.3.1 Výhody VAT**

VAT využívá sofistikované technologie, které umožňují přesné zaměření radioterapie na cílovou oblast. Tím se minimalizuje poškození okolního zdravého tkáně a riziko nežádoucích účinků radioterapie. Díky rychlejšímu pohybu paprsku se doba ozařování snižuje, což vede k pohodlnějšímu a efektivnějšímu průběhu léčby. VAT umožňuje aplikovat vyšší dávky radioterapie na cílovou oblast, zatímco zároveň snižuje dávku na okolní zdravou tkáň. To může vést k nižšímu riziku vedlejších účinků. VAT lze použít pro léčbu různých typů rakoviny, jako jsou například nádory hlavy a krku, prostaty, plic, jater a dalších. Výzkumy ukazují, že VAT má lepší úspěšnost a výsledky léčby než tradiční metody radioterapie, jako je CONV-RT (Hanna, 2018).

VAT může aplikovat záření rychleji než IGRT nebo IMRT, což může snížit dobu ozařování a zvýšit pohodlí pacienta. VAT umožňuje lékařům lépe zaměřit dávky záření na rakovinné buňky a minimalizovat poškození okolních zdravých tkání. VAT umožňuje lékařům přesně řídit dávkování záření a upravovat ho během ozařování v reálném čase na základě změn ve velikosti a tvaru nádoru. Díky kratšímu času ozařování a lepšímu zaměření záření může VAT snížit vedlejší účinky radioterapie a zlepšit celkovou kvalitu života pacienta (Hanna, 2018).

## **1.2.4 Helikální tomoterapie**

Helikální tomoterapie (HT) je moderní metoda léčby nádorů, která umožňuje přesné a cílené dávkování záření na nádorovou tkáň, minimalizaci poškození okolních tkání a zkrácení doby ozařování. Pomocí speciálního zařízení – lineárního urychlovače se paprsek záření spirálovitě projíždí tělem pacienta z různých úhlů, což umožňuje přesnou kontrolu dávky a umístění paprsku. Tento postup umožňuje aplikovat vysoké dávky záření na nádorovou tkáň a snížit poškození okolních tkání. Helikální radioterapie se obvykle využívá pro léčbu nádorů v oblasti mozku, páteře, břicha a hrudníku a její výzkum je stále v průběhu rozvoje, s cílem maximalizovat efektivitu léčby a minimalizovat nežádoucí účinky (Welsh, 2002; Freilederer, 2020).

### **1.2.4.1 Výhody HT**

HT umožňuje aplikaci velmi přesných dávek radioterapie na cílovou oblast, což pomáhá minimalizovat poškození okolních zdravých tkání a orgánů. HT umožňuje lékařům měnit intenzitu záření a úhel ozařování během léčby, což umožňuje lépe cílit na nádor a minimalizovat poškození okolních tkání. Díky přesnějšímu dávkování a cílení záření na nádor se snižuje riziko vedlejších účinků a toxických účinků na okolní zdravou tkáň. HT může být efektivní pro léčbu nádorů v různých oblastech těla, včetně nádorů hlavy a krku, plic, prsu, prostaty a mozku. Díky vysoké přesnosti a efektivitě HT mohou být léčebné cykly zkráceny a celková doba léčby může být snížena (Rong, 2014).

## **1.2.5 Protonová radioterapie**

Protonová radioterapie (PRT) je moderní metoda léčby rakovinných onemocnění, která využívá protony, tedy částice s kladným nábojem a určitou energií, k přesnému ozařování nádoru. Protony se pohybují rychle a jejich energii lze přesně kontrolovat. Při vstupu do těla protony postupně ztrácejí svou energii, což se děje na místě, kde se zastaví. Protonová terapie se snaží dosáhnout toho, aby protony ztratily energii v nádorové tkáni a minimalizovalo se tak poškození okolních zdravých tkání. Tato metoda se používá zejména k léčbě rakoviny v blízkosti citlivých orgánů, jako jsou mozku, míchy, srdce a plic. Protony se mohou použít samostatně nebo v kombinaci s jinými metodami léčby. Protonová terapie se stává stále více běžnou a využívá se v mnoha zdravotnických zařízeních po celém světě. Výzkum v této oblasti pokračuje s cílem maximalizovat účinnost léčby a minimalizovat vedlejší účinky (Mohan, 2017; Bai, 2019).

### **1.2.5.1 Braggův vrchol**

Braggův vrchol (anglicky „Bragg peak“) lze popsat jako specifickou vlastnost ionizujícího záření, jako jsou protony, která se využívá v radioterapii. Tento vrchol označuje místo

maximálního množství ionizace v tkáni, která se nachází hluboko uvnitř těla pacienta, kde se vyskytuje nádor. Tento fenomén je způsoben tím, že protony zpomalují a ztrácí svou kinetickou energii, když vstupují do tkáně a interagují s atomy a molekulami tkáně. Tyto interakce způsobují ionizaci, což vede k poškození nádorových buněk, což je cílem radioterapie (Durante, 2016; Knopf, 2014).

Braggův vrchol lze využít k minimalizaci poškození okolní zdravé tkáně během radioterapie. Protony mají totiž velmi malou penetraci a zastavují se v místě, kde je dosaženo nejvyšší ionizace. To umožňuje, aby se lékaři zaměřili na cílovou oblast a minimalizovali poškození zdravé tkáně v okolí. Díky této vlastnosti se Braggův vrchol používá k ošetření nádorů v citlivých oblastech, jako jsou například mozky, kde je nezbytné co nejméně poškodit okolní tkáň. V současné době se Braggův vrchol stává stále důležitější pro radioterapii. S rostoucími technologickými pokroky se podařilo vyvinout nové metody, jako je protonová a iontová radioterapie, které využívají Braggův vrchol k léčbě nádorových onemocnění. Tyto metody poskytují pacientům léčbu s menšími vedlejšími účinky a s větší přesností, což vede k lepšímu výsledku léčby a většímu přežití pacientů (Durante, 2016; Knopf, 2014).

#### **1.2.5.2 Výhody PRT**

Samotná protonová terapie je velmi precizní metoda radioterapie, která dokáže přesně dávkovat záření do nádorové tkáně a minimalizovat tak poškození okolních zdravých tkání. Díky tomu může být použita pro léčbu nádorů v blízkosti citlivých orgánů, které by jinak mohly být při jiných metodách léčby poškozeny. Protonová terapie také poskytuje výhody při léčbě nádorů u dětí, kde je minimální riziko poškození zdravých tkání v důsledku radioterapie. Nicméně protonová terapie má také své nevýhody, jako jsou vysoké náklady na vybavení a provoz, potřeba speciálního výcviku pro personál a dlouhá doba nutná k vybudování a certifikaci protonových center. Protonová terapie také vyžaduje přesnou plánování a koordinaci s dalšími částmi léčebného plánu, aby byla zajištěna optimální léčba pacienta (Vanderwaeren, 2022).

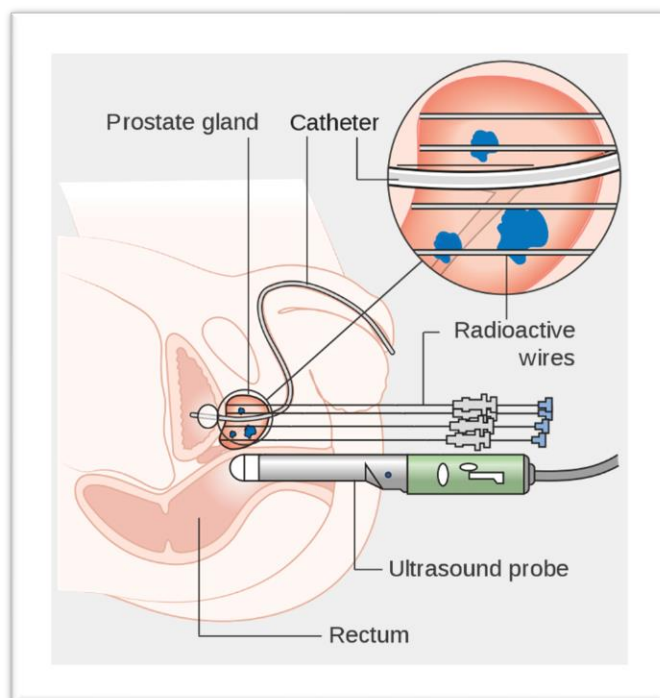
### **1.3 Brachyterapie**

Brachyterapie (obrázek 2) je forma radioterapie, která se vyznačuje velmi přesným dávkováním záření na omezenou oblast nádoru. Oproti externí radioterapii se radiace aplikuje zevnitř nádoru, takže nevystavuje zdravé tkáně účinkům záření, aby dosáhla cílového místa. Díky tomu je brachyterapie vhodná pro léčbu omezených nádorových ložisek, kdy je třeba aplikovat velmi vysokou dávku radiace na cílovou oblast, aniž by došlo k poškození okolních tkání. V posledních desetiletích se brachyterapie stala ještě přesnější díky použitím 3D zobrazovacích metod jako ultrazvuk (US), CT, MRI, a PET. Tato technologie umožňuje ještě lepší kontrolu

dávkování radiace a výborné klinické výsledky. Zájem o cílené, hypofrakční a adaptivní léčby stoupá a brachyterapie má v těchto směrech velký potenciál pro další rozvoj v rámci současných i nových indikací (Tanderup, 2017).

Nejčastějšími zdroji brachyterapie jsou radioaktivní izotopy, jako je například jód-125 nebo iridium-192. Tyto zdroje jsou umístěny buď přímo dovnitř nádoru, nebo v jeho blízkosti. Brachyterapie se využívá především k léčbě nádorů prostaty, děložního čípku, prsu, pokožky a také nádorů hlavy a krku, plic a dalších lokalizací. V závislosti na typu nádoru a jeho stádiu může být brachyterapie použita jako samostatná metoda nebo v kombinaci s jinými terapeutickými postupy, jako je například chirurgická léčba nebo externí ozařování (Tanderup, 2017).

Brachyterapie je dále rozdělena do dvou typů - permanentní a dočasná. Permanentní brachyterapie se používá především k léčbě nádorů prostaty a spočívá v aplikaci malých radioaktivních zrníček přímo do prostaty. Tyto zrníčka tam zůstanou trvale a pomalu uvolňují radiaci, která ničí rakovinné buňky. Dočasná brachyterapie se používá u nádorů, kde se radioaktivní zdroje aplikují do těla pacienta na určitou dobu a poté se odstraní. Tento typ brachyterapie se používá například k léčbě rakoviny děložního čípku nebo prsu (Chargari, 2019; Marwaha, 2013).



**Obrázek 2 – Schéma brachyterapie (Tanderup, 2019).**

Vysvětlivky: prostate gland – prostata, catheter – katetr, radioactive wires – radioaktivní vodiče, ultrasound probe – ultrazvuková sonda, rectum – konečník.

Výhodou brachyterapie je také kratší doba léčby než u jiných metod. U některých typů nádorů může být léčba dokonce dokončena během jediné návštěvy nemocnice. Navíc mohou být dávky radiace aplikovány přesně na postižené místo, což minimalizuje poškození okolních zdravých tkání a snižuje riziko vedlejších účinků (Chargari, 2019; Marwaha, 2013).

#### **1.4 Cílové objemy při radioterapii**

Cílový objem při radioterapii označuje oblast těla, kterou je třeba ozařovat, aby bylo dosaženo požadovaného léčebného efektu. Jedná se o nádorovou tkáň a okolní oblast, kde se mohou potenciálně nacházet metastázy nebo kde existuje riziko nádorového zbytku. Cílový objem se stanovuje na základě diagnostických informací, jako jsou výsledky biopsie, CT nebo MRI snímky, a na základě klinického stavu pacienta. Vymezení cílového objemu je velmi důležité pro úspěšnou léčbu, protože musí být přesné a co nejvíce minimalizovat zasažení zdravých tkání. Proto se v moderní radioterapii často používá přesné zobrazování, jako je CONV-RT, IMRT nebo stereotaktická radioterapie, které umožňují přesné zaměření ozařování na cílový objem (Šlampa, 2021).

Celkový objem nádoru (GTV, obrázek 3) označuje makroskopický nádor, který musí být přesně identifikován pro úspěšnou radioterapii, jelikož představuje centrální cílový objem. V precizní radioterapii je GTV vykreslen na 3D tomografických obrazech. Základem je CT, která je často doplněna další diagnostickou informací, například magnetickou rezonancí nebo PET. Nové vývoje jako například „dual-energy CT“, funkční MR a specifické PET stopovače umožňují stále lepší rozlišení mezi nádorem a okolním normálním tkáním. (Thieke, 2018). GTV je obvykle určen odborným lékařem na základě klinických informací a obrazových vyšetření. GTV může být dále rozdělen na menší objemy, jako jsou například noduly nebo léze, které jsou v rámci terapie zahrnuty do celkového plánu ozařování. Velikost GTV může být ovlivněna faktory, jako jsou například histologie nádoru, stupeň jeho malignity a jeho poloha v těle. Přesná identifikace GTV je zásadní pro úspěšnou radioterapii, protože nejmenší odchylka může vést ke snížení efektivity terapie a následnému neúspěchu léčby (Thieke, 2018).

Klinický cílový objem (CTV, obrázek 3) je klíčovým pojmem při plánování radioterapie. Označuje oblast tkáně, která obsahuje GTV a navíc okolní tkáň, které mohou obsahovat mikroskopickou nemoc nebo mohou být ohroženy rozšířením nádoru. CTV je navržen tak, aby zahrnoval nádor a okolní oblasti, které jsou ohroženy nádorovým postižením, ale obvykle je omezen anatomickými hranicemi, které lze vizualizovat na zobrazovacích studiích (Burnet, 2004). Vymezení CTV je složitý proces, který zahrnuje různé faktory, jako je histologie nádoru, jeho umístění, velikost a stupeň, stejně jako faktory specifické pro pacienta, jako je věk, spolu

výskyt nemocí a celkový stav. CTV je obvykle vymežován radioterapeuty na základě zobrazovacích metod, jako jsou CT, MRI nebo PET skenování. Tyto zobrazovací studie pomáhají identifikovat rozsah a umístění nádoru a jakýkoli okolní struktury, které je třeba zahrnout do ozařovacího pole. CTV je navržen tak, aby zahrnoval nádor a okolní oblasti, které jsou ohroženy šířením nádoru nebo mohou obsahovat mikroskopickou nemoc. Je limitován anatomickými hranicemi, které lze vizualizovat na zobrazovacích studiích. Vymezení CTV je klíčovým krokem při plánování radioterapie, protože nezahrnutí vhodných oblastí může znamenat neúplné odstranění nádoru a zvýšené riziko relapsu (Burnet, 2004).

Správné vymezení CTV má za cíl zajistit, že dávka ozáření bude dodána nádoru a okolním oblastem s rizikem rakovinného postižení, zatímco se minimalizuje dávka zdravému okolnímu tkáni. Přesné vymezení CTV je kritické pro úspěšnou radioterapii, neboť pomáhá zajistit, že ozáření bude dodáno na vhodné oblasti a rakovina bude účinně ošetřena. CTV je často dále rozšířeno a vytváří se tak plánovací cílový objem (PTV), který zohledňuje nejistoty v pozici pacienta, pohybu orgánů a aplikaci léčby. PTV je navržen tak, aby zajišťoval, že dávka radiace je aplikována na CTV a malý okraj okolní tkáně, ale stále jsou chráněny zdravé orgány a tkáně (Burnet, 2004).

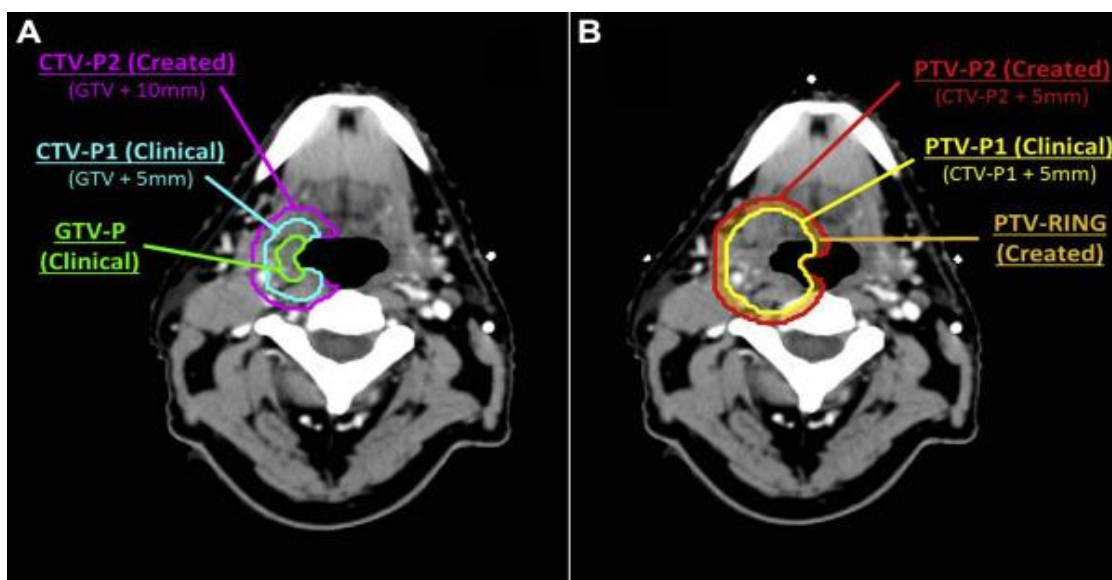
PTV, neboli plánovací cílový objem (obrázek 3), je v radioterapii označení pro oblast tkáně, do které se zaměřuje radioterapeutické ozařování. Tento objem je určen rozšířením klinického cílového. Určení PTV zahrnuje využití různých metod a technik, včetně počítačového plánování léčby, které zahrnuje obrazové zobrazovací metody, jako jsou CT a MRI, a další diagnostické metody, které umožňují radioterapeutům vizualizovat nádor a okolní tkáně. Na základě těchto obrazových dat se stanoví CTV a na něj se aplikuje výpočetní metoda, která umožňuje vytvoření PTV s potřebným rozšířením (Sun, 2016; Burnet, 2004).

V České republice se PTV obvykle označuje jako plánovací objem a jeho velikost se určuje podle doporučení České radioterapeutické společnosti a dalších relevantních mezinárodních směrnic. Při určování velikosti plánovacího objemu se v České republice využívá moderní technologie, jako jsou například systémy pro polohování pacientů nebo nástroje pro monitorování pohybu orgánů během radioterapeutického ozařování objemu (CTV) o další prostor, aby byly zahrnuty možné nepřesnosti při polohování pacienta, pohybu orgánů a další faktory ovlivňující přesnost ozařování (Sun, 2016).

PTV se určuje v souladu s doporučeními a směrnicemi Mezinárodní komise pro radiologickou ochranu (ICRP) a Mezinárodního sdružení pro radioterapii a onkologii (IAEA). Jeho velikost



se odvíjí od přesnosti ozařování, velikosti CTV a dalších faktorů, jako je například pohyblivost orgánů. Výpočet a určení PTV jsou velmi důležité pro úspěšné provedení radioterapeutického ozařování. Správné určení velikosti PTV a jeho umístění zajišťuje přesnost aplikace dávky záření na cílovou oblast a minimalizuje riziko poškození zdravé tkáně (Unkelbach, 2018).



Obrázek 3 – Cílové objemy při radioterapii: GTV, CTV a PTV (Thieke,2018).

## 1.5 Deterministické a stochastické účinky záření

V této jsou popsány rozdíly mezi stochastickými a deterministickými účinky ionizujícího záření. Ionizující záření může vyvolat škodlivé účinky na lidském těle, tyto účinky mohou být rozděleny do dvou kategorií - stochastické a deterministické. Zaměříme se na vysvětlení těchto dvou pojmů a popíšeme rozdíly mezi nimi. Je zde popsáno jak tyto účinky ovlivňují zdraví pacienta a jakým způsobem se mohou projevovat v průběhu a po léčbě ionizujícím zářením. Cílem této kapitoly je popsat rozdíly mezi stochastickými a deterministickými účinky ionizujícího záření a jak se tyto účinky mohou projevovat u pacientů (ICRP 103, 2007).

### 1.5.1 Tkaninové (deterministické) účinky

Tkaninové (předtím označované jako deterministické) účinky jsou účinky ionizujícího záření, které jsou závislé na dávce a jsou předvídatelné. Tyto účinky se projevují v závislosti na dávce, kterou jednotlivé buňky a tkáně dostanou. Pokud je dávka ionizujícího záření dostatečně vysoká, může vést k okamžitému poškození buněk a tkání a může mít závažné zdravotní následky. Radioterapie je léčebná metoda, která využívá ionizujícího záření k ničení rakovinných buněk a k redukci velikosti nádoru. Tento proces má mnoho deterministických účinků, které lze rozdělit do několika kategorií (ICRP 103, 2007).

Fyzikální deterministické účinky radioterapie jsou založeny na zákonitostech interakce ionizujícího záření s tkání. Toto záření může způsobit ionizaci atomů v buněčných strukturách a tím poškodit buňky. Fyzikální deterministické účinky radioterapie jsou dány dávkou záření, jejíž množství a rozložení ovlivňují, jaký bude mít záření účinek na tkáň. Biologické deterministické účinky radioterapie jsou založeny na reakcích buněk na ionizující záření. Záření může poškodit buňky v jádře, což může vést k buněčné smrti. Biologické deterministické účinky radioterapie jsou ovlivněny několika faktory, jako jsou typ a stupeň diferenciacce buněk, proliferace buněk, radiosenzitivita a radiorezistence (ICRP 103, 2007).

Mezi deterministické účinky patří akutní účinky a chronické účinky. Akutní účinky se projevují krátce po ozařování a zahrnují zánět a poškození sliznic, kožní reakce, zvracení, průjem a poruchy krvevotvorby. Tyto účinky jsou závislé na dávce, takže vyšší dávky ionizujícího záření způsobují větší újmu. Chronické účinky jsou účinky, které se projevují později po ozařování a mohou zahrnovat karcinogenitu a poškození genetického materiálu. Tyto účinky jsou také závislé na dávce, ale jejich projevy se mohou objevit až po letech nebo dokonce desetiletích od ozařování. Kromě toho mohou být chronické účinky komplikované tím, že jejich projevy se mohou objevit až po dlouhé době, takže je obtížné je spojovat s původní expozicí ionizujícího záření. Je důležité poznamenat, že dávky ionizujícího záření při radioterapii jsou pečlivě kontrolovány a sledovány. Radioterapie je navržena tak, aby minimalizovala expozici zdravých tkání ionizujícímu záření a minimalizovala riziko deterministických účinků. Kromě toho jsou pacienti průběžně sledováni, aby bylo možné identifikovat případné negativní účinky ozařování (ICRP 103, 2007).

### **1.5.2 Stochastické účinky**

Stochastické účinky jsou účinky ionizujícího záření, které jsou náhodné a nezávisí na dávce. Tyto účinky se vyskytují v nízkých dávkách ionizujícího záření, které jsou mnohem nižší než dávky potřebné k vyvolání deterministických účinků. Stochastické účinky zahrnují náhodné genetické změny a mutace, které mohou vést k rakovině a dalším zdravotním problémům. Mezi stochastické účinky patří nádory a rakovina, ale také genetické mutace, které se mohou přenést na potomstvo. Dávky ionizujícího záření, které způsobují stochastické účinky, jsou velmi nízké a obvykle se vyskytují v prostředí, jako je kosmické záření, přírodní zdroje záření a radiodiagnostika. Nicméně, i malé dávky ionizujícího záření mohou zvyšovat riziko stochastických účinků (Hamada, 2014).

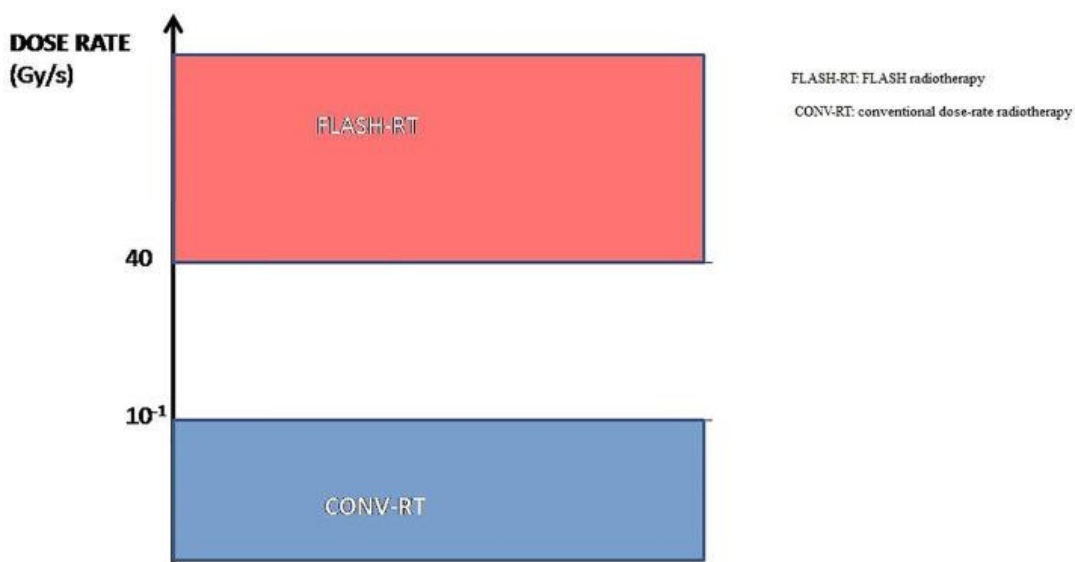
Stochastické účinky jsou důležitým faktorem při posuzování rizik spojených s ionizujícím zářením. Proto jsou dávky ionizujícího záření, které lidé obvykle dostávají, pečlivě sledovány

a stanovovány bezpečnostní limity pro ionizující záření. Tyto limity jsou navrženy tak, aby minimalizovaly riziko stochastických účinků a chránily veřejnost před nebezpečím ionizujícího záření. Kromě toho jsou radiologické technologie a postupy navrženy tak, aby minimalizovaly expozici ionizujícího záření a chránily pacienty a zdravotnický personál před nebezpečím ionizujícího záření. Tyto opatření zahrnují používání ochranných štítů, omezení expozice na minimum a používání radiologických technologií s nejnižším možným dávkovým příkonem (Hamada, 2014).

## 2 FLASH RADIOTERAPIE

FLASH radioterapie (FLASH-RT) je nová technologie radioterapie, která využívá ultra vysoký dávkový příkon ( $\geq 40$  Gy/s, obrázek 4) a je definována jako jednorázová radioterapie. Oproti CONV-RT je ozařování FLASH 400x rychlejší, což může vést ke snížení poškození způsobeného zářením ve zdravých tkáních. Nedávné pokusy na zvířatech naznačují, že FLASH-RT může mít protinádorový účinek, který je rychlý a dlouhodobý. Při prvním klinickém použití FLASH-RT u pacienta s T-buněčným kožním lymfomem byla doba léčby pouze 90 ms. Bylo zjištěno, že v měkkých tkáních obklopujících nádor se vyskytla pouze epitelitida (mírný zánět sliznic v oblasti měkkých tkání) 1. stupně a edém (mírné otoky tkání) 1. stupně. FLASH-RT má také výhodu velmi krátké doby léčby, což je další výhodou oproti konvenční radioterapii dávkového příkonu. S ohledem na tyto výhody a schopnost FLASH-RT snížit poškození zdravých tkání, může se tato technologie v budoucnu stát jednou z hlavních radioterapeutických technologií v klinické praxi (Hughes, 2020; Vozenin, 2022).

Jednotka používaná k popisu FLASH radioterapie se nazývá "dávková jednotka za jednotku času" a značí se jako "Gy/s" (Gray za sekundu). Tato jednotka popisuje množství absorbované dávky záření (v jednotce Gy) dodaného v jednotce času (v sekundách). Vzhledem k vysokým dávkám a rychlosti dodání, FLASH radioterapie může výrazně snížit čas, který pacient stráví na lůžku při ozařování, což může přinést několik výhod, jako je snížení nežádoucích účinků na zdravé tkáně a zkrácení doby léčby (Bourhis et al., 2019).



Obrázek 4 – Hodnoty dávek u FLASH-RT a CONV-RT (Lin,2021).

### 2.1.1 Historie FLASH radioterapie

Před rokem 2014 se FLASH-RT označovala jako FLASH efekt, který poprvé uvedli Dewey a Boag v roce 1959. Rentgenové záření s ultra vysokým dávkovým příkonem 1,5 MV bylo použito k ozáření bakterie *Serratia marcescens*. Tato studie ukázala, že *S. marcescens* ve směsi dusíku a kyslíku obsahující 1 % kyslíku je citlivější na radioaktivní záření, než když je ve směsi obsahující 100 % dusíku s normálním dávkovým ozářením (1000 rad/min). Nicméně když byl použit ultra vysoký dávkový příkon (10-20 Krad/2  $\mu$ s), *S. marcescens* ve stejné směsi dusík-kyslík vykazovala nižší radiosenzitivitu, odpovídající anaerobnímu ozáření (Lin, 2021).

Stručně řečeno, studie Dewey a Boag nastínila, že ozáření s ultra vysokou dávkou může chránit bakterie ve srovnání s konvenčním ozářením s vysokou dávkou. Podobné výsledky byly pozorovány u savčích buněk v pozdějších studiích. Town oznámil, že když savčí buňky dostaly stejnou dávku ultra vysokého dávkového příkonu ( $3,5 \times 10^9$  rad/s) a dávka dosáhla až 1000 rad, jeden pulz měl vyšší míru přežití než dva pulzy. Berry a spol. ukázaly podobné výsledky v křeččích buňkách a HeLa buňkách s použitím ultra vysokého dávkového příkonu (1000 rad pro 15ns pulz) ozařování. Série experimentů ukázala, že efekt blesku souvisí se spotřebou kyslíku (Lin, 2021).

V roce 2014 Favaudon uvedl, že použití FLASH-RT k léčbě plicních nádorů může vést ke kompletní odpovědi a snížit časnou a pozdní toxicitu postihující normální plicní tkáň; následně se FLASH-RT stala tématem zvláštního zájmu ve výzkumu záření. Řada studií ukázala, že FLASH-RT přináší dramaticky snížené nežádoucí vedlejší účinky ve zdravé tkáni myši a tento účinek byl větší u miniprasat a koček. Konečně, lidský pacient s T-buněčným kožním lymfomem dostal FLASH-RT a bylo dosaženo dlouhotrvající kompletní nádorové odpovědi s méně vedlejšími účinky, než jaké se očekávaly u konvenční radioterapie (Bley, 2022).

### 2.1.2 Mechanismus FLASH radioterapie

Biologický mechanismus FLASH-RT je velmi složitý. Dewey a Boag nejprve popsali účinky ultra vysoké dávkové rychlosti, která ukázala, že hypoxie byla vyvolána po radioterapii bakterií s vysokou dávkovou rychlostí. Tento jev lze vysvětlit místní spotřebou kyslíku, protože rychlé ukládání energie záření nastává příliš rychle na to, aby byla zachována dostatečná úroveň oxysličení. Řada studií ukázala, že ultra vysoké ozáření může vyvolat ochranu savčích buněk prostřednictvím přechodné hypoxie (včetně rakovinných buněk). Nedávná studie ukázala, že hyperoxie může eliminovat bleskové efekty u myši (Kim, 2022).

Během posledních desetiletí technologický pokrok přeměnil RT na přesnou a účinnou léčbu pacientů s rakovinou. Léčba nádorů rezistentních na záření je však stále omezena komplikacemi normální tkáň omezující se na dávku. V této souvislosti se v oboru objevuje FLASH-RT. FLASH-RT se skládá z podávání dávek během extrémně krátké doby ozařování a byla identifikována jako slibný nový nástroj pro zvýšení rozdílného účinku mezi nádory a normálními tkáněmi. Preklinické studie na různých zvířecích modelech a veterinárních klinických studiích nedávno skutečně ukázaly, že ve srovnání s konvenční dávkovou RT může FLASH-RT kontrolovat nádory a zároveň minimalizovat toxicitu pro normální tkáň (Bourhis, 2019).

Jedna ze studií Bourhis et al. (2019) se zmiňuje o FLASH radioterapii pro léčbu subkutánního T-buněčného lymfomu, což mělo za následek kompletní reakci a minimální toxicitu. Mechanismus odpovědný za sníženou tkáňovou toxicitu po FLASH radioterapii musí být ještě objasněn, ale dosud nejprominentnější hypotézou je, že v ozařované tkáni dochází k akutní depleci kyslíku. Důležitým varováním preklinických studií zkoumajících FLASH-RT je nedostatek konzistence mezi proměnnými, které by mohly potenciálně ovlivnit vyvolání účinku FLASH, jako jsou: dávkový příkon, celková dávka, tepová frekvence, frakcionace a modalita záření (Wilson, 2020).

Obecně se předchozí studie shodly na tom, že FLASH-RT vede k lokální spotřebě kyslíku, která je mnohem rychlejší než okysličení tkání, což vede k přechodné hypoxii vyvolané zářením. Je zajímavé, že někteří výzkumníci věřili, že FLASH-RT využívající uhlíkové ionty zlepší terapeutický poměr s větší toxicitou v nádoru díky generování kyslíku v rozprostřeném Braggově vrcholu. Mechanismus za rozdílnými reakcemi zdravých a nádorových tkání tedy zůstává nejasný a různé vysvětlující hypotézy vyžadují více experimentálního ověření (Hughes, 2020).

## **2.2 Přístrojové vybavení při FLASH RT**

V jedné ze studií Titt et al. (2022) byla navržena a vyrobená zařízení použita k vytvoření kruhových polí o průměru 10, 15 a 20 mm a modulací SOBP o šířkách 10, 15 a 20 mm při rovnoměrných fyzikálních dávkových rychlostech až do 375 Gy/s v centru SOBP a minimální dávkové rychlosti přibližně 255 Gy/s na vstupu, v cylindrických objemech. Plošnost bočních dávkových profilů v centru SOBP byla možná upravit do  $\pm 1,5\%$  v centru SOBP. Při provádění experimentů byl využit protonový svazek dodávaný z lineárního urychlovače. Hodnocení systematických nejistot, jako je dopad nesrovnalostí a nejistot polohování, bylo provedeno pomocí simulací, a výsledky byly použity k poskytnutí vhodných úprav, aby byla zajištěna

vysoká přesnost doručování paprsku FLASH pro in vitro a in vivo preklinické experimenty (Titt, 2022).

Hlavním účelem této práce bylo vytvořit a ověřit dávkovou přesnost protonových paprsků o rozměrech vhodných pro in vivo malé zvířecí a in vitro ultra-vysokorychlostní (FLASH) radioterapeutické experimenty pomocí systému doručování léčby založeného na synchrotronu. Tato studie byla provedena za účelem umožnění budoucích výzkumů relevance spread-out Braggova vrcholu (SOBP) za podmínek FLASH. Bylo zjištěno, že je proveditelné použít protonové paprsky generované synchrotronem dostatečných rozměrů pro FLASH radiobiologické experimenty (Titt, 2022).

V jiné práci (Breitkreutz, 2020) bylo zkoumáno podávání klinicky akceptovatelného plánu celomozkové RT pro pediatrické pacienty s dávkovými sazbami FLASH pomocí dvou laterálních protilehlých 40-MeV elektronových paprsků produkovaných prakticky uskutečnitelným lineárním urychlovačem. Pro generování plánů radioterapie byl použit software moduly EGSnrc Monte Carlo, BEAMnrc a DOSXYZnrc. Soubory fázového prostoru elektronových paprsků byly simulovány pomocí modelu divergujícího paprsku o průměru 10 cm a vzdálenosti 50 cm od středu mozku (Breitkreutz, 2020).

Elektronové paprsky byly kolimovány 10 cm tlustým blokem složeným z 5 cm oxidu hlinitého a 5 cm wolframu. Pro srovnání byl vypočítán plán fotonů s energií 6 MV pomocí algoritmu Varian AAA. Parametry elektronového paprsku byly založeny na novém lineárním akceleratoru navrženém pro systém PHASER a napájeném komerčním klystronem o výkonu 6 MW. Výpočty výkonu lineárního akceleratoru naznačily průměrný proud paprsku alespoň 6,25  $\mu\text{A}$ , což poskytuje dávkovou sazbu 115 Gy/s v izocentru, dostatečně vysokou pro efekty FLASH chránící kognici. Plán elektronů byl méně homogenní s indexem homogenity 0,133 oproti indexu plánu fotonů 0,087. Celkově byly dávkové charakteristiky 40-MeV elektronového plánu vhodné pro léčbu. Závěrem, Monte Carlo simulace provedené v této práci naznačují, že dvě laterální protilehlé 40-MeV elektronové paprsky mohou být použity pro celomozkové ozařování dětí s dávkovými sazbami FLASH > 115 Gy/s a sloužit jako motivace pro praktický klinický systém radioterapie FLASH, který může být implementován v blízké budoucnosti (Breitkreutz, 2020).

V další studii byl lineární urychlovač přepnut tak, aby mohl dodávat ultra vysoký dávkový příkon záření během 20 minut. To bylo dosaženo stáhnutím rentgenového cíle z dráhy paprsku, umístěním karuselu na prázdný port a výběrem energie 10 MV pro fotonový paprsek v léčebné konzoli. Dávkové profily na povrchu a v hloubce byly měřeny v homogenním vodním fantomu

s různými velikostmi pole pomocí Gafchromic filmu a opticky stimulovaných luminiscenčních detektorů (OSLD). Pulsní kontrolér počítal pulsy přes signál rozptýleného záření a řídil dodávku pro nastavený počet pulzů. Rychlý detektor Cherenkovova záření založený na foto-multiplikační trubici měřil výkon paprsku na pulz s rychlostí vzorkování 2 ns. Po přepnutí zpět do klinického režimu byl proveden test výkonu, rovinnosti, symetrie, velikosti pole a energie pro všechny klinicky ověřené energie (Rahman, 2021).

Průměrné povrchové dávkové rychlosti v izocentru pro kruhová pole o průměru 1 cm a 1,5 palce a pro pole s roztaženými čelistmi byly  $238 \pm 5$  Gy/s,  $262 \pm 5$  Gy/s a  $290 \pm 5$  Gy/s. Radiální symetrie paprsků byla v rozmezí 2,4%, 0,5% a 0,2%. Dávky ze simultánního ozáření filmu a OSLD se lišily méně než o 1%. Foto-multiplikační trubice ukázala, že LINAC vyžadoval dobu náběhu v prvních 4 až 6 pulzech, než se výkon ustálil, po níž byla jeho stabilita v rozmezí 3%. UHDR beam umožňuje ozařovat jak malé, tak velké subjekty za účelem zkoumání potenciálních FLASH radiobiologických efektů v minimálně upravených klinických nastaveních, a dávkový výkon lze dále zvýšit snížením vzdálenosti zdroje od povrchu (Rahman, 2021).

### **2.3 Rozdíl mezi RT a FLASH RT**

Jednou z teorií je, že počet míst poškození DNA ve FLASH-RT je menší než po konvenčním ozáření s dávkovou rychlostí. Někteří autoři prokázali, že FLASH-RT způsobuje, že se tvoří méně dicentrických chromozomů než při konvenčním ozařování dávkovým příkonem, a byl zde rozdíl v zastavení buněčného cyklu G2 po FLASH-RT a konvenčním ozáření dávkovým příkonem (Hageman, 2022).

Jiná studie ukázala, že ozařování s krátkými pulzy vede k menšímu počtu pozdních vedlejších účinků ve zdravé tkáni než konvenční ozařování dávkovým příkonem. Nedávno Kim a spol. ukázaly, že aktivace lehkého řetězce myosinu hraje důležitou roli v oddělení biologických účinků mezi FLASH-RT a konvenčním ozářením s dávkovou rychlostí. Tyto studie však neprokázaly stejný ochranný účinek mezi zdravou a nádorovou tkání in vivo. In vivo vede FLASH-RT k rozdílným odpovědím mezi zdravou a nádorovou tkání. Ve srovnání s konvenčním ozářením s dávkovou rychlostí může FLASH-RT snížit radiačně indukovanou plicní fibrózu a má stejnou protinádorovou účinnost u myši (Velalopoulou, 2021).

Existuje několik teorií, které vysvětlují rozdílné reakce mezi zdravou a nádorovou tkání v reakci na konvenční ozáření a FLASH-RT. Jedna z teorií se zaměřuje na různé typy poškození DNA, které jsou způsobeny různými dávkovými rychlostmi. Toto poškození DNA způsobuje rozdílné reakce u zdravé a nádorové tkáně. Další teorie se soustředí na hypoxii u pevných nádorů. Při



FLASH-RT nejsou nádorové buňky chráněny před přechodnou hypoxií, zatímco zdravé buňky ano, což vede k rozdílným účinkům. Někteří výzkumníci tvrdí, že rakovinné buňky a normální buňky mají odlišné schopnosti zachytávat produkty peroxidu vodíku. FLASH-RT spotřebovává kyslík ve všech místních tkáních a produkuje produkty peroxidu vodíku. Zdravé tkáně mají nižší oxidační zátěž a vyšší rezervní kapacitu redukce katalázy, což jim umožňuje odstraňovat produkty peroxidu vodíku snadněji než nádorové buňky. Z těchto teorií vyplývá, že existuje řada faktorů, které přispívají k rozdílným reakcím mezi zdravou a nádorovou tkání v reakci na ozáření. Tyto faktory jsou důležité pro vývoj nových metod ozáření, jako je například FLASH-RT, které by mohly mít potenciál zlepšit účinnost a snížit vedlejší účinky radioterapie (Bourhis 2019).

## **2.4 Diagnózy nejvhodnější pro FLASH-RT**

V této kapitole jsem se zaměřil na specifické diagnózy, které mohou mít největší prospěch u FLASH-RT. FLASH-RT se stala předmětem výzkumu v posledních letech a ukázala se jako slibná metoda pro minimalizaci nežádoucích účinků radioterapie na zdravé tkáně, a to při zachování vysoké účinnosti léčby. Nicméně, kvůli limitovanému počtu studií, zůstává pro aplikaci FLASH-RT omezený okruh indikací. V této kapitole budeme zkoumat, které diagnózy jsou pro tuto novou metodu nejvhodnější, a co jsou přínosy jejího použití. Vzhledem k tomu, že se jedná o novou a inovativní metodu, snažíme se přispět k diskusi o tom, jak tuto metodu co nejlépe využít v rámci současného klinického léčení nádorových onemocnění (Valentin, 2019; Kasuya, 2020).

### **Karcinom plic**

Karcinom plic je jedním z nejčastějších typů nádorů, u kterého by se mohla využívat FLASH-RT. Jedná se o maligní nádorové onemocnění, které postihuje plicní tkáň. FLASH-RT by se mohla ukázat jako velmi účinná metoda při ozařování tohoto typu nádoru. Díky této technice mohou být dávky ozáření zvýšeny až 100x, což výrazně zkracuje dobu ozařování a minimalizuje vedlejší účinky. Studie James et al. (2019) ukázaly, že FLASH-RT může být účinnější než standardní ozáření při léčbě karcinomu plic (Travis, 2015).

### **Karcinom prostaty**

Karcinom prostaty je dalším typem nádoru, který by mohl být léčen pomocí FLASH-RT. Prostata je žláza, která se nachází pod močovým měchýřem a produkuje tekutinu, která slouží k transportu spermií. Karcinom prostaty se vyskytuje převážně u mužů nad 50 let a je druhým nejčastějším typem nádoru u mužů. FLASH-RT může být účinnou metodou při léčbě

karcinomu prostaty, protože umožňuje zvýšení dávky ozáření a zároveň minimalizuje riziko poškození okolních tkání (Mohler, 2018).

### **Maligní melanom**

Dalším typem nádoru, u kterého se ukazuje vysoký potenciál FLASH-RT, je maligní melanom. Jedná se o agresivní typ kožního nádoru, který se často šíří do okolních tkání a orgánů. Studie publikovaná v časopise *Radiotherapy and Oncology*, autor Beyreuther et al., (2020) zkoumala vliv FLASH-RT na melanomové buňky a zjistila, že tento typ radioterapie způsobuje významné snížení buněčné toxicity a apoptózy (programované buněčné smrti). Tyto výsledky naznačují, že FLASH-RT by mohl být účinný při léčbě maligního melanomu s minimálními vedlejšími účinky na okolní tkáně (Bataille, 2006).

### **Karcinom pankreatu**

Pankreatický karcinom je dalším typem nádoru, u kterého se ukazuje, že je vhodným kandidátem pro FLASH-RT. Pankreatický karcinom je obecně velmi agresivním nádorem s vysokou mírou metastázování a nízkou celkovou prožitelností. Z tohoto důvodu je potřeba co nejvíce minimalizovat poškození okolního zdravého tkáně během léčby. V experimentech na zvířatech (Bourhis, 2019) bylo ukázáno, že FLASH-RT může efektivně potlačit růst pankreatických nádorů a zlepšit celkové přežití. Stejně jako u jiných typů nádorů, je FLASH-RT schopná cílit na nádorové buňky, zatímco minimalizuje poškození okolních tkání. Výhody FLASH-RT pro pankreatický karcinom zahrnují zvýšení radioterapeutického indexu, minimalizaci poškození tkání, a tím i snížení rizika vedlejších účinků léčby. FLASH-RT by mohla také pomoci zlepšit kontrolu metastázování pankreatického karcinomu a tím i celkovou prožitelnost pacientů (Ryan, 2014).

### **Sarkom**

Posledním typem nádoru, u kterého se ukazuje potenciál FLASH-RT, jsou sarkomy. Sarkomy jsou vzácným typem nádorů, které se obvykle vyskytují v kostech, svalovině nebo měkkých tkáních. Většina sarkomů je velmi agresivních a rychle se šíří po celém těle. Studie publikovaná v časopise *Scientific Reports* autorom Vozenin et al., (2019) ukázala, že FLASH-RT může být účinný při léčbě sarkomů ve svalovině a kostní dřeni. Výsledky ukázaly významné snížení poškození zdravých tkání a minimalizaci vedlejších účinků, což znamená, že pacienti by mohli snáze tolerovat léčbu (Fletcher, 2014).

### 3 VÝZKUMNÁ ČÁST

V praktické části byly sbírány informace týkající se provedení FLASH radioterapie na modelech *in vivo* a u pacientů. Dále byla provedena analýza dosažených výsledků a cílů, které byly popsány v předchozích studiích. Tyto informace byly použity k posouzení úspěšnosti této nové techniky radioterapie a k informování o dosažených cílech ve studiích.

V praktické části jsem se zaměřil na hledání zdrojů a studií pro následný průzkum těchto studií a rozdělení článku do kategorií, ze kterých následně bylo jednodušší vybrat pouze několik článků, ze kterých jsem čerpal pro následnou analýzu dat. Zmíněné kategorie byly tyto (pokusy na zvířatech, buněčné ozařování, technické experimenty, pokusy na lidech, vyřazené články, review články a následné duplikáty). Tento průzkum jsem prováděl pomocí literární rešerše a následné metodiky scoping review (Peters et al., 2020).

Na začátku praktické části se zaměřuji na metodiku výzkumu, popis vyhledávání a strategii vyhledávání, kterou následuje seřazení, popis a analýza získaných dat.

**Výzkumná otázka: Jaké jsou výsledky a s jakou úspěšností bylo provedeno FLASH radioterapie na *in vivo* laboratorních modelech a pacientech?**

#### 3.1 Metodika výzkumu

Metodika výzkumu byla prováděna pomocí literární rešerše, která byla využita pro hledání textů týkajících se daného tématu. Pro zpracování a zhodnocení získaných dat z článku byla využita scoping review metoda, která využívá rešerši článků v publikovaných studiích. Pro rešerši článků byly využity dvě vyhledávací databáze (Pubmed a Sciencedirect). Články byly zařazeny pomocí vyhledávacích a vyřazovacích kritérií.

Metodika výzkumu byla vytvořena jako druhotný výzkum, který využil systematickou literární rešerši. Cílem tohoto procesu bylo zmapovat a následně posoudit existující studie na dané téma. Lze tedy říci, že metodika výzkumu se opírala o přístup zvaný systematická literární rešerše, který slouží k získání přehledu o literatuře a analýze dat z různých zdrojů.

##### 3.1.1 Scoping review

Scoping review jsou stále běžnějším přístupem k informovanému rozhodování a výzkum založený na identifikaci a zkoumání literatury k danému tématu nebo problému. Scoping review vycházejí z důkazů z jakékoli výzkumné metodiky a mohou rovněž zahrnovat důkazy z nevýzkumných zdrojů. Díky scoping review lze identifikovat mezery v literatuře, které představují potenciální oblasti pro další primární výzkum a směřovat tak budoucí výzkumné

aktivity. Vzhledem k tomu, že scoping review lze realizovat rychle a efektivně s minimálními náklady, představují tuto metodu atraktivní volbu pro výzkumníky a zúčastněné strany s omezenými zdroji a časem. (Peters et al., 2020)

### 3.1.2 PCC vzorec

Na základě formulované review otázky pro jednotlivé prvky vzorce PCC (tabulka 1) byla sestavena sada vyhledávacích kritérií. Tyto kritéria sloužily jako základ pro vytvoření kritérií pro zařazování a vylučování článků, na základě kterých se rozhodovalo, zda bude daný článek zahrnut do výzkumu na základě hodnocení názvu, abstraktu nebo celého textu (Peters et al., 2020).

**Tabulka 1 – Vyhledávací kritéria PCC vzorce.**

PCC Vzorec	Kritéria
<b>Population (Populace)</b>	-
<b>Concept (Koncept)</b>	FLASH radioterapie
<b>Context (Kontext)</b>	Radioterapie

### 3.1.3 Vyhledávací strategie

K hledání relevantních článků v odborných časopisech a publikovaných studiích byly využity dvě databáze – PubMed a Sciencedirect. Byly prohledány určené databáze, aby se získaly všechny relevantní články, které byly publikovány v anglickém jazyce.

V prvním kroku bylo provedeno iniciální omezené hledání, během něhož byly analyzovány názvy a abstrakty nalezených publikací, aby byla vytvořena klíčová slova. V druhém kroku bylo provedeno další hledání všemi zvolenými databázemi pomocí vytvořených klíčových slov, které tvořily řetězec vyhledávacích slov. Vyhledávání bylo prováděno v databázích v sekci "Title/Abstract", kde byly nalezeny publikace obsahující klíčová slova buď v názvu, nebo abstraktu. Třetí krok zahrnoval analýzu nalezených studií za účelem získání dat nutných k zodpovězení výzkumné otázky. (Peters et al., 2020)

### 3.1.4 Výběra hledání studií

K výběru vhodných studií přispěli dva nezávislí hodnotitelé, konkrétně autor bakalářské práce a vedoucí práce. Oba hodnotitelé posoudili každou nalezenou studii s ohledem na stanovená zařazovací a vyřazovací kritéria a případné neshody mezi nimi byly vyřešeny prostřednictvím diskuse. Vyhodnocení vhodnosti studií pro výzkum započalo posouzením názvů a abstraktů

vybraných studií s ohledem na stanovená kritéria pro zařazení (tabulka 2). Následně byly vyhledány potenciálně relevantní informace v plném textu studií. (Peters et al., 2020)

Je důležité, aby kritéria byla jasně definována a transparentní, aby bylo možné zajistit konzistentní a objektivní výběr studií. Tento proces pomáhá zajistit, že výsledky scoping review budou spolehlivé a přesné. (Peters et al., 2020)

**Tabulka 2 – Zařazovací a vyřazovací kritéria.**

Číslo kritéria	EC = Exclusion Criteria (vyřazovací kritérium)	IC = Inclusion Criteria (zařazovací kritérium)
1	Publikace využívající konvenční dávkový příkon.	Publikace zaměřené na FLASH radioterapii.
2	Publikace týkající se buněčného ozáření	Publikace zaměřené na radioterapii s ultra vysokým dávkovým příkonem.
3	Technické experimenty	Publikace zaměřené na ozařování s ultra vysokou dávkovým příkonem.
4	Duplikáty a texty nepojednávající o FLASH radioterapii	Experimentální články na zvířatech.
5	Přehledové články.	Experimentální články na lidech.
6	Články v jiném jako anglickém jazyku.	Články v angličtině.

### 3.2 Klíčová slova

Pro vyhledávání relevantních článků v databázích byla využita kombinace klíčových slov, které byly získány při iniciálním průzkumu. Klíčová slova využitá pro hledání: flash radioterapie („flash radiotherapy“) nebo flash radiační terapie ("flash radiation therapy“) a synonymum je ultra-vysoko dávková radioterapie ("ultra-high dose rate radiotherapy) nebo ultra-vysoko dávkové ozařování ("ultra-high-dose-rate irradiation). Pro zlepšení přesnosti vyhledávání byly použity Booleovské operátory, jako například „AND“, „OR“ a „NOT“. Tyto operátory umožnily vyhledat specifická slovní spojení a synonyma. Pokud byla v článku nalezena slova, která se nacházela za operátorem „NOT“, byl daný článek automaticky vyřazen z výsledků vyhledávání.

### 3.3 Vyhledávací údaje

Pro vyhledávání všech zvolených databází byl použit stejný vyhledávací řetězec, který se skládal z klíčových slov a Booleovských operátorů.

"flash radiotherapy"[Title/Abstract] OR "flash radiation therapy"[Title/Abstract] OR "ultra-high dose rate radiotherapy"[Title/Abstract] " OR "Ultra-high-dose-rate irradiation[Title/Abstract]" NOT " review".

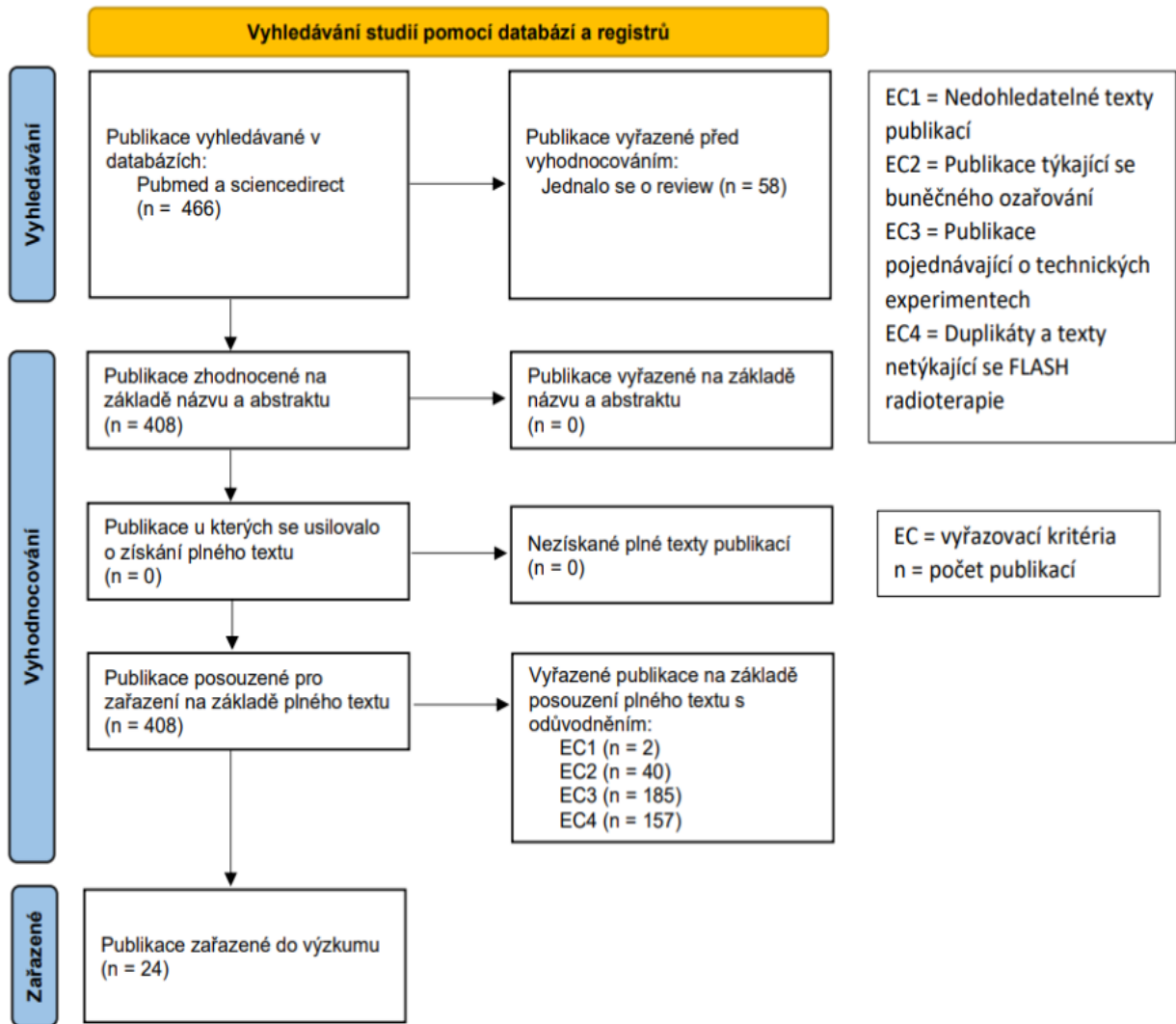
Při vyhledávání publikací pomocí zařazovacích kritérií bylo celkem vyhledáno 466 článků v databázích Pubmed a Sciencedirect. Z toho 159 článků bylo z databáze Pubmed a 307 článků z databáze Sciencedirect (tabulka 3 a tabulka 4). Podle vyřazovacích údajů bylo vybráno 24 publikací zařazených do výzkumu (viz obrázek 5). Tyto publikace byly následně rozděleny a popsány v kapitole č.4.

**Tabulka 3 – Počet vyhledaných studií v databázi Pubmed.**

Typ článku	Počet	Procenta
Pokusy na zvířatech	11	6,9%
Buněčné ozařování	26	16,3%
Technické experimenty	68	42,8%
Pokusy na lidech	2	1,3%
Vyřazené a review články	52	32,7%
<b>Celkem</b>	<b>159</b>	<b>100,0%</b>

**Tabulka 4 – Počet vyhledaných studií v databázi Sciencedirect.**

Typ článku	Počet	Procenta
Pokusy na zvířatech	13	4,2%
Buněčné ozařování	14	4,6%
Technické experimenty	117	38,1%
Pokusy na lidech	2	0,7%
Vyřazené články a review články	138	44,9%
Duplikáty	23	7,5%
<b>Celkem</b>	<b>307</b>	<b>100,0%</b>



Obrázek 5 – Prisma graf vyhledávání.

## 4 VÝSLEDKY FLASH TERAPIE

V této části se zaměřuji na popis vybraných studií, které byly vyhledávány a byly rozřazeny do skupin (pokusy na zvířatech a pokusy na lidech). Tyto studie budu dále rozdělovat podle subjektů, na kterých byli vykonáni experimenty. Rozdělení bude do tří následujících skupin savců podle řádu (tabulka 5 a tabulka 6).

**Tabulka 5 – Seznam zahrnutých zvířecích studií.**

Autor	rok	Lab. model	Diagnóza
Tinganelli	2022	C3H/He myši	Osteosarkom
Velalopoulou	2021	C57BL/6 a C3H/He myš	Fibrosarkomy
Zhu	2023	C57BL/6 myš	Karcinom prsu
Singers Sørensen	2022	Zadní končetina CDF1 myši	Karcinom prsu
Gao	2022	Balb/c myš	Karcinom prsu
Zhu	2022	C57BL/6 myš	Karcinom prsu
Gao	2022	C57BL/6 myš	Parciální ozáření hrudníku
Xie	2021	C57BL/6 myš	Karcinomy plic
Kim	2021	C57BL/6 myš	Plicní karcinom
Ruan	2019	C3H/He myši	tenkého střeva a mikrobiomu trávicího traktu
Gao	2022	C57BL/6 myš	Parciální ozáření břicha
Allen	2022	C57BL/6 myš	Celomozkové ozáření
Kim	2022	C57BL/6 myš	Nádory hlavy a krku
Xie	2020	C57BL/6 myš	Neurogenní činnost buněk v oblasti hippocampu
Zhu	2021	BALB/c myš	Vliv antioxidantu na FLASH efekt
Chabi	2021	BRγc-/- myš	Lidské T-ALL leukemické buňky
Singers Sørensen	2022	Zadní končetina CDF1 myši	Poškození kůže
Iturri	2022	Potkani	Neuroprotektce a imunitní odpověď
Liljedahl	2022	Potkani	Celkové přežití a zdravotní stav
Konradson	2021	Psi	Různé karcinomy (sarkom, mastocytom a maligní melanomy)
Bley	2022	Kočky	Karcinomy nasal planum (čumáku)
Vozenin	2019	Göttingen mini selatá	Experiment poškození kůže



## 4.1 Hlodavci

V této kapitole se zaměřuji na studie, které zkoumaly účinky FLASH radioterapie na zvířecích modelech. Bylo vybráno celkem devatenáct takových studií, z nichž sedmnáct se zaměřilo na testování účinků na myších a zbylé dvě na potkanech. Tyto studie jsou důležité, protože zvířecí modely nám umožňují lépe porozumět možným účinkům těchto látek na lidské tělo a mohou sloužit jako výchozí bod pro další klinické studie. Nejčastěji byli pro daný výzkum používané geneticky neupravené tzn. „wild“ kmeny C3H/He, C57BL/6, CDF1 nebo BAL b/c myši kmen. Tyto myši jsou populární laboratorní modelový organismus a jsou vyhledávané pro svou genetickou stabilitu a reprodukovatelnost v experimentech. Kmen C3H/He je náchylný ke spontánnímu vzniku nádorů, což umožňuje studovat účinnost nových terapeutických přístupů. Díky své vysoké citlivosti na toxiny se tyto myši používají také ke zkoumání toxicity chemikálií (Doran, 2015; Johnson, 2016). Druhým typem jsou geneticky upravené kmene tzn. „nude“ (nahé) myši tak, že jim chybí imunitní systém a srst. Tento fakt umožňuje výzkumníkům implantovat lidské nádorové buňky do těchto myši bez toho, aby byly odmítnuty imunitním systémem. Nude myši tedy poskytují ideální prostředí pro testování nových léků a terapií proti lidským nádorům (Hochhauser, 2017). V rámci jedné studie Chabi et al. (2021) byli využity *BRγc*<sup>-/-</sup> geneticky modifikované myši s inaktivovaným *Brg1* genem v konkrétních typech buněk nebo tkání a podílejí se na mnoha buněčných procesech, což umožňuje studium role *Brg1* genu v různých procesech (Grabek, 2018).

### 4.1.1 Myši

Myši jsou klíčovým modelovým organismem pro studium lidské biologie a medicíny. Díky své genetické podobnosti a podobné orgánové a buněčné struktuře jsou ideálním nástrojem pro testování nových léčiv a terapií. V této kapitole se zaměříme na studie prováděné právě na laboratorních myších.

#### Vliv FLASH terapie na nádory prsu

Podle výzkumu Zhu et al. (2023), kde byly šestitýdenní samice myši C57BL/6 subkutánně naočkovány nádorovými buňkami prsu (Py8119 a Py230) a bylo jim podáno 10 Gy abdominálního 6 MV rentgenového záření, buď ultra-rychlou FLASH-RT (125 Gy/s) nebo konvenční rychlostí (0,2 Gy/s) 15 dní po naočkování nádoru. Výsledky ukázaly, že jak FLASH-RT, tak i CONV-RT účinně potlačovaly růst nádoru a podporovaly příliv cytotoxických (CD8<sup>+</sup>) T buněk do nádorů. Zvláště, FLASH-RT způsobovala různé imunitní reakce sleziny a snižovala poškození sleziny a tenkého střeva v porovnání s CONV-RT (Zhu, 2023).

V další studii autora Zhu et al. (2022) byly použity obdobné nádorové buňky Py230 a Py8119, které byly aplikovány myším typu C57BL/6. Následovalo ozáření břicha pomocí 6 MeV X-ray s dávkou 10 Gy a dávkovým příkonem  $>100$  Gy/s u FLASH ozáření nebo s dávkovým příkonem 0.2 Gy/s u CONV-RT ozáření. Výsledky ukázaly, že oba typy ozáření – FLASH-RT a CONV-RT účinně potlačují růst nádoru a podporují příliv cytotoxických CD8<sup>+</sup> T lymfocytů do nádoru. Nicméně, FLASH-RT vedla k menší hmotnosti a vyšší proliferací rychlosti CD8<sup>+</sup> T lymfocytů ve slezině než CONV-RT, což může naznačovat odlišný systematický imunitní účinek. Z tohoto výzkumu lze tedy usoudit, že FLASH-RT a CONV-RT jsou oba účinné proti nádorům a mají podobný vliv na příliv CD8<sup>+</sup> T lymfocytů do nádoru, ale FLASH-RT může mít odlišné systematické účinky na imunitu než CONV-RT (Zhu, 2022).

V jedné ze studií od autora Gao et al. (2022) byly studovány účinky FLASH radioterapie na samice myši typu Balb/c s buňkami rakoviny prsu myši EMT6. Myši byly ozářeny jednorázově dávkou 18 Gy s dávkovým příkonem 1000 Gy/s pomocí FLASH a 15 Gy s dávkovým příkonem 0.1 Gy/s pomocí lineárního urychlovače 6 – 8 MeV elektronovým svazkem u CONV-RT. Cílem bylo testovat kontrolu nádoru. Výsledky ukázaly, že u FLASH radioterapie byl nárůst objemu nádoru pomalejší než u CONV-RT ozáření. Průměrný čas zdvojnásobení objemu nádoru byl 1,65x delší u FLASH (14 dní) než u CONV-RT (9 dní). To naznačuje, že FLASH radioterapie může být účinnější při kontrole růstu nádoru než konvenční radioterapie. Tyto výsledky jsou v souladu s dřívějšími studiemi, které naznačovaly, že FLASH radioterapie může být šetrnější k normálním tkáním a způsobovat menší vedlejší účinky (Gao, 2022).

V jedné ze studií autora Singers Sørensen et al. (2022) byly zadní končetiny myši typu CDF1 vystaveny jednorázovému ozáření svazkem protonů s použitím buď konvenčního dávkového příkonu (0,33–0,63 Gy/s pole dávkového příkonu, 244 MeV) nebo FLASH (71–89 Gy/s polní dávkový příkon, 250 MeV). Šedesát dva myši s implantovaným karcinomem prsu C3H bylo ozářeno dávkami 40–60 Gy (8–14 myši na dávkový bod). Kritérii pro sledování byla kontrola nádoru (TC), akutní vlhká deskvamace na kůži nohy během 25 dnů po ozáření (MD) a radiací indukovaná fibróza (RIF) během 24 týdnů po ozáření. Výsledky ukázaly, že FLASH radioterapie dosáhla stejné kontroly nádoru jako konvenční radioterapie, ale zároveň snížila poškození normální tkáně, což bylo vyhodnoceno jako snížení akutního poškození kůže a fibrózy vyvolané zářením (Singers Sørensen, 2022).

## **Vliv FLASH terapie na plíce a karcinomy plic**

V další uvedené studii od autora Gao et al. (2022) byly samice myši typu C57BL/6 podrobeny experimentu, kde byly ozářeny dávkou 30 Gy/1F s dávkovým příkonem 1200 Gy/s pomocí FLASH radioterapie a dávkou 24 Gy/1F s dávkovým příkonem 0.1 Gy/s pomocí konvenční radioterapie u lineárního urychlovače. Cílem experimentu bylo porovnat účinnost obou typů ozařování na přežití myši. Výsledky ukázaly, že FLASH radioterapie dosáhla 90% přežití myši, zatímco konvenční radioterapie dosáhla pouze 50% přežití. To naznačuje, že FLASH radioterapie může být méně toxická pro normální tkáň a může poskytnout větší ochranu pro celkové zdraví zvířat (Gao, 2022).

V jedné ze dvou zařazených studií od autora Kim et al. (2021) byly buňky Lewisova plicního karcinomu subkutánně implantovány do myši typu C57BL/6. Následovalo ozařování, buď pomocí CONV-RT nebo FLASH radioterapie s dávkou 15 Gy a průměrným dávkovým příkonem 352 Gy/s pomocí lineárního urychlovače 6 MeV elektronovým svazkem. Výsledky ukázaly, že FLASH-RT ozařování způsobilo nové změny v mikroprostředí nádoru, které nebyly pozorovány s CONV-RT ozařováním. Konkrétně byla pozorována aktivace myozinového lehkého řetězce v nádorech, což může být zodpovědné za některé změny mikroprostředí, které jsou rozdílně usměrněné mezi CONV-RT a FLASH-RT ozařováním (Kim, 2021).

První ze dvou zařazených studií autora Xie et al. (2021) zkoumala účinky FLASH-RT a CONV-RT ozáření na zdravé tkáně a nádorové buňky u myši typu C57BL/6 s nádorem plic. Myši byly ozařovány pomocí lineárního urychlovače a dávkový příkon byl 900 Gy/s pro FLASH a 0.2 Gy/s u CONV ozařování. Výsledky ukázaly, že FLASH ozařování mělo výrazně menší negativní účinky na zdravé tkáně a přispělo k rychlejšímu hojení rány po ozařování v porovnání s CONV ozařováním. Zároveň FLASH ozařování dosáhlo stejného terapeutického účinku jako CONV ozařování na nádorové buňky, ale s menším poškozením zdravých tkání. Tato studie podporuje předchozí výzkumy, které ukázaly výhody FLASH ozařování ve srovnání s CONV-RT ozařováním (Xie, 2021).

## **Vliv FLASH terapie na oblast břicha**

Ve studii Ruan et al. (2019) byla celá břicha myši typu C3H/He ozářena jedinou frakcí v různých dávkách pomocí 6 MeV elektronového lineárního urychlovače s jedním pulzním FLASH (dávková rychlost =  $2-6 \times 10^6$  Gy/s) nebo konvenčním (CONV; 0,25 Gy/s) ozářením. Po ozáření byly odebrány čerstvé výkaly, aby se vyhodnotily změny ve střevní mikrobiotě. Ke kvantifikaci akutního poškození střevních krypt byl použit švýcarský válečkový test krypt.

Studie ukázala, že ozáření FLASH může ušetřit krypty tenkého střeva myši a snížit změny ve složení střevního mikrobiomu, ve srovnání s konvenčním ozářením. Čím vyšší byla průměrná dávková rychlost, tím větší byl FLASH efekt, který byl také ovlivněn časovou pulzní strukturou podání (Ruan, 2019).

V další studii autora Gao et al. (2022) byly pro experiment s ozařováním celého břicha použity šestitýdenní samice myši typu C57BL/6. Myši byly ozářeny dávkou 15 Gy/1F s dávkovým příkonem 937 Gy/s u FLASH radioterapie a dávkou 12 Gy/1F s dávkovým příkonem 0.1 Gy/s u CONV radioterapie pomocí lineárního urychlovače 6 – 8 MeV elektronovým svazkem. Experiment byl zaměřen na regeneraci kolagenových vláken. Výsledkem studie bylo zjištění, že lepší regenerace kolagenových vláken byla dosažena u FLASH radioterapie než u CONV ozařování. Tento výsledek může mít důležité klinické důsledky pro pacienty s nádory v břišní oblasti, kteří podstupují radioterapii. FLASH radioterapie může být účinnější a méně škodlivá pro okolní tkáň v porovnání s tradiční radioterapií. To by mohlo vést k lepšímu zdravotnímu stavu pacientů a zlepšení prognózy jejich onemocnění (Gao, 2022).

#### **Vliv FLASH terapie na oblast mozku**

V druhé zařazené studii autora Kim et al. (2022) byl použit lineární urychlovač pro produkci elektronového svazku s maximální energií 9 MeV. Ozařování bylo provedeno pomocí konvenční (CONV) a flash radioterapie (FLASH) na myších typu C57BL/6 s nádory hlavy a krku. Pro ozařování byly použity dávky 10 Gy, 15 Gy a 20 Gy. Dávkový příkon pro FLASH byl 109 Gy/s a pro CONV byl 0,26 Gy/s. Bylo zaznamenáno snížení toxicity u myši, které byly ozářeny pomocí FLASH, ve srovnání s CONV ozařováním. Navíc se u myši ozářených pomocí FLASH projevila vyšší účinnost terapie než u myši ozářených pomocí CONV. Tento výzkum ukazuje, že FLASH radioterapie může být bezpečně použita k léčbě rakoviny s nízkou toxicitou a větší terapeutickou účinností než konvenční radioterapie (Kim, 2022).

V druhé studii autora Xie et al. (2020) byly hodnoceny vlivy FLASH-RT a CONV-RT na neurogenní kognitivní výkonnost a neurogenní obnovu buněk v oblasti hippocampu u myši typu C57BL/6. Myši byly náhodně rozděleny do čtyř skupin: kontrolní skupina, skupina ozařovaná CONV-RT, skupina ozařovaná FLASH-RT a skupina ozařovaná oběma metodami. Myši byly ozařovány dávkami 0, 2, 5 nebo 10 Gy s dávkovým příkonem 300 Gy/s pro FLASH-RT a 0,01 Gy/s pro CONV-RT. Ozařování bylo prováděno pomocí lineárního urychlovače. Výsledky ukázaly, že FLASH-RT nezpůsobuje zhoršení neurogenní kognitivní výkonnosti nebo obnovy buněk v oblasti hippocampu u myši, zatímco CONV-RT způsobuje snížení neurogenní

kognitivní výkonnosti a obnovy buněk v této oblasti. Kromě toho bylo prokázáno, že FLASH-RT má menší dopad na funkci mitochondrií a může snížit oxidační stres v porovnání s CONV-RT. Tyto výsledky naznačují, že FLASH-RT má potenciál k léčbě nádorů v mozku a spinální kordu, protože může minimalizovat poškození neurogenních buněk a snížit oxidační stres. Zároveň také přispívá k dalšímu porozumění účinků FLASH-RT na neurogenní kognitivní výkonnost a obnovu buněk v oblasti hippocampu (Xie, 2020).

Výzkum Allen et al. (2022) byl proveden na myších C57BL/6, které byly rozděleny do skupin třítydenních samců a samic. Mozky myši byly vystaveny hypofracionovanému ozáření s celkovou dávkou 2x10 Gy. Jedna skupina myši byla ozářena hypofracionovaným ozářením s FLASH-RT a druhá skupina byla CONV-RT. Ozáření bylo provedeno pomocí zdroje rentgenového záření, který byl umístěn vzdálenosti 25 cm od hlavy myši. Dávková rychlost při ozáření byla velmi vysoká – 100 Gy/s. Konvenční ozáření bylo provedeno s pomocí lineárního urychlovače, který byl umístěn vzdálenosti 100 cm od hlavy myši. Dávková rychlost při konvenčním ozáření byla 0,05 Gy/s. Po ozáření byli myši sledováni po dobu 4 měsíců. Výsledky ukázaly, že myši ozářené hypofracionovaným ozářením s vysokou dávkovou rychlostí (FLASH-RT) měly výrazně lepší kognitivní výkon než myši ozářené konvenčním ozářením (CONV-RT). To naznačuje, že hypofracionované ozáření s vysokou dávkovou rychlostí může být výhodnější než konvenční ozáření pro minimalizaci škod na mozku způsobených radioterapií (Allen, 2022).

### **Vliv FLASH terapie na sarkomy**

Ve studii Tinganelli et al. (2022) byly u myši typu C3H/He subkutánně aplikovány osteosarkomové buňky - LM8 do zadní končetiny. Tyto myši byly následně ozářeny uhlíkovými ionty při konvenční dávkové rychlosti (18 Gy/min) nebo při ultra vysoké dávkové rychlosti (18 Gy za 150 ms). Nádory byly měřeny až do 28 dní po ozáření, kdy byla zvířata usmrcena a odebrány vzorky plic, svalů končetin a samotných nádorů pro další histologickou analýzu. Výsledky ukázaly, že ozáření uhlíkovými ionty dokázalo účinně ovládat nádor jak při konvenčním, tak ultra vysokém dávkovém příkonu. S ultra vysokým dávkovým příkonem však byla zaznamenána nižší toxicita pro normální tkáň, což naznačuje, že FLASH může být využíván k ochraně zdravých tkání. Navíc, ozáření uhlíkovými ionty v podmínkách FLASH významně snížilo plicní metastázy v porovnání s konvenčním ozářením (Tinganelli, 2022).

Studie Velalopoulou et al. (2021) se zaměřovala na porovnání účinků CONV-RT a hypofracionovaného ozáření s vysokou dávkovou rychlostí FLASH-RT na primární nádor a

zdravou tkáň u myši typu C57BL/6 s nádorem hlavy a krku. Konvenční ozáření bylo provedeno s dávkou 30 Gy rozdělenou na 10 frakcí, s dávkovou rychlostí 0,5 Gy/min. Hypofrakcionované ozáření bylo podáno s celkovou dávkou 30 Gy rozdělenou do dvou frakcí, s dávkovou rychlostí 300 Gy/s. Ozáření bylo prováděno pomocí lineárního urychlovače. Po ozáření byly myši sledovány po dobu 180 dnů a byly sledovány klinické symptomy a hmotnost. Výsledky ukázaly, že FLASH-RT vedla k menší ztrátě hmotnosti a lepšímu klinickému stavu myši než CONV-RT. Navíc byla pozorována menší ztráta zdravé tkáně u myši ozářených FLASH-RT v porovnání s myšmi ozářenými CONV-RT. Výsledky této studie naznačují, že hypofrakcionované ozáření s vysokou dávkovou rychlostí může být vhodným způsobem radioterapie pro nádory hlavy a krku (Velalopoulou, 2021).

### **Vliv FLASH terapie ostatní části těla**

Byla provedena studie Singers Sørensen et al. (2022) na myších typu CDF1, kde byla jedna zadní končetina ozářena protonovým paprskem na pole konvenčního dávkového příkonu 244 MeV nebo na pole FLASH 250 MeV. Celkem bylo ozářeno 301 myši ve čtyřech samostatných experimentech. Koncovými body byla úroveň akutní vlhké deskvamace na kůži nohy během 25 dnů po ozáření. Křivky odpovědi na plnou dávku pro pět úrovní akutního poškození kůže pro konvenční i FLASH dávkový příkon ukázaly, že pomocí FLASH lze dosáhnout zřetelného efektu šetřícího normální tkáň. Avšak při dosažení stejné biologické odpovědi byla pro FLASH potřeba o 44 – 58 % vyšší dávka ve srovnání s konvenčním dávkovým příkonem (Singers Sørensen, 2022).

Ve druhé zařazené studii autora Zhu et al. (2021) byly nahé myši typu BALB/c léčeny antioxidantem N-acetylcystein (NAC) směřovaným na břicho, následovaným ozářením dávkou 10 – 16 Gy s dávkovým příkonem >150 Gy/s pomocí lineárního urychlovače 6 MeV elektronovým svazkem u FLASH ozáření nebo dávkou 10-16 Gy s dávkovým příkonem 0.2 Gy/s u CONV ozáření. Výsledky ukázaly, že myši, které byly ozářeny pomocí FLASH ozařování, měly vyšší pravděpodobnost přežití a méně akutního a pozdního stadia poškození střev ve srovnání s ozařováním CONV. To naznačuje, že FLASH ozařování může být efektivnější a méně škodlivé pro okolní tkáň než CONV ozařování (Zhu, 2021).

V této studii Chabi et al. (2021) byly lidské T-ALL buňky aplikovány do myši typu BRγc-/- a následně byly ozařovány. Bylo srovnáváno CONV-RT a FLASH ozáření a dávka použitá v obou případech byla 4 Gy s dávkovým příkonem 200 Gy/s pomocí lineárního urychlovače 6 MeV elektronovým svazkem. Výsledky ukázaly, že FLASH ozáření vedlo ke snížení funkčního

poškození kmenových buněk lidské krve v porovnání s CONV ozáření. Zároveň bylo pozorováno, že FLASH ozáření mělo terapeutický účinek na lidský T-ALL. Tyto výsledky jsou velmi slibné a naznačují, že FLASH ozáření může být efektivní při léčbě lidských nádorových onemocnění. Je třeba však provést další studie, aby bylo možné potvrdit tyto výsledky a zjistit více o mechanismech, které stojí za účinky FLASH ozáření na lidské buňky (Chabi, 2021).

#### **4.1.2 Potkani**

Studie autora Iturri et al. (2022) se zaměřovala na srovnání účinků kraniálního ozáření pomocí protonové FLASH-RT a s CONV-RT na neuroprotektici a imunitní odpověď u potkanů. Potkani byli rozděleni do skupin a byli vystaveni jednorázové dávce ozáření 25 Gy. Kontrolní skupina nebyla ozářena, další skupiny byly ozářeny buď konvenční dávkovou rychlostí  $4 \pm 0,02$  Gy/s nebo FLASH dávkovou rychlostí protonového ozařování  $257 \pm 2$  Gy/s. Ozáření bylo prováděno pomocí protonového urychlovače. Po ozáření byla sledována neuroprotektivní účinnost a imunitní odpověď potkanů. Výsledky ukázaly, že protonová terapie FLASH-RT měla neuroprotektivní účinek i při vysokých dávkách a zároveň vytvářela účinnou lymfoidní imunitní odpověď v nádoru v porovnání s CONV-RT. Tato studie ukazuje, že protonová terapie s vysokou dávkovou rychlostí může být účinným nástrojem pro léčbu nádorů v mozku s menšími vedlejšími účinky (Iturri, 2022).

Tato studie Liljedahl et al. (2022) se zaměřovala na studium účinků krátkodobé expozice ozáření pomocí protonové FLASH-RT na celkové přežití a zdravotní stav potkanů. Potkani byli rozděleni do skupin a byli vystaveni krátkodobé expozici ozáření protony. Kontrolní skupina nebyla ozářena, další skupiny byly ozářeny buď konvenční dávkovou rychlostí konvenční PRT  $0,05$  Gy/s nebo FLASH dávkovou rychlostí  $200$  Gy/s. Poté byl sledován zdravotní stav potkanů po dobu až 30 dnů po ozáření. Výsledky ukázaly, že krátkodobá expozice ozáření pomocí FLASH-PRT nevyvolávala žádné klinicky pozorovatelné nebo patologické změny a měla minimální účinky na celkové přežití a zdravotní stav potkanů v porovnání s konvenční dávkovou rychlostí. Tato studie ukazuje, že protonová terapie s vysokou dávkovou rychlostí může být bezpečná a dobře snášená, a že krátkodobá expozice ozáření pomocí FLASH-PRT může mít potenciál jako rychlá a efektivní forma ozáření pro léčbu nádorů s menšími vedlejšími účinky (Liljedahl, 2022).

## **4.2 Šelmy a sudokopytčníci**

V této kapitole byly vybrány celkem tři studie z toho jedna zahrnovala testy na kočkách, jedna testy na psech a jedna testy na praseti.

### **4.2.1 Psi**

Ve studii Konradsson et al. (2021) bylo u deseti psích pacientů s povrchovými nádory a mikroskopickými nádory testováno ozáření pomocí techniky FLASH radioterapie. Při této terapii byla použita dávka ozáření v rozmezí od 15 až do 35 Gy, která byla aplikována pomocí lineárního urychlovače s 10 MeV elektronovým svazkem a s dávkovým příkonem 400 – 500 Gy/s. Cílem bylo ověřit funkčnost a možnosti použití této techniky u psů. Výsledky ukázaly, že FLASH radioterapie byla úspěšně potvrzena jako funkční a účinná metoda pro léčbu psích nádorů. Tato technika se ukázala jako efektivní při ovlivňování nádorové tkáně, zatímco při minimalizaci poškození okolního zdravého tkáně. To ukazuje možnost použití FLASH radioterapie jako alternativní léčebné metody pro psí nádory (Konradsson, 2021).

### **4.2.2 Kočky**

Tato klinická studie Bley et al. (2022), se zaměřuje na léčbu koček s karcinomy nasal planum pomocí elektronového ozařování. Bylo zvoleno náhodné rozdělení 16 koček s T1-T2, N0 karcinomy nasal planum do dvou skupin. První skupina, nazvaná rameno 1, byla léčena standardním způsobem pomocí 10 sérií 4,8 Gy ozáření s konvenčním dávkovým příkonem CONV-RT. Druhá skupina, nazvaná rameno 2, byla léčena pomocí jedné dávky 30 Gy ozáření s hypofrakcionovaným vysokým dávkovým příkonem FLASH-RT o hodnotě 150 Gy/s. Ozařování bylo prováděno pomocí lineárního urychlovače s 6 MeV elektronovým svazkem. Po provedení terapie muselo být ozařování přerušeno u všech 16 koček kvůli kostní nekróze. Tento nežádoucí účinek je popsán jako komplikace elektronového ozařování u koček s karcinomy nasal planum a vyžaduje další studie a výzkum pro vylepšení této terapie (Bley, 2022).

### **4.2.3 Prase**

Tato studie autora Vozenin et al. (2019) se zaměřuje na zkoumání toxicity při použití FLASH radioterapie na prasečí kůži. Studie byla provedena s použitím lineárního urychlovače 6 MeV elektronovým svazkem a s celkovou dávkou 22 – 34 Gy při dávkovém příkonu 300 Gy/s. Výsledkem této studie bylo potvrzení snížené toxicity na prasečí kůži, což naznačuje potenciál pro využití FLASH radioterapie v lidské medicíně. Studie na prasečí kůži byla provedena proto, aby se zjistilo, zda existuje nějaká toxicity spojená s FLASH radioterapií a zda je tedy tento typ ozařování bezpečný pro pacienty. Výsledky této studie naznačily, že FLASH radioterapie má



sníženou toxicitu na prasečí kůži, což znamená, že tento nový typ ozařování by mohl být bezpečný pro použití v lidské medicíně. Tyto výsledky jsou pozitivním krokem směrem k využití FLASH radioterapie u pacientů s nádorovými onemocněními. Nicméně, další výzkumy jsou potřebné pro potvrzení bezpečnosti a účinnosti tohoto typu ozařování u pacientů, a to jak v rámci klinických studií, tak v dlouhodobých studiích sledujících následky léčby (Vozenin, 2019).

### 4.3 Lidé

V této kapitole jsou pouze 2 studie, které se obě prováděly na lidských pacientech (tabulka 6).

Tabulka 6 – Seznam zahrnutých lidských studií.

Autor	rok	Pacient	Čeho se experiment týkal
Bourhis	2019	Člověk	Multirezistentní CD30+ T-lymfocyty kožní lymfom rozptýlený po celém povrchu kůže
Anthony E Mascia	2022	10 pacientů (člověk)	Paliativní FLASH radioterapie u kostních metastáz končetin

Jedna studie je případová studie, která popisuje využití FLASH-RT prvněkrát u lidského pacienta. V této studii Bourhis et al. (2019) byl testován 75letý pacient s multirezistentním CD30+ T-buněčným kožním lymfomem rozsetým po celém povrchu kůže. Byla vyslovena hypotéza, že FLASH-RT může nabídnout ekvivalentní pravděpodobnost kontroly nádoru, zatímco je méně toxická pro pokožku. Toto ošetření bylo aplikováno na kožní nádor o průměru 3,5 cm pomocí speciálně navrženého 5,6-MeV lineárního urychlovače pro FLASH-RT. Předepsaná dávka do PTV byla 15 Gy, za 90 ms. Po 3 týdnech byla pozorována epitelitida stupně 1, spolu s přechodným edémem stupně 1 v měkkých tkáních obklopujících nádor. Žádné zmenšení tloušťky epidermis ani žádné narušení bazální membrány s omezeným zvýšením vaskularizace nebylo zjištěno. Souběžně byla odpověď nádoru rychlá, úplná a trvalá. Tyto výsledky ukazují, že FLASH-RT může být účinnou metodou pro léčbu kožního lymfomu s minimálními vedlejšími účinky na kůži a s vysokou kontrolou nádoru. Samozřejmě je však třeba provést více studií a klinických testů, aby bylo možné léčbu pomocí FLASH-RT uznat za standardní postup pro kožní lymfomy (Bourhis, 2019).

Autor Anthony E Mascia et al. (2022) představil studii, která se zaměřuje na paliativní léčbu FLASH radioterapií metastáz v končetinách. Do studie byli zařazeni pacienti s 1 až 3 bolestivými metastázami v končetinách, kteří měli předpokládanou délku života 2 měsíce nebo více. Kromě jiných vylučovacích kritérií byli pacienti s metastázami na nohou, rukou a zápěstí,

pacienti s implantovanými zařízeními s rizikem selhání při radioterapii nebo s kovovými implantáty v oblasti léčby vyloučení ze studie. Léčba se prováděla na FLASH protonovém radioterapeutickém systému s dávkovým příkonem  $\geq 40$  Gy/s a použitím jednoho přenosového protonového paprsku. Pacientům byla aplikována dávka 8 Gy/1F a dávkový příkon byl 60 Gy/s. Nežádoucí účinky byly mírné a odpovídaly konvenční radioterapii. Výsledky ukázaly, že na 8 z 12 míst (67 %) pacienti hlásili úlevu od bolesti a na 6 z 12 míst (50 %) hlásili pacienti kompletní odpověď (bez bolesti). Přechodné vzplanutí bolesti se vyskytlo na 4 z 12 léčených míst (33 %). Studie poskytuje důkazy o účinnosti a snížené toxicitě FLASH radioterapie pro paliativní léčbu metastáz v končetinách. Nicméně protože se jedná o malou studii, jsou potřeba další výzkumy s větším počtem pacientů, aby se potvrdila tato účinnost a snížená toxicita (Anthony E Mascia, 2022).

## 5 DISKUZE

FLASH radioterapie a konvenční radioterapie se liší v rychlosti dávkování a způsobu poškození DNA. Existuje několik teorií, které vysvětlují rozdíly v reakcích mezi zdravou a nádorovou tkání v reakci na konvenční ozáření a FLASH-RT, jako jsou rozdílné typy poškození DNA, hypoxie u pevných nádorů a rozdílné schopnosti zachytávat produkty peroxidu vodíku. Tyto faktory jsou důležité pro vývoj nových metod ozáření s potenciálem zlepšit účinnost a snížit vedlejší účinky radioterapie. Některé studie ukazují, že počet míst poškození DNA je menší při FLASH-RT a že se tvoří méně dicentrických chromozomů než při konvenčním ozařování. Další studie ukázaly, že FLASH-RT způsobuje menší počet vedlejších účinků ve zdravé tkáni než konvenční ozařování. V *in vivo* studiích, které byli zpracovány ve výzkumné části této práce vedle FLASH-RT k rozdílným odpovědím mezi zdravou a nádorovou tkání, ale má stejnou protinádorovou účinnost jako konvenční ozáření s dávkovou rychlostí u myší.

V obou studiích autora Zhu et al.(2023) a (2022) byly použity stejné nádorové buňky myší nádorové bunky Py230 a Py8119 a stejný druh myší C57BL/6, ale v první studii bylo použito ozáření břicha, zatímco ve druhé studii bylo použito subkutánní aplikace nádorových buněk na prsu a ozáření abdominální oblasti s rozdílnými technickými parametry. V obou studiích byly výsledky podobné, kdy oba typy ozáření - FLASH-RT a CONV-RT – účinně potlačily růst nádoru a podpořily příliv cytotoxických (CD8+) T lymfocytů do nádoru. Infiltrace cytotoxických lymfocytů je důležitým krokem v imunitní reakci proti rakovině a může hrát klíčovou roli při účinné imunitní terapii proti rakovině. V první studii byl však pozorován menší nárůst hmotnosti a vyšší proliferační rychlost CD8+ T lymfocytů ve slezině u FLASH-RT než u CONV-RT, což naznačuje odlišný systematický imunitní účinek. Ve druhé studii byly pozorovány různé imunitní reakce v slezině a snížení poškození sleziny u FLASH-RT. Celkově lze tedy říci, že obě studie ukázaly, že FLASH-RT a CONV-RT jsou oba účinné proti nádorům a mají podobný vliv na příliv CD8+ T lymfocytů do nádoru, ale FLASH-RT může mít odlišné systematické účinky na imunitu než CONV-RT (Zhu, 2023;Zhu, 2022).

V studii Xie et al. (2020) byly porovnávány dva typy ozáření: FLASH-RT a CONV-RT, zatímco v studii Allen et al. (2022) byly porovnávány hypofracionované ozáření s vysokou dávkovou rychlostí FLASH-RT a CONV-RT na ozařování mozku a neurogenní výkon. V první studii bylo zjištěno, že FLASH-RT nemá negativní vliv na neurogenní kognitivní výkon a obnovu buněk v oblasti hippocampu, zatímco CONV-RT snižuje neurogenní kognitivní výkon a obnovu buněk v této oblasti. V druhé studii bylo zjištěno, že myši ozářené FLASH-RT měly výrazně lepší kognitivní výkon než myši ozářené CONV-RT. Dá se tedy usoudit, že ve studii

bylo oproti studii za pomoci hypofrakcionované FLASH-RT dosaženo lepších výsledků u kognitivních funkcí. (Allen, 2022, Xie, 2020).

Obě studie Kim et al. (2021) a Xie et al. (2021) se zaměřily na porovnání účinků CONV a FLASH ozařování na karcinom plic, avšak s různými dávkami. Studie od Kim et al. (2021) se zaměřila na změny v mikroprostředí nádoru, zatímco studie od Xie et al. (2021) se zaměřila na účinky na zdravé tkáně a hojení ran. Obě studie potvrdily výhody FLASH ozařování v porovnání s CONV ozařováním (Kim, 2021; Xie, 2021).

Hlavní rozdíl mezi dvěma lidskými studiemi spočívá v typu nádoru a lokalizaci léčby. Studie Mascia et al. (2022) se zaměřila na paliativní léčbu metastáz v končetinách, zatímco studie Bourhis et al. (2019) testovala účinnost FLASH-RT u kožního lymfomu. Mascia et al. použili protonový radioterapeutický systém s dávkovým příkonem  $\geq 40$  Gy/s a použitím jednoho přenosového protonového paprsku, zatímco Bourhis et al. použili speciálně navržený 5,6-MeV lineární urychlovač pro FLASH-RT. Dávky aplikované v obou studiích byly různé a byly přizpůsobeny specifickému typu nádoru a jeho lokalizaci. Další rozdíl spočívá v tom, že studie Mascia et al. se zaměřila na úlevu od bolesti a paliativní péči, zatímco Bourhis et al. testovali účinnost FLASH-RT v omezeném klinickém prostředí. Z obou uvedených studií lze vyvodit závěr, že FLASH radioterapie může být účinným a méně toxickým způsobem léčby nádorů, zejména v oblasti končetin a kůže. Oba pokusy ukázaly dobré výsledky, pokud jde o kontrolu nádoru a snížení vedlejších účinků, nicméně je třeba provést další výzkumy a klinické testy s větším počtem pacientů, aby se potvrdily tyto závěry a aby se zjistila nejlepší dávka a režim aplikace FLASH-RT pro různé typy nádorů (Mascia, 2022; Bourhis, 2019).

Přestože se FLASH radioterapie ukazuje jako nadějná metoda v léčbě nádorů, existují určité limity a nedostatky, které je třeba brát v úvahu. Jedním z hlavních omezení je stále omezená dostupnost a vysoké náklady na zařízení pro FLASH radioterapii, které jsou v současné době k dispozici jen v omezeném počtu center po celém světě. Kromě toho je třeba zvážit potřebu vysokého výkonu, který vyžaduje speciální a drahé zdroje energie. Dále je třeba vzít v úvahu, že zatímco účinnost FLASH radioterapie byla prokázána pro některé typy nádorů, výzkum stále pokračuje a musí být provedeny další klinické studie s větším počtem pacientů, aby se potvrdila účinnost a bezpečnost metody pro různé typy nádorů. Navíc, i když je FLASH radioterapie obecně považována za bezpečnou, v některých případech může vést k nežádoucím účinkům, jako jsou průjmy, zvracení, únavu a poškození krevních cév. Kromě toho, prozatím není jasně stanovena optimální dávka FLASH radioterapie a neexistují jednotné protokoly pro použití této

metody. Tyto faktory je třeba brát v úvahu při plánování a provádění FLASH radioterapie a při hodnocení její účinnosti a bezpečnosti.

Studie ukazuje pozitivní výsledky použití FLASH radioterapie jako alternativy k tradiční radioterapii pro léčbu metastáz v končetinách a kožních lymfomů. V obou případech byly pozorovány vysoké úrovně kontroly nádoru a snížené vedlejší účinky. Zvláště u pacientů s metastázami v končetinách byla úleva od bolesti pozorována u více než 50 % pacientů a kompletní odpověď byla zaznamenána u poloviny pacientů. Studie také ukázala, že FLASH radioterapie je dobře tolerována a bezpečná pro pacienty s omezenými vedlejšími účinky.

Každý by měl mít na paměti, že se jedná o malé studie a že další výzkum s větším počtem pacientů bude potřebný k potvrzení těchto výsledků. Nicméně, FLASH radioterapie je zajímavou a slibnou metodou, která by mohla přinést významnou změnu v paliativní léčbě nádorů. V budoucnu by mohla být FLASH radioterapie použita k léčbě širokého spektra nádorů s minimálními vedlejšími účinky.

## 6 ZÁVĚR

V teoretické části jsem se zaměřil na popis radioterapie a jejích metod, do kterých patří IGRT, VAT, IMRT, HT, PRT, ale hlavně i FLASH radioterapie, o kterou jsem se zajímal nejvíce z těchto metod. Hlavním cílem práce bylo představit novou velmi nadějně vypadající metodu radioterapie, která by mohla přinést větší úspěšnost léčby různých druhů karcinomů, ať už samostatnou FLASH radioterapií nebo v kombinaci s další léčebnou metodou.

V praktické části jsem se zaměřil na vyhledávání studií pomocí literární rešerše článků, která byla využita pro hledání textů týkajících se daného tématu. Pro zpracování a zhodnocení získaných dat z článku byla využita scoping review metoda, která využívá rešerši článků v publikovaných studiích v mém případě v databázi Pubmed a Sciencedirect. Po následném vyřazení článků, které nesplňovali kritéria pro zařazení zbylo dvacet čtyři studií, které byly použity pro následné popsání a zhodnocení testů, které se v nich prováděly a následně porovnány některé z nich v diskuzi.

Teoretickým cílem práce bylo zmapovat a popsat potenciál FLASH radioterapie, což se podařilo provést v druhé kapitole, kde je popsána tato metoda i včetně rozdílů oproti klasické radioterapii a je i vyhodnocena jako nadějně vypadající metoda pro budoucnost onkologické léčby.

Praktickým cílem práce bylo popsat dosavadní studie na dané téma, což se povedlo popsat ve 3. kapitole a prodiskutovat v diskuzi, kde jsou i porovnané určité studie dle typu onemocnění. Všechny stanovené cíle práce byly splněny.

Tato bakalářská práce mi přinesla pozitivní poznatky k nově se vyvíjejícím metodám v onkologické léčbě, které mohou být v budoucnu velmi užitečné a prospěšné pro lidstvo. Dále mě naučila užitečné vyhledávací schopnosti, které se mi v budoucnu mohou hodit. Limity této práce se odvíjejí od počtu provedených studií a počtu úspěšně vyléčených pacientů, kterých je zatím nedostatek pro hojné využívání FLASH radioterapie. U většiny studií jsou sice pozitivní výsledky, ale v některých jsou i pochybnosti. Proto je zatím tato metoda pouze v klinických testech a nějakou dobu by ještě určitě měla být.

## 7 POUŽITÁ LITERATURA

### 7.1 Primární zdroje

ALLEN, Barrett D, Yasaman ALAGHBAND, Eniko A KRAMÁR, et al, 2022. Elucidating the neurological mechanism of the FLASH effect in juvenile mice exposed to hypofractionated radiotherapy: Evaluation in an Orthotopic Glioma Rat Model. *Neuro-Oncology*.28(17), 3814-3823. ISSN 1522-8517. Dostupné z: doi:10.1093/neuonc/noac248

BAI, Xuemin, Gino LIM, Hans-Peter WIESER, et al, 2019. Robust optimization to reduce the impact of biological effect variation from physical uncertainties in intensity-modulated proton therapy: An Innovative Technology and Approach to Radiation Therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 64(2), 26-44. ISSN 1361-6560. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6560/aaf5e9

BATAILLE, Veronique et al., 2006. "Guidelines for the management of cutaneous melanoma." *European Journal of Dermatology*.16(5), 461-478. ISSN 1167-1122.

BOURHIS, Jean, Pierre MONTAY-GRUEL, Patrik GONÇALVES JORGE, et al, 2019. Clinical translation of FLASH radiotherapy: Why and how?. *Radiotherapy and Oncology*. 139, 11-17. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2019.04.008

BREITKREUTZ, Dylan Yamabe, Muhammad SHUMAIL, Karl K. BUSH, et al, 2020. Initial Steps Towards a Clinical FLASH Radiotherapy System: Pediatric Whole Brain Irradiation with 40 MeV Electrons at FLASH Dose Rates. *Radiation Research*. 194(6), 2026-2038. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RADE-20-00069.1

BURNET, Neil G., 2004. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*. 4(2), 153-161. ISSN 1470-7330. Dostupné z: doi:10.1102/1470-7330.2004.0054

CHABI, Sara, Thi Hong Van TO, Ron LEAVITT, et al, 2021. Ultra-high-dose-rate FLASH and Conventional-Dose-Rate Irradiation Differentially Affect Human Acute Lymphoblastic Leukemia and Normal Hematopoiesis: Role of Myosin Light Chain. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*.109(3), 819-829. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2020.10.012

CHARGARI, Cyrus, Eric DEUTSCH, Pierre BLANCHARD, et al, 2019. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 69(5), 386-401. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21578

- DAWSON, Laura A., David A. JAFFRAY, Li-Jen LIAO, et al., 2007. Advances in Image-Guided Radiation Therapy: The Future of Image-Guided Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 25(8), 938-946. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2006.09.9515.
- DORAN, Alyssa G. et al, 2015. C3H/He mice show increased sensitivity to radiation-induced carcinogenesis relative to C57BL/6 mice: a new carcinogen-biodosimetry model. *Radiation research*.183.2: 183-191. ISSN 0033-7587. Dostupné také z: doi: 10.1667/RR13819.1.
- DURANTE, Marco a Harald PAGANETTI, 2016. Nuclear physics in particle therapy: a review. *Reports on Progress in Physics*. 79(9). ISSN 0034-4885. Dostupné z: doi:10.1088/0034-4885/79/9/096702
- FREISLEDERER, P., M. KÜGELE, M. ÖLLERS, et al, 2020. Recent advances in Surface Guided Radiation Therapy: An Innovative Technology and Approach to Radiation Therapy. *Radiation Oncology*. 15(1), 311-316. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-020-01629-w.
- FLETCHER, Christopher D. M., 2014. "The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification." *Histopathology*. 64(1), 2-11. ISSN 1365-2559. Dostupné z: doi: 10.1111/his.12267.
- GAO, Feng, Yiwei YANG, Hongyu ZHU, et al, 2022. First demonstration of the FLASH effect with ultrahigh dose rate high-energy X-rays: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. *Radiotherapy and Oncology*.166(5), 44-50. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2021.11.004
- GOSPODAROWICZ, M. K., & O'Sullivan, B., 2015. History of radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 33(24), 2737-2743. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8610
- GRABEK, Aleksandra et al., 2018. Brg1 regulates the proliferative response of early neural precursors and their daughters in the murine neocortex. *Developmental biology*. 441.2: 267-283. ISSN 0012-1606. Dostupné také z: doi: 10.1016/j.ydbio.2018.06.022.
- HAGEMAN, Eline, Pei-Pei CHE, Max DAHELE, et al, 2022. Radiobiological Aspects of FLASH Radiotherapy: history, current situation and future prospects. *Biomolecules*.12(10), 4808-4821. ISSN 2218-273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom12101376
- HAMADA, Nobuyuki a Yuki FUJIMICHI, 2014. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *Journal of Radiation Research*. 55(4), 629-640. ISSN 1349-9157. Dostupné z: doi:10.1093/jrr/rru019



- HANNA, G., Chionia KODONA, Konstantinos HATZIIOANNOU a Vasileios GIANNOUZAKOS, 2018. MS30.01 Overview of RT Technology in LA NSCLC (IMRT, VMAT, IGRT): It's Complicated. *Journal of Thoracic Oncology*.13(10), S303-S304. ISSN 15560864. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtho.2018.08.201
- HOCHHAUSER, D., C. CALDAS, Mark BANGERT, et al, 2017. Of mice and men: patient-derived xenografts in cancer medicine. *Annals of Oncology*. 28(10), 2330-2331. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdx516
- HUGHES, Jonathan R. a Jason L. PARSONS, 2020. FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(18). ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21186492
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*, 37(2-4), 1-332. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003>
- ITURRI, Lorea, Annaïg BERTHO, Charlotte LAMIRAULT, et al, 2022. Proton FLASH Radiation Therapy and Immune Infiltration: Evaluation in an Orthotopic Glioma Rat Model. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 108(3), e528-e529. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2022.12.018
- JAHAN, Nuzhat et al., 2018 . miR-29b as a Therapeutic Agent for Angiogenic Disorders in BALB/c Mice: A Correlative Study With Computational, Functional and Structural Evaluations. *Frontiers in Pharmacology*. 9: 343. ISSN 1663-9812. Dostupné také z: doi: 10.3389/fphar.2018.00343.
- JAMES, Veronica J., PORCEDDU, Sandro V., O'BRIEN, Ricky, a MARTIN, Colin D, 2019. FLASH radiotherapy: A new direction in cancer treatment. *Radiotherapy and Oncology*.139, 9-16. ISSN 0167-8140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2019.05.003.
- JOHNSON, C. M. et al., 2016. The Effects of Co-Housing on Social Interaction, Sperm Production, and Histology of Testes in C57BL/6 Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*.55.5: 574-579. ISSN 1559-6109. Dostupné také z: doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-15-000105.
- KAMPERIS, Efstathios, Chionia KODONA, Konstantinos HATZIIOANNOU a Vasileios GIANNOUZAKOS, 2020. Complexity in Radiation Therapy: It's Complicated. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*.106(1), 182-184. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2019.09.003

KANTOR, G., P. HALIMI, Csaba POLGAR, Jacob Christian LINDEGAARD, Christian KIRISITS a Richard PÖTTER, 2005. Volumes cibles anatomocliniques (GTV et CTV) en radiothérapie: It's Complicated. *Cancer/Radiothérapie*.9(4), 722-729. ISSN 12783218. Dostupné z: doi:10.1016/j.canrad.2005.06.002

KASUYA, G., Ishikawa, H., Hirayama, R., Toshito, T., Kojima, T., & Sutherland, K. P., 2020. Potential of FLASH radiation therapy for improving outcomes in radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 25(5), 722-728. DOI: 10.1016/j.rpor.2020.06.001.

KIM, E., K. YANG, M.S. KIM, et al, 2022. Ultra-High Dose Rate FLASH Effect on Head and Neck Cancer Cells and Normal Salivary Gland in Mice: history, current situation and future prospects. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*.114(3), 3814-3823. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2022.07.2076

KIM, Young-Eun, Seung-Hee GWAK, Beom-Ju HONG, et al, 2021. Effects of Ultra-high dose rate FLASH Irradiation on the Tumor Microenvironment in Lewis Lung Carcinoma: Role of Myosin Light Chain. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 109(5), 1440-1453. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2020.11.012

KNOPF, A. C., & Lomax, A. J., 2014. In vivo proton range verification: a review. *Physics in Medicine and Biology*. 59(18), R363-R384. doi: 10.1088/0031-9155/59/18/R363

KONRADSSON, Elise, Maja L. ARENDT, Kristine BASTHOLM JENSEN, et al, 2021. Establishment and Initial Experience of Clinical FLASH Radiotherapy in Canine Cancer Patients: Evaluation in an Orthotopic Glioma Rat Model. *Frontiers in Oncology*.11(1), e528-e529. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2021.658004

LI, Hua et al., 2018. Comparative transcriptional profiling analysis of CDF1 wild-type and knockout mice under normal conditions and in response to oxidative stress. *Genes*. 9.2: 67. ISSN 2073-4425. Dostupné také z: doi: 10.3390/genes9020067.

LILJEDÄHL, Emma, Elise KONRADSSON, Emma GUSTAFSSON, et al, 2022. Long-term anti-tumor effects following both conventional radiotherapy and FLASH in fully immunocompetent animals with glioblastoma: Evaluation in an Orthotopic Glioma Rat Model. *Scientific Reports*. 12(1), e528-e529. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-022-16612-6

LILLEY, John a Louise J. MURRAY, 2023. Radiotherapy: technical aspects. *Medicine*. 51(1), 11-16. ISSN 13573039. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpmed.2022.10.003

LIN, Binwei, Feng GAO, Yiwei YANG, Dai WU, Yu ZHANG, Gang FENG, Tangzhi DAI a Xiaobo DU, 2021. FLASH Radiotherapy: History and Future. *Frontiers in Oncology*. 11. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2021.644400

MAEYAMA, Takuya, Nobuhisa FUKUNISHI, Kenichi L. ISHIKAWA, Kazuaki FUKASAKU a Shigekazu FUKUDA, 2016. Radiological properties of nanocomposite Fricke gel dosimeters for heavy ion beams: technical aspects. *Journal of Radiation Research*. 57(3), 318-324. ISSN 0449-3060. Dostupné z: doi:10.1093/jrr/rrw025

MARWAHA, Gaurav, Roger MACKLIS, Arun D. SINGH, et al., 2013. Brachytherapy: An overview for clinicians. *Ophthalmic Radiation Therapy*. S. Karger, 2013-8-26, 69(5), 29-35. *Developments in Ophthalmology*. ISBN 978-3-318-02440-1. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.1159/000351053

MASCIA, Anthony E., Emily C. DAUGHERTY, Yongbin ZHANG, et al., 2023. Proton FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases: Evaluation in an Orthotopic Glioma Rat Model. *JAMA Oncology*. 9(1), 3814-3823. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2022.5843

MOHAN, Radhe, David GROSSHANS, S MUKESH, et al., 2017. Proton therapy – Present and future: An Innovative Technology and Approach to Radiation Therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 109(1), 26-44. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2016.11.006

MOHLER, James L. et al., 2018. Prostate Cancer, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 16(2), 171-198. ISSN 1540-1405. Dostupné z: doi: 10.6004/jnccn.2018.0017.

MONTAY-Gruel, P., Petersson, K., Jaccard, M., Boivin, G., Germond, J. F., Petit, B., ... & Favaudon, V., 2019. Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s. *Radiotherapy and Oncology*. 139, 23-29. ISSN: 0167-8140. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.05.003.

NEGRÃO, Mariana V., et al., 2015. History of Radiation Oncology. *Cancer Treatment and Research Communications*, [online], vol. 4, no. 1, s. 1-10. ISSN 2468-2942. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctarc.2014.11.003.

- PETERS, Micah D.J., Casey MARNIE, Andrea C. TRICCO, et al., 2020. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis* .18(10), 2119-2126 [cit. 2021-03-19]. ISSN 2689-8381. DOI:10.11124/JBIES-20-00167
- POPPLER, Richard A., Peter A. BALTER a Colin G. ORTON, 2014. Because of the advantages of rotational techniques, conventional IMRT will soon become obsolete. *Medical Physics*. 41(10), 678-689. ISSN 00942405. Dostupné z: doi:10.1118/1.4885996
- RAHMAN, Mahbubur, M. Ramish ASHRAF, Rongxiao ZHANG, et al, 2021. Electron FLASH Delivery at Treatment Room Isocenter for Efficient Reversible Conversion of a Clinical LINAC: Pediatric Whole Brain Irradiation with 40 MeV Electrons at FLASH Dose Rates. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*.110(3), 872-882. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2021.01.011
- RAMMOHAN, Nikhil, James W. RANDALL a Poonam YADAV, 2022. History of Technological Advancements towards MR-Linac: The Future of Image-Guided Radiotherapy. *Journal of Clinical Medicine*.11(16), 678-689. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm11164730
- ROHRER BLEY, Carla, Friederike WOLF, Patrik GONÇALVES JORGE, et al., 2022. Dose- and Volume-Limiting Late Toxicity of FLASH Radiotherapy in Cats with Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Planum and in Mini Pigs: *history, current situation and future prospects*. *Clinical Cancer Research*. 28(17), 3814-3823. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0262
- RONG, Yi, James S WELSH, Konstantinos HATZIIOANNOU a Vasileios GIANNOUZAKOS, 2014. Dosimetric and clinical review of helical tomotherapy: It's Complicated. *Expert Review of Anticancer Therapy*.11(2), 309-320. ISSN 1473-7140. Dostupné z: doi:10.1586/era.10.175
- RYAN, David P. et al., 2014. PANCREATIC ADENOCARCINOMA. *New England Journal of Medicine*.371(22), 2140-2141. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi: 10.1056/NEJMc1411790.
- RUAN, Jia-Ling, Carl LEE, Shari WOUTERS, et al., 2021. Irradiation at Ultra-High (FLASH) Dose Rates Reduces Acute Normal Tissue Toxicity in the Mouse Gastrointestinal System: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 111(5), 1250-1261. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2021.08.004

SINGERS SØRENSEN, Brita, Mateusz KRZYSZTOF SITARZ, Christina ANKJÆRGAARD, et al., 2022. In vivo validation and tissue sparing factor for acute damage of pencil beam scanning proton FLASH: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. *Radiotherapy and Oncology*. 167(5), 109-115. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2021.12.022

SUN, R., R. MAZERON, C. CHARGARI, I. BARILLOT, Christian KIRISITS a Richard PÖTTER, 2016. CTV to PTV in cervical cancer: From static margins to adaptive radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie*.20(6-7), 622-628. ISSN 12783218. Dostupné z: doi:10.1016/j.canrad.2016.07.088

ŠLAMPA, Pavel, 2021. Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi. Praha: Maxdorf. *Jessenius*. ISBN 978-80-7345-674-0

TANDERUP, Kari, Cynthia MÉNARD, Csaba POLGAR, Jacob Christian LINDEGAARD, Christian KIRISITS a Richard PÖTTER, 2017. Advancements in brachytherapy: It's Complicated. *Advanced Drug Delivery Reviews*.109(10), 15-25. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2016.09.002

THIEKE, C., Cynthia MÉNARD, Csaba POLGAR, Jacob Christian LINDEGAARD, Christian KIRISITS a Richard PÖTTER, 2018. „Gross tumor volume“ (GTV): It's Complicated. *Der Radiologe*.58(8), 722-729. ISSN 0033-832X. Dostupné z: doi:10.1007/s00117-018-0416-2

THOMPSON, Catherine, Nuradh JOSEPH, Benjamin SANDERSON, et al., 2017. Tolerability of Concurrent Chemoradiation Therapy With Gemcitabine (GemX), With and Without Prior Neoadjuvant Chemotherapy, in Muscle Invasive Bladder Cancer: technical aspects. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 97(4), 732-739. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2016.11.040

TINGANELLI, Walter, Uli WEBER, Anggraeini PUSPITASARI, et al., 2022. FLASH with carbon ions: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. *Radiotherapy and Oncology*.175(3), 185-190. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2022.05.003

TITT, Uwe, Ming YANG, Xiaochun WANG, et al, 2022. Design and validation of a synchrotron proton beam line for FLASH radiotherapy preclinical research experiments: history, current situation and future prospects. *Medical Physics*.49(1), 497-509. ISSN 0094-2405. Dostupné z: doi:10.1002/mp.15370

- TRAVIS, W. D. et al., 2015. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 10(9), 1243-1260. ISSN 1556-0864. Dostupné z: doi:10.1097/JTO.0000000000000630.
- UNKELBACH, Jan, Markus ALBER, Mark BANGERT, et al, 2018. *Robust radiotherapy planning*. 63(22). ISSN 1361-6560. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6560/aae659.
- VALENTIN, J. P., & Polf, J. C., 2019. Physics considerations for FLASH radiotherapy. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 24(6), 544-553. DOI: 10.1016/j.rpor.2019.09.005.
- VANDERWAEREN, Laura, Rüveyda DOK, Karin VOORDECKERS, Laura VANDEMAELE, Kevin J. VERSTREPEN a Sandra NUYTS, 2022. An Integrated Approach Reveals DNA Damage and Proteotoxic Stress as Main Effects of Proton Radiation in *S. cerevisiae*: It's Complicated. *International Journal of Molecular Sciences*.23(10), 309-320. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms23105493
- VELALOPOULOU, Anastasia, Ilias V. KARAGOUNIS, Gwendolyn M. CRAMER, et al, 2021. Ultra-High Dose Rate FLASH Effect on Head and Neck Cancer Cells and Normal Salivary Gland in Mice: history, current situation and future prospects. *Cancer Research*.81(18), 3814-3823. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-1500
- VOZENIN, Marie-Catherine, Jean BOURHIS a Marco DURANTE, 2022. Towards clinical translation of FLASH radiotherapy: history, current situation and future prospects. *Nature Reviews Clinical Oncology*.19(12), 791-803. ISSN 1759-4774. Dostupné z: doi:10.1038/s41571-022-00697-z
- WEBB, S a Zuoqing SONG., 2003. The physical basis of IMRT and inverse planning. *The British Journal of Radiology*.76(910), 678-689. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr/65676879
- WELSH, James S., Rakesh R. PATEL, Mark A. RITTER, Paul M. HARARI, T. Rockwell MACKIE a Minesh P. MEHTA, 2002. Helical Tomotherapy: *An Innovative Technology and Approach to Radiation Therapy*. 1(4), 311-316. ISSN 1533-0346. Dostupné z: doi:10.1177/153303460200100413

- WILSON, Joseph D., Ester M. HAMMOND, Geoff S. HIGGINS, et al., 2020. Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool's Gold?. *Frontiers in Oncology*. 9, 11-17. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2019.01563
- XIE, D.H., Y.C. LI, S. MA, et al., 2020. A Set-Up For Murine Breast Irradiation With Pulsed FLASH Radiotherapy Using A Clinical Linac: Role of Myosin Light Chain. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 108(3), e528-e529. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2020.07.1655
- XIE, D.H., L. ZHENG, Y. MEI, et al., 2021. Flash Irradiation Inhibits Breast Onset and Spares Radiation-Induced Liver Injury: Role of Myosin Light Chain. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 111(3), S128-S129. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.292
- XU, Xiaohong a Zuoqing SONG, 2014. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*.10(5). ISSN 0973-1482. Dostupné z: doi:10.4103/0973-1482.139743
- ZHU, H., D.H. XIE, Y. YANG, et al., 2021. Study on the Impact of Antioxidant on the FLASH Effect With 6 MeV X-Ray: Role of Myosin Light Chain. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*.111(3), S66-S67. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.822
- ZHU, H., D.H. XIE, Y. YANG, et al., 2022. The Immune Response and Intestinal Injury after X-Ray FLASH Irradiation in Murine Breast Cancer Transplanted Models: Role of Myosin Light Chain. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 114(3), S66-S67. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2022.07.457
- ZHU, Hongyu, Dehuan XIE, Ying WANG, et al., 2023. Comparison of intratumor and local immune response between MV X-ray FLASH and conventional radiotherapies: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 38(3), 138-146. ISSN 24056308. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctro.2022.11.005