

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Lukáš Jon

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Klady a zápory protonové terapie

Lukáš Jon

2021

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Lukáš Jon**
Osobní číslo: **Z17415**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Klady a záporů protonové terapie**
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 průzkumného 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:

- HOSHINA, Rika Maglente, Taeko MATSUURA, Kikuo UMEGAKI a Shinichi SHIMIZU. (2019) *A Literature Review of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer in Japan*. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1), 48. DOI: 10.3390/jcm8010048.
- JONES, B., S.J. MCMAHON a K.M. PRISE. (2018) *The Radiobiology of Proton Therapy: Challenges and Opportunities Around Relative Biological Effectiveness*. *Clinical Oncology*, 30(5), 285-292. DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.010
- MAREČKOVÁ, Jana a Jitka KLUGAROVÁ. (2015) *Evidence-based health care: zdravotnictví založené na vědeckých důkazech*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4784-1
- NEUHAUSER, Wayne D. a Rui ZHANG. (2015) *The physics of proton therapy*. *Physics in Medicine and Biology*, 60(8), 155- 209. DOI: 10.1088/0031-9155/60/8/R155
- TIAN, Xiufang, Kun LIU, Yong HOU, et al. (2017). *The evolution of proton beam therapy: Current and future status (Review)*. *Molecular and Clinical Oncology*, 8(1): 15?21. DOI: 10.3892/mco.2017.1499

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

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2018**
Termín odevzdání bakalářské práce: **29. dubna 2021**

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

L.S.

Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 8. března 2021

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Práci s názvem Klady a zápory protonové terapie, 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 29. 4. 2021

Lukáš Jon v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří vedoucí mé práce paní Mgr. Anně Lierové, Ph.D. za její cenné rady a odborné vedení při psaní této bakalářské práce. Dále bych rád poděkoval své rodině za podporu při studiu.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je zaměřena na léčebnou metodu nazývanou protonová terapie, jež se využívá k léčbě nádorových onemocnění. Oproti konvenční fotonové radioterapii značně šetří zdravé tkáně, při předání stejné nebo i vyšší dávky cílovému objemu. Teoretická část popisuje tuto radioterapeutickou metodu (historický vývoj, fyzikální podstatu atd.) na základě aktuálních dostupných informací. Praktická část zkoumá nejnovější poznatky využití této metody u konkrétní diagnózy v porovnání s konvenční radioterapií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Proton, protonová terapie, IMPT, radioterapie, klady a zápory

PROS AND CONS OF PROTON THERAPY

ANNOTATION

This bachelor thesis is focused on treatment method called proton therapy, which is used to treat cancer. Compared to conventional photon radiotherapy, it significantly spares healthy tissue, with delivering the same or even higher dose to the target volume. The theoretical part describes this radiotherapeutic method (historical development, physical principle, etc.) based on current information. The practical part examines the latest findings in the use of this method for certain diagnose in comparison with conventional radiotherapy.

KEYWORDS

Proton, proton therapy, IMPT, radiotherapy, pros and cons

OBSAH

Úvod	12
Cíl práce.....	13
TEORETICKÁ ČÁST.....	14
1 RADIOTERAPIE JAKO TERAPEUTICKÁ METODA A MOŽNOST VYUŽITÍ TĚŽKÝCH ČÁSTICÍ.....	14
2 PROTONOVÁ TERAPIE.....	17
2.1 Historie protonové terapie.....	17
2.2 Proton	18
2.2.1 Interakce protonů s látkou.....	19
2.3 Fyzikální princip	20
2.3.1 Braggův vrchol	20
2.4 Biologická účinnost protonového svazku	21
2.4.1 Relativní biologická účinnost	22
2.4.2 Faktory ovlivňující RBE.....	22
2.5 Zdroj protonového svazku.....	23
2.5.1 Cyklotron	23
2.5.2 Synchrotron.....	25
2.5.3 Alternativní zdroje částic	25
2.6 Modulace protonového svazku	28
2.6.1 Pasivní rozptyl	28
2.6.2 Aktivní sledování.....	29
2.7 Plánování protonové léčby.....	30
3 SOUČASNÉ VYUŽITÍ PROTONOVÉ TERAPIE V KLINICKÉ PRAXI.....	32
3.1 Indikace pro protonovou terapii	32
3.1.1 Nádory hlavy a krku	32
3.1.2 Nádory hrudníku	33

3.1.3	Karcinom prostaty.....	34
3.1.4	Dětské nádory	34
3.1.5	Další druhy nádorů.....	35
3.2	Moderní protonové centrum.....	35
3.3	Protonová terapie v ČR.....	36
4	KLADY A ZÁPORY PROTONOVÉ TERAPIE.....	37
4.1	Klady	37
4.2	Zápory	37
5	PRAKTICKÁ ČÁST	39
5.1	Metodika	39
5.2	HODNOCENÍ VYBRANÝCH STUDIÍ.....	44
6	DISKUZE	55
7	Závěr	57
8	Použitá literatura	58

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 – Robert R. Wilson, „Otec protonové terapie“.	17
Obrázek 2 – Interakce protonu.	19
Obrázek 3 – Braggův vrchol.	20
Obrázek 4 – Plán protonové léčby (RBE).	23
Obrázek 5 – Schématické znázornění cyklotronu.	24
Obrázek 6 – Schématické znázornění synchrotronu.	25
Obrázek 7 – Koncept DWA urychlovače.	27
Obrázek 8 – Laser urychlující protony.	27
Obrázek 9 – Znázornění metody pasivního rozptylu.	29
Obrázek 10 – Znázornění metody aktivního sledování.	29
Obrázek 11 – Protonové centrum.	36
Obrázek 12 – Flow chart graf vyhledávání studií.	42
Tabulka 1 – Kritéria PICO vzorce.	39
Tabulka 2 – PICO keywords.	40
Tabulka 3 – Výsledky vyhledávání v databázi PubMed.	41
Tabulka 4 – Seznam zahrnutých studií.	43
Tabulka 5 – Hodnocení studie č.1.	45
Tabulka 6 – Hodnocení studie č.2.	47
Tabulka 7 – Hodnocení studie č.3.	49
Tabulka 8 – Hodnocení studie č.4.	51
Tabulka 9 – Hodnocení studie č.5.	53
Tabulka 10 – Souhrnné porovnání všech studií.	54

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

3D	Trojrozměrný [three-dimensional]
3D-CRT	Trojrozměrná konformní radioterapie [three-dimensional conform radiotherapy]
4DCT	Čtyřrozměrná výpočetní tomografie [four-dimensional computed tomography]
CPT	Terapie nabitými částicemi [charged particle therapy]
CT	Výpočetní tomografie [computed tomography]
CTV	Klinický cílový objem [clinical target volume]
DIR	Registrace deformovatelného obrazu [deformable image registration]
DNA	Deoxyribonukleová kyselina [deoxyribonucleic acid]
DWA	Dielektrická stěnový urychlovač [dielectric wall accelerator]
FFAG	Urychlovač střídavého přechodu s pevným polem [Fixed-Field alternating gradient]
HU	Hounsfieldovy jednotky [Hounsfield units]
IMPT	Intenzitou modulovaná protonová terapie [intensity modulated proton therapy]
IMRT	Intenzitou modulovaná radioterapie [intensity modulated radiotherapy]
IPF	Idiopatická plicní fibróza
JBI	Joanna Briggs Institute
KEK	Organizace pro výzkum urychlovače vysokých energií [High Energy Accelerator Research Organization]
LET	Lineární přenos energie [linear energy transfer]
LF	Lokální selhání [local failure]
MR	Magnetická rezonance
MTD	Maximální tolerovaná dávka [maximal tolerated dose]
NSCLC	Nemalobuněčný karcinom plic [non-small cell lung cancer]

OAR	Kritické orgány [organs at risk]
PBS	Snímání tužkovým paprskem [pencil beam scanning]
PBT	Terapie protonovým svazkem [proton beam therapy]
pCT	Protonová výpočetní tomografie [proton computed tomography]
PET	Pozitron emisní tomografie
PSPT	Protonová terapie s pasivním rozptylem [passive scattering proton therapy]
PT	Protonová terapie
PTC	Proton Therapy Center Czech s.r.o.
PTV	Plánovaný cílový objem [planning target volume]
RBE	Relativní biologická účinnost [relative biological effectiveness]
RMW	Rotační modulační kotouč [rotating modulation wheel]
RP	Radiační pneumonitida
RSP	Relativní zastavovací schopnost [relative stopping power]
SBRT	Stereotaktická radioterapie [stereotactic body radiotherapy]
SOBP	Rozšířený Braggův vrchol [spread-out Bragg peak]
SPT	Protonová terapie se skenováním paprsku [scanning-beam proton therapy]
TCP	Pravděpodobnostní kontrola nádoru [tumor control probability]
VMAT	Objemově modulovaná radioterapie kyvem [volumetric modulated arc therapy]

ÚVOD

Existuje několik terapeutických možností při onkologickém onemocnění v závislosti na typu a lokaci daného tumoru. Nejběžnějšími metodami léčby rakoviny jsou chirurgický zákrok, chemoterapie a radioterapie nebo kombinace těchto metod. Právě radioterapie hraje významnou roli jak v kurativní, tak v paliativní léčbě rakoviny.

V oblasti radioterapie je zahrnuto mnoho různých, vysoce komplexních technik, jež se vyvíjely mnoho desetiletí a nadále jsou a budou rozvíjeny. Všechny tyto techniky mají stejný cíl, tj. co nejpřesněji zaměřit dávku záření na cílový objem a co nejvíce při tom ušetřit okolní zdravou tkáň a orgány. Tedy okolní tkáni předat co nejmenší dávku záření a cílovému objemu naopak co největší.

Jednou z pokročilých metod radioterapie je protonová léčba. Jak již samotný název této metody napovídá, tak hlavní roli v této technice ozařování hrají protony. Ty mají několik rozdílných vlastností v porovnání s fotony, které se využívají v konvenční radioterapii. Především jsou protony hmotné, kladně nabitě částice, kdežto fotony jsou nehmotné částice bez náboje. Díky tomu tkáním před nádorem předávají relativně malé množství své energie a nádoru pak předávají maximum své energie v tzv. Braggově vrcholu.

Tato bakalářská práce popisuje protonovou terapii na základě aktuálně dostupných informací. Teoretická část je v první části soustředěna uvedení této metody v kontextu radioterapie a terapie nabitými částicemi. Poté popisuje historii protonové léčby. V další části je popisován proton a fyzikální princip této terapie. V následující kapitole popisuje urychlovače částic a způsoby modulace protonového svazku. Nechybí zde ani informace o plánování protonové terapie. V další kapitole je pak uveden současný stav využití protonové terapie v klinické praxi, a také její využití v České republice. Teoretická část je pak zakončena kapitolou, která sumarizuje klady a zápory této metody. Praktická část je zaměřena na hledání a následný literární přehled studií, zabývajících se porovnáním výsledků léčby protonové terapie s konvenční fotonovou radioterapií u konkrétní diagnózy.

CÍL PRÁCE

Cílem teoretické části je co nejpřesněji popsat protonovou terapii, vysvětlit její principy a popsat současný stav v klinické praxi. To vše pomocí informací získaných z dostupné odborné literatury a odborných článků. Cílem praktické části je získat nejnovější poznatky a výsledky léčby pomocí této metody u konkrétního typu rakoviny ve srovnání s konvenční fotonovou radioterapií.

TEORETICKÁ ČÁST

1 RADIOTERAPIE JAKO TERAPEUTICKÁ METODA A MOŽNOST VYUŽITÍ TĚŽKÝCH ČÁSTICÍ

Radioterapie je velice efektivní metoda léčby rakoviny, aplikující ionizující záření, které má za cíl zničit nádor. Toho bylo v medicíně, pomocí fotonů, poprvé využito již před více než sto lety. Od té doby se radioterapie dále rozvíjela a nové pokroky v této oblasti zajistily, že dnes hraje významnou roli v léčbě rakoviny. Více než 50 % pacientů postižených touto nemocí je léčeno radioterapií, mnohdy v kombinaci s chirurgickými zákroky a chemoterapií. Hlavním cílem radioterapie je předání vysoké dávky radiace cílovému objemu nádoru s účelem vymýtit rakovinné buňky. Toho je ovšem třeba docílit s šetřením okolních zdravých tkání, jelikož zvyšování dávky způsobuje toxicitu související s léčbou. Snížení dávky okolním tkáním se běžně v praxi docílí užitím pokročilých metod jako je například radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) nebo objemově modulovaná radioterapie kyvem (VMAT) [1, 2].

Radioterapie v klinické praxi využívá ionizující záření. Když záření prochází tkání, tak po cestě předává svou energii interakcemi s molekulami, potažmo atomy. To může uvnitř buněk vytvářet ionty a sekundární elektrony, které mohou přímo poškodit deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) změnou její chemické struktury nebo následnými kaskádovými reakcemi vytvořit vysoce reaktivní volné radikály, které DNA poškodí. Tak či tak je výsledkem biologického efektu smrt buňky, buď neschopností opravit genetické změny nebo vyčerpáním reprodukční kapacity. Energie ionizujícího záření předaná tkáním se vyjadřuje jako absorbovaná dávka. Ta se udává jednotkou zvanou Gray (Gy). Rozměrově jde o J / kg . Předepsaná dávka se pacientům typicky předává několik týdnů, při mnoha ozářeních v rámci tzv. frakcích. Běžně jednou za den od pondělí do pátku. Frakcionace je velmi důležitá, jelikož šetří zdravé tkáně tím, že jim dají čas na opravu a obnovu buněk. Redukují se tak vedlejší účinky léčby. Zároveň se tím zvyšuje účinek radioterapie na nádor, prostřednictvím reoxygenace a přeskupení rakovinných buněk do radiosenzitivní fáze jejich cyklu. Počet ozáření závisí na typu léčby. Pro paliativní dávku stačí jedna frakce k úlevě od symptomů. Naopak při kurativní léčbě se frakce rozprostřou do mnoha týdnů [1].

Avšak, touha onkologů a radiačních fyziků maximalizovat radiační dávku pro nádor, při minimalizaci dávky pro zdravé tkáně, vedla k pokusům o zlepšení distribuce dávky a biologické účinnosti dosažitelné fotony a elektrony. Proto začali být pro své fyzikální, biologické a

klinické účinky zvažovány protony, neutrony a piony a vznikali nové terapeutické možnosti jako bórová neutronová záchytová terapie a terapie nabitými jádry (s argonem, uhlíkem, heliem, neonem, dusíkem a křemíkem). Za 90 let od objevu protonů a neutronů, pomohly výzkumy částicové terapie rakoviny objasnit mnoho základních radiobiologických myšlenek, jako je lineární přenos energie (LET), relativní biologická účinnost (RBE), účinnost v závislosti na oksyločnění atd [3]. LET je veličina, popisující energii, kterou předá ionizující záření látce za jednotku délky dráhy, kterou při tom urazí. Nejčastěji se vyjadřuje jednotkou keV / μm . Hodnota LET je dána energií daného záření. Protony jsou řídkce ionizující, podobně jako fotony, typicky mají nízké LET, až těsně na konci jejich dráhy vzroste [4].

Lékaři a fyzici se snaží co nejprecizněji určit polohu nádoru a přizpůsobit mu radiační dávku, pro co největší lokální kontrolu tumoru nebo jeho zmírnění. Zároveň se snaží vyhnout nepříznivým účinkům záření na okolní zdravé tkáně. Tato dichotomie podnítila pokusy o zlepšení distribuce dávky, kterou je možné dosáhnou fotony a elektrony. Toto úsilí vedlo k technickým inovacím (např. počítačové plánování léčby, fixační pomůcky, trojrozměrná konformní radioterapie, gating a IMRT) a také k hledání alternativních částic, které by překonaly dozimetrické a biologické nedostatky fotonů a elektronů [3].

Ozařování svazkem nabitých částic nabízí lepší konformní dávku cílovému objemu v porovnání s fotonovou radioterapií, s tím že více šetří okolní zdravé tkáně blízké cílovému objemu. Dále má také svazek těžkých iontů mnohem větší lineární přenos energie v Braggově vrcholu než v oblasti vstupu do těla. Tyto fyzikální a biologické vlastnosti činí ozařování nabitými částicemi příznivějšími pro radiační terapii v porovnání s fotonovým svazkem [5]. Nabité částice předávají malou část své energie při vstupu do těla, když je jejich rychlost vysoká a nejvíce na konci jejich dosahu ve tkáni. Proto terapie nabitými částicemi produkuje konformní distribuci dávky v klinickém cílovém objemu (CTV), čímž se zdravé tkáně minimalizují vystavení ozáření. Pro ionty těžší, než protony jsou navíc kromě zlepšené fyzické distribuce dávky poskytovány další biologické výhody, díky vysoké relativní biologické účinnosti a lineárnímu přenosu energie. Například použitím iontů uhlíku ^{12}C je zdravá tkáň vystavena nízkému LET, podobnému jako u fotonů, zatímco klinický cílový objem pokrývá vysoké LET rozšířeného Braggova píku (SOBP). Není pochyb o tom, že pokud by terapie nabitými částicemi (CPT) byla cenově srovnatelná s konvenční radioterapií, pak by protony nebo těžší ionty nahradily fotony. Je obecně známo, že šetření zdravých tkání, zejména kritických orgánů (OAR), umožňuje vyšší eskalaci dávky klinickému cílovému objemu a že vyšší předání dávky nádoru zvyšuje pravděpodobnostní kontrolu nádoru (TCP). Terapie nabitými částicemi však vyžaduje drahé

urychlovače částic (cyklotrony a synchrotrony) a komplexní systémy doručení svazku, na rozdíl od levnějších lineárních urychlovačů a kompaktních gantry používaných u fotonové terapie [2].

Protony a těžké ionty předávají energii mnohem selektivněji než fotony a umožňují tak vyšší lokální kontrolu nádoru, nižší pravděpodobnost poškození okolních tkání, nízké riziko vzniku komplikací a šanci na rychlejší uzdravení po terapii. Nabité částice jsou též užitečné pro ozařování nádorů umístěných v okolí radiosenzitivních tkání a v anatomických oblastech, ve kterých je chirurgický přístup značně limitován. Současné studie naznačují, že urychlené ionty mohou potencionálně nahradit chirurgii v radikální léčbě rakoviny, což může být přínosné, vzhledem k faktu, že úspěch takové operace do značné míry závisí na odborných znalostech a zkušenostech chirurga a také na umístění daného nádoru [2].

2 PROTONOVÁ TERAPIE

Protonová terapie (nebo také radioterapie protonovým svazkem (PBT)) je druh ozařovací léčby, využívaný v onkologii. Je jedním z typů hadronové terapie. K ozáření nemocných tkání, převážně nádorů, využívá svazek protonů urychlených na vysoké energie. Hlavní výhodou této metody oproti konvenční fotonové radioterapii je, že protony podstatnou většinu své energie předají ve velmi krátkém úseku dráhy svého letu. Což zapříčiní výrazně sníženou dávku předanou zdravým tkáním ležícím před i za cílovým objemem ozařovaného nádoru. Díky této charakteristické vlastnosti protonů může být tato léčba indikována u nádorů ležících v blízkosti kritických orgánů nebo u dětských pacientů, kde je zvláště významná kvalita života a snížení vedlejších účinků záření [1, 6].

2.1 Historie protonové terapie

V roce 1929 vynalezl Ernest O. Lawrence první cyklotron, za který následně v roce 1939 obdržel Nobelovu cenu. Konstrukcí cyklotronu bylo umožněno zrychlit nukleární částice na velmi vysokou rychlost. Následně pak v roce 1946 přišel profesor Robert Rathbun Wilson (na obrázku 1) jako první s myšlenkou využít svazek urychlených protonů k léčbě rakoviny. Dříve byla onkologická léčba částicemi a ionty omezena, kvůli výkonu dosavadních urychlovačů, ovšem s příchodem vysokoenergetických urychlovačů začaly být z lékařského hlediska zajímavými. Wilson tak diskutoval o možných výhodách využití Braggova píku při zasažení nádoru vysokou dávkou s tím, že by byla okolní tkáň značně ušetřena [7].



Obrázek 1 – Robert R. Wilson, „Otec protonové terapie“ [8].

Wilsonova předpověď pak byla o dva roky později potvrzena výzkumníky z Lawrence Berkley Laboratory v Kalifornii. Jednalo se o stejnou laboratoř, ve které byla provedena první léčba protonovým svazkem v roce 1954. V roce 1962 pak byla zahájena specializovaná radiochirurgická protonová léčba v Harvard Cyclotron Laboratory. Následně byla též zahájena léčba rakoviny očí a větších nádorů v polovině sedmdesátých let. Fyzici z Harvardu při tom spolupracovali s lékaři z Massachusettské všeobecné nemocnice [7, 9].

Kromě již zmíněných center pak výzkum v padesátých a šedesátých letech probíhal i mimo USA, a to v Uppsale ve Švédsku a v Dubně a Moskvě v Rusku. Technický vývoj byl ale pomalý, vzhledem k tomu, že zobrazovací techniky pro lokalizaci nádoru a protonová dozimetrie nebyly v té době příliš rozvinuté. Také urychlovače k tvorbě vysokoenergetických protonů byly primárně sestrojovány jako experimentální zařízení, a ne jako přístroje pro klinickou praxi. Od té doby bylo do roku 1990 uzpůsobeno mnoho výzkumných urychlovačů ve fyzikálních laboratořích pro léčbu onkologických pacientů protony a v menší míře i těžšími částicemi. Nejvíce prominentní z těchto zařízení bylo již zmíněné Harvard Cyclotron Laboratory v Cambridge v USA, které bylo původně postaveno pro experimenty jaderné fyziky [10, 11].

V roce 1990 bylo ve městě Loma Linda (Kalifornie, USA) vybudováno první nemocniční protonové terapeutické zařízení na světě. Toho bylo docíleno díky úsilí doktora Jamese Slatera s podporou Loma Linda University Medical Center a vládního grantu. V tomto zařízení se v době jeho otevření nacházel 250 MeV synchrotron navržený společností Fermi Lab, tryska s pasivním rozptylem paprsku a čtyři ozařovny. Tři s rotující gantry a jedna s fixní hlavicí. Od svého vzniku zde bylo léčeno již více než 21000 pacientů. Zpočátku byla protonová terapie používána k léčbě radiorezistentních nádorů jako je chordom a melanom. S rozvojem nových technik a metod se však indikace postupem času rozšiřovaly na další druhy rakoviny, jako jsou např. nádory hlavy a krku, plic, jater, prostaty nebo dětské nádory [6, 8].

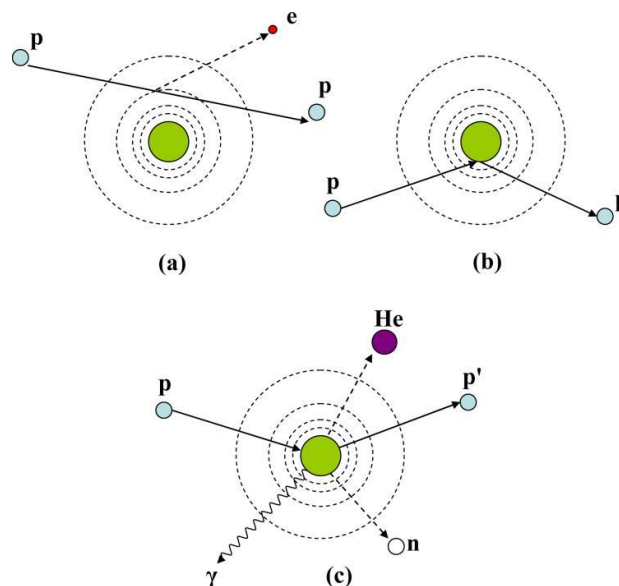
2.2 Proton

Proton je subatomární elementární částice s kladným elektrickým nábojem. Má označení p (případně p^+ , H^+ nebo ${}_1^1p$). Proton je základní součástí všech atomových jader. Spolu s neutronem tvoří tzv. nukleon. Patří do skupiny baryonů. Je tvořen dvěma u kvarky a jedním d kvarkem. Jeho klidová hmotnost je $1,67 \times 10^{-27}$ kg ($938 \text{ MeV} / c^2$). Podle současných poznatků je proton stabilní částice, ovšem podle některých teorií se může rozpadat, a to s poločasem rozpadu více než 10^{31} let. Má spin $\frac{1}{2}$ (fermion) a izospin taktéž $\frac{1}{2}$ (s neutronem tvoří izospinový dublet) [12].

Objevil jej Ernest Rutherford v roce 1919 při jednom ze svých experimentů. Při vystřelování částic alfa do plynného dusíku pozoroval, že se tyto částice v jeho scintilačním detektoru jeví jako jádra vodíku. Usoudil tak, že jediným zdrojem těchto jader musí být dusík, tedy došel k závěru, že dusík obsahuje jádra vodíku. Věděl, že jádra vodíku mají atomové číslo jedna a domníval se, že tyto jádra jsou elementární částice. Na základě toho jim dal jméno proton, z řeckého „protos“ – první [13].

2.2.1 Interakce protonů s látkou

Existuje několik typů interakcí protonu s atomovými jádry a elektronovými obaly při průchodu tkání, jež ovlivňují jeho dráhu. Jde o nepružný rozptyl, pružný rozptyl a též může docházet i k jaderným reakcím. Nejběžnější interakcí je nepružný rozptyl, který způsobuje nepřetržitou ztrátu kinetické energie protonu, v důsledku srážek s elektrony. Většina protonů tedy cestuje po trajektorii, která odpovídá přímce, jelikož klidová hmotnost protonu je 1832krát větší než elektronu, a proto je vychylován pouze minimálně. Naopak při průchodu protonu poblíž atomového jádra dochází k pružnému rozptylu, který způsobuje změnu dráhy protonu, kvůli vysoké hmotnosti jádra. Nejméně častou interakcí je pak jaderná reakce. Při ní proton vstoupí do jádra, a to pak emituje sekundární částice. Pružný rozptyl a jaderná reakce nemají zásadní vliv na protonový svazek, ovšem pro proton samotný mají význam větší [9].



Obrázek 2 – Interakce protonu [9].

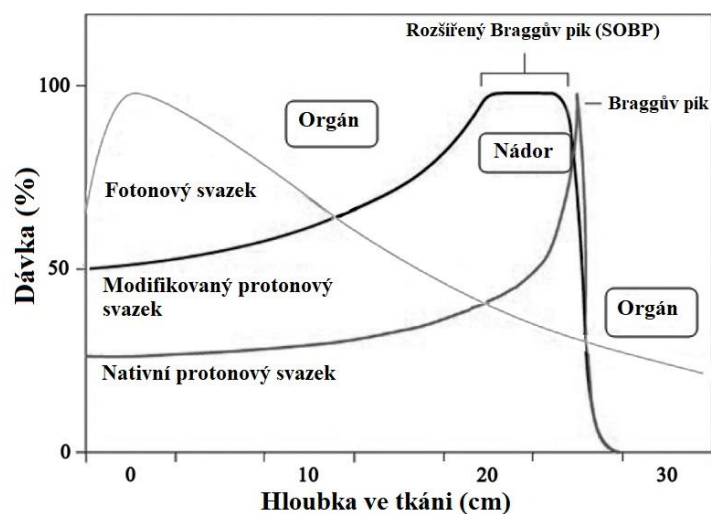
Na obrázku 2 jsou schematicky znázorněny interakce protonu: a) nepružný rozptyl, b) pružný rozptyl a c) jaderná reakce s emisí sekundárních částic: p – proton, e – elektron, n – neutron, γ – gama záření.

2.3 Fyzikální princip

Při průletu protonu tkání je lineární přenos energie (ionizační) přímo úměrný množství elektronů v jeho cestě a nepřímo úměrný druhé mocnině rychlosti protonu. Na začátku své dráhy předávají rychle letící protony, vstupující do tkáně, malou část energie a při tom způsobují nízkou ionizaci okolní tkáně. Ke zvýšení předávané energie a ke ztrátě rychlosti dochází až s přibývajícím hloubkou. Na konci svojí dráhy pak předává maximum své energie a poté je záchytem elektronu neutralizován. Vznikne tak vodík a k další ionizaci již nedochází. Z toho vyplývá, že rozložení dávky v závislosti na hloubce má charakteristický tvar. Absorbovaná dávka je nízká a téměř konstantní po celou dobu průletu protonu tkání, a až na konci jeho letu dochází ke strmému nárůstu absorbované dávky do maxima a následně ke strmému poklesu až na nulu [10, 14].

2.3.1 Braggův vrchol

Braggův vrchol nebo též Braggův pík, tak se nazývá oblast, kde urychlené protony předávají maximum své energie. Jedná o oblast úzkou několik milimetrů těsně před samotným doletem protonů. Zde dochází k nejhustší ionizaci a největší radiační dávce. V Braggově píku se předá přibližně 70 % energie protonu. To znamená, že tkáním ležícím před tímto maximem je předáno cca 30 % energie a jsou tak vystaveny výrazně nižší dávce ozáření a tkáně za tímto maximem dostanou v podstatě nulovou dávku, jelikož tam protony ani nedoletí. Hloubka Braggova píku je dána pro každou látku vstupní energií protonů. Pro svazek protonů o energii 200 MeV je hloubka ve tkáni zhruba 25 cm. Tudíž se dá prostou změnou energie protonů velmi přesně určovat hloubka, v níž se bude nacházet Braggův vrchol a kde tak dojde k předání maximální dávky. V této oblasti dochází i ke zvýšení LET, a také RBE [10].



Obrázek 3 – Braggův vrchol. Převzaté a upravené z [15].

Nativní Braggův pík je ale příliš úzký. Jen málo nádorů (pokud vůbec nějaký) má takovou velikost, takže nepokryje celý jeho objem. Řešením tohoto problému je vytvoření takzvaného rozšířeného Braggova vrcholu (SOBP), který je schopný předat dávku v celé šíři nádoru. Vytvoření SOBP se provádí modulací rozsahu. Při pohledu na Braggův pík pro jediný protonový svazek je zřejmé, že svazek s nepatrně nižší energií nepronikne tak hluboko a svazek s ještě menší energií pronikne do ještě menší hloubky. Monoenergetický klinický protonový svazek tak prochází modulátorem rozsahu, což je zařízení, které před daný svazek umísťuje různé tloušťky absorpčního materiálu. Když svazek prochází tenkým (nebo méně hustým) materiálem, tak je méně tlumený a když prochází tlustším (nebo více hustým) materiálem, tak je tlumený více. Vytváří se tak spektrum energií protonového svazku, z nichž každá má svůj vlastní maximální bod depozice dávky, které spolu tvoří SOBP. Jedním z důsledků toho je však to, že relativně nízká vstupní dávka z jednoho svazku se opakuje s každou energií a výsledná kumulativní vstupní dávka při použití SOBP je tedy větší [16].

2.4 Biologická účinnost protonového svazku

Radioterapie je založena na konceptu předání fyzické dávky ve formě ionizujícího záření k vyvolání biologické odpovědi. Hlavním cílem poškození je buněčná DNA. V radioterapii se k tomu běžně používají vysokoenergetické fotony. Jsou to nepřímo ionizující částice, což znamená, že interagují s okolím a vytváří sekundární elektrony, které pak předají onu dávku. U energií fotonů, které se používají při zevním ozařování, je dominantní interakcí Comptonův rozptyl, při kterém letící foton vyrazí elektron z atomového elektronového obalu. Naproti tomu protony jsou přímo ionizující částice a převážně interagují s atomovými elektrony vícenásobným Coulombovým rozptylem. Veliká výhoda protonů je, že během jedné interakce ztrácí jen málo energie, ale s velkým počtem interakcí ztrácí energii s hloubkou v pacientovi. Jak se energie snižuje, snižuje se i rychlost a zvyšuje se počet interakcí, což následně zvyšuje lokální depozici dávky. Tato měřitelná hodnota dávky v jednotkách Gy v radiační terapii nám však sama o sobě neříká, ani nepředvídá, co se stane na molekulární nebo buněčné úrovni. Radiobiologie je vědní obor, jež spojuje fyziku a biologii, spojuje předanou dávku s klinickými výsledky. Tato základní věda nám poskytuje porozumění biologických účinků ionizujícího záření na buněčné úrovni, opravném mechanismu, mnohonásobných interakcí s hladinou kyslíku, mikro- a makroprostředí a rozdílných účinků na různé druhy nádorů a zdravých tkání. Pokud budeme sledovat dráhu ionizujícího záření při vstupu do těla, radiační paprsek se cestou vzdá své energie a způsobí ionizaci tkání, což se následně projeví jako radiobiologický efekt [8, 17].

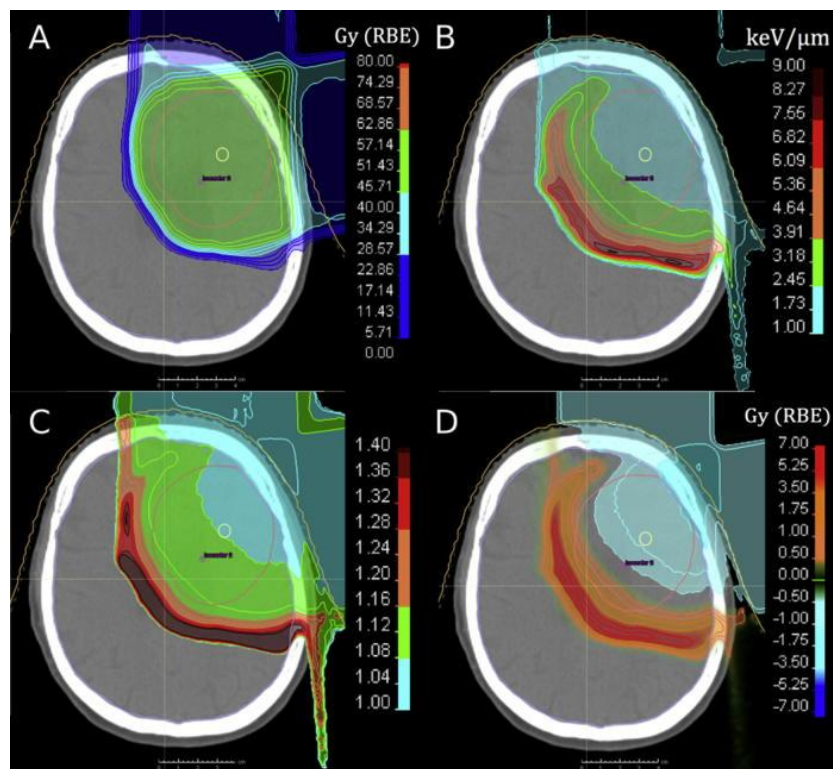
2.4.1 Relativní biologická účinnost

Účinnost jednotlivých typů záření (fotonů, protonů, iontů uhlíku...) a jejich potenciál vyvolat biologický efekt v buňkách se vyjadřuje jako relativní biologická účinnost. Pro fotony se udává referenční RBE rovno 1. U ostatních částic se RBE uvádí jako poměr dávky referenčního záření k dávce zkoumaného záření, která vyvolá tentýž biologický účinek. Například pro dávku činící 1 Gy bude mít svazek iontů uhlíku, jehož $RBE = 3$, trojnásobný biologický účinek než svazek fotonů s $RBE = 1$. U protonového svazku se v klinické praxi uvádí RBE 1.1. Nicméně, ve skutečnosti však relativní biologická účinnost protonů závisí na změnách lineárního přenosu energie, jelikož LET se zvyšuje s tím, jak protony postupně ztrácí svou energii v závislosti na hloubce penetrace tkáně. Pro protonové svazky o energiích 65 až 260 MeV, které se běžně při terapii používají, je LET při vstupu do těla přibližně $0.4 - 1 \text{ keV} / \mu\text{m}$. Na konci jejich dráhy pak hodnota LET vzroste až na přibližně $100 \text{ keV} / \mu\text{m}$. Tato skutečnost může vést ke značnému nárůstu dávky předané zdravým tkáním. Během plánování léčby je tedy důležité, pokusit se snížit nebo se vyhnout tomu, aby byly kritické orgány a zdravé tkáně umístěny na konci cesty protonového svazku [4, 18, 19].

2.4.2 Faktory ovlivňující RBE

Během plánování léčby a analýzy výsledků se běžně používá RBE 1.1, i přesto, že se v preklinických studiích jeho hodnoty liší v rámci šířky SOBP. Lépe řečeno, RBE pro protonovou terapii je komplexní hodnotou vycházející z faktorů jako je radiační dávka, LET, druh tkáně, koncový bod atd. Tudíž může předpoklad pevné hodnoty RBE vést k biologickým účinkům dávkové distribuce u pacienta, lišícími se od těch, které byly schváleny během vyhodnocování léčebného plánu. To pak může vést k nepředvídané toxicitě. Analýza velkého množství experimentálních dat naznačuje, že se RBE pohybuje od 1.1 při vstupu do SOBP, přes 1.15 v jeho středu, až do 1.35 na jeho konci a do 1.7 nebo dokonce 4 – 6 v distálním poklesu při frakci 2 Gy. Tento růst RBE koreluje s růstem průměru dávky LET. Jinými slovy, RBE protonů se významně mění s LET podél dráhy svazku, zejména pak u konce letu částic [18].

Na obrázku 4 je zobrazen klinický protonový léčebný plán pro pacienta s primárním nádorem mozku s předepsanou dávkou 60 Gy v CTV. Fyzikální dávka byla vážena proměnnými in vitro RBE daty pro glioblastom a buňky zdravé tkáně [18].



Obrázek 4 – Plán protonové léčby (RBE) [18].

Popis obrázku: A – absorbovaná dávka; B – distribuce LET; C – proměnlivá RBE distribuce založená na měřených in vitro RBE datech; D – rozdíly v RBE vážené dávce [18].

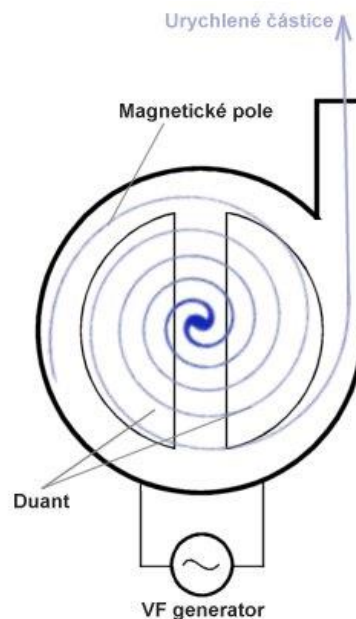
2.5 Zdroj protonového svazku

Prvním krokem při generování protonového svazku je získání samotných protonů, které jsou urychlovány na energie vhodné k léčbě. Jako výchozí produkt se používá vodík, z nějž se pomocí elektrického pole separuje elektron. Vytvořené protony se následně urychlují v tzv. kruhovém urychlovači. V protonové terapii se užívají dva typy takového urychlovače, a to cyklotron a synchrotron [14].

2.5.1 Cyklotron

Cyklotron je kruhový urychlovač, který vynalezl Ernest O. Lawrence v roce 1929. Tento přístroj se používá k urychlování kladně nabitých částic, jako jsou právě protony, ale též se jím urychlují deuterony nebo alfa částice. Protony se v cyklotronech urychlují řádově na desítky až stovky mega elektronvoltů, v závislosti na dané velikosti cyklotronu. Každý cyklotron dokáže produkovat protony pouze o určité energii, nikoliv o různých energiích. Ovšem požadovaných nižších energií se dosáhne pomocí degradéru, který je umístěn na cestě mezi urychlovačem a ozařovnou [9, 11].

Cyklotron je složen ze dvou dutých kovových poloválců, tzv. duantů, které jsou umístěny mezi póly silného elektromagnetu, ve vakuové komoře. Mezi duanty je urychlovací mezera. Duanty jsou připojeny na vysokofrekvenční generátor střídavého napětí, tudíž je v mezeře mezi duanty střídavé elektrické pole. Protony jsou do centra cyklotronu přiváděny z iontového zdroje. Již zmíněné elektrické pole se využívá k urychlení protonů a k zakřivení dráhy protonu slouží izochronní magnetické pole, které je vytvářeno silným elektromagnetem [11, 13, 20].

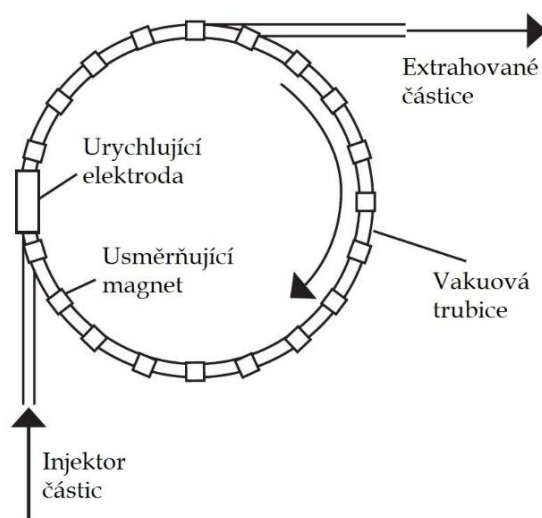


Obrázek 5 – Schématické znázornění cyklotronu [21].

Po přivedení protonu do urychlovací mezery je vlivem elektrického pole vtažen s určitou rychlostí do duantu se záporným nábojem. V duantu je ovšem odstíněno elektrické pole, kvůli působení silného magnetického pole a proton tak okopíruje půlkruhovou dráhu. Poté dojde ke změně polarizace duantů, a ten duant ve kterém se proton nachází je nyní kladně nabitý a druhý duant je záporně nabitý, tudíž je proton ze současného duantu odpuzován a je naopak přitahován druhým duantem. Proton tak prochází přes mezeru, ve které působí elektrické pole, které proton opět urychlí. Po vstupu do druhého duantu proton opět opíše půlkružnici, ovšem se zvýšeným poloměrem, který se zvětšuje s narůstající energií protonu. Doba pohybu protonu se uvnitř duantu nemění, tudíž má střídavé elektrické pole stále stejnou frekvenci a není třeba jí v závislosti na urychlení protonu měnit. Takto je částice urychlována znovu a znovu při každém průchodu mezerou, přičemž obíhá po kružnici s rostoucím poloměrem, tedy po spirále. Urychlené protony jsou pak pomocí záporně nabitě destičky, tzv. deflektoru, vychýleny ze spirálové dráhy a následně pak, pomocí vakuové trubice transportovány do ozařovny, ve které je tato trubice zakončena ozařovací hlavicí [11, 13, 20].

2.5.2 Synchrotron

V synchrotronu se, na rozdíl od cyklotronu, dají protony urychlovat na různé požadované energie, v rozmezí 70 do 250 MeV. Je to urychlovač s pevně danou kruhovou (nebo téměř kruhovou) dráhou. K urychlení protonů je tak potřeba, aby se s jejich rostoucí rychlostí synchronně zvyšovala frekvence urychlovacího napětí i intenzita magnetického pole. Částice jsou urychlovány ve vakuové trubici, která je obklopena velkým počtem elektromagnetů, které udržují částice na kruhové trajektorii. V synchrotronu se urychlují částice předem urychlené v lineárním urychlovači na energii 2 až 7 MeV, které se do něj přivádějí injektorem. Kromě magnetů trubici na určitých místech obklopují i urychlovací elektrody napájené střídavým vysokým napětím, jejichž frekvence je modulována tak, že proton mezi ně vejde v době, kdy polarita zajistí jeho další urychlení. Poté co jsou protony urychleny na požadovanou energii, tak jsou otvorem extrahovány do vodící trubice. Extrakce trvá 0,5 až 5 sekund. Synchrotron pracuje v tzv. pulsním režimu. To znamená, že jsou do něj protony přiváděny v určitých dávkách a intervalech, aby zde vykonaly urychlovací cyklus [11, 13, 20].



Obrázek 6 – Schématické znázornění synchrotronu. Převzaté a upravené z [13].

2.5.3 Alternativní zdroje částic

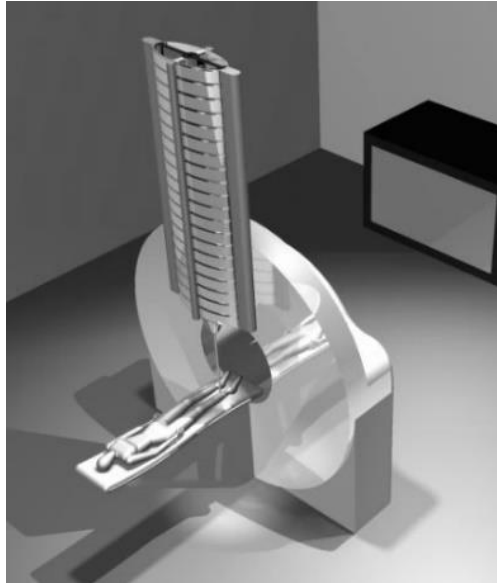
Ve světě probíhají výzkumy v oblasti urychlovačů částic vhodných pro protonovou terapii. Ať už ve snaze vylepšit již existující urychlovače, tedy cyklotron a synchrotron, aby byly kompaktnější, účinnější a levnější, ale i vytvořit zcela nové typy urychlovačů. Několik typů již existuje, ovšem zatím jsou to jen čistě teoretická a experimentální zařízení a prozatím se v klinické praxi nepoužívají [22].

2.5.3.1 FFAG

Jedním z těchto zařízení je urychlovač střídavého přechodu s pevným polem (FFAG). Ten kombinuje pozitivní vlastnosti cyklotronu i synchrotronu. Má pevné magnetické pole jako cyklotron a využívá pulsního režimu jako synchrotron. Je tvořen prstencem magnetů, jejichž pole nenarůstá se zvyšující se energií urychlovaných částic, ale má fixní hodnotu. Magnetický systém je navržen tak, aby byl schopný pojmout velký rozsah energií. První koncepty tohoto urychlovače vznikly již v padesátých letech minulého století v Japonsku, USA a Rusku, ovšem původně pro urychlení elektronů. První protonový FFAG urychlovač vznikl v roce 1999 ve výzkumném středisku Organizace pro výzkum urychlovače vysokých energií (KEK) v Japonsku. Byl schopný urychlit protony až na energii 150 MeV. Od té doby vzniklo několik dalších, které dokázaly protony urychlit maximálně na 250 MeV. V současné době je předmětem výzkumu, zda je možné tento urychlovač využít v rámci terapie těžkými částicemi [13, 22].

2.5.3.2 DWA

Dielektrický stěnový urychlovač (DWA) je konceptem kompaktního lineárního urychlovače částic navrženým a patentovaným koncem devadesátých let. Funguje tak, že indukuje pohybující se elektromagnetickou vlnu uprostřed trubice, která je tvořená převážně z dielektrického materiálu, takže protony mohou být urychlovány v celé délce urychlovače. Elektromagnetická indukce vytváří pohybující se elektrické pole, které urychluje nabitě částice. Pole je záporně nabitě těsně před protonem a kladně nabitě těsně za ním. Jelikož jsou protony kladně nabitě, tak zrychlují směrem k zápornému, respektive od kladného. Napájení přepíná polaritu sekcí tak, že jsou synchronizovány s procházejícím protonem. Takovýto urychlovač má potenciál produkovat urychlující gradient přibližně 100 MeV na metr. Tudíž urychlovač o velikosti přibližně dva metry by byl schopný produkovat protonový svazek s energií 200 MeV. DWA produkuje pulzy svazků v délce několika nanosekund a u jednotlivých pulzů se dá řídit množství energie i velikost a intenzita svazku. Technologie DWA je vyvíjena v Lawrence Livermore Laboratory (Kalifornie, USA). Počítá se s tím, že takovýto urychlovač by byl namontován na robotické rameno jako je systém CyberKnife nebo na rotující gantry. Tento koncept je vyvinutý jako léčebné zařízení s jednou ozařovnou, jež bude na trhu nabízet firma TomoTherapy [13, 20, 22, 23].



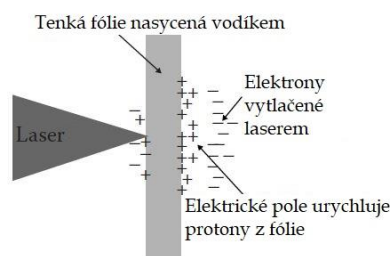
Obrázek 7 – Koncept DWA urychlovače [13].

2.5.3.3 Cyclinac

Další z těchto zařízení je tzv. cyclinac. Jedná se o hybridní zařízení spojující cyklotron a lineární urychlovač. Cyklotron v tomto případě slouží jako injektor částic urychlených na hodnotu 30 nebo 60 MeV, které jsou dále urychleny v lineárním urychlovači. Využívá tak elektronické aspekty linacu k řízení energie svazku na bázi „pulse-to-pulse“. V zařízení využívající tento systém by rovněž bylo možné použít cyklotron k výrobě izotopů pro pozitronovou emisní tomografii (PET) [13, 20].

2.5.3.4 Laserový urychlovač

Na základě několika experimentů bylo zjištěno, že lze získat protony o vysoké energii rovněž pomocí laseru. Krátký pulz (přibližně $30\text{-}80 \times 10^{-15}$ s) laseru o intenzitě 10^{20} W/cm² zaměřený na tenký cíl, jako je např. 5 μm tenká titanová fólie nebo 100 nm tenká hliníková vodíkem nasycená fólie, vytvoří na dopadové ploše plazmu plnou elektronů nabitých na vysokou energii. Tyto elektrony pak projdou skrze fólii na druhou stranu a vytvoří zde velmi silné elektrické pole, které z té fólie přitahuje protony o energiích v hodnotě desítek MeV [20, 22].



Obrázek 8 – Laser urychlující protony. Převzaté a upravené z [20].

K vytvoření svazku protonů s energií 200 – 250 MeV by byla potřeba laser s intenzitou alespoň 10^{22} W/cm². Teoreticky tak lze dosáhnout svazků protonů vhodných k léčbě. Ovšem jedním z problémů je široké spektrum energií protonů emitovaných tímto způsobem. Předmětem výzkumů je tak účinná metoda selekce protonů s potřebnými energiemi. Jedním takovým způsobem je např. magnetický analyzující systém. Vzhledem k technickým obtížím se tak nepředpokládá, že by v příštích několika letech byla tato metoda použitelná k vytvoření svazku protonů s energií a intenzitou vhodnou ani k léčbě očního melanomu [13, 22].

2.6 Modulace protonového svazku

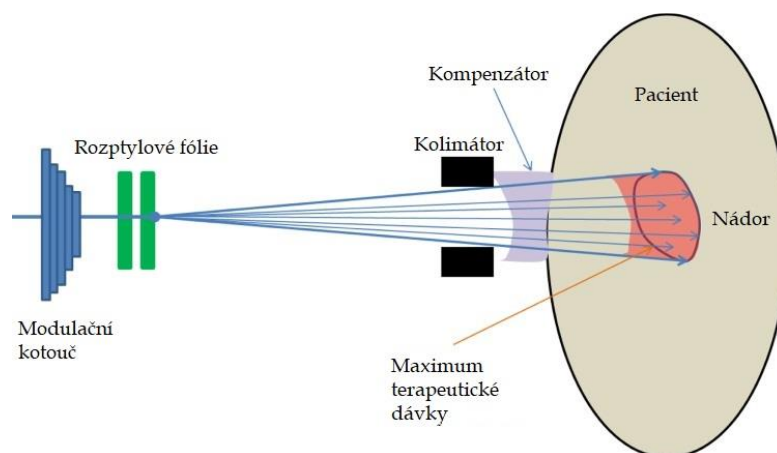
Při výstupu z urychlovače je protonový svazek relativně úzký a jeho energie je pevně daná. Braggův pík je velmi ostrý, a tak by protony předávaly maximum dávky jen v úzce ohraničeném místě, a to pouze v určité hloubce. Jelikož je šířka Braggova vrcholu jen několik milimetrů, což je méně než obvyklá velikost nádoru, tak je potřeba protonový svazek vytvarovat a rozšířit, pro dostatečné ozáření nádoru v celém jeho objemu. To se provádí pomocí dvou základních metod [10].

2.6.1 Pasivní rozptyl

Pro uskutečnění této metody je potřeba použít hřebenové filtry (klínový nebo schodovitý průběh tloušťky) nebo rotační modulační kotouč (RMW), rozptylové fólie, tvarové clony (kolimátory) a kompenzátory [11, 14].

Je důležité, aby byl Braggův vrchol rozšířen do hloubky, čímž se cílový objem ozáří v celém svém rozsahu. Toho se docílí použitím modulačního kotouče nebo hřebenového filtru. Modulační kotouč při otáčení staví svazek do cesty různé tloušťky materiálu. Tloušťky a šířky jednotlivých kroků jsou navrženy tak, že součet výsledných Braggových vrcholů vytvoří SOBP. Poté se svazek musí rozšířit laterálně pomocí rozptylových fólií, které jsou z materiálu s vysokým protonovým číslem. Následně jsou použity tvarovací clony a kompenzátory, jež jsou připraveny pro každého pacienta individuálně, k nerovnoměrné modifikaci profilu svazku, tak aby došlo k plochému nebo téměř plochému rozložení dávky v nádoru [11].

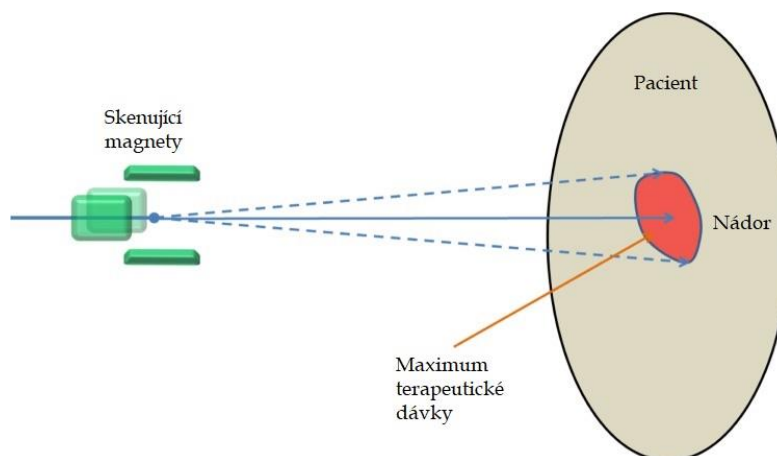
Ozáření touto metodou trvá jen několik málo minut. Jednou z výhod této metody je, že u ní moc nevadí malý pohyb orgánů. Má ovšem i nevýhody, jako je například účinnost, která se pohybuje v rozpětí 20 až 40 %, také záchyt velkého množství protonů při průchodu rozptylovacím systémem, což způsobuje vznik mnoha sekundárních neutronů. Tyto neutrony potom zvyšují riziko vzniku sekundárních nádorů a celkově přispívají k zátěži pacienta. Nevýhodou je i konstantní rozšíření Braggova píku [8, 14].



Obrázek 9 – Znázornění metody pasivního rozptylu. Převzaté a upravené z [24].

2.6.2 Aktivní sledování

Druhou metodou je tzv. aktivní sledování, případně paprskové snímání nebo též snímání tužkovým paprskem (PBS). Principe této metody spočívá v tom, že je nádor ozařován v jednotlivých bodech a ve vrstvách pomocí úzkého tužkového svazku protonů. Energie protonů se mění podle potřeby tak, že se Braggův pík posouvá do různých hloubek, a tím je docíleno ozáření celého nádoru. Pro přesný pohyb paprsku se využívají magnety umístěné v trysce, které svazek ohýbají a mění tím jeho směr. Někdy se také využívá současného pohybu lůžka. Celý proces ozáření touto metodou trvá přibližně 1 až 2 minuty, v závislosti na velikosti ozařovaného objemu. Nejpokročilejší technikou aktivního sledování je intenzitou modulovaná protonová terapie (IMPT), kde je současně optimalizováno několik polí, aby se dosáhlo požadovaného rozložení dávky do cílového objemu. Výhodou této metody je minimální vznik sekundárních neutronů, jelikož odpadá potřeba používání kompenzátorů, rozptylových fólií a clon. Nevýhodou je, že plánování léčby a verifikace je složitější. Tato metoda je také citlivější na pohyb orgánů [8, 14].



Obrázek 10 – Znázornění metody aktivního sledování. Převzaté a upravené z [24].

2.7 Plánování protonové léčby

Při plánování protonové terapie je důležité využít výhody fyzikálních vlastností protonového svazku. Významné rozdíly v depozici dávky a rozptylových charakteristik protonů a fotonů znamenají, že mnoho formalit, algoritmů a technik užívaných při plánování ozařování fotonu a rovněž optimalizace a vyhodnocení plánu, nelze zcela využít i pro plánování protonové léčby. Díky konečnému rozsahu, ostrému distálnímu poklesu a rozptylovým charakteristikám protonů je dávková distribuce citlivá na mezifrakční anatomické změny [11, 25].

Základem plánování léčby protonovým svazkem je, stejně jako u konvenční radioterapie, plánovací CT, které poskytuje informace o pacientově anatomii, nezbytné ke stanovení cílového objemu. Pro přesné určení cílového objemu se také používá magnetická rezonance a PET vyšetření. Data z CT pak mají také význam při výpočtu dávkové distribuce, jelikož jedním z faktorů ovlivňujících zpomalení protonového svazku je denzita tkání. Vypočtený rozsah protonů v těle pacienta je však nejistý, vzhledem k ne příliš jednoduchému převodu Hounsfieldových jednotek (HU) z plánovacího CT na relativní schopnost tkáně zastavit protony. Tento problém by však mohlo vyřešit protonové CT (pCT). To dokáže přímo obstatat mapu relativní zastavovací schopnosti (RSP) z měření ztrát energie protonů. Vyhne se tak potížím vzniklým převodem z HU klasického CT. Protonové CT je však zatím pouze ve fázi vývoje a společnými silami na něm pracují vědci z několika univerzit a laboratoří v USA. První prototyp preklinického pCT schopného osnímkovat objekt o velikosti lidské hlavy bylo postaveno mezi lety 2008 a 2010 [13, 26].

Pro výpočet dávky je u protonové terapii nejpřesnější metoda zvaná Monte Carlo. Tato metoda je sice časově náročná, ale je preferovaná, protože zohledňuje i sekundární záření, které vzniká při jaderných reakcích protonů. Tyto reakce jsou sice typické spíše při ozařování těžkými ionty, avšak i u protonové terapie mají nezanedbatelný vliv na celkovou radiační zátěž pacienta. Ke znázornění rozložení dávky se užívají dávkové histogramy [13].

Ve fotonové terapii je běžnou praxí přiřadit odpovídající bezpečnostní rezervu klinickému cílovému objemu (CTV) a vytvořit tak plánovaný cílový objem (PTV), čímž se zajistí, že CTV obdrží předepsanou dávku i v případě drobných nesrovnalostí při nastavování pacienta a anatomických odchylek v průběhu léčby. U protonů však nejistota v rozsahu závisí na hloubce zájmového bodu, a tedy na směru každého paprsku. Rozdíly v anatomických strukturách narušují distribuci dávky v celém cílovém objemu, nejen v jeho okrajích. V důsledku toho není praxe přiřazování rezervy CTV do PTV vhodná pro plánování protonové terapie [11].

Stejně jako v případě konvenční radioterapie se volba ozařovacích polí provádí tak, aby byl cílový objem co nejlépe pokryt předepsanou dávkou, ale zároveň aby se kritické orgány vyhnuly expozici a normální tkáně byly ozářeny co nejméně. U volby ozařovacích polí, bývají preferovány směry svazku tak, aby se minimalizoval jejich průchod skrze komplexní tkáňové heterogenity a měly co nejkratší cestu k distálnímu okraji nádoru. Pokud svazek prochází nehomogenními strukturami, tak jsou protony zpomalovány odlišnými silami, což způsobuje degradaci SOBP. Dále je vzhledem k obavám ohledně vyšší biologické účinnosti na konci dráhy protonů důležité snažit se vyhnout směrům svazků, které by mohly vést k vyššímu ozáření kritických struktur, které leží u distálního okraje cílového objemu. K zabránění takovýmto situacím se využívá technika více polí. Pro případ že to není možné, tak jsou plánovací systémy vybaveny pomůckami, které vlivy těchto neduhů minimalizují [11, 13].

Plánování protonové terapie může být taktéž komplikováno změnami v pacientově anatomii, jako je změna velikosti nádoru, hmotnosti pacienta a také jeho polohování před každým ozářením. Proto je velice důležitá reprodukovatelnost polohy pacienta, jež byla stanovena při plánování ozařovacích podmínek a také je potřeba před každým ozářením provádět kontrolní snímky pro přesné nastavení pacienta. Pro zamezení pohybu pacienta se používají tzv. fixační pomůcky. Ty jsou většinou stejné jako v případě fotonové radioterapie. Velmi často se používají vakuové polštáře, ty po odsátí vzduchu přesně kopírují tvar pacientova těla. Je však velmi důležité používat pomůcky z co nejlehčích materiálů, aby degradace procházejícího svazku byla co nejnižší. Pokud je nutné použít kovové fixační pomůcky, tak se musí umístit tak, aby jimi svazek neprocházel [13, 25].

3 SOUČASNÉ VYUŽITÍ PROTONOVÉ TERAPIE V KLINICKÉ PRAXI

Přestože je výstavba centra pro léčbu protonovou terapií spojena s vysokými investicemi a následnými provozními náklady, tak od doby, kdy bylo v roce 1990 založeno první protonové terapeutické centrum v Loma Linda, vzniklo mnoho dalších zařízení. Nyní je po celém světě více jak 70 protonových center a za třicet let od uvedení této léčebné modality do klinické praxe bylo protonovou terapií léčeno více než 190000 pacientů¹. Existence těchto center umožňuje provádět velké kooperativní klinické studie [6]. Nejvíce center pro protonovou terapii se nachází ve USA a v Japonsku. Dohromady jejich počet tvoří více než 50 % [15].

3.1 Indikace pro protonovou terapii

V zásadě se dá říct, že vše, co lze léčit fotonovou radioterapií, je možné léčit i protonovým svazkem. Na základě fyzikálních a dozimetrických vlastností může protonová terapie ušetřit kritické orgány od ozáření nebo eskalovat dávku do nádorových tkání. Tato teoretická výhoda se však nutně nemusí promítnout do klinických výhod pokaždé. Během desetiletí praxe byly u některých druhů rakoviny zavedeny klinické indikace upřednostňující ozařování protony [24].

3.1.1 Nádory hlavy a krku

Některé studie naznačují, že protonová terapie může být pro pacienty s nádory hlavy a krku prospěšná. Terapie protonovým svazkem může snížit riziko recidivy zvýšením dávky předané nádoru, zatímco nízká dávka v mandibule, maxile a slinných žlázách může snížit riziko vzniku xerostomie, extrakce zubů, vzniku zubního kazu a osteoradionekrózy. Existují důkazy, že u sinonazálního slizničního maligního melanomu může hypofrakciovaná vysokodávková protonová terapie zvýšit míru lokální kontroly. A ve srovnání s chirurgickým zákrokem, může kontinuální kontrola primárních lézí dosáhnout vyšší míry přežití [15, 27].

U nitroočního melanomu je, podle v současnosti dostupných dat, optimálním přístupem chirurgické odstranění. Jisté analýzy však naznačily, že jak protonovou terapií, tak i brachyterapií plaků, lze považovat za efektivní léčbu. Ve srovnání s radioaktivními plaky má však protonová terapie řadu výhod. Není potřeba chirurgický zákrok, nehrozí, že by zdravotničtí pracovníci byli vystaveni záření a není potřebná hospitalizace v nemocnici. Léčba je provedena za pět pracovních dnů [15].

¹ Data z roku 2019.

Protonová terapie uveálního melanomu a dalších maligních a benigních očních nádorů je v posledních desetiletích spojována s velkým vývojem a úspěchem. V porovnání s jinými očními zachovávajícími formami léčby je spojována s nejnižším celkovým rizikem lokální recidivy uveálního melanomu. Fyzikální vlastnosti protonové terapie umožňují rovnoměrné rozložení dávky, minimální rozptyl a ostrý pokles dávky, což z ní činí ideální volbu pro léčbu očních nádorů, v jejichž těsné blízkosti leží kritické struktury. Nádorům mohou být předávány vysoké dávky záření s relativním šetřením sousedících tkání. Protonová terapie očních nádorů se ukázala jako vynikající volba pro kontrolu nádoru se zachováním oka i zraku a je v tomto ohledu považována za zlatý standard [15, 28].

V případě chordomu baze lební výsledky prokázaly, že protonová terapie je ve srovnání s fotonovou radioterapií účinnější, což se větší pravděpodobnosti dlouhodobé kontroly nádoru týče, aniž by způsobila zvýšené riziko poškození spánkového laloku. U řady nádorů vyskytujících se v oblasti baze lební se na základě retrospektivních výsledků prokázala výhoda použití protonové terapie. Je také považována za standardní léčbu nasálních a paranasálních lézí [15, 27].

3.1.2 Nádory hrudníku

Rakovina plic je celosvětově nejběžnějším typem rakoviny a zapříčiňuje nejvíce úmrtí u pacientů se zhoubným nádorem. Z tohoto důvodu byla tato diagnóza zvolena pro praktickou část této bakalářské práce. Radioterapie v léčbě této nemoci hraje důležitou roli. Protonová terapie má při její léčbě potenciál snížit dávku a toxicitu u vedlejších orgánů jako je jícn, zdravá plíce a srdce, což zlepšuje terapeutický poměr. Časný klinický výsledek u pacientů léčených protonovou terapií v kombinaci s chemoterapií prokázal relativně sníženou míru toxicity a zvýšenou míru šance na přežití než u pacientů léčených 3D konformní radioterapií. První výsledky naznačily, že protonová terapie má výhodu zvýšení dávky, což může vést k vyšší míře prodloužení života a ke snížení riziku recidivy a závažné toxicity. U pacientů s třetím stupněm nemalobuněčného karcinomu plic může být protonová terapie účinnou a bezpečnou možností léčby. Pozdní toxicita však zatím zůstává nejasná [15, 27].

Vzhledem k uložení jícnu v centru hrudníku, jsou při léčbě rakoviny kladeny přísnější požadavky na vyvážení depozice správně vysoké dávky cílovému objemu a snížené dávky do sousedních kritických tkání, kvůli riziku vzniku klinicky významných toxicit, včetně perikarditidy, pneumonitidy a infarktu myokardu. Ačkoliv technický pokrok v oblasti

radioterapie, jako je IMRT, snížil riziko těchto toxicit, hromadící se důkazy naznačují, že u protonové terapie je riziko ještě nižší [15, 27].

U rakoviny prsu bylo prokázáno, že protonová terapie se pro její léčbu vyplatí, vzhledem k tomu, že konvenční radioterapie vedla k významným vedlejším účinkům u žen s vysokým rizikem srdečních onemocnění. Ve srovnání s fotonovým a elektronovým svazkem je částečné ozáření prsu pomocí protonů bezpečnější a účinnější, a také poskytuje uspokojivé pokrytí cílového objemu a lepší šetření zdravé tkáně. Rovněž bylo prokázáno efektivnější využití protonové terapie v porovnání s intrakavitární a intersticiální brachyterapií [15, 28].

3.1.3 Karcinom prostaty

Přestože se protonová terapie k léčbě karcinomu prostaty používá již mnoho let, tak ten typ léčby zůstává kontroverzní. Ačkoli má protonový svazek jedinečné fyzikální vlastnosti a vynikající dozimetrické parametry, tak současné dostupné důkazy naznačují, že protonová terapie nenabízí prokazatelné výhody v léčbě karcinomu prostaty, oproti konvenční radioterapii. Současné možnosti léčby, jako je brachytherapie, prostatektomie a IMRT, jsou navíc nákladově efektivnější. Je tedy zapotřebí dalšího výzkumu k posouzení, zda je protonová léčba rakoviny prostaty lepší či nikoliv [15, 27].

3.1.4 Dětské nádory

Přestože v radioterapii došlo k významným technickým pokrokům, tak nadále přetrvávají obavy ohledně akutních a dlouhodobých vedlejších účinků souvisejících s léčbou. Tento problém je o to více výraznější u dětské populace, vzhledem k vývoji orgánů a předpokladu delší délky života, což zahrnuje vliv záření na růst, intelektuální vývoj, funkci endokrinních orgánů a vývoj sekundární rakoviny. Tudíž by dávka záření pro normální zdravé tkáně měla být co nejvíce snížena. Proto může být protonová terapie značným přínosem v léčbě dětských onkologických pacientů [15, 27, 28].

Dozimetrické a klinické výzkumy prokázaly, že při léčbě pediatrických nádorů, jako je meduloblastom, retinoblastom, kostní sarkom, sarkom měkkých tkání pánve a orbitální rhabdomyosarkom, je z hlediska snížení dávky a poškození zdravých tkání, léčba protonovým svazkem účinnější než fotonová terapie. Bylo také zjištěno, že riziko vzniku sekundárního nádoru vyvolaného zářením u dětí s cholangiokarcinomem, je po intenzivní protonové terapii nižší než při použití konvenční radioterapie [15, 28].

3.1.5 Další druhy nádorů

Protonová terapie má také potenciální výhody při léčbě karcinomu rekta a anu, kvůli nižší dávce deponované v močovém měchýři, ve střevech a kyčelních kloubech. Může být rovněž vhodná pro léčbu rakoviny slinivky, žaludku, jater a žlučových cest [15].

3.2 Moderní protonové centrum

Moderní protonové centrum se skládá z následujících částí: urychlovač, systém pro transport svazku a systém selekce energie, ozařovací hlavice, systém na polohování pacienta a kontrolní a verifikační systém. Součástí protonového centra bývá rovněž diagnostické oddělení [8].

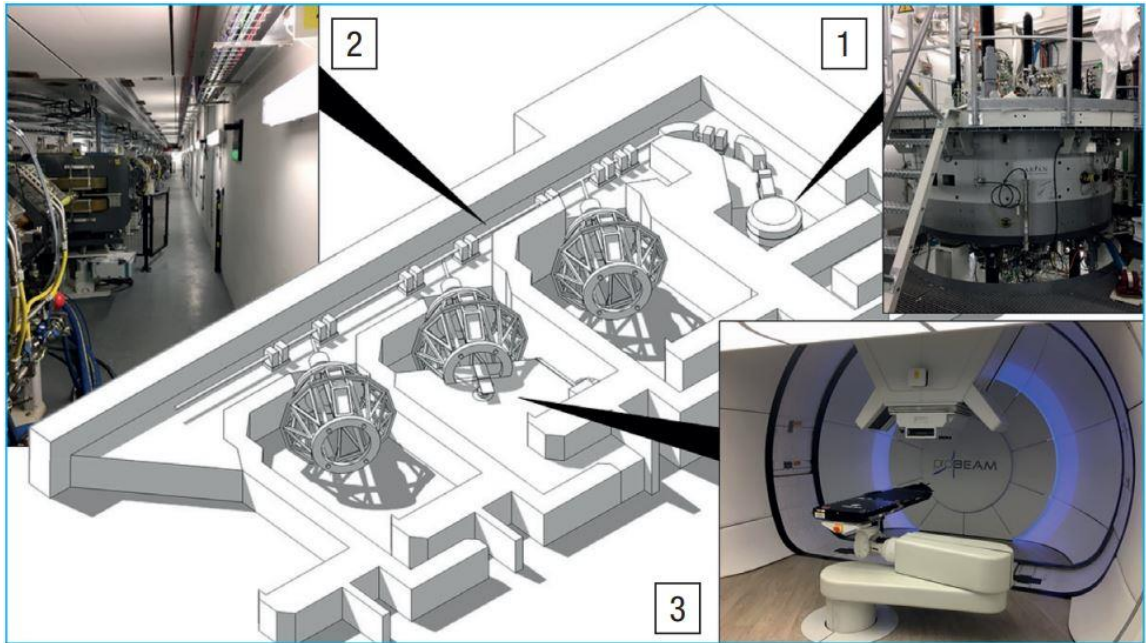
Základem protonového centra je urychlovač. Ten urychluje nabitě částice z klidového stavu až na stovky MeV. Nové generace urychlovačů dosahují vyšších energií, mají kompaktnější rozměry, menší spotřebu energie a vyšší účinnost extrakce [8].

Urychlené vysokoenergetické částice opouštějí urychlovač rychlostí odpovídající 2/3 rychlosti světla a putují evakuovaným potrubním systémem ve velmi úzce kolimovaném svazku až do ozařovny. Tento systém zajistí kvalitu svazku a navede ho do správné ozařovny. Součástí transportního systému je i systém selekce energie, který mění energii svazku na požadovanou hodnotu. To vše v rámci několika milisekund [8].

Poté co svazek dorazí na ozařovnu, musí projít ozařovací hlavicí. To je velice důležitý komponent, zajišťující správnou depozici částic do pacienta, a to ve čtyřech dimenzích: třech prostorových (x, y, z) a v čase. Ozařovací hlavice bývá zpravidla umístěná na rotující gantry, takže pacient může být ozářen z mnoha různých úhlů. Složení hlavice se liší podle metody modulace svazku. Tedy podle toho, jestli se jedná o pasivní rozptyl nebo aktivní sledování [8].

Nedílnou součástí je systém pro polohování pacienta. Ten zajišťuje přesné a komfortní uložení pacienta. Jedná se o robotizovanou a automatizovanou lůžka, která umožňují lepší pohyb s pacienty, jak pro výchozí nastavení, tak i pro pohyb při ozařování [8].

Velice důležitou součástí léčebného zařízení je kontrolní a verifikační systém. Ten se podílí na všech krocích léčebného procesu, aby zajistil bezpečnou a přesnou léčbu pacientům a ochranu zaměstnancům. Tento systém interaguje s urychlovačem, softwarem pro plánování léčby, zařízením měřícím dávku záření v hlavici ozařovače, se systémem polohy pacienta, s elektronickými/magnetickými komponenty, se systémem monitorování radiace a s mechanickými komponenty (senzor dveří, kolizní systém atd.). Kontrolní systém je pro klinické pracoviště nejvyšší ochranou a musí fungovat na 100 % [8].



Obrázek 11 – Protonové centrum [1].

Na obrázku 11 je zobrazeno rozložení centra protonové terapie v The Christie (Manchester, Velká Británie).

Číslo 1 je cyklotronový urychlovač, číslo 2 je transportní systém a číslo 3 je ozařovna [1].

3.3 Protonová terapie v ČR

V České republice je protonová terapie prováděna v Pražském zařízení Proton Therapy Center Czech s.r.o. (PTC). Toto centrum funguje od roku 2012 a od jeho otevření zde bylo léčeno již 6000 pacientů. Základ tohoto centra tvoří moderní cyklotronový urychlovač s výstupní energií částic 230 MeV. Pacienti jsou v tomto zařízení léčeni v pěti ozařovnách. Ve třech z nich jsou rotační gantry využívající metodu snímání tužkovým paprskem (PBS), ve čtvrté ozařovně se nachází tryska s fixním paprskem a v páté ozařovně se léčí nádory očí. Mezi nejčastější indikace léčby v Pražském protonovém centru patří rakovina prostaty, prsu, nádory u dětí, nádory hlavy a krku, plic, centrální nervové soustavy, vybrané nádory zažívacího traktu a maligní lymfomy. Součástí léčebného centra je také oddělení diagnostiky a oddělení nukleární medicíny. Kromě CT přístroje se zde tedy nachází rovněž magnetická rezonance (MR) a hybridní zařízení pro pozitronovou emisní tomografii a výpočetní tomografii (PET/CT) [29, 30].

4 KLADY A ZÁPORY PROTONOVÉ TERAPIE

Protonová terapie má jisté výhody, ale také nevýhody. Ty jsou většinou uváděny vzhledem ke konvenční fotonové radioterapii.

4.1 Klady

Největší výhodou protonové terapie je charakteristický Braggův vrchol protonů. Ten zajišťuje, že nejvíce energie protony předají v cílovém objemu. Před cílovým objemem odevzdají jen malou část své energie a vzhledem k tomu, že za Braggovým vrcholem následuje prudký pokles, tak za ním nepředají už v podstatě žádnou energii. Zdravé tkáně před nádorem jsou tedy jen minimálně ozářené, nejvíce dávky obdrží samotný nádor a tkáně za ním jsou zcela ušetřeny. Což ve výsledku umožňuje dosáhnout vyšší dávky předané nádoru. Ve srovnání s nejpokročilejšími fotonovými technikami, jako je IMRT a VMAT, může protonová terapie dodávat srovnatelné nebo vyšší dávky záření do cílových objemů s 50–60 % snížením integrální dávky. Použití metody IMPT nabízí zásadní schopnost ještě více vyrovnat dávky normální tkáně a nádoru. Díky těmto vlastnostem se tak protonová terapie stala optimální radioterapií např. pro dětské pacienty s rakovinou [6, 10, 31].

Další výhodou je schopnost zobrazit po krátkou dobu po ozáření dráhu svazku ve tkáni pomocí pozitron emisní tomografie. Dokonce tak lze kvantifikovat podanou dávku. Tato in vivo dozimetrie tak nabízí jedinečnou příležitost pro hodnocení provedené léčby a pro zjištění kvality v reálném čase [31].

4.2 Zápory

Jednou z nevýhod protonové terapie je větší citlivost na pohyb orgánů a anatomické změny mezi jednotlivými frakcemi ozáření. Což souvisí i s vlastností protonů, kterou je nejistota rozložení dávky v distálním poklesu Braggova vrcholu, kde mají vysokou biologickou účinnost spojenou s lineárním přenosem energie. Hrozí tak riziko vysokého ozáření tkání ležících přímo u distálního okraje cílového objemu. Je tedy potřeba precizní plánování léčby protonovým svazkem a také dobrá reprodukovatelnost nastavení pacienta spolu se snímkovou kontrolou před každým ozářením [18, 24, 31].

Další nevýhodou jsou obavy z neutronů. Ty jsou generovány, když vysokoenergetické protony podstoupí jadernou interakci. I když je z protonového svazku vyprodukováno jen malé množství neutronů, tak jsou hrozbou, protože jsou vysoce pronikavé a jejich biologický účinek v lidském těle bývá velký a nejistý. Žádné klinické výsledky však nenaznačují významné

zvýšení sekundární rakoviny nebo jiných komplikací způsobených neutrony. Spíše je významnější snížení dávky primárního záření pomocí protonů, než jakékoli možné zvýšení dávky neutronů (pokud vůbec), ve srovnání s fotonovou terapií. V dnešní době tak sekundární neutrony nejsou v klinickém rozhodování o protonové terapii zvažovány [24].

Jednou z největších nevýhod protonové terapie je její vysoká cena. A to jak počáteční investice, tak i provozní náklady. Tradiční centrum se čtyřmi až pěti ozařovkami stojí vybudovat 100 až 300 milionů dolarů, což je přibližně 2,1 až 6,4 miliardy Kč. Roční provozní náklady se pak odhadují na 15 až 25 milionů dolarů (320-530 mil. Kč). Jistým řešením může být, v současnosti relativně populární, protonové centrum s jednou ozařovkou a menším cyklotronem. Novější jednoozařovková centra využívají techniku snímání tužkovým paprskem a jsou schopné dosáhnout vysokých dávek. Ovšem i takovéto centrum je dost drahé. Stojí přibližně 40 milionů dolarů, což je oproti lineárnímu urychlovači (cca 5 mil. dolarů) pořád hodně [28].

5 PRAKTICKÁ ČÁST

5.1 Metodika

Cílem praktické části bylo sestavit literární přehled studií porovnávajících použití protonové terapie s konvenční fotonovou radioterapií k léčbě pacientů s rakovinou plic, jelikož právě karcinom plic je nejčastější příčinou úmrtí pacientů se zhoubným nádorem. K sestavení přehledu a sepsání praktické části byla zvolena rešerše studií a článků publikovaných v odborném mezinárodním portálu PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). To je volně přístupné rozhraní k databázi MEDLINE, která obsahuje citace a abstrakty biomedicínských odborných článků v angličtině, ale i jiných národních jazycích. U většiny článků je zpravidla i odkaz na plný text. PubMed je spravován Národní lékařskou knihovnou Spojených Států (United States National Library of Medicine) a Národními ústavami zdraví (National Institutes of Health). Při sestavování přehledu jsem postupoval podle přesně stanoveného postupu metodiky Joanna Briggs Institute (JBI) [32].

K vyhledání studií bylo nutné sestavení kritérií pro výběr (viz. tabulka 1). Tudíž jsem sestavil zodpověditelnou otázku podle vzorce PICO, tj. P – pacient (populace), I – použitá intervence, C – porovnání s jiným typem intervence a O – výstupy (výsledky) [33].

Tabulka 1 – Kritéria PICO vzorce.

Populace	Dospělí s karcinomem plic
Intervence	Pacient léčený protonovou terapií
Porovnání	Pacient léčený fotonovou radioterapií
Výstup	Výsledky léčby

Review otázka:

Dosahuje protonová terapie v léčbě pacientů s karcinomem plic lepších výsledků než konvenční fotonová radioterapie?

Klíčová slova (viz. tabulka 2) byla v důsledku vyhledávání vhodných studií a článků v databázi PubMed použita v angličtině.

Tabulka 2 – PICO keywords.

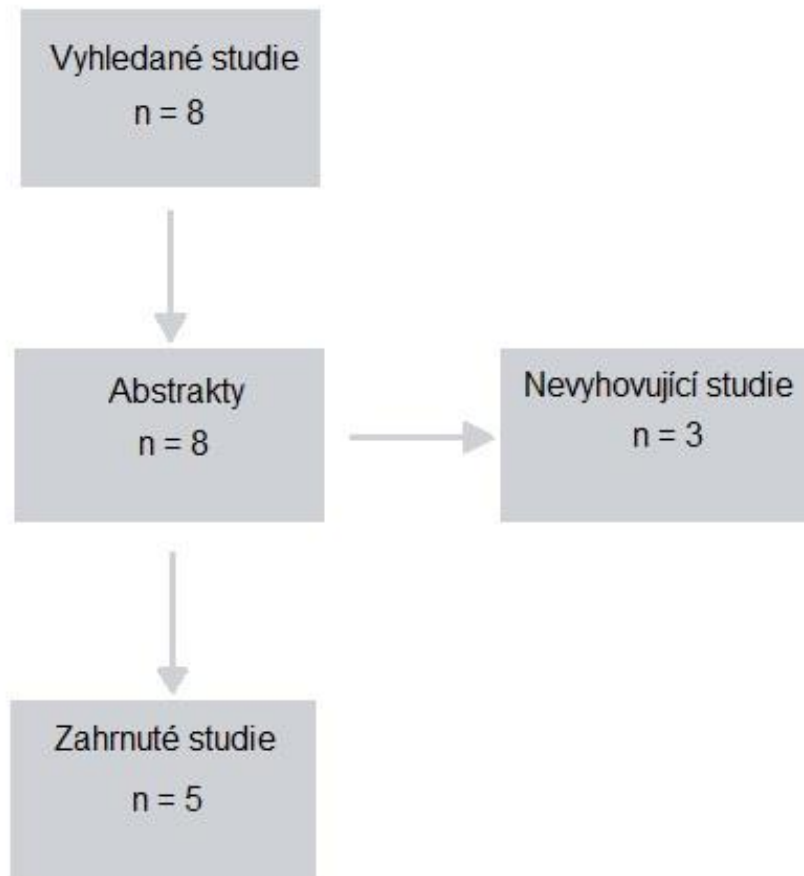
Population	Lung cancer
Intervention	Proton therapy, IMPT
Comparison	Radiotherapy, IMRT
Outcome	Tumor control, survival, toxicity

Výsledky vyhledávání pro jednotlivá klíčová slova, spolu s výsledky Booleánských operátorů AND a OR jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3 – Výsledky vyhledávání v databázi PubMed.

Výsledky vyhledávání v databázi PubMed		
Číslo	Klíčové slovo	Počet výsledků
1.	Proton therapy	24920
2.	IMPT	579
3.	Radiotherapy	379965
4.	IMRT	10332
5.	1. OR 2.	24996
6.	3. OR 4.	380694
7.	5. AND 6.	87
8.	Tumor control	616700
9.	Survival	2233662
10.	Toxicity	939240
11.	8. OR 9. OR 10.	3450576
12.	Lung cancer	167715
13.	7. AND 11. AND 12.	8

Celkem bylo nalezeno 8 výsledků. Po přečtení abstraktů byly vyloučeny 3 studie, jelikož nevyhovovaly stanoveným kritériím. Zbýlých 5 studií bylo vyhovujících. Celý postup je zobrazen v tzv. flow chart grafu na obrázku 12.



Obrázek 12 – Flow chart graf vyhledávání studií.

Celkem bylo tedy do přehledu zahrnuto 5 studií (viz. tabulka 4). Součástí přehledu vybraných studií je mnou přiřazené číslo, autor a rok vydání, podle něž jsou seřazeny.

Tabulka 4 – Seznam zahrnutých studií.

Číslo	Autor	Rok vydání
1	Xiadong Zhang, Ph.D. a kol.	2009
2	Zhongxing Liao a kol.	2018
3	Hakyoung Kim a kol.	2019
4	Zhenwei Zou, M.D. a kol.	2020
5	Yoshiro Ieko a kol.	2020

5.2 HODNOCENÍ VYBRANÝCH STUDIÍ

1. Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small-cell lung cancer: a virtual clinical study

Účelem této kohortové studie bylo porovnat dávkové objemové histogramy protonové terapie s modulovanou intenzitou (IMPT) s histogramy intenzitou modulované radioterapie (IMRT) a protonové terapie s pasivním rozptylem (PSPT) pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) ve stádiu III.B a prozkoumat možnosti individualizované radikální radioterapie. Hodnocení této kohortové studie je v tabulce 5.

Metody: Dávkové objemové histogramy vytvořené pro léčbu IMRT při 60 až 63 Gy a pro PSPT při 74 Gy byly porovnány s histogramy pro IMPT ve stejných dávkách. Následně bylo hodnoceno použití individualizované radikální radioterapie u pacientů s rozsáhlým stupněm IIIB NSCLC (n = 20 pacientů, 10 pro IMRT a 10 pro PSPT). Tito pacienti byli vybráni na základě jejich rozsáhlého onemocnění a bylo předpokládáno, že nemají žádnou nebo hraniční toleranci k IMRT při 60 až 63 Gy, na základě objemového omezení dávky pro zdravou tkáň (objem plic obdržující 20 Gy (V20) < 35 %, průměrná dávka do plic celkem < 20 Gy, dávka do míchy < 45 Gy). U každého pacienta se zkoumala také možnost zvýšení celkové dávky do nádoru pomocí IMPT bez překročení objemových omezení dávky (maximální tolerovaná dávka (MTD)).

Výsledky: Ve srovnání s IMRT ušetřila IMPT více plic, srdce, míchy a jícnu, a to i při zvýšení dávky z 63 Gy na 83,5 Gy, se střední MTD 74 Gy. Ve srovnání s PSPT umožnila IMPT eskalaci dávky ze 74 Gy na průměrnou MTD 84,4 Gy (rozmezí 79,4 až 88,4 Gy), zatímco všechny parametry šetření zdravých tkání byly udržovány na nižší nebo podobné úrovni. Kromě toho IMPT zabránila pokrytí cílového objemu nižší dávkou u pacientů s komplikovanou anatomíí nádoru.

Závěr: IMPT snižuje dávku předanou zdravým tkáním a umožňuje individualizovanou radikální radioterapii pro rozsáhlý stupeň III.B nemalobuněčného karcinomu plic [34].

Tabulka 5 – Hodnocení studie č.1.

	Kritéria	Ano	Ne	Nejasné	Neaplikovatelné	Komentář
1.	Je studie založena na náhodném, nebo pseudonáhodném vzorku?	X				
2.	Jsou kritéria pro zahrnutí do výzkumu jasně definována?	X				III.B NSCLC
3.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?		X			
4.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	X				
5.	Jestliže je provedeno srovnání, je tu dostatečný popis skupin?		X			
6.	Je sledování participantů prováděno dostatečně dlouhou dobu?				X	Jde jen o komparaci histogramů
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?				X	
8.	Jsou výsledky měřeny reliabilním způsobem?	X				
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	X				

2. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Tato kohortová studie porovnává výsledky protonové terapie s pasivním rozptylem (PSPT) s radioterapií s modulovanou intenzitou (IMRT) u pacientů s inoperabilním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). V obou případech souběžně doprovázeno s chemoterapií. Předpoklad byl, že PSPT vystavuje méně plicní tkáň zření než IMRT, a tím snižuje toxicitu, aniž by byla ohrožena kontrola nádoru. Primárními cílovými parametry byly radiační pneumonitida (RP) a lokální selhání (LF) stupně ≥ 3 . Hodnocení této studie je uvedeno v tabulce 6.

Metody: Vybraní pacienti měli NSCLC se stupněm II.B až III.B (nebo NSCLC ve stupni IV. s jednou mozkovou metastázou nebo s recidivujícím plicním či mediastinálním pooperačním onemocněním) a byli kandidáti na souběžnou chemoradiační léčbu. Pro každého pacienta byly vytvořeny plány léčby metodou IMRT i PSPT. Pokud oba plány splňovaly předem stanovená omezení objemové dávky pro rizikové orgány, při zachování stejné dávky cílovému objemu, tak byli pacienti způsobilí k náhodnému přiřazení.

Výsledky: Ve srovnání s IMRT ($n = 92$) vystavila PSPT ($n = 57$) méně plicní tkáň dávám 5 až 10 Gy (RBE), což je absorbovaná dávka vynásobená faktorem relativní biologické účinnosti (RBE) pro protony. Vystavila však více plicní tkáň ≥ 20 Gy (RBE), ovšem vystavila méně srdeční tkáň při všech úrovních dávky mezi 5 a 80 Gy (RBE). Stupeň ≥ 3 RP byl 8,1 % u všech pacientů (IMRT 6,5 % a PSPT 10,5 %). Stejný stupeň LF byl 10,7 % u všech (IMRT 10,9 % a PSPT 10,5 %). Pozdní pravděpodobnost, že IMRT bude lepší, než PSPT byla 0,54. Průzkumná analýza ukázala, že míra RP a LF ve 12 měsících, uprostřed studie, byla u pacientů zařazených před a po 21,1 % (před) oproti 18,2 % (po) ve skupině IMRT ($p = 0,047$) a 31 % (před) oproti 13,1 % (po) ve skupině PSPT ($p = 0,027$).

Závěr: PSPT nezlepšil index objemové dávky pro plíce, nýbrž pro srdce. U RP nebo LF nebyla zaznamenána žádná výhoda po léčbě PSPT. V průběhu studie byla pozorována zlepšení v obou cílových parametrech [35].

Tabulka 6 – Hodnocení studie č.2.

	Kritéria	Ano	Ne	Nejasné	Neaplikovatelné	Komentář
1.	Je studie založena na náhodném, nebo pseudonáhodném vzorku?	X				
2.	Jsou kritéria pro zahrnutí do výzkumu jasně definována?	X				Inoperabilní NSCLC
3.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?		X			
4.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	X				
5.	Jestliže je provedeno srovnání, je tu dostatečný popis skupin?	X				
6.	Je sledování participantů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	X				
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?			X		
8.	Jsou výsledky měřeny reliabilním způsobem?	X				
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	X				

3. Preliminary result of definitive radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer who have underlying idiopathic pulmonary fibrosis: comparison between X-ray and proton Therapy

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je spojena s fatálními komplikacemi po radioterapii pacientů s rakovinou plic. Role protonové terapie ke snížení výskytu život ohrožujících komplikací je však je nejasná. Tato kohortová studie uvádí předběžné výsledky pacientů s ranným stádiem karcinomu plic, majících IPF, kteří byli léčeni radioterapií, se zaměřením na srovnání fotonové a protonové terapie. Hodnocení této studie je uvedeno v tabulce 7.

Metody: Byla provedena retrospektivní kontrola lékařských záznamů 264 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) ve stádiu I. až II. léčených definitivní radioterapií v období od ledna 2010 do října 2017. Nakonec bylo analyzováno 30 pacientů (11,4 %), kteří měli IPF. Z těchto 30 pacientů bylo léčeno 22 fotony a 8 protony. Komplikace spojené s léčbou a míra přežití byly porovnány mezi konvenční radioterapií a protonovou terapií.

Výsledky: Medián doby sledování byl 11 měsíců (rozmezí 2 až 51 měsíců). Všichni žijící pacienti byli sledování nejméně 9 měsíců. K úmrtí spojenému s léčbou došlo u čtyřech pacientů (18,2 %) léčených fotonovou terapií a u protonové terapie nedošlo k žádnému. Většina pacientů zemřela do jednoho měsíce od nástupu plicních symptomů, a to navzdory agresivní léčbě. Míra přežití 1 rok byla u pacientů léčených fotony 46,4 % a u pacientů léčených protony 66,7 %. Pacienti léčení protonovou terapií vykazovali lepší tendenci přežití ($p = 0,081$). Zejména v podskupinách GAP stádia II. a III. vykazovali pacienti léčení protonovou terapií v univariační analýze významně zvýšené výsledky přežití ve srovnání s konvenční radioterapií (jednoroční míra celkového přežití; 50 % oproti 26,4 %, $p = 0,036$).

Závěr: Radioterapie je spojena se závažnými komplikacemi souvisejícími s léčbou u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou. Protonová terapie může tyto akutní a fatální komplikaci pomoci redukovat [36].

Tabulka 7 – Hodnocení studie č.3.

	Kritéria	Ano	Ne	Nejasné	Neaplikovatelné	Komentář
1.	Je studie založena na náhodném, nebo pseudonáhodném vzorku?	X				
2.	Jsou kritéria pro zahrnutí do výzkumu jasně definována?	X				I. až II. stádium NSCLC s IPF
3.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?		X			
4.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	X				
5.	Jestliže je provedeno srovnání, je tu dostatečný popis skupin?	X				
6.	Je sledování participantů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	X				
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	X				
8.	Jsou výsledky měřeny reliabilním způsobem?	X				
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	X				

4. Scanning Beam Proton Therapy versus Photon IMRT for Stage III Lung Cancer: Comparison of Dosimetry, Toxicity, and Outcomes

U protonové terapie se skenováním paprsku (SPT) jsou k dispozici omezené klinické údaje ohledně léčby lokálně pokročilého karcinomu plic, jelikož většina publikovaných studií používala metodu pasivního rozptylu. Je však narůstající zájem o to, zda se dozimetrické výhody SPT ve srovnání s fotonovou terapií mohou promítnout do lepších klinických výsledků. Tato kohortová studie popisuje zkušenosti lékařů Zoua, Bowena, Thomase, Sasidharana, Rengana a Zenga s SPT a IMRT u pacientů se třetím stádiem rakoviny plic a prezentuje dozimetrické a klinické výsledky. Hodnocení této studie je uvedeno v tabulce 8.

Metody: Do studie bylo zahrnuto 64 pacientů s rakovinou plic ve třetím stádiu léčených v období od roku 2013 do května 2018. 34 pacientů bylo léčeno metodou SPT a 30 jich bylo léčeno metodou IMRT. Většina pacientů léčených protony bylo léčeno skenováním tužkového paprsku ($n = 28$) a zbylí pacienti byli léčeni uniformním skenováním ($n = 6$). K porovnání skupin byly použity následující testy: Fisherův přesný test, χ^2 test a Mann-Whitneyův test. Všechny testy byly oboustranné.

Výsledky: Charakteristiky pacientů byly podobné u pacientů s IMRT i SPT, s výjimkou horší funkce plic ve skupině s IMRT. Průměrná dávka předaná plicím, srdci a jícnu byla nižší u SPT, s největším přínosem v oblasti s nízkou dávkou (plíce: 9,7 Gy u SPT vs. 15,7 Gy u IMRT ($p = 0,004$); srdce: 7 Gy vs. 14 Gy ($p = 0,001$); jícen: 28,2 Gy vs. 30,9 Gy ($p = 0,023$)). Stupně ezofagitidy a dermatitidy se mezi oběma skupinami nelišily. Ani změny krevního obrazu se mezi skupinami nelišily. Pneumonitida stupně 2+ byla u SPT skupiny 21 % a u IMRT skupiny 40 % ($p = 0,107$). Celkové přežití a přežití bez progresu se mezi SPT a IMRT nelišilo (medián celkového přežití: 41,6 vs. 30,7 měsíců ($p = 0,52$); medián přežití bez progresu: 19,5 vs. 14,6 měsíců ($p = 0,5$)).

Závěr: Studie uvádí zkušenosti lékařů a výsledky léčby metodami SPT a IMRT rakoviny plic ve třetím stádiu. Skupina pacientů léčených SPT měla nižší dávky zdravých orgánů (plíce, srdce a jícen) než skupina pacientů léčených metodou IMRT. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v míře toxicity nebo přežití [37].

Tabulka 8 – Hodnocení studie č.4.

	Kritéria	Ano	Ne	Nejasné	Neaplikovatelné	Komentář
1.	Je studie založena na náhodném, nebo pseudonáhodném vzorku?	X				
2.	Jsou kritéria pro zahrnutí do výzkumu jasně definována?	X				Karcinom plic ve III. stádiu
3.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?		X			
4.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	X				
5.	Jestliže je provedeno srovnání, je tu dostatečný popis skupin?	X				
6.	Je sledování participantů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	X				
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?			X		
8.	Jsou výsledky měřeny reliabilním způsobem?	X				
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	X				

5. The impact of 4DCT-ventilation imaging-guided proton Therapy on stereotactic body radiotherapy for lung cancer

Vyhnutí se funkčním plicím během radioterapie může pomoci snížit plicní toxicitu. Tato kohortová studie hodnotí potenciální dopad ventilační čtyřrozměrné výpočetní tomografie (4DCT) obrazem řízené protonové terapie (PT) na stereotaktickou radioterapii (SBRT) v porovnání s trojrozměrnou konformní radioterapií (3D-CRT) a objemově modulovanou terapií kyvem (VMAT). Hodnocení této studie je uvedeno v tabulce 9.

Metody: Do studie bylo zahrnuto 13 pacientů s rakovinou plic, kteří byli léčeni metodou SBRT s 3D-CRT. Ventilační 4DCT bylo vypočítáno pomocí 4DCT dat pacientů, registrace deformovatelného obrazu (DIR) a algoritmu založeného na změně denzity. Pro každého pacienta byly vytvořeny tři léčebné plány šetřící zdravé oblasti plic pomocí 3D-CRT, VMAT a PT. Předepsané dávky a dávková omezení byla založena na protokolu 0618 organizace Radiation Therapy Oncology Group.

Výsledky: Při použití 3D-CRT, VMAT a PT bylo procento funkčních oblastí plic, které dostaly dávku ≥ 5 Gy (fV5): 26 %, 21,9 % a 10,7 %; fV10: 14,4 %, 11,4 % a 9 %; fV20: 6,5 %, 6,4 % a 6,6 %. Průměrná dávka funkčních oblastí plic (fMLD) byla 5,6 Gy, 5,2 Gy a 3,8 Gy.

Závěr: Výsledky ukázaly, že protonová terapie vedla k významnému snížení fMLD, fV5 a fV10, ale ne fV20. Použití protonové terapie tak po splnění všech dávkových omezení snížilo záření na vysoce funkční oblasti plic ve srovnání s metodami 3D-CRT a VMAT [38].

Tabulka 9 – Hodnocení studie č.5.

	Kritéria	Ano	Ne	Nejasné	Neaplikovatelné	Komentář
1.	Je studie založena na náhodném, nebo pseudonáhodném vzorku?	X				
2.	Jsou kritéria pro zahrnutí do výzkumu jasně definována?	X				
3.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?		X			
4.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	X				
5.	Jestliže je provedeno srovnání, je tu dostatečný popis skupin?	X				
6.	Je sledování participantů prováděno dostatečně dlouhou dobu?				X	Jde jen o komparaci histogramů
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?				X	
8.	Jsou výsledky měřeny reliabilním způsobem?	X				
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	X				

Tabulka 10 – Souhrnné porovnání všech studií.

	Kritéria	Studie č.1	Studie č.2	Studie č.3	Studie č.4	Studie č.5
1.	Je studie založena na náhodném, nebo pseudonáhodném vzorku?	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
2.	Jsou kritéria pro zahrnutí do výzkumu jasně definována?	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
3.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
4.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
5.	Jestliže je provedeno srovnání, je tu dostatečný popis skupin?	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano
6.	Je sledování participantů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Neaplik.	Ano	Ano	Ano	Neaplik.
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Neaplik.	Nejasné	Ano	Nejasné	Neaplik.
8.	Jsou výsledky měřeny reliabilním způsobem?	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano

6 DISKUZE

Protonová terapie je jednou z metod radioterapie, využívající protony k ničení rakovinných buněk. Oproti konvenčně využívaným fotonům mají totiž jednu výhodu. Tou výhodou je charakteristický Braggův vrchol, který zajišťuje možnost předání vysoké dávky záření nádoru se současným šetřením zdravých tkání nacházejících se okolo něj. To je velice pozitivní vlastnost přispívající k nižší míře toxicity a vedlejších účinků ozařování. Mnou vybrané studie se právě zabývají srovnáním protonové terapie s konvenční fotonovou, aby zjistili, zdali lze tyto výhodné vlastnosti přenést z teoretické roviny do klinické praxe. Kritérii pro zařazení pacientů do těchto studií byl věk 18 a více let a diagnostikovaný karcinom plic, který je nejčastější příčinou úmrtí pacientů s nádorovým onemocněním [15].

Dvě studie (č.1 a 5) porovnávají pouze vytvořené léčebné plány, ale ve všech ostatních došlo ke skutečné léčbě všech pacientů [34, 38]. Ve třech studiích (č.3, 4 a 5) byla použita metoda aktivního skenování protonového svazku, v jedné studii (č.2) bylo použito pasivního rozptylu a v jedné studii (č.1) byly dokonce srovnávány obě tyto metody. Nejstarší studie (č.1) sice pochází z roku 2009, ale ostatní studie nejsou starší více než tři roky [34, 35, 36, 37, 38].

Studie Zhanga a kol. (studie č.1) se zabývala srovnáním techniky intenzitou modulované protonové terapie s technikou IMRT a protonové terapie s pasivním rozptylem při léčbě pacientů se stádiem III.B nemalobuněčného karcinomu plic. Výsledek ukázal, že metoda IMPT je opravdu schopná šetřit zdravé tkáně a rizikové orgány, a to dokonce s možností zvýšení dávky do nádoru [34]. Studie Liaa a kol. (studie č.2) ověřovala hypotézu, zda je metoda pasivního rozptylu schopná více ušetřit zdravé tkáně plic od ozáření oproti IMRT, čímž by snížila riziko vzniku radiační pneumonitidy, která zhoršuje šanci na přežití a kvalitu života. Ukázalo se, že zdravou plicní tkáň od ozáření oproti IMRT neušetří, nicméně u srdce došlo ke snížení dávky [35]. Studie Kima a kol. (studie č.3) pak přináší předběžné výsledky výzkumu, který se zabývá porovnáním protonové terapie s aktivním sledováním (šest pacientů bylo léčenou stereotaktickou protonovou terapií a dva metodou IMPT) s fotonovou radioterapií u pacientů s I. až II. stupněm nemalobuněčného karcinomu plic, kteří zároveň trpí idiopatickou plicní fibrózou. Tyto předběžné výsledky naznačují, že protonová terapie u těchto pacientů přináší o něco vyšší míru přežití a snižuje akutní komplikace spojené s léčbou [36]. Studie Zoua a kol. (studie č.4) se zabývala dozimetrickým a klinickými výsledky u pacientů se třetím stupněm rakoviny plic, kteří byli léčeni protonovou terapií s paprskovým snímáním a technikou IMRT. Protonová terapie v tomto případě sice více šetřila kritické orgány (zdravá plíce, srdce a jícen), obzvláště v oblasti nízkých dávek, avšak v míře přežití a toxicity zde nebyl statisticky

významný rozdíl [37]. Studie Iekoa a kol. (studie č.5) se zabývala možností využití protonů v moderní technice ventilační 4DCT stereotaktické radioterapii plic. Bylo vybráno třináct pacientů s rannou fází nemalobuněčného karcinomu plic, kteří byli léčeni 3D konformní stereotaktickou radioterapií. Těmto pacientům se vytvořily léčebné plány pro 4DCT metodu ve třech různých verzích. A to pro 3D-CRT, VMAT a protonovou terapii. Následně byly u těchto plánů porovnávány dávkové histogramy. Výsledky této studie pak ukazují, že protonová terapie významně snížila průměrné dávky předávané plicím [38].

Sumárně lze konstatovat, že protonová terapie přinesla ve všech případech lepší nebo alespoň srovnatelné výsledky ve srovnání s konvenční radioterapií. Ukázalo se tak, že za třicet let od uvedení do klinické praxe protonová terapie své místo v léčbě rakoviny má. Je vhodná především pro přesně diagnostikovatelné ohraničené nádory, které leží v blízkosti kritických struktur. Upřednostňuje se také u dětských pacientů s nádorovým onemocněním, vzhledem k vlivu záření na růst a vývoj dětí a také k předpokladu delšího života. Pro léčbu nádorů oka je pak považována za ideální radioterapeutickou volbu. V současnosti pak probíhají výzkumy ohledně toho, ve kterých oblastech by se dalo těžit z výhod, které tato léčebná modalita nabízí. S jistotou mohu říct, že určitě nemůže nahradit klasickou fotonovou radioterapii ve všech oblastech. To ani není jejím cílem. Nicméně je však dobře, že tu protonová terapie jako alternativa k té fotonové je.

Jedním z důvodů, proč není protonová terapie moc rozšířená, je její cena. Finanční náklady na vybudování a provoz protonového centra jsou mnohonásobně vyšší než u konvenční radioterapie. Na druhou stranu mohou být tyto náklady vyváženy potenciálním zlepšením kvality života pacientů a snížením nákladů spojených s léčbou pozdních, radiací indukovaných nežádoucích účinků. Také technologická náročnost a prostorové požadavky tomu moc nenahrávají. Ovšem i přes tyto překážky trend růstu počtu nových center v posledních letech nasvědčuje tomu, že nová léčebná zařízení budou i nadále přibývat [15].

Léčba protonovou terapií má určitě budoucnost. Pro další vývoj je ale potřeba více klinických testů a studií, především v oblasti biologických účinků, které jsou mnohdy dost nejasné.

7 ZÁVĚR

Protonová terapie v klinické praxi je relativně mladá léčebná modalita nádorových onemocnění. Nese s sebou jisté výhody, ale rovněž i nevýhody. V obou částech bakalářské práce došlo k naplnění stanovených cílů.

Teoretická část této bakalářské práce shrnuje zjištěné informace k získání všeobecného přehledu o této metodě. Protonová terapie je postupně uvedena v rámci radioterapie a terapie nabitými částicemi. Poté je představena její historie a následně popisuje základní prvek této terapie, tedy proton. Od jeho interakce s látkou, až po biologické účinky, jež způsobuje. Další kapitola je věnovaná urychlovačům, které protony urychlují na vysoké energie potřebné k léčbě. Na to navazuje část věnovaná modulaci protonového svazku a jeho aplikaci. Poté je popsáno plánování protonové terapie. Další kapitola pak přináší informace týkající se současného využití v klinické praxi. Nechybí zde ani zmínka o využití protonové terapie v České republice. Na závěr teoretické části jsou popsány klady a zápory terapie protonovým svazkem.

V praktické části je popsána metodika vyhledání a výběru studií. Je zde také napsaná review otázka, která je zodpovězena v diskusi. Dále je představen literární přehled vybraných studií.

Snad se i nadále bude protonová terapie rozvíjet a zlepšovat, aby byla světlem naděje pro všechny, kteří jí budou potřebovat.

8 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] BARKER, Claire, Matthew LOWE a Ganesh RADHAKRISHNA. An introduction to proton beam therapy. *British Journal of Hospital Medicine* [online]. 2019, **80**(10), 574-578 [cit. 2021-2-23]. ISSN 1750-8460. Dostupné z: doi:10.12968/hmed.2019.80.10.574
- [2] LOEFFLER, Jay S. a Marco DURANTE. Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions. *Nature Reviews Clinical Oncology* [online]. 2013, **10**(7), 411-424 [cit. 2021-2-23]. ISSN 1759-4774. Dostupné z: doi:10.1038/nrclinonc.2013.79
- [3] JAKEL, O. Medical physics aspects of particle therapy. *Radiation Protection Dosimetry* [online]. 2009, **137**(1-2), 156-166 [cit. 2021-2-23]. ISSN 0144-8420. Dostupné z: doi:10.1093/rpd/ncp192
- [4] GIRDHANI, Swati, Rainer SACHS a Lynn HLATKY. Biological Effects of Proton Radiation: What We Know and Don't Know. *Radiation Research* [online]. 2013, **179**(3), 257-272 [cit. 2021-3-5]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR2839.1
- [5] HALPERIN, Edward C. Particle therapy and treatment of cancer. *The Lancet Oncology* [online]. 2006, **7**(8), 676-685 [cit. 2021-2-24]. ISSN 14702045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(06)70795-1
- [6] YUAN, Tai-Ze, Ze-Jiang ZHAN a Chao-Nan QIAN. New frontiers in proton therapy: applications in cancers. *Cancer Communications* [online]. 2019, **39**(1) [cit. 2021-2-24]. ISSN 25233548. Dostupné z: doi:10.1186/s40880-019-0407-3
- [7] ERICSSON, Malin. *Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) -A comparative treatment planning study*. Lund, 2007. Master of Science Thesis. Lund University.
- [8] GIAN, Huan a Bosco GIAN. Historical perspective and evolution of charged particle beam therapy. *Transl Cancer Res* [online]. 2012, **1**(3), 127-136 [cit. 2021-2-24]. Dostupné z: doi:10.3978/j.issn.2218-676X.2012.10.09
- [9] NEWHAUSER, Wayne D a Rui ZHANG. The physics of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2015, **60**(8), R155-R209 [cit. 2019-4-17]. ISSN 0031-9155. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/60/8/R155
- [10] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
- [11] MOHAN, Radhe a David GROSSHANS. Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017, **109**, 26-44 [cit. 2019-4-17]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2016.11.006
- [12] BREUER, Hans a Berend J. SMIT. *Proton Therapy and Radiosurgery* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000 [cit. 2021-2-25]. ISBN 978-3-642-08379-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-662-04301-1

- [13] MA, C-M Charlie a Tony LOMAX, ed. *Proton and Carbon Ion Therapy* [online]. CRC Press, 2012 [cit. 2021-2-25]. ISBN 9780429192906. Dostupné z: doi:10.1201/b13070
- [14] LIU, Hui a Joe Y. CHANG. Proton therapy in clinical practice. *Chinese Journal of Cancer* [online]. 2011, **30**(5), 315-326 [cit. 2021-2-25]. ISSN 1000467X. Dostupné z: doi:10.5732/cjc.010.10529
- [15] TIAN, Xiufang, Kun LIU, Yong HOU, Jian CHENG a Jiandong ZHANG. The evolution of proton beam therapy: Current and future status (Review). *Molecular and Clinical Oncology* [online]. 2017 [cit. 2021-2-26]. ISSN 2049-9450. Dostupné z: doi:10.3892/mco.2017.1499
- [16] MCDONALD, Mark W. a Markus M. FITZEK. Proton Therapy. *Current Problems in Cancer* [online]. 2010, **34**(4), 257-296 [cit. 2021-2-27]. ISSN 01470272. Dostupné z: doi:10.1016/j.currproblcancer.2010.04.008
- [17] GULLIFORD, S.L. a K.M. PRISE. Relative Biological Effect/Linear Energy Transfer in Proton Beam Therapy: A Primer. *Clinical Oncology* [online]. 2019, **31**(12), 809-812 [cit. 2021-2-28]. ISSN 09366555. Dostupné z: doi:10.1016/j.clon.2019.06.009
- [18] LÜHR, Armin, Cläre VON NEUBECK, Mechthild KRAUSE a Esther G.C. TROOST. Relative biological effectiveness in proton beam therapy – Current knowledge and future challenges. *Clinical and Translational Radiation Oncology* [online]. 2018, **9**, 35-41 [cit. 2021-2-28]. ISSN 24056308. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctro.2018.01.006
- [19] YAJNIK, Santosh. *Proton Beam Therapy* [online]. New York, NY: Springer New York, 2013 [cit. 2021-3-2]. ISBN 978-1-4614-5297-3. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4614-5298-0
- [20] PAGANETTI, Harald, ed. *Proton Therapy Physics* [online]. Boca Raton: CRC Press, 2016 [cit. 2021-3-5]. ISBN 9780367803551. Dostupné z: doi:10.1201/9780367803551
- [21] BROŽ, Martin. Schematické znázornění cyklotronu. *Wikipedia* [online]. 2006 [cit. 2019-4-17]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Cyklotron#/media/File:Cyklotron.jpg>
- [22] SMITH, Alfred R. Vision 2020: Proton therapy. *Medical Physics* [online]. 2009, **36**(2), 556-568 [cit. 2021-3-11]. ISSN 00942405. Dostupné z: doi:10.1118/1.3058485
- [23] MATTHEWS, Jerney N. A. Accelerators shrink to meet growing demand for proton therapy. *Physics Today* [online]. 2009, **62**(3), 22-24 [cit. 2021-3-12]. ISSN 0031-9228. Dostupné z: doi:10.1063/1.3099570
- [24] WANG, Dongxu. A critical appraisal of the clinical utility of proton therapy in oncology. *Medical Devices: Evidence and Research* [online]. 2015, **8**, 439-446 [cit. 2021-3-12]. ISSN 1179-1470. Dostupné z: doi:10.2147/MDER.S65594
- [25] KIM, Joseph K., Jonathan E. LEEMAN, Nadeem RIAZ, Sean MCBRIDE, Chiaojung Jillian TSAI a Nancy Y. LEE. Proton Therapy for Head and Neck Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* [online]. 2018, **19**(6) [cit. 2021-3-15]. ISSN 1527-2729. Dostupné z: doi:10.1007/s11864-018-0546-9

- [26] SCHULTE, Reinhard W. a Scott N. PENFOLD. Proton CT for Improved Stopping Power Determination in Proton Therapy, invited. *Trans Am Nucl Soc.* [online]. 2012, (106), 55-58 [cit. 2021-3-15]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3999915/>
- [27] OH, Dongryul. Proton therapy: the current status of the clinical evidences. *Precision and Future Medicine* [online]. 2019, **3**(3), 91-102 [cit. 2021-3-15]. ISSN 2508-7940. Dostupné z: doi:10.23838/pfm.2019.00058
- [28] LARIVIERE, Michael J., Patricia Mae G. SANTOS, Christine E. HILL-KAYSER a James M. METZ. Proton Therapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [online]. 2019, **33**(6), 989-1009 [cit. 2021-3-16]. ISSN 08898588. Dostupné z: doi:10.1016/j.hoc.2019.08.006
- [29] Proton Therapy Center Czech s.r.o. *Proton Therapy Center* [online]. [cit. 2021-3-18]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/#proc-protonove-centrum>
- [30] Particle Therapy Co-Operative Group: Particle therapy facilities in clinical operation. *PTCOG* [online]. [cit. 2021-3-18]. Dostupné z: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
- [31] MITIN, Timur a Anthony L. ZIETMAN. Promise and Pitfalls of Heavy-Particle Therapy. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2014, **32**(26), 2855-2863 [cit. 2021-3-20]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2014.55.1945
- [32] PubMed Overview. *National Center for Biotechnology information: National Library of Medicine* [online]. Bethesda [cit. 2021-4-27]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>
- [33] KLUGAR, Miloslav. *Systematická review ve zdravotnictví*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2015. ISBN 978-80-244-4783-4.
- [34] ZHANG, Xiaodong, Yupeng LI, Xiaoning PAN, Li XIAOQIANG, Radhe MOHAN, Ritsuko KOMAKI, James D. COX a Joe Y. CHANG. Intensity-Modulated Proton Therapy Reduces the Dose to Normal Tissue Compared With Intensity-Modulated Radiation Therapy or Passive Scattering Proton Therapy and Enables Individualized Radical Radiotherapy for Extensive Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Virtual Clinical Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* [online]. 2010, **77**(2), 357-366 [cit. 2021-4-2]. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.028
- [35] LIAO, Zhongxing, J. Jack LEE, Ritsuko KOMAKI, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2018, **36**(18), 1813-1822 [cit. 2021-4-2]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2017.74.0720
- [36] KIM, Hakyong, Hongryull PYO, Jae Myoung NOH, Woojin LEE, Byoungsuk PARK, Hye Yun PARK a Hongseok YOO. Preliminary result of definitive radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer who have underlying idiopathic pulmonary fibrosis: comparison

- between X-ray and proton therapy. *Radiation Oncology* [online]. 2019, **14**(1) [cit. 2021-4-2]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-019-1221-4
- [37] ZOU, Zhenwei, Stephen R. BOWEN, Hannah M.T. THOMAS, Balu Krishna SASIDHARAN, Ramesh RENGAN a Jing ZENG. Scanning Beam Proton Therapy versus Photon IMRT for Stage III Lung Cancer: Comparison of Dosimetry, Toxicity, and Outcomes. *Advances in Radiation Oncology* [online]. 2020, **5**(3), 434-443 [cit. 2021-4-2]. ISSN 24521094. Dostupné z: doi:10.1016/j.adro.2020.03.001
- [38] IEKO, Yoshiro, Noriyuki KADOYA, Takayuki KANAI, et al. The impact of 4DCT-ventilation imaging-guided proton therapy on stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Radiological Physics and Technology* [online]. 2020, **13**(3), 230-237 [cit. 2021-4-2]. ISSN 1865-0333. Dostupné z: doi:10.1007/s12194-020-00572-5