

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNÍCH VĚD

Ústav radiologických metod

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Stanislav Dolníček

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNÍCH VĚD

Ústav radiologických metod

Stanislav Dolníček

Postavení protonové léčby v terapii zhoubných nádorů

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 15.4.2018

podpis

Chtěl bych poděkovat MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení této práce. Dále bych velmi rád poděkoval Mgr. Davidu Gremlicovi za pomoc s hledáním odborné literatury a konečně své rodině a kolegům za motivaci ke psaní.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: teoretická - přehledová

Téma práce: Postavení protonové léčby ZN

Název práce: Postavení protonové léčby zhoubných nádorů

Název práce v AJ: The current standing of proton radiotherapy of malignant tumors

Datum zadání: 2017-09-30

Datum odevzdání: 2018-04-15

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Stanislav Dolníček

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Oponent práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Abstrakt v ČJ: Bakalářská práce „Význam protonové léčby v terapii zhoubných nádorů“ se zaměřuje na využití protonové léčby v současné radioterapii, tedy při léčbě nádorů prostaty, plic a podobně. Dále se zabývá fyzikální podstatou protonové léčby a jejími výhodami a nevýhodami v porovnání s jinými v současnosti užívanými metodami. V Práci je čerpáno z odborné literatury a publikovaných odborných studií.

Abstrakt v AJ: The Bachelor thesis „The current significance of proton radiotherapy in treatment of malignant tumors“ is focused on the current usage of proton therapy in current radiotherapeutic care, for example in the treatment of prostate and lung cancer. Furthermore it focuses on the physical side of the proton therapy and its advantages and disadvantages in comparison to other methods currently used in cancer treatment. The informations contained in this thesis were taken from relevant scientific literature and published scientific reviews.

Klíčová slova v ČJ: radioterapie, protonová, částicová, prostata, urychlovač částic

Klíčová slova v AJ: radiotherapy, proton, particle, prostate, particle accelerator

Rozsah: 41 stran

OBSAH

1. ÚVOD.....	7
2. Historie radioterapie.....	9
3. Principy radioterapie.....	10
3.1 Mechanismus působení ionizujícího záření na tkáň.....	11
3.1.1 Faktory ovlivňující účinnost IZ v radioterapii.....	12
4. Základní metody nádorové terapie používané v současnosti.....	15
4.1 Přídavné metody.....	16
5. Protonová léčba.....	18
5.1 Vývoj protonové léčby.....	19
5.2 Tvorba protonového svazku.....	19
5.2.1 Modulace protonového svazku.....	24
5.3 Radiobiologie protonové léčby.....	27
5.4 Plánování protonové léčby.....	28
5.4.1 Volba ozařovacích polí.....	29
5.4.2 Problematika výpočtu dávky a základní ozařovací techniky.....	31
5.4.3 Imobilizační pomůcky.....	32
5.5 Současné využití protonové léčby.....	33
5.5.1 Karcinomy prostaty.....	33
5.5.2 Nematobuněčné nádory plic.....	34
5.5.3 Nádory hlavy a krku.....	35
5.5.4 Protonová terapie u pediatrických pacientů.....	36
6. Závěr.....	37
Seznam zdrojů.....	38
Seznam zkratk.....	40
Seznam obrázků.....	41

1. ÚVOD

Protonová léčba se v současnosti stává i mezi laickou veřejností poměrně exponovaným tématem jako relativně nová a zajímavá alternativa pro léčbu zhoubných nádorů, a poněvadž v České republice jen v roce 2015 zemřelo v souvislosti s nádorovými onemocněními přes 26000 lidí, a jelikož incidence onkologických diagnóz neustále stoupá - až 80% nárůst v porovnání s rokem 1980 (ÚZIS ČR, 2015, strana 8.-9.), každá novinka slibující lepší výsledky vzbuzuje velký zájem. Je pochopitelně nutné položit si otázku, zdali se může tato novinka účinně prosadit mezi dosavadně používanými radiologickými postupy, a jestli její výsledky jsou schopny obhájit finanční nároky s ní spojené.

Cílem práce je sumarizovat dohledané aktuální poznatky o využití protonové léčby v terapii zhoubných nádorů. Dílčími cíli jsou:

- 1.) Sumarizovat základní metody nádorové terapie užívané v současnosti.
- 2.) Podat výklad o tom, na jakých principech protonová radioterapie pracuje.
- 3.) Zdokumentovat současné užití protonové léčby jak v České republice (Protonové centrum Praha), tak v zahraničí (Velká Británie, USA apod.)
- 4.) Sumarizovat výsledky studií zabývajících se porovnáním výsledků protonové léčby s dalšími v současnosti využívanými metodami

Za účelem uvedení se do tématu byla nastudována níže uvedená vstupní literatura:

1. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 2002, XXXVII, 686 stran: ISBN 80-7262-151-3.
2. ŠLAMPÁ, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007, XVIII, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
3. PAGANETTI, Harald. *Proton therapy physics*. Boca Raton, FL: CRC Press, c2012. Series in medical physics and biomedical engineering, 20. ISBN 978-1-4398-3644-6.
4. MA, Chang-Ming Charlie. a Tony. LOMAX. *Proton and carbon ion therapy*. Boca Raton: Taylor & Francis, 2013. Imaging in medical diagnosis and therapy. ISBN 978-1-4398-1607-3.

Vyhledané poznatky ke tvorbě bakalářské práce byly získány na základě rešeršní činnosti, provedené v období od září 2017 do března 2018. K vyhledávání byly použity databáze EBSCO, Pubmed, MEDVIK a Science direct + katalog knihovny UPOL a Vědecké knihovny v Olomouci. Vzhledem k velké odbornosti problematiky technického zázemí

pro protonovou léčbu jsem požádal fyziků onkologické kliniky FNOL o doporučení relevantních zdrojů zabývajících se danou problematikou, z dodaných zdrojů jsem využil dvou odborných publikací.

2. Historie radioterapie

Krátce po objevu ionizujícího záření roku 1895 Konrádem Roentgenem bylo o rok později rovněž objeveno, že nádory kůže ozářené těmito nově objevenými paprsky „X“ se zmenšují, ba dokonce mizí. (Petera, 2001, strana 7)

Tímto způsobem byl v roce 1896 vyléčen první nádor použitím ionizujícího záření a později bylo návazností na výzkum manželů Curie zjištěno, že záření, které vyzařuje jimi objevené Radium, vykazuje podobné účinky. (Linkos, 2017, [online])

Díky těmto závěrům se začala radioterapie prosazovat na poli medicíny jako nedílná součást terapie nádorových onemocnění. I přes to byla však první desetiletí jejího používání spíše tzv. průkopnickou dobou radioterapie, poněvadž většina nežádoucích účinků IZ stále nebyla známa, proto docházelo k nadměrnému používání ionizujícího záření (i pro nenádorovou terapii), což vedlo ke katastrofálním důsledkům nejen pro pacienty, ale i pro personál, který byl nucen pracovat s otevřenými Radiovými zářiči, vystavujíc se velkým dávkám záření. (Šlampa, 2007, strana 3)

I přes tato úskalí se díky technickému pokroku význam radioterapie stále zvyšoval, z velké části díky hromadnému prosazení kobaltových ozařovačů v 50. letech. Pomocí této techniky bylo konečně možné (na rozdíl od RTG zářičů) aplikovat dostatečně vysoké dávky energie pro ozáření hlouběji uložených ložisek. (Do nasazení kobalt. ozařovačů byla velká absorpce záření v kůži zásadním limitujícím faktorem.) V rámci inovací byly postupně nasazeny lineární urychlovače, schopné dopravit vysokou dávku do hloubky za relativně nízkého ozáření povrchu. Systémy pracující s lin. urychlovači jsou v kombinaci s moderními plánovacími systémy základem dnešní radioterapie. (Šlampa, 2007, strana 6), (Šlampa, 2013, strana 7)

Bylo ale pouze otázkou času, než se objevila další inovace, která může vyzdvihnout svůj obor na novou úroveň.

3. Principy radioterapie

V zájmu kvality péče se snažíme dosáhnout ozáření cílového objemu dostatečnou dávkou záření pro zničení tumorózních buněk za co nejnižšího ozáření okolní zdravé tkáně. Každý typ ionizujícího záření se vyznačuje jinými vlastnostmi, které podmiňují jeho využitelnost v praxi.

V radioterapii využíváme buďto přímo ionizujícího - protony, elektrony, α částice..., anebo nepřímo ionizujícího záření (dále jen IZ) - fotony a neutrony. Dále můžeme záření dělit na korpuskulární (částicové) – protony, neutrony, elektrony, ionty a na nekorpuskulární – gamma kvanta, RTG záření. (Šlampa, 2007, strana 12)

Záření α představuje proud kladně nabitých jader Helia, která při interakci s hmotou díky svému značnému náboji účinně excituje její atomy, ale díky své hmotnosti a velké hustotě interakcí s hmotou je jejich potenciální dosah ve tkáni velmi malý, což využití v praxi značně limituje.

U záření β^- se jedná o proud elektronů, které při kontaktu s hmotou kromě excitací dále jsou schopny vyrazit valenční elektrony atomů hmoty za vyzáření energie formou fotonu. β^- zářiče (^{192}Ir , ^{137}Cs , ^{198}Au ...) se v současnosti používají především v brachyterapii pro ozařování malých tumorů, kde je možné dopravit zářič přímo k cílovému objemu. V klasické radioterapii představuje spíše doplňkovou roli. (Österreicher, 2003, strana 6), (Klener, 2002, strana 135)

Až do poloviny 20. století se na radioterapeutických pracovištích pracovalo výhradně s RTG zářiči, což značně limitovalo možnosti léčby, poněvadž při hloubkových ozářeních docházelo k nadměrnému ozáření kůže a maximální dosažitelné hodnoty se pohybovaly okolo 400 keV. Od instalace cesiových a kobaltových γ zářičů v 50. letech a později lineárních urychlovačů bylo dosaženo většího poměru hloubkové dávky k dávce povrchové za možnosti použití vysokých energií až do 20 MeV v kombinaci s použitím elektronových svazků. Fotonové svazky nemají elektrický náboj, s atomy hmoty interagují pomocí fotoelektrického jevu, Comptonova rozptylu a tvorby elektron-pozitronových párů. (Klener, 2002, strana 132), (Šlampa, 2007, strana 14-15)

Neutronového záření se v radioterapii díky velmi problematické radiační ochraně (dále pouze RO) v současnosti nachází převážně ve fázi výzkumu. (Klener, 2002, strana 133)

3.1 Mechanismus působení ionizujícího záření na tkáň

Základním důvodem, proč se radioterapie používá až u 80% pacientů s nádorovým onemocněním, jsou prokázané cytotoxické účinky ionizujícího záření. (Klener, 2002, strana 123)

Pro vznik radiačního poškození buněk jsou kritické cílové struktury molekuly DNA, účinek IZ se projevuje ale i na změnách jiných buněčných struktur. Interakce IZ s DNA může probíhat buďto přímou, nebo nepřímou cestou.

Přímou interakcí může docházet k poškození řetězců molekul DNA (tvorbě zlomů), které mohou mít na buňku letální efekt, přímý účinek je ale pro relativně malé množství DNA v buňce u γ záření poměrně vzácný.

Výrazně častěji dochází k interakci nepřímé (přibližně v 70 procentech případů). Zprostředkovatelem nepřímé interakce je voda, která se v buněčných strukturách nachází ve velkém množství. Účinkem dopadu IZ dochází k rozpadu molekul vody (radiolýze), za vzniku radikálů $H\cdot + OH\cdot$ a „hydratovaných“ elektronů, které jsou velmi reaktivní a mohou přímo reagovat se strukturami DNA, nebo tvořit molekuly peroxidu vodíku, které jsou rovněž schopné poškozovat biomolekuly. Rozvoj radiačního poškození organismu lze rozložit do řady na sebe navazujících fází od prvních fyzikálních interakcí trvajících milisekundy, až po výsledné biologické efekty objevující se v řádu minut až let.

Po ozáření IZ lze v buňkách a tkáních pozorovat 4 fáze tzv. radiobiologického procesu:

Ve fázi fyzikální dochází k přenosu kinetické energie záření na látkové prostředí. Následkem předávání energie dochází v prostředí k ionizacím a excitacím molekul, v důsledku toho vznikají shluky volných iontů a radikálů. V případě přímého účinku záření může již docházet k poškození DNA.

Ve fyzikálně-chemické fázi vzniklé radikály a ionty rekombinují, difundují a reagují s buněčnými molekulami, včetně DNA - dochází k uplatnění nepřímého efektu IZ.

V období buněčné fáze probíhají v buňce enzymatické reakce a reparace vzniklého poškození (např. jednoduché zlomy DNA), zároveň je zpomalen průchod buněčným cyklem.

Tkáňová fáze je charakteristická vlastním poškozením buněk a tkání. Některé tkáňe mohou reagovat na expozici IZ relativně rychle (v řádu hodin a dní – rychle proliferující buňky), některé patologické změny se však mohou projevit až za několik měsíců až let (jizvy, atrofie, zářením indukované nádory). (Klener, 2002, strana 124-125)

Výsledný stupeň poškození organismu je výsledkem zejména aplikované dávky záření a jejího rozložení (ozáření celého těla nízkou dávkou může mít dalekosáhle horší následky, než ozáření části vysokou dávkou), dále záleží na vlastní schopnosti organismu reparovat vzniklá poškození.

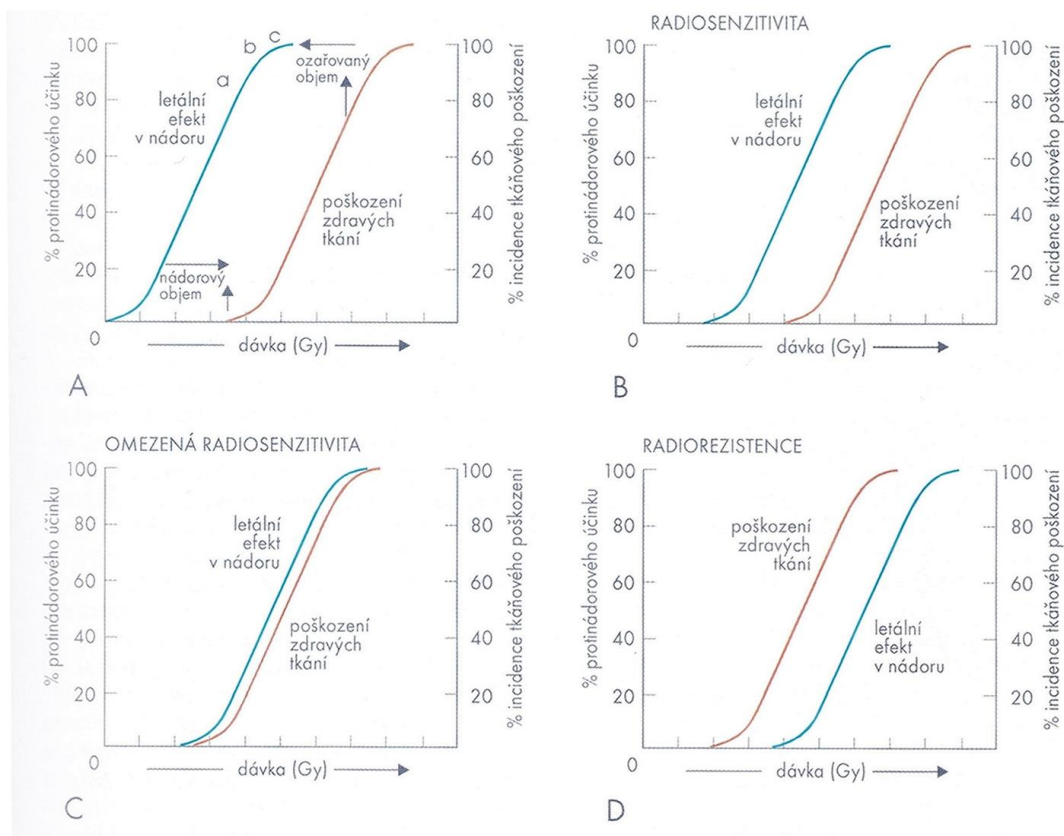
Poškození buněčné informace buňky se může projevit různými způsoby. Jednoduché zlomy DNA se navenek prakticky neprojevují, poněvadž je lze pomocí enzymů relativně snadno opravit, naproti tomu dvojité zlomy mohou být pro buňky kritické, zapříčiňující neschopnost dalšího dělení buňky, nebo přímo indukci apoptózy. Buňky jsou v různých fázích buněčného cyklu jinak senzitivní na poškození IZ. Buňky, ve kterých právě probíhá syntéza genetické informace (S fáze, G_2 fáze) jsou zpravidla více senzitivní než buňky nacházející se v G_1 a G_0 fází. (Klener, 2002, strana 125)

3.1.1 Faktory ovlivňující účinnost IZ v radioterapii

Základním faktorem ovlivňujícím účinnost léčby je vlastní hodnota absorbované dávky, různé typy tkání však vykazují různé stupně citlivosti na IZ. K vyšší radiosenzitivitě obecně dochází u rychle proliferujících nádorů, u kterých po ozáření dochází k intermitotickým apoptózám (maligní lymfomy, malobuněčné karcinomy apod.), naopak nádory vycházející z buněk majících relativně dlouhý buněčný cyklus jsou často radiorezistentní. (sarkomy, glioblastomy...)

Pro úspěšnou léčbu v radioterapii je esenciální rozdíl v radiosenzitivitě tumorózních buněk a okolní zdravé tkáně (tj. rozdílné hodnoty toleranční dávky pro zdravé a maligní buňky), nežádoucí účinky na zdravých tkáních jsou hlavním limitujícím faktorem při plánování léčby. S přihlédnutím k tomu, že nádorové buňky jsou vždy ozařovány za přítomnosti zdravé tkáně, výsledný efekt záření závisí na tzv. terapeutickém poměru.

Terap. poměr je definován jako vztah mezi letální nádorovou dávkou „P“ a toleranční dávkou zdravé tkáně „Q“. Tento poměr lze znázornit graficky esovitou křivkou jako funkci dávky: (Klener, 2002, strana 129)



Obrázek 1 - Účinky záření ve zdravé a nádorové tkáni v závislosti na aplikované dávce
(zdroj: Klener, 2002, s.131)

Terap. poměr je na výše uvedených grafech vyjádřen vzdáleností obou křivek od sebe, z grafu A lze vypočítat, že i malé změny v aplikované dávce mají ve strmé části křivky velký vliv na výslednou letalitu nádorových buněk. Písmenem „b“ je označena tzv. optimální dávka, značící vysokou pravděpodobnost léčebného účinku za „přijatelné“ pravděpodobnosti komplikací. Při zvýšení dávky („c“) se efekt zvyšuje již minimálně a za prudkého nárůstu komplikací, naopak snížení dávky („a“) velmi prudce snižuje léčebný účinek. Na dalších grafech je postupně znázorněn příznivý, málo příznivý a nežádoucí terap. poměr, vyjádřen různými vzájemnými polohami křivek pro zdravou a nádorovou tkáň.

Pro úpravu radiosenzitivity tkání se užívá i změn parciálního tlaku vzduchu ve tkáni (dále pO_2). Pokud zvýšíme pO_2 v ozařovaném objemu (např. pomocí vdechování vzduchu bohatého na kyslík), dojde v nádorových buňkách k senzibilizaci za téměř zanedbatelného účinku na zdravou tkáň. Podobně lze i využít ochranného účinku tkáňové hypoxie při ozařování radiorezistentních nádorů DK, ale již ne s takovým úspěchem. (Klener, 2002, strany 129-130)

Pro zničení nádorových buněk je obvykle třeba aplikace dávky několika desítek Gy, kdyby však byla taková hodnota dávky aplikována pacientovi v jednom ozáření, došlo by k velkému radiačnímu poškození těla pacienta, proto se ozařování rozděluje do několika frakcí oddělených jistým časovým intervalem, díky čemu je dosaženo nejen omezení nežádoucích účinků, ale i zvýšení účinnosti radioterapie. V současnosti se nejčastěji používá tzv. konvenční frakcionace, spočívající v denním ozařování dávkou 1,8 – 2 Gy (9 - 10 Gy týdně) až do dosažení výsledkové dávky v ložisku.

Dále je možné navýšit jednotlivé dávky s delšími intervaly (hypofrakcionace) způsobující menší výskyt akutních změn, ale naopak zvýšení výskytu změn pozdních – z tohoto důvodu se využívá téměř výhradně u paliativní léčby. (Chronické změny jsou u radikální léčby nežádoucí.)

Při zvýšení frekvence ozařování za snížení jednotlivých dávek (hyperfrakcionace) lze naopak dosáhnout nízkého výskytu pozdních změn za větších akutních potíží. Této metody lze ale použít pouze při dobrém celkovém stavu spolupracujícího pacienta, poněvadž při jejím využití mohou prudké akutní reakce vynutit i přerušování terapie. Tuto metodu je dále možné kombinovat s tzv. akcelerovanou frakcionací při potřebě snížení celkové doby ozařování.

4. Základní metody nádorové terapie používané v současnosti

Primárně užívaná metoda v současné radioterapii je tzv. zevní radioterapie, při které se zdroj IZ nachází v jisté vzdálenosti od pacienta. Současný zlatý standard tvoří lineární urychlovače, schopné produkovat záření o vysoké energii až do 25 MeV za dosluhování kobaltových zářičů, používaných především v paliativní medicíně. (Dříve používané betatrony byly schopny emise fotonů o energii až 45 MeV, avšak oproti lin. urychlovačům byly mnohem více technicky i provozně náročnější.) Mezi hlavní výhody lin. urychlovačů patří stálost dávkového příkonu (a možnost jeho změny), absence radionuklidu v aparatuře – vyšší radiační bezpečnost, menší polostín (rozptyl záření do stran) a možnost současné produkce γ i β^- svazků. Ke hlavici ozařovače je možné dále fixovat klínové a kompenzační filtry, nebo tubusy pro elektronové svazky. (Klener, 2002, strany 134-135) (Šlampa, 2007, strana 49)

Pro správné provedení terapie je nezbytné sestavit správný plán léčby, aby bylo dosaženo rovnoměrného rozložení max. dávky do cílového objemu za maximálně možného šetření zdravých tkání. Plánovací proces začíná přesnou lokalizací nádorového ložiska pomocí moderních zobrazovacích metod (PET/CT, MRI, SPECT/CT apod.). Dále je u pacienta provedeno tzv. plánovací CT, kde jsou pořízeny transversální řezy, pomocí kterých jsou následně na plánovací jednotce vymezeny kritické struktury a vlastní cílový objem na 3D modelu pacienta. Poté pacient absolvuje simulaci ozařování na simulátoru, kde jsou přesně replikovány podmínky, v jakých bude probíhat vlastní ozařování. Zároveň se zde testuje aplikace fixačních a imobilizačních pomůcek, poněvadž je nutné zamezit pohybu pacienta při ozařování pro přesné dodržení distribuce dávky.

Vlastní metody ozařování dnes plně využívají 3D plánování pro co nejmenší ozáření zdravých tkání. S pomocí vícelistového kolimátoru (MLC), sestaveného z mnoha pohyblivých stínících lamel řízených počítačem je možné upravovat tvar svazku do rozličných poloh, simulujících tvar cílového objemu z daného pohledu, což tvoří základ pro moderní metody radioterapie jako např. IMRT. (Klener, 2002, strany 138-139), (Šlampa, 2007, strana 54)

I přes to, že radioterapie představuje základní metodu léčby nádorových onemocnění, pro nejlepší výsledky je nutné kombinovat ji s dalšími používanými onkologickými metodami.

4.1 Přídavné metody

Před zavedením zevního ozařování se v radioterapii používalo aplikací radionuklidů přímo k nádorovému ložisku pomocí radiových tub a jehel. Po zavedení hloubkových ozařovačů tyto metody ustoupily do pozadí, ale s objevem nových radionuklidů postupně došlo k jejich renesanci. V současnosti se užívá především ^{192}Ir jak pro intersticiální a intrakavitární aplikace, tak i povrchově, formou muláží. Na rozdíl od minulosti, kdy bylo nutno manuálně operovat s radioaktivními zdroji, jsou dnes iridiová zrna uložena v odstíněném trezoru, odkud jsou dálkovým ovládním transportována do předem zavedených aplikátorů – metodou „afterloadingu“. Brachyterapie je vhodná pouze ohraničené dobře dostupné ložiska menších rozměrů.

Další metodou brachyterapie jsou implantace krátkodobých zářičů přímo do nádorových ložisek. Tímto způsobem lze např. použít zrna ^{198}Au pro terapii nádorů varlat. Eventuálně je možné navázat zdroj záření na solný roztok, nebo na organickou sloučeninu, které se po aplikaci přirozenou cestou vychytávají ve specifických strukturách, například u terapie karcinomů štítné žlázy pomocí ^{131}I . (Klener, 2002, strana 135) (Šlampa, 2007, strana 52)

Naneštěstí však existuje množství nádorů, které jsou jen málo citlivé na IZ, nebo přímo rezistentní, znemožňující tento způsob léčby. Existují však chemické sloučeniny, které po vpravení do organismu způsobují buďto zmenšení nádorů, nebo jsou schopny je učinit náchylnějšími na IZ, usnadňující tím následnou RT. Tento, v současnosti bouřlivě rozvíjející se způsob léčby nazýváme chemoterapií (dále jen CHT), která je v současnosti neoddělitelnou součástí nádorové léčby. Podobně jako u radioterapie se různé druhy tumorů liší v citlivosti na účinek chemoterapeutik, od citlivých nádorů až po téměř plně rezistentní. Většina cytostatik funguje na principu inhibice syntézy nukleových kyselin, způsobující poškození dělicích mechanismů nádorových buněk (např. 5-fluorouracil). Takto působící cytostatika se označují jako antimetabolity. Další hojně využívaný způsob inhibice dělení buněk je změna struktury již syntetizovaných NK, způsobující změnu jejich biologických funkcí. Mezi tyto cytostatika patří například hojně užívaná Cis-platina. (Klener, 2002, strany 145, 146, 163, 168, 171, 174)

Všechny dosavadně uvedené metody jsou avšak díky značné agresivitě nádorových onemocnění často nedostačující pro úplné vyléčení, z tohoto důvodu má chirurgie v onkologii nezastupitelnou roli. V kurativní léčbě se uplatňuje pouze u dobře lokalizovaných (a operačně dostupných) tumorů a „ca in-situ“, poněvadž pro léčebný účinek je nezbytné úplné odstranění nádoru, ev. s odstraněním místních lymf. uzlin při detekci maligních buněk při histopatologickém vyšetření. Chir. léčba je dále velmi důležitou součástí paliativní terapie, kde odstranění primární nádorové masy často vede ke zmírnění potíží pacienta a zároveň může zabránit života-ohrožujícím komplikacím. (obstrukce trávicích a žlučových cest, komprese míchy, krvácení apod.)

Pro dosažení nejlepších výsledků se tyto 3 metody navzájem kombinují. V pozdních fázích onemocnění by operační výkon mohl představovat pro pacienta značné ohrožení života, v těchto případech se provádí předoperační ozáření, kterým lze dosáhnout operability nádoru a snížení rizika vzniku metastáz. Ozařování se často používá i pooperačně, pro snížení rizika vzniku lokálních recidiv, touto metodou není ale možné zabránění vzniku vzdálených metastáz. Z tohoto důvodu se velmi často využívá i pooperační chemoterapie, pomocí které je možno zabránit vzniku metastáz způsobených náhodnou implantací v rámci operačního výkonu. (Klener, 2002, strany 117-120)

Existuje mnoho dalších v onkologii používaných metod (např. hormonální terapie u hormon. aktivních tumorů a biologická léčba), tyto metody avšak nepatří mezi „základní“ a nejsou předmětem této práce.

5. Protonová léčba

Protony jsou kladně nabitě subatomární částice, poprvé popsána Ernestem Rutherfordem v roce 1919, který vypožoroval, že při vystřelování α částic do plynného dusíku jeho scintilační detektory zaznamenávaly přítomnost vodíkových jader. Z tohoto výsledku Rutherford vyvodil, že α částice zreagovaly s jádrem dusíku za vzniku kyslíku ^{17}O a vodíkového jádra, čímž popsal historicky první jadernou reakci a vzniklé vodíkové jádro pojmenoval protonem, podle řeckého výrazu pro slovo „první“ (Ma, 2013, strana 3)

V roce 1946 byla Robertem Wilsonem poprvé představena myšlenka využití protonového záření v radioterapii, poukazující na velmi specifický způsob, kterým protony předávají energii při pronikání hmotou. U fotonových svazků užívaných v současnosti se objevuje maximální dávka (Braggův peak) v hloubce několika cm od vstupu do těla pacienta (podle zvolené hodnoty energie), poté se hodnoty dávky snižují hyperbolicky z důvodu, že foton nezaniká a pokračuje v dráze do „nekonečna“. Naproti tomu protonový svazek se vyznačuje nízkou distribucí dávky v povrchových oblastech, úzkým Braggovým peakem krátce před koncem své dráhy za následného rychlého poklesu dávky. (Podobně se chová i α záření a další iontové svazky.) (Paganetti, 2012, strana 2)

Tento jev je způsoben faktem, že hodnota dávkové distribuce je nepřímě úměrná druhé mocnině velikosti částice, tedy čím větší rychlost částice, tím nižší absorbovaná dávka v tkáni. (Ma, 2013, strana 72)

Díky těmto vlastnostem je užitím protonových svazků možné vpravit vysokou dávku i do hluboce uložených tumorů za nepřekročení tolerančních dávek povrchových struktur a téměř kompletního ušetření tkání uložených za tumorem. Wilson dále představil několik dalších inovativních konceptů, kupříkladu použití modulace svazků pro produkci záření se širším Braggovým peakem, umožňující terapii větších nádorů.

Wilsonovy myšlenky byly později potvrzeny, když roku 1952 Tobias, Anger a Lawrence publikovali svoji práci o biologickém působení protonového, heliového a deuteriového záření na myších. (Paganetti, 2012, strana 2) (Ma, 2013, strana 4)

5.1 Vývoj protonové léčby

K prvnímu použití protonového záření v onkologii došlo v roce 1954 v USA v rámci výzkumu laboratoře Lawrence Berkeley. U tohoto případu pacient trpěl metastatickou rakovinou prsu a bylo doporučeno ozáření hypofýzy pro hormonální supresi, za použití protonového svazku o energii 340 MeV. Do roku 1957 bylo v LBL léčeno 30 pacientů pomocí proton. záření. Zpočátku bylo užíváno velkých jednorázových dávek, později došlo k přechodu na frakcionaci 3 dávky/týden. V těchto případech však nebylo využito spec. Braggova peaku, namísto toho vědci používali techniku 2 protilehlých polí s protony procházejícími celým tělem pacienta. (Ma, 2013, strana 4) (Paganetti, 2012, strana 2)

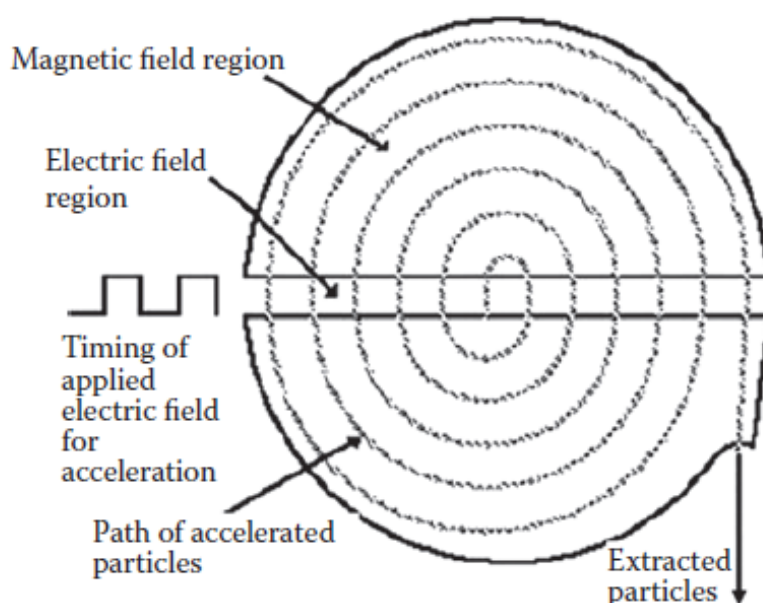
Spec. vlastností proton. záření bylo poprvé využito ve švédské Uppsale, v Institutu Gustava Wernera, kde roku 1958 Larsson a Leksell poprvé uplatnili Wilsonovu myšlenku modulace proton. svazku pro pokrytí většího objemu a představili metody pro použití proton. záření v radiochirurgii. Na základě těchto technik byla v Institutu G.W. do roku 1968 provedena léčba na 69 pacientech. Během následujících 2 dekad docházelo po celém světě k spouštění programů protonové terapie, např. v Institutu teoretické a experimentální fyziky v Moskvě, nebo v Národním Institutu Radiologických věd v japonské Chibě.

Do 90. let se protonová léčba používala výhradně v laboratorních zařízeních společně s jinými experimentálními metodami, než bylo roku 1990 v kalifornské Loma Linda otevřeno první nemocniční pracoviště poskytující protonovou terapii. I přes to, že i toto zařízení bylo převážně experimentální, představovalo důležitý krok ke zpřístupnění této péče pro širší skupinu populace. V současnosti existuje ve světě mnoho výzkumných i lékařských zařízení specializujících se na proton. léčbu a další jsou ve výstavbě. (Ma, 2013, strany 4,8), (Paganetti, 2012, strany 3-5)

5.2 Tvorba protonového svazku

Pro vytvoření protonového svazku je zapotřebí speciálního přístroje → urychlovače částic, tedy přístroje produkujícího elektrické pole, sloužící k urychlení nabitých částic. U protonové léčby je užíváno energií v řádu stovek MeV, proto nelze použít konvenčně používaných lineárních urychlovačů, které obvykle pracují s energiemi o řád menší. V současnosti se v proton. terapii používá 2 základních typů urychlovačů – cyklotronů a synchrotronů s tím, že každý typ má svá pro a proti.

Moderní cyklotrony jsou schopné produkovat částice o fixní energii 230 nebo 250 MeV a v porovnání se svými předchůdci jsou i relativně kompaktní, s výškou přibližně 1.5 metru a průměrem od 3.5 do 5 metrů. (Podle toho, jestli jsou vybaveny články pracujícími o pokojové teplotě, nebo kompaktnějšími supravodivými články, které ale vyžadují speciální chlazení.) I přes to, že cyklotrony jsou schopny produkovat protony s fixní hodnotou energie, výsledný paprsek lze snadno a rychle upravovat na požadovanou hodnotu energie pomocí degradéru. Na schématu níže je znázorněna tvorba paprsku v cyklotronu.



Obrázek 2 - Schéma průřezu cyklotronem

(zdroj: Ma, 2013, s. 19)

Zdroj protonů se nachází uprostřed cyklotronu, představuje úzký dutý válcový sloupec s otvory na vrchním a spodním konci, kterými je dovnitř pumpován plynný vodík, který je následně ionizován elektrony, emitovanými z katod situovaných ve vstupech do sloupce. Tyto elektrony jsou vázány v prostoru sloupce magnetickým polem cyklotronu, z tohoto důvodu přeskakují od jedné elektrody ke druhé, zvyšující tak ionizaci. Tímto způsobem je postupně celý sloupec vyplněn vodíkovými ionty, tvořící vodivou plasmu. (Ma, 2013, strana 19) (Paganetti, 2012, strana 66)

Uvnitř cyklotronu se dále nacházejí 2, nebo 4 elektrody konkávního tvaru, sloužící pro akceleraci protonů. Kladně nabitě ionty ze sloupce jsou postupně přitahovány nejbližší situovanou „tažnou“ elektrodou. Pro to, aby byl proton dále akcelerován, musí na tažnou elektrodu dopadnout v přesném časovém okně, z tohoto důvodu jen malá frakce emitovaných protonů vstupuje do akceleračního cyklu.

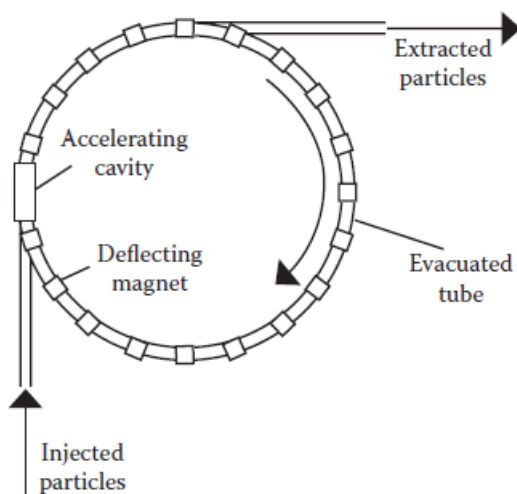
Dráhy protonů jsou ohýbány do kruhových tvarů pomocí silného magnetického pole o hodnotě 2-3.5 T, za stálého urychlování elektrodami s napětím oscilujícím mezi 30 až 100 kV o frekvenci 50-100 MHz. S postupně se zvyšující energií se protony vzdalují od středu cyklotronu. Intenzita svazku je řízena úpravou napětí na katodách a množstvím dovnitř pumpovaného plynu.

Magnetické v pole v cyklotronu musí být isochronní – musí mít sílu odpovídající k času, za který musí proton provést jednu otáčku (tj. kdyby nebylo dostatečné, proton by nebyl dále urychlován), dále musí být specifického tvaru pro přesné vymezení prostoru, v němž se protony mají pohybovat. Problém představuje fakt, že protony o vysoké energii v cyklotronu za 250 MeV obíhají rychlostí až 0.61 rychlosti světla za výrazného projevu relativistických vlastností (až 27% nárůst hmoty při odpovídající energii). Moderní cyklotrony proto používají postupně zesilujícího se magnetického pole od středu za účelem zachování isochronnosti pole. Po dosažení maximální energie jsou protony extrahovány z cyklotronu do vodící trubice, jednou z mála nevýhod cyklotronů je relativně malá efektivita extrakce (okolo 70%), znamenající ztráty energie, absorpci záření komponenty přístroje a v extrémních případech i ozáření personálu. (Způsob extrakce je velmi náročný, přesahující téma této práce.)

Moderní cyklotrony jsou díky relativně malému počtu komponentů spolehlivým i poměrně dostupným řešením a s použitím supravodivých článků lze dosáhnout relativně malé energetické náročnosti, nižší hmotnosti a především silnějšího magnetického pole. Alternativní řešení představují synchrotrony: (Ma, 2013, strany 19-20) (Paganetti, 2012, strany 67 - 82)

Synchrotrony jsou urychlovače částic, skládající se z trubice prstencového tvaru, osázené magnety. Zdrojem částic je lineární urychlovač obvykle emitující protony o energii 2MeV, které jsou následně injektovány do dutiny v prstenci. Akcelerační proces v synchrotronu probíhá v cyklech.

Po naplnění prstence protony jsou akcelerovány na požadovanou energii 70-250 MeV (za zesilování magnetického pole), poté jsou otvorem po dobu 0.5-5 sekund extrahovány do vodící trubice a následném znovunaplnění prstence, eventuálně se zpomalením a odstraněním nevyužitých nízkoenergetických protonů. Jednoduché schéma synchrotronu je znázorněno níže:



Obrázek 3 - Schéma funkce synchrotronu

(zdroj: Ma, 2013, s. 21)

Mezi hlavní výhody synchrotronů patří možnost zvolit si hodnotu energie svazku (obvykle od 70 do 250 MeV), dále lepší radiační hygiena díky eliminaci ztrát protonů.

Nevýhodou je značná prostorová náročnost - samotný prstenec může mít průměr až 8 metrů, nepočítaje zdroj částic, který je v některých případech tvořen i dvěma lineárními urychlovači zapojenými sériově pro dosažení vyšší vstupní energie (7 MeV). V současnosti jsou ve fázi vývoje synchrotrony s průměrem pouze 5 metrů, dále probíhají snahy o zefektivnění léčby eliminací „mrtvé doby“ mezi cykly (snížení doby ozařování). (Ma, 2013, strany 20-21) (Paganetti, 2012, strany 83 - 89)

Ve snaze využití výhod obou systémů došlo ke konstrukci hybridního systému – tzv. FFAG akcelérátoru, který je tvořen prstence magnetů jako synchrotron, ale namísto postupně zesilujícího se magnetického pole za zvyšování energie protonů používá magnetického pole o fixní hodnotě jako u cyklotronů, schopného pokrýt různé energie částic.

V současnosti probíhá výzkum zabývající se, jestli je možné využít tohoto konceptu pro radioterapii. Další hybridní řešení představuje tzv. cyclinac – lineární urychlovač využívající cyklotronu jako zdroje protonů o energii 30 MeV. Toto řešení počítá s využitím cyklotronu i jako zdroje pro pozitronovou emisní tomografii → zefektivnění zařízení, použití lineárního urychlovače nicméně značně limituje možnost aplikace vyšších dávek. (Paganetti, 2012, strany 90 - 92)

Nejnovější metodou pro tvorbu proton. svazku je (prozatím pouze ve fázi výzkumu) využití laseru. Experimentálně bylo prokázáno, že při použití laserového pulsu o intenzitě přibližně 10^{20} W/cm² na vodíkem nasycený terč dochází na dopadové straně terče ke tvorbě plasmy, ve které jsou elektrony nabitý na vysoké energie. Tyto elektrony následně pronikají terčem a vynořují se na zadní straně. Tímto je indukováno velmi silné elektrostatické pole v řádu terravoltů, které následně vytrhává ionty a protony z terče za vzniku svazku v řádu desítek MeV.

Při použití terče o šířce několika mikrometrů lze tímto způsobem teoreticky dosáhnout svazků použitelných pro proton. terapii. (Nejvyšší dosud dosažené energie se pohybují okolo 20 MeV, tyto teorie pracují s myšlenkou využití pulsu o intenzitě až 10^{22} W/cm².)

Z tohoto důvodu jsou někteří odborníci (ku příkladu Paganetti) značně skeptičtí k brzkému využití této metody pro radioterapii. Dalším problémem je velmi široké spektrum emitovaného protonového záření, obsahující protony o nevyhovující energii. K tomuto problému byly však publikovány studie, nabízející potenciální řešení. Charlie Ma, odborník zabývající se touto problematikou v současnosti vyvíjí kolimační systém pro tyto svazky. Jiní odborníci pracují s myšlenkou použití magnetického analyzujícího systému v gantry pro selekci požadovaného spektra. Je nutné ovšem podotknout, že i přes tyto inovace se tato metoda stále nachází desetiletí od uvedení do praxe. (Ma, 2013, strany 25-26) (Paganetti, 2012, strany 94 - 96)

Při použití synchrotronu je možné vést extrahovaný paprsek přímo do hlavice ozařovače, ale při použití cyklotronového urychlovače produkujícího svazek o fixní energii (vymezující maximální hloubkový dosah) je nutné svazek upravit pro dosažení požadované hloubky penetrace částic. K tomuto dochází v systému selekce energie (dále SSE), skládajícího se z degradéru a svazek – analyzujícího systému.

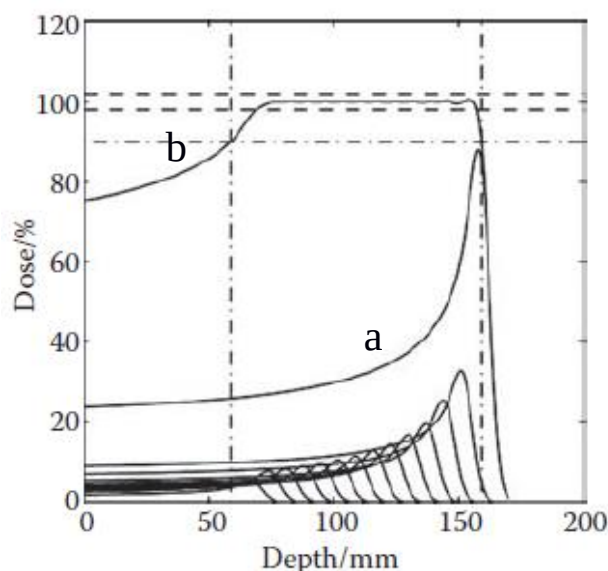
Degradér představuje grafitový, nebo Beryliový plát postavený napříč svazku o nastavitelné šířce, následovaný kolimátorem pro pohlcení rozptýlených částic. Při průchodu

svazku degradérem ale dochází ke značnému rozostření jeho energetického spektra – snižující ostrost Braggova peaku. Z tohoto důvodu se provádí analýza svazku, kde je za pomoci dvou dipólových, svazek ohýbajících magnetů dosaženo požadované ostrosti svazku.

V této podobě je svazek dopraven do ozařovny, jedná se však o mono-energetický, několik milimetrů široký paprsek, který by bez další modifikace neposkytnul klinicky příznivou dávkovou distribuci. Je zapotřebí rozšíření paprsku pro pokrytí plochy cílového objemu za zachování rovnoměrného rozložení částic. (Nemodifikovaný svazek se vyznačuje velkým polostínem.) Toto tvarování svazku je hlavní funkcí hlavičky ozařovače, které se uskutečňuje pomocí dvou základních metod: (Ma, 2013, strany 29 - 33)

5.2.1 Modulace protonového svazku

První metodou je tzv. technika pasivního rozptylu, kdy je v hlavičce umístěna rozptylová fólie vyrobená z materiálu o velkém protonovém čísle, pomocí které je svazek rozprostřen v laterální rovině, následovaná kolimační soustavou, propouštějící pouze protony rozptýlené ve vyhovujícím směru. V současnosti užívané rozptylové aparatury využívají kombinace dvou speciálně tvarovaných rozptylových folií za účelem dosažení ploššího profilu svazku.



Obrázek 4 - Schéma dávkové distribuce protonového svazku

(zdroj: Ma, 2013, s.75)

Při pohlednutí na výše znázorněnou hloubkově – dávkovou křivku „a“ mono-energetického proton. svazku vychází jasně najevo, že jeho několik milimetrů široký Braggův

peak je příliš úzký pro pokrytí obvykle ozařovaných cílových objemů. (Vyjma proton. terapie očního melanomu, kde je úzký Braggův peak podmiňujícím faktorem.) Kombinací proton. svazků o různých energiích je Braggův peak rozšířen za vzniku prostoru uniformní hloubkové dávky (v zahraniční literatuře také nazýván jako SOPB), znázorněného křivkou „b“.

Tímto „přidáváním“ Braggových peaků lze dosáhnout konstantní dávky v celém průměru cílového objemu, délku SOPB lze také přidáváním / ubíráním Braggových peaků poměrně jednoduše měnit, vzniká ale dilema. Pro dosažení konstantní dávky v cílovém objemu je využíváno protonů s relativně širokým maximem energie, poněvadž použití svazků s ostřejšími peaky by způsobilo nežádoucí zvlnění dávky v cílovém objemu. Při použití svazků se širšími Braggovými peaky ale naopak dochází k výrazně pomalejšímu útlumu dávkové distribuce za distální hranou cílového objemu, znamenající nežádoucí expozici zdravých tkání a odpadnutí jedné z hlavních výhod proton. léčby! Tento problém je usilovně řešen, aktuálně používané řešení spočívá v úpravě dvou nejdistančnějších peaků, resp. posílením prvního a oslabením druhého, pomocí čehož bylo dosaženo zkrácení vzdálenosti na křivce hloubkové dávkové distribuce od distálního maxima k nule ze 6.8 na 5.5 mm. Vlastní úprava délky SOPB = modulace svazku se provádí pomocí několika níže popsanych postupů: (Paganetti, 2012, strany 125 - 133)

Již v roce 1946 vyslovil Wilson ve své práci myšlenku využití modulačního kotouče, tedy stupňovitého rotujícího kotouče, vsazeného do cesty již rozptýleného svazku. Různé stupně šířky kotouče korespondují s peaky obsaženými v SOPB. Při průchodu svazku hlavicí ozařovače dochází k dopadu protonů na stupně kotouče. Šířka stupně určuje posun maxima peaku, jeho úhlová šířka určuje počet protonů dopadajících na stupeň kotouče – tedy váhu daného peaku. Postupným zvyšováním šířky stupně za současného zmenšování jeho úhlové šířky je dosaženo plochého SOPB. Pro zamezení rozptylu protonů jsou modul. kotouče vyráběny výhradně z lehkých materiálů – velmi často z plastů, pokud je nutné dosáhnout velkých posunů používá se i uhlíkových a hliníkových kotoučů. Modul. kotouč je umístěn v blízkosti pacienta, kde je svazek již značně rozptýlen, z tohoto důvodu je běžně velký až 85 cm v průměru. Pro dosažení lepší manipulace je možné umístit modul. kotouč výše v hlavici ($d = \pm 33\text{cm}$), toto řešení je však náročnější na energii a způsobuje řadu problémů se zachováním plochosti SOPB. Modul. kotouče jsou v současnosti nejpoužívanější metodou pro modulaci svazků při použití pasivního rozptylu.

Jiným používaným způsobem modulace jsou hřebenové filtry, pracují na podobném principu jako modul. kotouče: Šířka stupně filtru určuje posunutí Braggova peaku a jejich šířka určuje jeho váhu.

Další způsob, kterým by teoreticky bylo možné modulovat intenzitu svazku, je změna energie protonů ještě před jejich vstupem do hlavice přístroje, buďto změnou extrakční energie synchrotronu, nebo ev. úpravou degradéru. Při přesné kontrole počtu dodávaných protonů za dané energie lze dosáhnout SOPB. Hlavní výhodou tohoto způsobu modulace je odpadnutí rozptylu způsobujících interakcí protonů v hlavici ozařovače, tento způsob naneštěstí ale není v současnosti aplikovatelný v klinické praxi, poněvadž nejčastěji používané cyklotronové systémy nezvládají dostatečně rychle měnit hodnotu dodávané energie. Řešením tohoto problému by mohlo být použití vodního sloupce o měnitelné výšce uloženého v hlavici přístroje, s nastavením energie urychlovače na distální peak, kde by po ozáření distální vrstvy postupně byla pístem zvyšována velikost sloupce, posunující Braggův peak blíže k povrchu. (Paganetti, 2012, strany 133 - 141)

Výsledný „hotový“ modulovaný svazek je dále nutno přizpůsobit cílovému objemu, podobně jako v klasické radioterapii se užívá na míru vyrobených tubusů, vícelistových kolimátorů (MLC) a kompenzátorů tkáně. V současnosti se počítá, že systémy využívající pasivního rozptylu budou v budoucnu nahrazeny snímacími systémy (vysvětleno v dalším odstavci), z tohoto důvodu není technicky náročnější použití MLC příliš prevalentní, častěji se používají jako prekolimátory v kombinaci s tubusy pro snížení produkce neutronů v tubusu. Finálně jsou na hlavici ozařovače aplikovány kompenzátory tkáně (obvykle na bázi vosku), sloužící k eliminaci změn v rozložení dávky způsobených nerovným povrchem pacientova těla a ev. hyperdenzních heterogenit v cestě svazku. (Paganetti, 2012, strany 142 - 146)

Druhou využívanou metodou modulace proton. svazku je tzv. paprskové snímání, dále nazývané jako IMPT (Intensity-modulated proton therapy), nebo PBS (Particle beam scanning). Tato metoda spočívá v postupném ohýbání úzkého (tužkového) proton. svazku magnetickými poli. Po ozáření jednoho místa předepsanou dávkou je svazek přesunut do dalšího a tento proces se opakuje až do doby, než je předepsanou dávkou pokryt celý cílový objem. Během tohoto „snímání“ jsou podle potřeby měněny i další vlastnosti svazku (intenzita, rozsah, apod.), dalším často používaným způsobem modulace je pohyb ozařovacím stolem během ozařování, tohoto způsobu se používá především u fixních hlavic ozařovačů. (Častěji je používáno kombinace ohýbání svazku a pohybů stolu.)

Mezi výhody této metody oproti pasivnímu rozptylu patří odpadnutí expozice pacienta neutrony vznikajícími v hlavici následkem rozptylu protonů, společně s odpadnutím nutnosti konstrukce speciálních tubusů a obecně větší konformita svazku. Důvodem, proč se stále používá systémů založených na pasivním rozptylu, je jejich robustnost, nižší citlivost na pohyb orgánů a nižší náročnost na systémy kontroly svazku apod. (Paganetti, 2012, strany 158 - 187)

5.3 Radiobiologie protonové léčby

Hlavní výhodná vlastnost pro využití proton. záření v radioterapii, tedy jeho hloubkově – dávková distribuce (popsána v bodu 5.), není však jediným důvodem, proč se proton. léčba stává výhodnou modalitou v nádorové terapii. Protony jsou v porovnání s elektrony velkými subatomárními částicemi a při jejich průchodu hmotou dochází vzhledem k jejich velikosti k výrazně většímu počtu interakcí → většímu přenosu energie na vzdálenost (LET = linear energy transfer, obvykle měřeno v keV/μm), tedy že při použití protonů je zapotřebí nižší dávky pro dosažení stejného biologického účinku. (Častěji popisováno pomocí RBE = relativní biologický účinek) RBE proton. svazku se vypočítá podělením referenční dávky (dávka při použití fotonového svazku) dávkou při použití protonového svazku pro dosažení stejného biologického účinku.

Z tohoto pramení druhá významná výhoda protonové radioterapie, totiž že protony jako částice s velkým LET při průchodu tkání často reagují přímo s molekulami DNA (v porovnání s fotony, u kterých se využívá především ionizace vody), za vzniku dvojitých zlomů a chromozomových aberací, ve výsledku znamenajících buněčnou smrt. Díky tomuto má tato modalita větší účinnost na některé radiorezistentní tumory, poněvadž její výsledky jsou méně ovlivněny aktuálními fázemi buněčného cyklu nádorových buněk, jejich okysličením, nehledě na to, že radiační poškození buněk zářením o velkém LET je jen obtížně opravitelné.

Vzhledem k těmto faktům bývá pacientům léčenými proton. radioterapií předepisována o 10% nižší dávka, než za použití fotonů. Na základě měření na zvířatech se používá hodnoty RBE = 1.1, ale na rozdíl od laboratorních podmínek, v klinické praxi je RBE značně proměnlivý, mění se s různými hodnotami aplikované energie, s pozicí SOPB, nehledě na fakt, že se liší i v tkáních o různé denzity. Z tohoto důvodu vyvstává otázka, zdali je tato konstanta pro klinickou praxi vůbec použitelná, na druhou stranu však nebylo zatím prokázáno, že by použití RBE 1.1 vedlo ke vzniku nežádoucích změn, proto je tato

problematika stále předmětem zkoumání. (Obavy vzbuzuje především zvýšený RBE v distální části SOPB, znamenající hrozbu ozáření zdravé tkáně při pohybu orgánů / chybě v nastavení.) (Ma, 2013, strany 71 – 84) (Paganetti, 2012, strany 594 - 602)

5.4 Plánování protonové léčby

S vývojem nových radioterapeutických metod za minulé půlstoletí se zároveň zvýšily i nároky na kvalitu a propracovanost plánovacího procesu. Nástup plánovacích CT v 80. letech položil základ pro 3D plánování RT. S dalším vývojem, jak softwarovým (moderní plánovací algoritmy), tak i hardwarovým (např. MLC kolimátory) bylo umožněno využití propracovanějších metod, jako IMRT, nebo IGRT. Proton. léčba je vzhledem k svým vlastnostem velmi náročná na preciznost. Z tohoto důvodu je pro využití jejího plného potenciálu nezbytné využití speciálních plánovacích postupů, moderních zobrazovacích metod a imobilizačních pomůcek.

Podobně jako u IMRT tvoří základ pro plánování plánovací CT, poskytující přesnou informaci o anatomii pacienta nutnou k vymezení cílového objemu. U proton. léčby data z CT dále hrají důležitou roli při výpočtu dávkové distribuce, vzhledem k tomu, že tkáňová denzita je jedním z hlavních faktorů způsobujících zpomalení protonového svazku. Nicméně, konverze z Hounsfieldových jednotek (jakožto jednotek značících zeslabení RTG svazku v různých tkáních) na relativní schopnost tkáně zpomalit protony je poměrně složitá, protože mezi nimi neexistuje žádný jednoduchý vztah. (Materiály s rozdílnými HU mohou mít stejnou schopnost zpomalovat protony a naopak.)

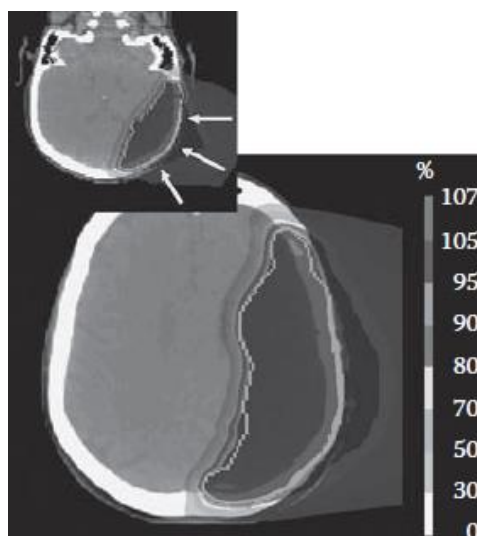
V praxi se pro konverzi HU používá poměrová křivka kalibrovaná pro biologicky relevantní materiály, což způsobuje problémy při ozařování skrz ozařovací stůl, imobilizační pomůcky apod. Toto je způsobeno faktem, že kovové materiály mají výrazně odlišné HU od tkání, což ve výsledku vede k nesprávné konverzi - při teor. ozařování skrz ozařovací stůl široký 2 cm dojde k chybnému výpočtu síly zpomalení svazku (s relativní chybou 10%), vedoucí k chybnému rozmístění Braggových peaků – až o 2mm. S přihlédnutím k tomuto problému, pokud se v cestě svazku vyskytuje významně hyperdenzní struktura, je nutno ji při výpočtu rozložení dávky zohlednit. Dále je nutno brát v potaz vliv kovových implantátů. Často používaný titan má relativní schopnost zpomalení poměrně nízkou, i přes to, že se na CT zobrazí o přibližně 3095 HU, stejně jako např. zlato, které ale naopak zpomaluje proton. svazek velmi efektivně.

Pro přesné vymezení cílových objemů se obvykle při plánování proton. terapie plánovací CT doplňuje s MR / PET vyšetřením. (Ma, 2013, strany 151-155)

5.4.1 Volba ozařovacích polí

Princip volby ozařovacích polí je v porovnání s fotonovou terapií v základu stejný. V obou případech je nutno vyhnout se expozici kritických orgánů a co nejlépe vpravit dávku do cílového objemu za co nejmenšího možného ozáření okolní zdravé tkáně. Ovšem vzhledem k možnosti přesné dávkové distribuce při použití proton. terapie, přicházejí v úvahu nová řešení.

První důležitou zmínkou je, že při použití proton. léčby lze dosáhnout víceméně homogenního rozložení dávky v cílovém objemu při ozařování z jednoho směru. Z toho pramení, že je možno dosáhnout uspokojivého výsledku i za použití jednoho ozařovacího pole a při použití více polí (preferované řešení, vysvětleno níže) není nutno distribuovat je po celém obvodu pacienta. Na obrázku níže je znázorněn plán ozařování pacienta s meningeomem užitím techniky 3 polí, vzdálených od sebe jen 30°.



Obrázek 5 - Plán terapie nádoru mozku

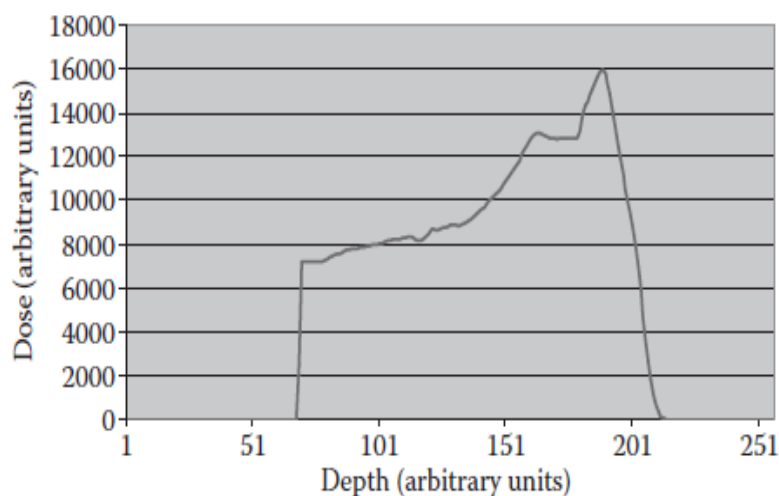
(zdroj: Ma, 2013, s. 158)

Dalším důležitým faktorem je prudký distální pokles dávky, který lze využít pro úplné ušetření tkáně uložené distálně od tumoru. Tímto způsobem by bylo teoreticky možné dopravit velké dávky i do blízkosti kritických struktur, čehož ale v praxi nelze zatím bezpečně

dosáhnout, poněvadž výpočet dosahu protonů je prováděn na homogenním fantómu a lidská tkáň se jak je známo touto vlastností nevyznačuje. (Ma, 2013, strany 157-160)

Z tohoto důvodu lze přesné místo poklesu dávky pouze odhadovat a s přičtením faktorů (šum na plánovacím CT, tvrdnutí svazku...) může dojít k posunu předpokládané polohy poklesu dávky až ± 3 mm. (pro Braggův peak uložený v hloubce 10 cm) Je nezbytné tyto nepřesnosti brát v potaz, z tohoto důvodu se také řada zařízení snaží vyvarovat užití techniky jednoho pole v případech, kde je cílový objem uložen velmi blízko kritických struktur = kde je úspěch terapie je založen na poklesu dávky v přesném bodě.

Existuje však i další problém: I přes fakt, že homogenita dávky v cílovém objemu je jednou z hlavních výhod proton. léčby, v praxi je situace poněkud odlišná (podobně jako s polohou poklesu dávky). Pokud je v cestě svazku nehomogenní struktura (respektive pokud některé části svazku procházejí prostředím o jiné hustotě než zbytek), tyto protony jsou zpomalovány odlišnými silami, což nevyhnutelně způsobuje degradaci SOPB. Na obrázku níže je znázorněno, jak by výsledný SOPB za těchto podmínek mohl vypadat.



Obrázek 6 – SOPB při chybném naplánování

(zdroj: Ma, 2013, s. 159)

Pro zabránění této situace je vždy snahou vyvarovat se ozařování skrz tyto struktury (technika více polí), to ale není vždy možné, proto jsou plánovací systémy vybaveny pomůckami pro minimalizaci vlivu těchto heterogenit. (Ma, 2013, strany 158-160)

5.4.2 Problematika výpočtu dávky a základní ozařovací techniky

Většina algoritmů pro výpočet dávky v proton. terapii využívá křivek dávkové distribuce (vygenerovaných pro svazky o různé energii), u kterých je však nutno nejprve zohlednit vliv tkáňových nehomogenit. (Tyto křivky bývají modelovány na základě měření ve vodních fantomech.) Z tohoto důvodu jsou tyto naměřené křivky posunuty více, či méně do hloubky, podle naměřených hodnot schopností tkání zpomalovat svazek, konvertovaných z CT vyšetření.

Nejpřesnější metodou pro výpočet dávky u proton. léčby je ale přesto metoda Monte Carlo. I přes její velkou časovou náročnost je v současnosti preferovanou metodou pro výpočet dávky a to především proto, že bere v potaz vliv sekundárního záření, vznikajícího při jaderných reakcích protonů s atomy ozařovaného média. I přesto, že tyto reakce jsou typické spíše pro ozařování těžkými ionty, i u protonové léčby významně přispívají k radiační zátěži pacienta. Pro znázornění rozložení dávky se používá dávkových histogramů.

Při použití paprskového snímání se, jak již bylo zmíněno v předchozím podbodu je používáno dvou základních metod ozařování: Ozařování jedním uniformním svazkem (SFUD), a IMPT (Intenzity modulated proton therapy), kde se pro optimalizaci používá více polí. U SFUD metody je optimalizační algoritmus aplikován pouze na jedno pole (izolovaně od jiných polí plánovaných pro stejný plán), požadovaným výsledkem je taková modulace svazku, při které je zajištěno pokrytí cílového objemu homogenní dávkou. Výsledný plán SFUD je pouze kombinací těchto polí.

Naproti tomu při IMPT je optimalizační algoritmus aplikován zároveň na všechny tužkové svazky ze všech zvolených polí. Toto ve výsledku znamená, že u IMPT lze dosáhnout homogenní dávky v cílovém objemu za použití polí o různé komplexitě. Tímto způsobem lze podobně jako u IMRT snižovat fluenci u svazků procházejících kritickými strukturami, s tím že chybějící dávka je dorovnána dalšími polí. IMPT lze dosáhnout i za použití systému využívající pasivního rozptylu (tzv. metoda „field patching“). U této metody je dosaženo konkávní dávkové distribuce okolo kritických orgánů pomocí pokrývání cílového objemu větším počtem malých polí, s každým pokrývajícím jen jeho malou část. I přes to, že touto metodou bylo dosaženo úspěšné léčby komplexních lézí, jedná se o velmi časově náročnou metodu na plánování i provedení. (Často je nutno použít velkého množství polí.) (Ma, 2013, strany 157-166)

5.4.3 Imobilizační pomůcky

Pro dosažení přesného dopravení dávky do cílového objemu je zapotřebí zamezit pohybu pacienta během ozařování, ale i zajistit přesnou reprodukovatelnost pacientovy polohy pro další frakce, což může být velice náročné díky často značným váhovým rozdílům u pacienta od začátku do konce terapie. Vyjma klasicky využívaných pomůcek je pro proton. léčbu typické užití vakuových polštářů, které po odsání vzduchu přesně kopírují tvar pacientova těla. Dále se používá fixačních masek, nebo tzv. „bite-block“ systému, kdy se pacient po uložení zakousne do fixačního vakuového bloku.

U protonové léčby je nezbytné, aby používané pomůcky byly vyrobeny z co nejlehčích materiálů, aby došlo k co nejmenší degradaci procházejícího svazku. Pokud je nutné použití kovových imobilizačních pomůcek, je nutno umístit je tak, aby jimi při ozařování svazek neprocházel, jak je ostatně znázorněno níže, kde je použitý bite-block fixován jedním ramenem z levé strany pacienta, umožňující přístup z protější strany. (Ma, 2013, strany 153,154)



Obrázek 7 - Ukázka fixace pacienta při protonové terapii

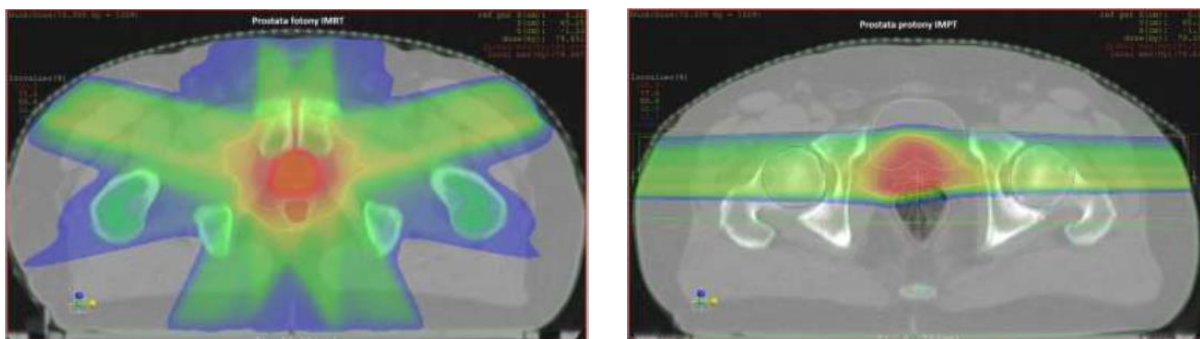
(zdroj: Ma, 2013, s. 154)

5.5 Současné využití protonové léčby

Za přibližně 30 let klinické praxe s protonovou terapií byla prozkoumána řada oblastí, kde bylo za jejího využití dosaženo povzbuzujících výsledků. V této kapitole bude věnována pozornost současným obvyklým indikacím pro použití protonové léčby jak v Protonovém centru Praha (dále jen PTC), tak i v zahraničních zařízeních.

5.5.1 Karcinomy prostaty

Nejčastější indikací pro protonovou léčbu globálně tvoří karcinom prostaty. Při použití protonové terapie je dosaženo remise (bez relapsu do 5 let) až u 99% pacientů, což je o 5-10% více, než při použití IMRT nebo chirurgické léčby. Za zmínku jistě stojí i fakt, že při užití proton. léčby dochází k výrazně nižšímu výskytu akutních i pozdních nežádoucích účinků díky přesnějšímu rozložení dávky. (Obvyklými pozdními reakcemi při radioterapii prostaty jsou inkontinence a erektilní dysfunkce.) V porovnání s IMRT dochází také až k poloviční expozici rektu a močového měchýře, jak lze ostatně vidět níže. Na obrázku vlevo je znázorněn plán terapie ca prostaty užitím IMRT a vpravo užitím proton. terapie.



Obrázek 8, 9 - Ukázka plánu terapie ca prostaty užitím IMRT a protonové léčby
(zdroj: PROTON THERAPY CZECH CENTER, 2016, s. 54)

Ozařování je obvykle rozděleno do 21 frakcí po 3 Gy s výslednou dávkou 63 Gy, probíhající po 4 týdny (poloviční doba v porovnání s IMRT). Eventuálně se u nízké rizikových ca využívá stereotaktické dvoutýdenní terapie s 5 frakcemi o 7.25 Gy o výsledné dávce 36.25 Gy. (Ma, 2013, strana 201), (PROTON THERAPY CZECH CENTER, 2016, strany 49-55)

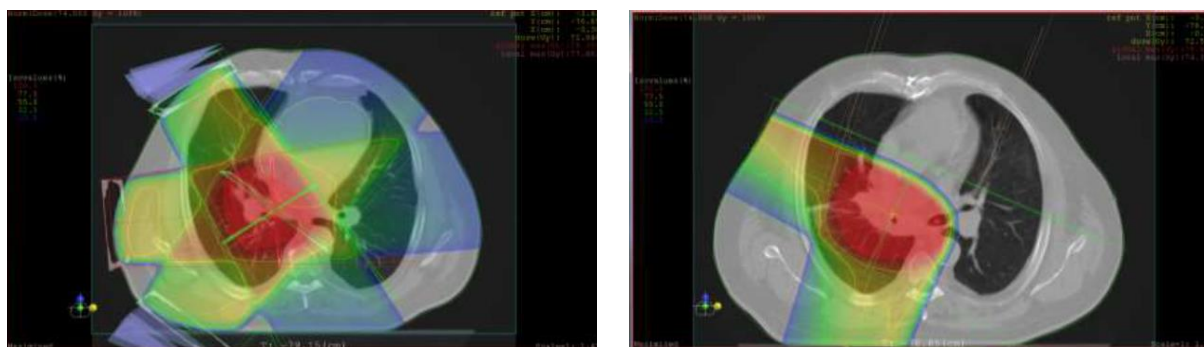
5.5.2 Nemalobuněčné nádory plic

Druhou častou indikací pro proton. terapii tvoří nádory plic (nemalobuněčné bronchogenní ca). Vzhledem k uložení plic dochází při zevním ozařování fotony k expozici kritických orgánů za vzniku radiačních ezofagitid a perikarditid. Nehledě na fakt, že plíce samotné jsou díky vysoké koncentraci kyslíku na záření velmi citlivé, proto je tato terapie relativně často provázena radiační pneumonitidou (v 5-50% případů), či jinými poškozeními plic. Lokální kontrola je za použití fotonů také poměrně chabá – pouze 15% v 1. roce po ukončení RT, uspokojivé výsledky vykazuje pouze užití stereotaxe, které je limitováno pro T1 až T2 tumory.

Při použití protonů jsou okolní struktury exponovány výrazně méně (při použití jen několika polí je druhá plíce takřka úplně ušetřena). Toto je dobře znázorněno na obrázcích níže, kde jsou zobrazeny plány terapie plicního tumoru pomocí IMRT (vlevo) a proton. terapie (vpravo). Studie v Loma Linda dále prokázala nižší výskyt akutní pneumonitidy v porovnání s fotonovou terapií.

Pro proton. terapii jsou vhodné časné i lokálně pokročilé tumory, metastazující nádory a T4 vícečetná ložiska jsou pro proton. terapii nevhodná. Vzhledem k dýchacím pohybům pacienta je nutno použít gatingových technik.

Pro časné karcinomy plic je standardní frakcionační režim v PTC 10 frakcí o 6-7 Gy, ev. se užívá akcelerovaná terapie s 4-5 frakcemi o 12 Gy. U pokročilých ca se používá 25 frakcí o 2.7 Gy, při ev. užití konkomitantní chemoterapie se praktikuje normofrakcionace. (Ma, 2013, strany 195-197), (PROTON THERAPY CZECH CENTER, 2016, strany 81-84)



Obrázek 10, 11 - Ukázka plánu terapie ca plic užitím IMRT a protonové léčby

(zdroj: PROTON THERAPY CZECH CENTER, 2016, s. 83)

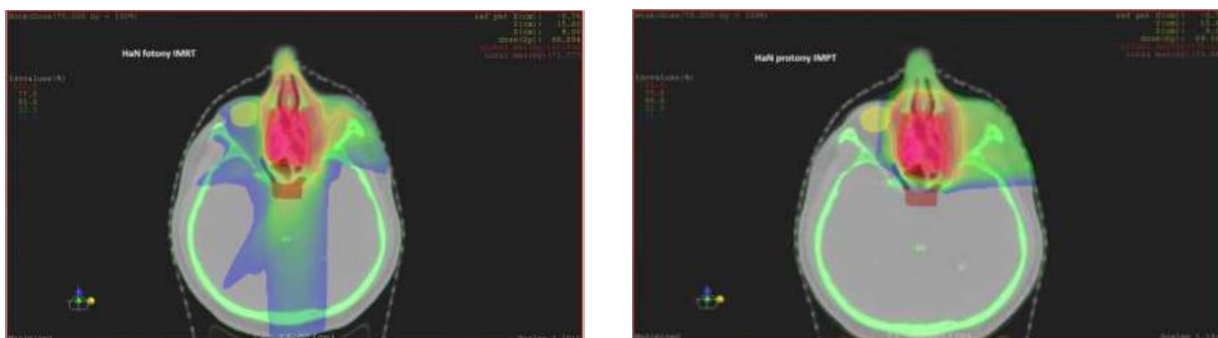
5.5.3 Nádory hlavy a krku

Terapie nádorů hlavy a krku je zpravidla obtížná. Důvodem pro to je přítomnost kritických struktur (mícha, mozkový kmen apod.). Z tohoto důvodu je často nemožné aplikovat konvenčními metodami požadovanou dávku kvůli nebezpečí jejich poškození. V této oblasti se také často vyskytují radiorezistentní nádory (melanomy, sarkomy...), proto je i pro tyto nádory indikovány proton. léčba. Mezi tyto indikace patří: nádory vedlejších nosních dutin, nádory nosohltanu, nádory slinných žláz a tonsily (vyjma benigních nádorů).

Vzhledem k ušetření zdravých tkání lze užitím proton. léčby zabránit i polykacím obtížím způsobených fibrózou pharyngu, sluchovým potížím poškození slinných žláz a v kombinaci s chemoterapií lze dosáhnout nákladově efektivního řešení (minimální riziko hospitalizace). Toto je dobře znázorněno na níže uvedených obrázcích. (vlevo – plán IMRT a vpravo – plán proton. terapie)

U nádorů vedlejších nosních dutin se RT používá obvykle adjuvantně po resekci tumoru, zkušenosti ze zahraničí hovoří o 95% lokální kontrole 5 let po ukončení terapie (u úplných resekcí). Tyto výsledky byly publikovány roku 2008 týmem Massachusetts General Hospital.

Aktuální studie se zcela neshodují nad zvýšenou účinností proton. terapie oproti IMRT u nádorů nosohltanu, ale nižší výskyt pozdních změn výrazně hovoří ve prospěch proton. terapie. (Blanchard, 2018, strany 4-6) (PROTON THERAPY CZECH CENTER, 2016, strany 19-23)



Obrázek 12, 13 - Ukázka plánu terapie nádoru ORL oblasti užitím IMRT a protonové léčby
(zdroj: PROTON THERAPY CZECH CENTER, 2016, s. 20, 21)

5.5.4 Protonová terapie u pediatrických pacientů

Radioterapie dětských pacientů je vzhledem k jejich velké citlivosti poměrně obtížná. Velmi častými nádory u této věkové skupiny jsou nádory CNS (Meduloblastomy, Gliomy, Kraniopharyngeomy, Ependymomy apod.), ale už při ozáření dávkou pod 30 Gy vznikají pozdní nežádoucí účinky, které mohou být vzhledem k věku pacientů poměrně závažné. Obvyklým pozdním nežádoucím účinkem jsou endokrinní změny, jmenovitě deficity růstového a thyreotropního hormonu. Dále až u 40% dětských pacientů dochází po absolvování terapie k poruchám kognitivních funkcí, či jiným psychickým problémům. V zájmu potlačení těchto nežádoucích účinků se i u těchto nádorů uvažuje o použití protonové léčby.

Při použití protonové terapie je teoreticky možné snížit výskyt pozdních hormonálních poruch a sekundárních malignit v kombinaci s nižším výskytem psychických problémů.

Pro posouzení viability této modality byly provedeno několik studií. Studie publikovaná v roce 2014 představila výsledky u dětských pacientů, léčených s nádory CNS pomocí proton. léčby v Massachusetts General Hospital (MGH) a poskytla porovnání se skupinou dětských pacientů, která byla léčena za využití fotonů v Lucile Packard Children's Hospital. Z výsledků vyplývá nižší výskyt psychosociálních a jiných poruch u skupiny léčené proton. léčbou a to u pacientů s meduloblastomy, ependymomy a low-grade gliomy. U pacientů s geminálními nádory nebyl pozorován výrazný rozdíl.

Je avšak nutno brát v potaz, že data ze srovnávací skupiny léčené fotony jsou až o 7 let starší než data z MGH a v tomto časovém období prošla i fotonová terapie značným vývojem. Toto však nezkrsluje výsledky studie tak, jak by se zdálo. U pacientů léčených proton. léčbou bylo použito systému užívajícího tzv. pasivního rozptylu (zmíněno v kapitole 5.2.1), který se vyznačuje méně přesným rozložením dávky oproti moderním systémům využívajících snímání paprsku. Povzbudivé výsledky uvádí i další studie, prezentující výsledky terapie skupiny dětských pacientů s low-grade gliomy.

Léčebné protokoly proton. terapie dětských pacientů se v PTC příliš neliší od standardně používaných pediatrických protokolů, pochopitelně je ale nutno brát ohled na nižší dávkové tolerance rychle proliferujících dětských tkání. Na rozdíl od terapie dospělých pacientů se u dětí neužívá akcelerované terapie, standardním protokolem je normofrakcionace. (PROTON THERAPY CZECH CENTER, 2016, strany 57-63), (Yock, 2014, strany 1-5), (Greenberger, 2014, strany 1-4)

6. Závěr

V této práci jsem představil na jakých principech proton. léčba pracuje, u kterých diagnóz se v současnosti používá a zároveň jsem nastínil problémy související s jejím užitím. Nejčastěji experty uváděný problém – tedy nejistota správného rozložení dávky způsobená omezenými možnostmi dozimetrie a vlivem heterogenit lze částečně vyřešit pečlivým plánováním terapie s užitím nejmodernějších zobrazovacích metod, častějšími CT / MRI kontrolami a konečně preferencí systémů užívajících snímání paprsku. Dosavadně publikované studie hovoří o povzbudivých výsledcích při použití proton. léčby. (I za použití dnes relativně obsolentních přístrojů využívajících modulování svazku metodou pasivního rozptylu, při kterých dochází k expozicím pacienta neutronovým zářením.)

I přes to, že je proton. léčba často prezentována pouze jako drahý luxus, nedostupný pro širší veřejnost, s možností zkrátit dobu ozařování až na polovinu (u některých diagnóz) se cenový rozdíl (v porovnání s klasickou léčbou) stává méně dramatickým, naneštěstí pořizovací náklady související s konstrukcí urychlovače, gantry apod. zůstávají velmi vysoké.

Jednou doposud málo prozkoumanou oblastí je frekvence výskytu pozdních změn a relapsů při použití proton. terapie. Pokud ale v budoucnu publikované studie neprokáží opak, proton. léčba v současnosti znamená nepomíjitelnou alternativu ke klasické terapii, při jejímž využití lze ve u specifických diagnóz dosáhnout prokazatelně lepších výsledků.

Seznam zdrojů

1. ÚZIS ČR *Novotvary 2015 ČR: Cancer incidence in the Czech Republic, 2015* [online]. Praha 2, Palackého nám. 4, 2015, 2015 [cit. 2017-12-29]. ISSN 1210-857X. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2015>
2. ŠLAMPÁ, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007, XVIII, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
3. PETERA, Jiří. *Intraluminární brachyterapie*. Praha: Galén, 2001, 103 s. ISBN 8072621165.
4. Linkos[online]. Zdroje a biologické účinky záření. ČOS ČLS JEP, 2017 [cit. 30. 12. 2017]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/radiacni-onkologie-ucebni-text-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/t2068>
5. ŠLAMPÁ, P.. *Radiační onkologie - učební text pro studenty 5. roč. LF MU Brno* [online] . 1. vydání. 2013. Dostupné také z: <https://www.mou.cz/radiacni-onkologie-ucebni-text-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/t2068>
6. ÖSTERREICHER, Jan a Jiřina VÁVROVÁ. *Přednášky z radiobiologie*. Praha: Manus, 2003. ISBN 80-86571-01-7.
7. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 2002, XXXVII, 686 stran :. ISBN 80-7262-151-3.
8. MA, Chang-Ming Charlie. a Tony. LOMAX. *Proton and carbon ion therapy*. Boca Raton: Taylor & Francis, 2013. Imaging in medical diagnosis and therapy. ISBN 978-1-4398-1607-3.
9. PAGANETTI, Harald. *Proton therapy physics*. Boca Raton, FL: CRC Press, c2012. Series in medical physics and biomedical engineering, 20. ISBN 978-1-4398-3644-6.

10. PROTON THERAPY CZECH CENTER, Souhrn indikací k protonové radioterapii, 2016 [cit. 3. 3. 2018]. Dostupné z: <https://s3-eu-central-1.amazonaws.com/ptc.cz/wp-content/uploads/2017/06/27155319/Kniha-Souhrn-indikac%C3%AD-aktualizovan%C3%A11.pdf>
11. BLANCHARD, Pierre et al. *Proton Therapy for Head and Neck Cancers*, Seminars in Radiation Oncology, 2018, Volume 28 , Issue 1 , 53 - 63
12. YOCK, Torunn I. et al. *Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors*, Radiotherapy and Oncology, 2014, Volume 113 , Issue 1 , 89 - 94
13. GREENBERGER, Benjamin A. et al. *Clinical Outcomes and Late Endocrine, Neurocognitive, and Visual Profiles of Proton Radiation for Pediatric Low-Grade Gliomas*, International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, 2014, Volume 89, Issue 5 , 1060 - 1068

Seznam zkratek

apod.	a podobně
ca	karcinom
DK	dolní končetina
chir.	chirurgická
CHT	chemoterapie
G.W.	Gustav Werner
hormon.	hormonální
IMPT	intensity modulated proton therapy
IZ	ionizující záření
LBL	laboratoře Lawrence Berkeley
lin.	lineární
lymf.	lymfatické
max.	maximální
MGH	Massachusetts General Hospital
MLC	multi-leaf collimator
modul.	modulovací
např.	například
NK	nukleová kyselina
PET/CT	Pozitron emission tomography / Computed tomography
proton.	protonová
PTC	Protonové centrum Praha
resp.	respektive
RO	radiační ochrana
RT	radioterapie
RTG	rentgen
SFUD	ozařování jedním uniformním svazkem
SOPB	modulovaný Braggův peak
spec.	speciální
teor.	teoreticky
terap.	terapeutický
tzv.	tak zvaný
UPOL	Univerzita Palackého v Olomouc

Seznam obrázků

Obrázek 1 - Účinky záření ve zdravé a nádorové tkáni v závislosti na aplikované dávce	13
Obrázek 2 - Schéma průřezu cyklotronem	20
Obrázek 3 - Schéma funkce synchrotronu	22
Obrázek 4 - Schéma dávkové distribuce protonového svazku	24
Obrázek 5 - Plán terapie nádoru mozku	29
Obrázek 6 – SOPB při chybném naplánování	30
Obrázek 7 - Ukázka fixace pacienta při protonové terapii	32
Obrázek 8, 9 - Ukázka plánu terapie ca prostaty užitím IMRT a protonové léčby	33
Obrázek 10, 11 - Ukázka plánu terapie ca plic užitím IMRT a protonové léčby	34
Obrázek 12, 13 - Ukázka plánu terapie nádoru ORL oblasti užitím IMRT a protonové léčby	35