

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav radiologických metod

Lucie Slaninová

Protonová terapie karcinomu prostaty

Bakalářská práce

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

Olomouc 2016

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2016

podpis

Děkuji MUDr. Vlastislavu Šrámkovi, Ph.D., MBA za cenné rady, trpělivost a odborné vedení při zpracování mé bakalářské práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Problematika terapie protonovým svazkem

Název práce: Protonová terapie karcinomu prostaty

Název práce v AJ: Proton therapy of prostate cancer

Datum zadání: 2015-09-23

Datum odevzdání: 2016-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Slaninová Lucie

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

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce je založena na dosud publikovaných poznatcích o karcinomu prostaty a jeho léčbu pomocí protonové terapie. Jsou zde uvedeny základní charakteristiky a způsoby diagnostikování tohoto onemocnění. Dále pojednává o základních fyzikálních vlastnostech protonů, jejich účincích na biologický materiál, o zařízeních využívajících se k produkci protonů a možnostech transportu protonového svazku k pacientovi. Práce se zabývá plánováním léčby, léčbou samotnou, v neposlední řadě také jejím financováním, nabízí srovnání s léčbou fotonu přesněji technikou IMRT.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis is based on published knowledge about the topic of prostate cancer and its treatment with proton therapy. The basic characteristics and diagnostic methods of prostate cancer are published there. Further thesis also discusses the basic physical properties of protons, their effects on biological material, equipments to produce protons and the possibilities of transport proton beam to the patient. Thesis deals with treatment planning, treatment. There is mention the economic side of proton therapy and comparison with photon therapy, exactly with IMRT.

Klíčová slova v ČJ: protony, protonová terapie, karcinom prostaty, RBÚ protonů, plánování léčby

Klíčová slova v AJ: protons, proton therapy, prostate cancer, RBE of proton, treatment planning

Rozsah: 34 stran

Obsah

Úvod	6
1. Karcinom prostaty	8
1.1. Anatomie prostaty	8
1.2. Základní charakteristika karcinomu prostaty	8
1.3. Diagnostika karcinomu prostaty	9
Vyšetření per rektum	9
Vyšetření hladiny PSA	10
TRUS	11
MR	11
PET/CT	13
2. Protonová Terapie	14
2.1. Fyzikální a biologické vlastnosti protonů	14
2.2. Radiobiologická účinnost protonů	15
Sub-buněčná úroveň – účinky na DNA	16
Buněčná úroveň	17
Tkáňová úroveň	18
2.3. Zařízení pro protonovou terapii	19
Cyklotron a synchrotron	19
2.4. Transportní systémy	20
Pasivní skenování svazku	20
Dynamické bodové skenování	21
2.5. Plánování a optimalizace léčby	22
2.6. Léčba karcinomu prostaty a její financování	25
Závěr	29
Bibliografické a elektronické zdroje	30
Seznam zkratk	34

Úvod

Radioterapie v současnosti zaujímá nezastupitelné místo v léčbě karcinomu prostaty. Vzhledem k narůstající incidenci tohoto karcinomu je vyvíjen soustavný tlak na vývoj modernějších a účinnějších radioterapeutických metod. Cílem radioterapie je dodání terapeutické dávky záření do cílového objemu, při maximálním šetření okolních zdravých tkání. Mezi nejmodernější způsoby léčby patří protonová terapie. Oproti standardní radioterapii slibuje minimální poškození zdravých tkání, schopnost léčit nádory v těsné blízkosti rizikových orgánů, nižší riziko vzniku sekundárních malignit a zvýšení kvality života jak po ukončení léčby, tak v jejím průběhu. K potvrzení těchto výhod je třeba randomizovaných studií, kterých dodnes nebylo provedeno dostatečné množství. Důležitou skutečností však je, že muži s karcinomem prostaty tvoří velkou skupinu pacientů léčených v protonových centrech a až 97% z nich dosahuje celkového vyléčení.

Tato práce je zaměřena na protonovou terapii karcinomu prostaty. Odpovídá na otázky:

- Jaké jsou dosud publikované základní poznatky o charakteristice a diagnostice karcinomu prostaty?
- Jaké vlastnosti protonů jsou využity pro terapii protonovým svazkem?
- Je protonová terapie v léčbě karcinomu prostaty účinnější než léčba fotony?

Na základě otázek byly vymezeny tyto cíle:

- Předložit dohledané poznatky o charakteristice a diagnostice karcinomu prostaty.
- Předložit dohledané poznatky o vlastnostech protonů využívaných pro terapii protonovým svazkem.
- Předložit dohledané poznatky o tom, zda je protonová terapie karcinomu prostaty účinnější než terapie fotony.

K sepsání bakalářské práce byla použita tato vstupní studijní literatura:

ADAM, Zdeněk a kol. *Obecná onkologie*. 1. vyd. Galén, 2011. ISBN 978–80–7262–715–8.

ČOUPEK, Petr a kol. Moderní radioterapie karcinomu prostaty. *Praktický lékař*. 2014, roč.94, č.2, ISSN 00326739.

KUBEŠ, Jiří. Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. *Postgraduální medicína* [online]. 2013, roč. 15, č. 3, s. 264-268. ISSN 12124184. Dostupné z: <http://www.ptc.cz/data/userfiles/file/Kube%C5%A1.pdf>

KUBEŠ, Jiří. Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. *Onkologie* [online]. 2010, roč. 4, č. 2, s. 79-83. ISSN 18024475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf>

LIU, Hui a Joe Y. CHANG. Proton therapy in clinical practice. *Chinese Journal of Cancer*. 2011, roč. 30, č. 5, s. 315-326. DOI 10.1007/978-0-387-79948-3_3152.

ODRÁŽKA, Karel, DOLEŽEL, Martin a VAŇÁSEK, Jaroslav. Zevní radioterapie karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína*. 2012, roč. 14, č. 5. ISSN 12124184.

ŠLAMPA, Pavel a kol. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

Přehled informací a poznatků byl vypracován na základě rešerše odborných článků. K jejich vyhledávání byly využity databáze PubMed, kde bylo po zadání klíčových slov nalezeno 101 článků, EBSCOhost a Medvik kde počet nalezených článků byl 25. Při práci s články byly nalezeny další zdroje, z nichž bylo rovněž čerpáno. Část informací potřebná k napsání práce byla dohledána v odborné literatuře. Po vyřazení nehodících se článků z důvodu odlišnosti zkoumaného tématu, bylo pro sepsání bakalářské práce použito 31 článků doplněných sedmi knižními tituly.

1. Karcinom prostaty

1.1. Anatomie prostaty

Prostata, neboli předstojná žláza je mužský nepárový orgán, umístěný těsně pod spodinou močového měchýře. Tvarem připomíná předozadně zploštělý komolý kužel. Rozlišujeme na ni bázi (basis) směřující nahoru k močovému měchýři a hrot (apex) směřující dolů k diaphragma urogenitale. Prostatou od báze k apexu probíhá močová trubice (urethra). Přední stěna prostaty je vydutá, obrácená k symfýze. Zadní zploštělá část míří k rektu, od kterého ji odděluje tenká vazivová ploténka. Povrch prostaty pokrývá vazivový obal (capsula prostatica) skládající se ze dvou vrstev. Capsula propria pevně spojená s hladkou svalovinou prostaty a vnější capsula periprostatica, jež fixuje prostatu k okolním strukturám. Prostatu tvoří tubuloalveolární žlázy, hladká svalovina a vazivové stroma. Prostata je rozčleněna do tří zón. Periferní zóna zaujímá největší objem prostaty, obsahuje dlouhé a rozvětvené žlázy, obklopuje centrální zónu, která je tvořena podslizničními žlázami. V horních dvou třetinách prostaty je umístěna přechodní zóna přiléhající na urethru, tuto část tvoří slizniční žlázy. (Čihák, 2002, s. 321-323; Naňka a Elišková, 2009, s. 209-211)

1.2. Základní charakteristika karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je nejčastější nádorové onemocnění a druhá nejčastější příčina úmrtí mužů v západních zemích. (Procházková – Študentová a Študent, 2012) Incidence karcinomu prostaty v ČR za rok 2013 činila 70,27/100 000 mužů, mortalita téhož roku dosahovala hodnoty 13,57/100 000 mužů. (Dušek a kol., 2015) Mortalita v průběhu minulých 20 let stagnuje, narůstá však incidence, která se zvýšila téměř 3x. Příčinou jejího vzrůstu je především diagnostické vyšetření PSA (prostatický specifický antigen), které umožní včasné zachycení nádoru. Možnou další příčinou se jeví náhodné zjištění nádoru po resekcii benigní hyperplazie prostaty. Česká republika zaujímá celosvětově 27. místo v incidenci rakoviny prostaty. (Procházková – Študentová a Študent, 2012; Novotný a kol., 2012, s. 337)

Je známo, že androgeny hrají významnou roli při vzniku karcinomu, avšak mechanismus, jímž karcinom vzniká, dosud není znám. Jedním z hlavních rizikových faktorů rozvoje karcinomu je věk. Rakovinou prostaty trpí převážně muži starší 50 let, riziko dále přibývá s věkem. Je prokázáno, že u 60 % mužů se v průběhu života karcinom vyvine. (Šlampa a kol., 2007, s. 287) Dalším důležitým rizikovým faktorem je příslušnost k černé rase a to zejména u amerických černochů, u nichž je incidence karcinomu prostaty vyšší napříč všemi věkovými kategoriemi. Významnou roli také hrají genetické predispozice,

kteří zvyšují riziko vzniku nádoru úměrně počtu postižených rodinných příslušníků, tzn. že muž se dvěma rodinnými příslušníky trpícími rakovinou prostaty má 5x vyšší riziko vzniku nádoru. (Procházková – Študentová a Študent, 2012) Nejčastějším typem zhoubného nádoru prostaty je adenokarcinom, vzniká ve většině případů v periferní zóně žlázy a vychází z buněk epiteliálních acinů. (Šlampa a kol., 2007, s. 287) V současné době se k určení histopatologického gradingu adenokarcinomu prostaty využívá Gleasonův skórovací systém. Gleasonovo skóre určuje prognózu pacienta a je tak společně s TNM klasifikací jedním z klíčových parametrů rizikové stratifikace.

Stupeň diferenciacie primárního nádoru:

G1	dobře diferencovaný karcinom	(Gleason 2-4)
G2	středně diferencovaný karcinom	(Gleason 5-6)
G3-4	nízce diferencovaný karcinom	(Gleason 7-10)

TNM klasifikace, parametr určující velikost nádoru, postižení lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz.

1.3. Diagnostika karcinomu prostaty

Karcinom prostaty může být dlouhodobě asymptomatický. Díky screeningovým vyšetřením se diagnostikuje 75% případů nádorů prostaty u mužů, kteří netrpí žádnými potížemi. Jeho růst je pomalý, pokud expanduje centrálně, vyvolává obstrukci močové trubice. Pozdějším příznakem onemocnění je hematurie. Tyto symptomy provází také benigní hyperplazii prostaty, přesto by měl každý muž trpící těmito symptomy podstoupit vyšetření k vyloučení přítomnosti karcinomu. V mnoha případech se karcinom projeví bolestí kostí nebo anémií, což už jsou následky metastatického procesu. Mezi základní metody, jimiž lze diagnostikovat karcinom prostaty patří vyšetření per rektum (DRE), stanovení hladiny specifického prostatického antigenu (PSA) a transrektální ultrasonografie (TRUS). (Dušek, 2010, s. 17; Procházková – Študentová a Študent, 2012; Šlampa a kol., 2007, s. 287)

Vyšetření per rektum

Při palpačním vyšetření prostaty lze vyšetřit jen asi 1/3 povrchu prostaty. Přesto má při diagnostice karcinomu nezastupitelné místo. Každý muž nad 50 let by měl toto vyšetření v rámci preventivní prohlídky podstoupit.

Prostata má za normálních okolností elastickou konzistenci, její povrch je hladký a symetrický. V případě přítomnosti karcinomu jsou na jejím povrchu hmatné tuhé nepravidelné uzly, tyto uzly mohou zasahovat i mimo samotný objem prostaty. Pozitivní nález nemusí nutně

znamenat přítomnost karcinomu, a je tedy důvodem provedení dalších vyšetření. Histologicky je prokázán karcinom jen u 1/3 mužů s abnormálním nálezem v prostatě. (Adam a kol., 2011, s. 77; Balík a Brod'ák, 2011, s. 105-110; Kolombo a kol., 2008, s. 28)

Vyšetření hladiny PSA

Prostatický specifický antigen představuje důležitý nádorový marker karcinomu prostaty. PSA produkují epitelální buňky obklopující aciny a dukty uvnitř prostaty. Roku 1979 byl tento antigen charakterizován na gelové elektroforéze Wangem a kol. Od této chvíle vzrůstalo jeho klinické využití v diagnostice karcinomu prostaty, i když se nejedná o enzym specifický výlučně pro toto onemocnění. Zvýšená hladina PSA se totiž vyskytuje také u mužů trpících benigní hyperplazií prostaty, zánětem prostaty, u pacientů po urologických manipulacích nebo při retenci moči. Jelikož vysoká koncentrace PSA je obsažena ve spermatu, sledujeme jeho elevaci také po pohlavním styku. V krevním séru se vyskytuje ve dvou formách a to jako volný nebo vázaný PSA. Jejich součet určuje celkovou hodnotu PSA. (Lukeš a kol., 2001, s. 114)

Rozsah onemocnění souvisí s hladinou PSA. Hranice určující normálovou hladinu je rovna 4 ng/ml. Dnes je již známo, že až 20% nemocných má hodnotu PSA nižší než 4 ng/ml. Pokud se hodnota PSA pohybuje v rozmezí od 4,0-10,0 ng/ml udává nízkou specificitu, hovoříme o tzv. šedé diagnostické zóně. Za účelem zlepšení specificity lokálních recidiv a včasné detekci karcinomu prostaty byly zavedeny různé druhy hodnocení PSA. (Lukeš a kol., 2001, s. 115)

Jedním z hodnotících parametrů je PSA denzita, což je poměr celkového PSA k objemu prostaty. Objem prostaty je měřen sonograficky a výsledek není vždy úplně přesný. Pravděpodobnost záchytu karcinomu touto metodou je 60% a to při hodnotě denzity vyšší než 0,15. Obdobně lze také stanovit denzitu přechodné zóny prostaty. (Adam a kol., 2011, s. 77; Lukeš a kol., 2001, s. 116)

Věkově specifický PSA je dalším parametrem zlepšujícím hodnocení hladiny PSA. Morgan a kol. poukázali na souvislost mezi koncentrací sérového PSA a věkem pacienta. Navrhli, aby sérová hodnota celkového PSA byla vztažena k věku vyšetřovaného. Pro muže ve věku 40-49 let platí horní hranice sérového PSA 1,5 ng/ml, tato hodnota se každé následující desetiletí věku zvyšuje o 1 ng/ml. Tudíž, u muže ve věku 70-79 let je jeho hodnota 7,5 ng/ml. Toto věkové kritérium je podstatným argumentem k vyloučení punkce prostaty u mužů starších 80 let. (Lukeš a kol., 2001, s. 116)

PSA velocita vyjadřuje vzestup hladiny PSA v určitém časovém období. U mužů s karcinomem prostaty byla zjištěna velocita vyšší než 0,75 ng/ml/rok. Rychlost vzestupu závisí

hlavně na agresivitě nádoru, tzn. že při výskytu benigní hyperplazie prostaty je velocita podstatně nižší. Tato metoda je v dnešní době využívána k detekci karcinomu prostaty, kdy je hodnota celkového PSA nižší než 4 ng/ml a rovněž k monitorování výsledků radikální léčby karcinomu prostaty. (Dušek, 2010, s. 18; Lukeš a kol., 2001, s. 117)

Další modifikací zlepšující vyšetření PSA je vyhodnocení poměru volného PSA k celkovému PSA. Pokud jsou hodnoty nižší než 20%, stoupá pravděpodobnost výskytu karcinomu, jestliže jsou naopak vyšší než 20%, svědčí to spíše o benigní hyperplazii prostaty. (Adam a kol., 2011, s. 77; Lukeš a kol., 2002, s. 24 - 25)

TRUS

Transrektální ultrasonografie (TRUS) je v dnešní době cenově výhodná, široce dostupná a přesná zobrazovací metoda. Umožňuje zobrazení ve dvou rovinách při vysokém rozlišení, dále 3D rekonstrukce, Dopplerovské mapování, histoscanning, sonoelastografii atd. tyto modalitty umožňují podrobné hodnocení patologických změn uvnitř prostaty. K vyšetření se používají sondy s oblým krystalem umožňujícím zobrazení velké výseče (112°-140°) a frekvencí 7,5- 10 MHz. K provedení kvalitního vyšetření je nutné vyprázdnění rekta (stačí spontánní) a alespoň částečně naplněný močový měchýř, což vede k lepší diferenciaci tkání, přesnému určení vztahů mezi vyšetřovanými orgány a spodinou močového měchýře, močovou trubicí. (Adam a kol., 2011, s. 77; Belej, 2009, s. 7)

Problémem je nízká přesnost při odlišování benigních a zhoubných nálezů. Nezbytností k odlišení těchto stavů je provedení systematické biopsie. Ve většině případů je provedena tzv. sextantová biopsie, při které je odebráno 6 vzorků tkáně, pokud je zapotřebí více vzorků, provádí se tzv. multiplicitní biopsie. K přesnému určení lokalizace slouží tzv. topografická biopsie, kdy jsou odebrané vzorky uloženy v samostatných nádobách a spolu s nimi je patologům k histologickému vyšetření odesláno schéma se zakreslenou lokalizací jednotlivých vzorků. V případě nejasných nebo nejednoznačných nálezů přináší topografie možnost cílené rebiopsie. (Belej, Kamil, 2009a, s.288; Belej, 2009b, s. 9)

MR

Výhodou magnetické rezonance (MR) je schopnost zobrazit zonální anatomii prostaty. V současnosti je multiparametrická magnetická rezonance považována za nejpřínosnější metodu k posouzení lokálního rozsahu karcinomu prostaty. Toto vyšetření zahrnuje několik zobrazení tj. anatomické (T1a T2 vážené obrazy), kontrastní dynamické, difúzně vážené a spektroskopické zobrazení. Pro detekci a lokalizaci karcinomu lze použít povrchové cívky, endorektální cívky je poté možné použít pro staging.

T1 a T2 vážené obrazy se využívají k anatomickému zobrazení prostaty. Při T1 zobrazení není patrná vnitřní struktura prostaty. Semenné včky, periprostatické žíly mají stejně jako prostata nízký signál a vypadají proto jednotně. Na rozdíl od periprostatického tuku a tuku obklopující cévy, nervy, svaly, lymfatické cesty který je hypersignální. T1 vážené zobrazení je důležité pro předoperační rozhodování v případě výkonu šetřícího nervy. K lepšímu zobrazení zonální anatomie prostaty se využívá T2 vážených obrazů. Intenzita signálu při tomto zobrazení nabývá vysokých hodnot v oblasti periferní zóny a semenných váčků, naproti tomu nízkou intenzitu mají přechodná a centrální zóna. Pokud se jedná o karcinom prostaty, zobrazí se jako hyposignální oblast uvnitř homogenní hypersignální periferní zóny. Jestliže se karcinom nalézá uvnitř tranzitorní zóny, zobrazí se homogenní oblast s nízkou intenzitou signálu, léze má špatně ohraničené okraje spíše lentikulární tvar a svým průběhem přerušuje chirurgické pouzdro prostaty. Postbiotická hemoragie může pod- i nadhodnotit výsledky vyšetření, proto je doporučeno Evropskou společností pro urogenitální radiologii (ESUR) dodržet časovou prodlevu mezi biopsií a MR vyšetřením 4-6 týdnů. (Dolejšová, 2014)

MR spektroskopie (MRS) využívá silné magnetické pole k rozlišení rozdílů v metabolismu tkáně prostaty při normální tkáni prostaty, benigní hyperplazii nebo karcinomu prostaty. U karcinomu se snižuje množství citrátu v tkáni, v případě špatně diferencovaných karcinomů je možná jeho úplná absence. Na rozdíl od cholinu, jehož hladina se zvyšuje v kterémkoli proliferujícím orgánu. U nádoru prostaty je zvýšený poměr cholin/citrát (cholin + kreatin/citrát). Výsledky MRS do určité míry odpovídají agresivitě tumoru, korespondují s Gleasonovým skórem. Kombinace MR a MRS umožňuje lokalizaci ložisek před cílenou biopsií u pacientů s předchozím negativním nálezem při systematické biopsii. (Dolejšová, 2014; Ferda a kol., 2012, s. 14-16; Ryznarová a kol., 2009, s. 82-83)

Dynamické kontrastní MR vyšetření lze využít k zobrazení neovaskularizace, tudíž k detekci léze ve tkáni. Pro zobrazení neovaskularizace je nutné rychlé podání bolusu kontrastní látky s následující rychlou sekvencí zobrazení. Karcinom se zobrazí jako kontrastní zesílení. Oblasti hypervaskularizace jsou zjišťovány pomocí map farmakodynamických parametrů, z nichž je možno identifikovat, zda je příčinou hypervaskularizace benigní hyperplazie nebo karcinom prostaty. (Dolejšová, 2014)

Difúzně vážené zobrazení (DWI) je založeno na porovnání difúze extracelulární vody. Jelikož v nádoru dochází ke snížení difúze extracelulární vody, vzniká vysoký kontrast mezi nádorem a zdravou tkání.

Využití výsledků DWI, MRS a T2 vážených obrazů vede ke zvýšení senzitivity i specificity záchytu karcinomu prostaty. V současnosti lze provést biopsii prostaty pod MR navigací, nebo k ní využít fúzi výsledků sonografického a MR vyšetření. (Dolejšová, 2014)

PET/CT

Při PET/CT nelze využít ^{18}F FDG (fluorodeoxyglukózu), jelikož typický acinární karcinom prostaty toto radiofarmakum neakumuluje. K vyšetření jsou použitelná jen radiofarmaka spojená s metabolismem lipidů. Jednou ze základních složek fosfolipidových membrán tudíž součástí lipidového metabolismu je cholin. Dnes nejčastěji užívaným radiofarmakem je právě ^{18}F -fluorometylcholin.

Cholinové deriváty jsou značené ^{11}C , který má krátký poločas rozpadu pouhých 20 min, proto je možné jej použít jen na pracovišti vybaveném cyklotronem.

Vhodnými indikacemi k vyšetření PET/CT s fluorocholinem u karcinomu prostaty, je zejména zobrazení u nemocných s vysokým Gleasonovým skórem, v době stanovení diagnózy na základě biopsie. Také u nemocných s laboratorně jasnými známkami karcinomu, avšak negativní biopsií. Tímto vyšetřením lze monitorovat vývoj metastatického onemocnění, zejména kostní metastázy. (Dolejšová, 2014; Ferdová a kol., 2014, s. 23, 28,29)

2. Protonová Terapie

Použití protonového svazku k léčbě zhoubných nádorů zmínil již v roce 1946 vědec a fyzik Robert R. Wilson, který je považován za „otce protonové terapie“. Stanovil základní principy a techniky, které jsou dodržovány ve všech protonových centrech. K realizaci těchto principů a technik došlo poprvé v 50. letech 20. století v Kalifornii, kde byl ozářen první pacient. Odtud se protonová terapie šířila do ostatních zemí, a v Evropě byla poprvé využita roku 1957. Kvůli technologické náročnosti dlouho nedocházelo k jejímu rozvoji, výrazný pokrok nastal až roku 1990 vznikem výzkumného centra Loma Linda University Medical Center, určeného pro klinický provoz této terapie. V současnosti je po celém světě v provozu 41 protonových center. Podle studií pro výzkum trhu by mohla protonová terapie nahradit současné formy ozařování, díky vyšší účinnosti a snížení nákladů v dlouhodobém měřítku. (Foote a kol., 2012, s. 1-2; Králová a Hanušová, 2013, s. 4; US Proton Therapy Outlook- Market Opportunities, 2014)

2.1. Fyzikální a biologické vlastnosti protonů

Hlavní rozdíl mezi fotony a protony jsou fyzikální vlastnosti samotného protonového svazku. Protony jsou velké částice s kladným nábojem, pronikají látkou jen do omezené hloubky a většinu své energie odevzdají až na konci své dráhy. Přírůstek energie na konci dráhy se označuje jako Braggův vrchol (Bragg peak). Tato schopnost umožňuje konformní distribuci dávky a šetření zdravé tkáně při aplikaci protonové terapie. Protonové záření je označováno za záření s nízkým LET (lineární energetický transfer), avšak se zpomalováním protonu ke konci jeho dráhy LET roste. Efektivní dávka je vypočtena jako fyzikální dávka v Gy násobena RBÚ (relativní biologická účinnost). Hodnota RBÚ protonů je rovna 1,1 a je považována za standard v klinické praxi, tato hodnota vychází z dřívějších studií kde se RBÚ protonů pohybovala od 1,08 do 1,15. Z klinického hlediska musí být přesné postavení protonů teprve definováno. Nicméně pro dětské nádory je tato léčba ve srovnání s rentgenovým zářením výhodnější, z hlediska dodání nižší dávky do okolních zdravých struktur, což způsobí minimalizaci poruch růstu a nižší riziko sekundárních malignit. K dispozici je také myšlenka, že použití protonové terapie může snížit výskyt neuropsychologických poruch a poruch inteligence, vznikajících po ozáření. (Kubeš a kol., 2013, s. 395-396; Králová a Hanušová, 2013, s. 4; Liu a Chang, 2011, s. 316; McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 1)

2.2. Radiobiologická účinnost protonů

Kromě výhod zvláštního hloubkového profilu dávky, protony také vykazují zvýšenou biologickou účinnost při usmrcování buněk. To souvisí se zvýšeným lineárním přenosem energie (LET) při Braggově vrcholu, ve srovnání s fotonovým zářením, u kterého je hodnota nižší. Vysoké hodnoty LET jsou spojeny s lokalizovaným ukládáním energie, což má za následek zvýšenou účinnost, a neopravitelné biologické změny. Nabitě částice jsou definovány jako hustě ionizující, na rozdíl od fotonů, které se řadí k řídké ionizujícím druhům záření. Zvýšená účinnost nabitých částic ve srovnání s fotony je určena radiobiologickou účinností (RBÚ), která je definována jako poměr dávky fotonů a nabitých částic, výsledkem je stejná biologická účinnost. RBÚ je komplexní veličina, závislá na fyzikálních parametrech (typ částice, dávka, LET) a také na biologických parametrech (typ tkáně, fáze buněčného cyklu, stupeň okysličení). RBÚ představuje klíčový parametr k porovnání protonové a fotonové terapie pro předepsané dávky, používá se pro výpočet profilů hloubkové dávky, jedná-li se o dávky biologické. (Tommasino a Durante, 2015, s. 354)

Nicméně i přes srovnatelně velké zkušenosti v terapeutickém použití protonů, je toho ještě hodně co musí být objasněno, hlavně pokud jde o biologickou odpověď vyvolanou ve tkáních. Velké nejistoty nalezneme v literatuře o definici vztahu RBÚ a LET protonů. Ve zveřejněných datech jsou pozorovány velké výkyvy v popisu RBÚ v nádoru tak i v okolních tkáních. Tyto výkyvy jsou obecně větší pro in vitro než pro in vivo experimenty. Ve většině případů usmrcování buněk bylo měřeno přežívání klonogenních buněk (in vivo experimenty). Tyto informace poté představují základ pro hodnocení pravděpodobnosti kontroly nádoru (TCP) při plánování léčby. Smrt buňky samotné je zjednodušeně konečný bod nádorové odpovědi. Buněčnou odpověď ovlivňuje také prostředí, v němž se tumor nachází, dochází v něm ke komunikacím a vzájemným interakcím mezi různými nádorovými buňkami, mezi zdravými a nádorovými buňkami a také mezi buňkami cílenými a těmi, které by již neměly být ozářeny. I když je v dnešní době k dispozici mnoho dat je třeba při jejich sdružování vzít v úvahu mnoho aspektů (různé experimentální protokoly, různé biofyzikální modely), ty brání možnosti definovat jednoduchý a jedinečný vztah mezi RBÚ a LET, který by mohl být snadno použit při plánování léčby. V současnosti je používána pevná hodnota RBÚ rovna 1,1. Hodnota je podložena výsledky in vivo experimentů. Slouží k popisu zvýšené účinnosti protonového záření ve srovnání s fotonovým. Tato pevná hodnota je přiřazena k protonům v celém rozsahu. I když jsou pozorovány velké výkyvy v různých částech protonového paprsku prostupujícího tkání, několik studií tuto myšlenku podporuje a v současné době neexistuje

žádný klinický důkaz proti tomuto tvrzení. (Liu a Chang, 2011, s. 316; Tommasino a Durante, 2015, s. 354)

Vzhledem k popsanému pozadí se v nedávné době objevily diskuze, které si žádají lepší pochopení radiobiologických aspektů souvisejících s PT. Je známo, že lze získat významné klinické zlepšení, za předpokladu dosažení přesnější znalosti buněk a reakcí tkání na protonové záření. Za prvé by to umožnilo zvýšení účinnosti PT, destrukcí nádorů a šetřením normálních tkání. Za druhé by bylo možné identifikovat případy, pro které by protonová léčba byla přínosnější než léčba rentgeny. Je zřejmé, že hlavním tématem diskuzí je, zda je vhodné užívání pevné RBÚ v PT, nebo zda stávající znalosti dovolují směřovat spíše k užívání proměnlivé RBÚ, s ohledem závislosti na LET, vlastnosti tkání, dávky a frakcionaci. (Tommasino a Durante, 2015, s. 355)

Sub-buněčná úroveň – účinky na DNA

V posledních desetiletích byly hlášeny rozdíly v biologické odpovědi indukované protony ve srovnání s fotony, zejména pokud šlo o analýzu poškození DNA. DNA DSB (double-strand breaks) vyvolané různými kvalitami záření ukazují, že počáteční vznik dvojitých zlomů produkovaných gama zářením a protony jsou podobné, rozdíly se objevují až při sledování procesů snažících se o znovu spojení DNA. Lze pozorovat korelaci mezi zvýšeným počtem zbývajících DSB měřených 2 hod po ozáření protony a postupně se zvyšujícím LET, což má za následek hodnoty RBÚ výrazně nad 1,0. V literatuře lze nalézt důkazy o zvýšené indukci dvojitých zlomů, jakož i o větším počtu klastrů (shluků) lokálních vícečetných poškození, vyvolaných protony v plazmidové DNA, ve srovnání s fotonovým zářením. Často je zmíněno, že jednoduché a složité poškození mohou být zpravovány různými reparačními dráhami, jako například nehomologní připojení konců (NHEJ) a homologní rekombinací (HR). Objevují se náznaky o tom, že poškození vyvolané protony by mohly být přednostně reparovány homologní rekombinací, což odráží rostoucí složitost. Vzhledem k tomu, že HR je mnohem pomalejší mechanismus reparace ve srovnání s NHEJ, tudíž může mít vliv na počet zbylých poškození měřených později po ozáření. (Kubeš a kol., 2013, s. 395; Tommasino a Durante, 2015, s. 358)

S molekulou DNA jsou také spojeny epigenetické změny spojené s ozářením. V tomto ohledu experimenty ukázaly, že zatímco expozice rentgenového záření je obvykle spojena s hypo-methylací, protonové paprsky produkují hyper-methylace DNA a to jak v normálních tak v nádorových buňkách. Hypomethylace je obecně považována za faktor vedoucí k nestabilitě genomu, o účincích hypermethylace se stále diskutuje. Nicméně jelikož je

epigenetická odpověď odlišná, je na místě zvážit možný dopad na hodnocení sekundárních rizik rakoviny. (Tommasino a Durante, 2015, s. 358)

Mezi známé radiobiologické účinky zprostředkované zářením patří produkce volných radikálů, zejména reakčních kyslíkových radikálů. Je známo, že zvyšováním hustoty ionizace lze zvýšit produkci těchto volných radikálů. Protony s energií 250 MeV na konci své dráhy vedou k rychlejšímu vzrůstu tvorby volných radikálů, v porovnání s paprsky fotonů. Jedním s předpokládaných důvodů proč mají protony zvýšenou efektivitu inaktivace nádorových buněk je právě rozdíl v produkci volných radikálů, v porovnání protonového a fotonového záření. V minulých desetiletích byl předmětem výzkumu hlavně vliv volných radikálů na poškození DNA, v poslední době se pozornost zaměřuje na roli volných radikálů při poškození buněčných membrán. Objevily se názory tvrdící, že protonové záření produkuje masivní poškození buněčných membrán, ale studie potvrzující tento jev a porovnávající účinky protonového a fotonového záření na buněčné membrány zatím chybí. (Tommasino a Durante, 2015, s. 358)

Buněčná úroveň

Účinky záření vyvolané na buněčné úrovni zahrnují některé z klasických dobře prostudovaných koncových bodů, např. smrt buňky, apoptózu, poruchy buněčného cyklu. Je k dispozici mnoho in vitro studií provedených standardními technikami na koloniích buněk. Nejpříjemnější buněčnou linií byly buňky V79. Tyto studie jsou užitečné pro zobrazování závislosti buněčné smrti na LET. Lze nalézt zajímavé studie, které znázorňují tendenci ke zvýšení RBÚ, při vyšetřování přežití normálních a nádorových buněk vystavených protonům se zvýšeným LET. Podél dráhy svazku může být naměřena různá výše vyvolané buněčné inaktivace. Toto bylo potvrzeno studií zveřejněnou Chaudary a spol. Nejistota při stanovení hodnoty RBÚ, musí být brána v potaz při plánování léčby, kde pokud jde o přijatou dávku, klinická pravidla nedovolují chybu vyšší než 3,5%. V současné době je v protonové terapii používaná hodnota RBÚ rovnající se 1,1. Omezení jejího použití se objevuje hlavně při měření inaktivace buněk. Buňka už nemusí být schopna replikace, ale její metabolismus je stále aktivní, prostřednictvím interakcí s okolními tkáněmi může ovlivnit celkovou odezvu tkání. (Tommasino a Durante, 2015, s. 359)

Diskutují se úvahy o apoptóze vyvolané zářením. Je známo, že mechanismy vyvolávající apoptózu mohou být zprostředkovány účinky radiačního záření, a že různé buňky/tkáně mohou vykazovat různé úrovně apoptické odpovědi. Obecně většina nádorových tkání neprochází apoptózou, tento děj je typický pro normální tkáň. V minulosti byly sledovány účinky protonového záření na vyvolání apoptózy. Byla zjištěna zvýšená apoptická odpověď v souvislosti se zvyšujícím se LET, což může být spojeno s vyšším rizikem vzniku

komplikací rizikových orgánů v oblasti ozářené protony s vysokým LET. Protony mohou spustit apoptózu i u nádorů, které jsou na ni rezistentní, a to pomocí alternativních mechanismů. V některých případech protonové záření zvýší aktivaci genů, které se podílejí na pro-apoptické odpovědi, namísto aktivace genů podporujících přežití buněk po fotonovém ozáření. To podporuje hypotézu, že každý typ záření vyvolává různou biologickou odpověď. (Tommasino a Durante, 2015, s. 360)

Tkáňová úroveň

Je dobře známo, že angiogeneze je důležitým aspektem progresu nádoru. Fotonové záření stimuluje angiogenezi, v praxi jsou proto pacientům podávány látky potlačující angiogenezi, ve snaze zvýšit účinnost léčby. Protony s nízkým LET snižují expresi pro-angiogenních faktorů. In vitro pokusy prokazují snížení tvorby nových krevních cév při ozařování protony, bez morfologických změn již existujících cév. (Tommasino a Durante, 2015, s. 360)

Zánětlivé reakce vznikající po ozáření jsou dalším důležitým aspektem při aplikacích protonové terapie, zvláště pokud se jedná o komplikace zdravých tkání. V důsledku komplexní zánětlivé odpovědi je obtížné ji předpovědět (na tkáňové úrovni). Byla porovnána data z dosud dostupných studií zabývajících se post- terapeutickou léčbou zánětů u pacientů léčených fotony s bolusem protonů a pacientů léčených pouze protony. Výrazně vyšší exprese proteinů vyvolávajících zánětlivou odpověď byla pozorována u pacientů patřících do první kategorie, u 62% z nich se vyvinuly vážné negativní plicní změny. Naproti tomu u žádného z pacientů léčených pouze protony se nevyvinuly tak vážné vedlejší účinky, dokonce 67% z nich neutrpělo žádné poškození. Ústřední roli v tomto kontextu hraje imunitní systém. Kombinací PT a imunoterapie by mohly vzniknout nové možnosti léčby. Nicméně pokud je koncovým bodem zánětlivá odpověď, srovnání může být zkreslené odlišným zacílením nádoru. I když je pozorována tendence ke snížení zánětlivé reakce po ozáření protony, jsou zapotřebí další studie podporující toto tvrzení. (Tommasino a Durante, 2015, s. 361)

Pokud jde o recidivy, klinické údaje ukazují, že relaps nádoru se s velkou pravděpodobností objeví v místech, kde byla z nějakého důvodu dodána nedostatečná dávka záření. Zatímco u pacientů, kteří obdrželi předepsanou dávku je míra recidivy velmi nízká. Sethi a kol. uvedli, že nebyla nalezena žádná shoda mezi mírou recidivy a oblastí nádoru kde byl LET protonů nižší než se očekávalo, současně zdůraznil, že je důležité přesné dodání dávky v souladu s ozařovacím plánem. Pokud se jedná o vznik sekundárních nádorů u pacientů léčených protony a fotony, zatím neexistují žádné randomizované studie, které by porovnály tento nežádoucí účinek obou způsobů léčby. (Tommasino a Durante, 2015, s. 361)

2.3. Zařízení pro protonovou terapii

Cyklotron a synchrotron

Prvním krokem při vytváření protonového svazku je získání zdroje protonů, který může být urychlen na energii dostatečné pro léčbu. Vznik urychlených protonů se uskutečňuje uvnitř cyklotronu. Ten se skládá z vakuové komory umístěné mezi dvěma pólovými nástavci S a J. V komoře jsou umístěny duanty na které je přivedeno střídavé napětí. Celý systém je umístěn v magnetickém poli. Jako výchozí produkt je možné použít vodík, ze kterého jsou pomocí srážek s elektrony vylétávajícími ze žhavého vlákna vytvořeny kladné ionty, které jsou následně urychleny. Urychlování se provádí tak, že ionty vzniklé v blízkosti žhavícího vlákna jsou přitahovány potenciálem jednoho z duantů, jakmile se kladné ionty dostanou dovnitř duantu přestane na ně působit elektrické pole, jejich dráha se díky přítomnosti magnetického pole zakříví. Ionty vyletí z duantu do mezery mezi nimi a mohou být znovu urychleny. Nastane periodické urychlování iontů, při kterém se zvětšuje poloměr jejich orbit až ke stěně duantu a komory, odtud mohou být vyvedeny na vnější terčík. (Reichl a Všetická, 2012)

Nejpoužívanějšími zařízeními pro protonovou akceleraci jsou v současné době cyklotron a synchrotron. Díky magnetickému poli je možné udržet jejich spirálovou dráhu. Udržuje se konstantní magnetické pole a rozdíl napětí. Cyklotrony produkují trvalý vysoký proud protonů, jsou však schopné produkovat jen protony s fixní energií. V synchrotronu jsou nepřetržitě modulovány oscilace magnetického pole i velikost napětí, aby bylo možné docílit toho, že se budou protony pohybovat po fixních stopách. V cyklotronu se dráhy protonů mění v závislosti na vzrůstající energii, zatímco v synchrotronu jsou protony udržovány v konstantních drahách i přes změny v magnetickém poli a velikosti napětí. Synchrotrony mohou produkovat protony různých energií tím, že mění magnetické a elektrické pole. (Liu a Chang, 2011, s. 316-317; Reichl a Všetická, 2012)

Jakmile jsou protony urychleny, musí být vedeny do gantry a podány pacientovi. V akcelerátorech, které umožňují produkovat protony s různou energií jako například synchrotrony, mohou být extrahovány jen protony příslušné energie. V zařízeních produkujících mono-energetické paprsky, jako jsou cyklotrony, mohou být pro změnu energie použity degradace paprsku. Pomocí energetické modulace svazku ESS (Energy Selection System) se paprsek upraví na požadovanou hladinu, která závisí na hloubce nádoru v těle pacienta. Čím vyšší je energie svazku, tím hlouběji v tkáni interaguje. Pro degradaci primárního svazku jsou používány materiály s nízkým protonovým číslem Z , i přesto vzniká sekundární

záření, jako neutrony, gama záření, protony nepožadovaných energií atd. Kvůli vzniklému sekundárnímu záření musí být celý systém odstíněn. Jakmile je vyrobena požadovaná energie svazku je třeba ji rozložit tak, aby pokryla celý nádor. Mono-energetický svazek je však schopen svým Braggovým vrcholem pokrýt jen malou část nádoru. K vytvoření multi-energetického svazku je možné použít modulační kolo, tím je možné rozšířit Braggův peak do více hloubek. (Liu a Chang, 2011, s. 317)

Po vytvoření protonového svazku, je nutné se zaměřit na vybavení, které by mohlo být použito pro léčbu. Existuje mnoho způsobů, jakými mohou být protony přesně zaměřeny do nádoru. Jednou z možností je použití gantry, které se může otáčet v rozsahu 360° okolo pacienta, umožňuje dodání radiační dávky do těla pacienta z jakéhokoliv úhlu v rámci jedné roviny. Nicméně velikosti gantry musí být poměrně velké, aby byly vhodné pro vedení protonů do pacientova těla. Prostor ve středu gantry musí být prostorný, aby bylo možné pomocí zobrazovacího zařízení přesně polohovat pacienta, k přesnému dodání léčebné dávky. Systém naklonění paprsku využívá dva paprsky, vodorovný paprsek a druhý paprsek pod úhlem 30° vertikálně. Tyto paprsky směřují do isocentra a mohou být použity společně s robotickým zařízením upravujícím pozici pacienta, tento systém je poté schopen obsáhnout širokou škálu úhlů potřebnou k léčení. K dispozici jsou také zařízení, ze kterých vychází fixní protonový paprsek a lze jimi ozařovat pouze v jediném směru. Tyto systémy při změně ozařovaného úhlu spoléhají pouze na pohyb ozařovacího stolu či židle kolem vyzařovaného paprsku. (Liu a Chang, 2011, s. 317-318)

2.4. Transportní systémy

Trysky zajišťující transport protonů k pacientovi jsou složeny z více součástí a tvoří proto poměrně složitý systém. Jelikož je nutné paprskem pokrýt celý objem nádoru, který je většinou nerovnoměrný je zapotřebí protonový paprsek přiváděný transportním systémem rozšířit laterálně a distálně (příčně do hloubky). Jsou známy dva základní typy trysek, první z nich pracuje na principu pasivního skenování svazku, druhá na principu aktivního skenování. (Liu a Chang, 2011, s. 318; Wisenbaugh a kol., 2014, s. 69)

Pasivní skenování svazku

Při použití trysek s pasivním skenováním svazku jsou jejich součástmi, rozptylové fólie, modulační kotouč, clony, kompenzátor. K dispozici jsou dva typy rozptylů, jednoduché a dvojité. Svazek vycházející z jednorozptylové trysky má charakter Gaussovy křivky. Svazek v trysce prochází nejdříve rozptylovým filtrem, jehož stínicí konstrukce zajišťuje použití jen té

části svazku s požadovanou energií, pohybující se v původním směru svazku. Svazek dále prochází modulačním kotoučem, kde je původně úzký monoenergetický svazek rozdělen na svazky různých energií, aby došlo k rozšíření Braggova vrcholu a tudíž pokrytí nádoru v celé hloubce. Modulační kotouč v zařízení rotuje vysokou rychlostí a snižuje energii určitých částí svazku. Paprsek dále prochází clonou, která odpovídá předozadnímu pohledu na nádor, je vyrobena zvláště pro každého pacienta na základě jeho ozařovacího plánu. Individuálně je vyroben také kompenzátor, jenž zajišťuje přesné kopírování vzdálenějšího povrchu nádoru protonovým svazkem. Spolu se clonou jsou tyto pomůcky uloženy v ústí trysky. Tento systém vykazuje nízkou účinnost. Je vhodný pro ozařování tkání v malé hloubce jako např. hypofýza. Dvourozptylové trysky byly vyvinuty ke snížení energetických ztrát a zvýšení efektivity. Oproti jednotryskovému systému obsahuje ještě sekundární rozptylový filtr, který rozptýlí centrálně letící protony, vytvoří plochou distribuci dávky dodávané pacientovi. (Plní podobnou funkci jako homogenizační filtry u lineárních urychlovačů.) Jsou použity i protony, které ztratily část své energie a vychýlily se od směru primárního svazku. Nevýhodou je zvýšená citlivost k řízení svazku. K výhodám systému používajícím pasivní rozptyl patří jejich bezpečnost a jednoduchost. Naproti tomu jejich efektivita je jen 20-40%, při průchodu zařízením se ztrácí velký počet protonů. Při srážkách protonů jak uvnitř trysek, tak i o materiál clon vznikají sekundární neutrony, které mohou přispívat k celotělovému ozáření a zvyšovat tak výskyt sekundárních nádorů. Při léčbě velkých nepravidelných cílových objemů s výraznými rozdíly mezi nejvyšší a nejnižší hloubkou dávky, musí být posunuty (od distálního okraje) oblasti, do kterých má být dodána vysoká dávka, aby nedocházelo k předávkování distálně uložených kritických struktur. Zatímco proximálně uložený cílový objem bude poddávkován. Tento systém není ideální pro terapii nádoru majících komplikovaný tvar a také lézí nacházejících se v těsné blízkosti kritických tkání. (Králová a Hanušová, 2013, s. 5; Liu a Chang, 2011, s. 318-319; McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 2)

Dynamické bodové skenování

Při bodovém skenování nebo také skenování tužkovým paprskem se používají nejnovější trysky schopné skenovat úzké tužkové svazky. To umožňuje úpravu energie a průřezu vystupujícího svazku k přesnému dodání dávky do cílového objemu. Dostatečně úzký svazek umožňuje přesné vykreslení veškerých zakřivení a rovnoměrné pokrytí nádoru dávkou. Je vhodný pro ozáření složitě tvarovaných nádorů nebo nádorů v blízkosti rizikových orgánů. V konstrukci těchto trysek chybí clony, kompenzátory, fixní a sekundární filtry. Díky tomu již nedochází k produkci sekundárních neutronů, které vznikaly srážkami protonů

s těmito komponenty. (Liu a Chang, 2011, s. 319; McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 2; Wisenbaugh a kol., 2014, s. 69)

Prostřednictvím rychlých pulzů tužkový paprsek naráží do určitých bodů nádoru, a předá jim svoji energii. Ozáření začíná nejhlubší vrstvou, jakmile je celá vykreslena plánovanou dávkou, ozáření pokračuje proximálně uloženou vrstvou, dokud paprsek nevykreslí celý objem nádoru. Typické nádory obsahují 1000 až 2000 plánovaných bodů, umístěných ve 20 až 30 vrstvách, při ozáření musí být dodána dávka do všech těchto bodů. Problémy nastávají při ozařování objemů v těsné blízkosti nebo uvnitř pohybujících se orgánů. Pohyby cílových objemů lze snížit např. řízeným dýcháním u karcinomu plic, kdy dojde k synchronizaci pohybu s dodávaným paprskem. Plicní nádory, jejichž pohyb přesahuje 5mm již pro tuto techniku vhodné nejsou. Kvůli riziku nepřesného dodání dávky je tato technika vhodná spíše pro dobře imobilizované nádory, např. nádory hlavy a krku, míchy. (Králová a Hanušová, 2013, s. 5; Liu a Chang, 2011, s. 317-319)

2.5. Plánování a optimalizace léčby

Schopnost vytvořit ideální plán léčby, kde cílový objem obdrží 100% předepsané dávky a zdravá tkáň naproti tomu 0% dávky, je považována za svatý grál radiační terapie. Toto dokonalé rozložení dávky není možné dosáhnout. Místo toho se k dosažení klinicky přijatelného plánu aplikují mnohé kompromisy, řeší se tedy problematika optimalizace léčby. Cílem protonové terapie je léčba bez potenciálně dosažitelných komplikací, vzhledem k vysoce lokalizovanému ukládání dávky v Braggově peaku. Týká se to především dodání vysokých dávek do struktur v blízkosti zdravých tkání, které byly limitovány u konvenční fotonové terapie. Protonová terapie je zaměřena na redukci dávky proximálně od cílového objemu a absenci dávky distálně od cílového objemu. To má za následek snížení celkové dávky na pacienta a lepší šetření rizikových orgánů několik centimetrů od cílového objemu. (McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 1)

Aby byla zajištěna správná účinnost léčby, je důležité přesné stanovení cílového objemu a rizikových orgánů. Nutností je vytvoření 3D rekonstrukcí z axiálních CT řezů oblasti pánve. Do takto zrekonstruovaných obrazů jsou zakresleny objemy jako je GTV (makroskopický objem nádoru), který zahrnuje celý objem prostaty i s lemem možného makroskopického šíření nádoru do okolí. Tudíž není nutná úplně přesná lokalizace tumoru. Rozsah CTV (klinický cílový objem) závisí na extrakapsulárním šíření, při určování klinického cílového objemu je důležité, zda jsou postižené semenné vajíčky a spádové lymfatické uzliny či nikoliv. Díky technikám jako je IMRT u fotonové terapie, se zmenšil plánovaný cílový objem, jelikož IMRT

vyniká vysokou přesností, mohl být redukován lem chránící zdravé okolní tkáň. Ochranný lem se snížil z původních 10 mm, využívaných u tradiční konformní radioterapie, na 5 mm. Ale jelikož lem 5 mm a menší již neodpovídá rozsahu pohybu prostaty, musí být použito IGRT. Nezbytností je zakreslit do CT řezů kritické orgány, močový měchýř, konečník, hlavice obou femurů a další. (Dubinský, 2008, s. 335-336; Krupa, Čoupková, Šlampa, 2014)

Volba poskytování léčby může mít velký dopad na schopnost produkovat konformní dávkovou distribuci a vytvořit tak plán, který je odolný vůči nepřesnostem. Třemi hlavními technikami poskytování léčby protony v klinické praxi jsou, pasivní skenování, uniformní skenování a aktivní skenování. Tyto techniky slouží k rozšíření úzkého protonového paprsku vytvořeného v cyklotronu, do paprsku pokrývajícího jednotnou dávkou celý cílový objem. Při pasivním a uniformním skenování je toho dosaženo prostřednictvím rozšířeného Braggova peaku, rozsah nejistot zde zahrnuje jen anatomické změny. Každá energetická vrstva je skenována jednotlivě, což vytvoří ploché plató dávky v homogenním prostředí. Heterogenní anatomie musí být kompenzována rozsahovým kompenzátozem. (Ruyscher a kol., 2015, s. 1145; McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 2)

Aktivní skenování nabízí větší flexibilitu podané dávky a snížení integrální dávky na zdravé tkáň. Požadovanou dávku lze dodat modulovanou intenzitou protonové terapie (IMPT), což je analogická technika s IMRT u konvenční radioterapie. IMPT je rozděleno do dvou skupin. Podle toho jestli sleduje distální hranu (DET), kde jsou Braggovy peaky umístěny pouze na okraji cílového objemu a 3D IMPT, kde Braggovy peaky jsou optimálně rozloženy v celém cílovém objemu. IMPT dovoluje dodání jediného nehomogenního, ale optimalizovaného pole a tím získání nehomogenní dávkové distribuce v cílovém objemu. To umožňuje fyzikům flexibilitu při rozložení zbytkové dávky do zdravých tkání. Nicméně, i když IMPT nabízí větší optimalizaci dávky při plánování, má potenciál být citlivé na rozsah nepřesností. (McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 2-3)

Zdroje nepřesností přítomné u konvenční radioterapie se vyskytují rovněž u protonové terapie. Jsou to geometrické nepřesnosti, včetně vymezení svazku, nastavení pacienta, pohyby pacienta nebo také nepřesnosti v zobrazování. Existuje však zásadní a významný rozdíl a to konečný rozsah protonů. Ve srovnání s fotony se protony za průchodu tkání odlišně rozptylují od nehomogenit a jiných objektů a mohou vytvořit horké a studené skvrny v oblasti distálně od nehomogenních struktur, jimiž procházejí. Běžně používané algoritmy mohou přibližně předpovědět rozptyl protonů. Vzhledem k rozsahu nejistot, se k šetření rizikových orgánů využívá distálního poklesu energie protonů, který se pohybuje mezi 1-2 cm za cílovým objemem ve směru paprsku. Desítky let zkušeností s protonovou léčbou vytvořilo strategie,

k minimalizování dopadu nejistot. Jedna ze strategií je způsob, kdy jsou v plánovacím systému vybrány okraje. U fotonové terapie jsou definovány jako PTV (plánovaný cílový objem), který zahrnuje polohovací a pohybové nejistoty, a okraje všech paprsků se podílejí na tvorbě cílové dávkové distribuce, která pokrývá celý PTV. Oproti tomu u protonů musí být definovány okraje pro každý paprsek zvlášť. Proximální a distální okraje jsou nastaveny tak, že pokrývají jen CTV. Hlavním důvodem ohrožení pokrytí cílového objemu dávkou u protonových plánů jsou chyby v uložení pacienta než chyby způsobené rozsahem protonů. (Ruyscher a kol., 2015, s. 1145; McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 3)

Pokud jde o výpočty nepřesností, mohou vzniknout v důsledku nepřesnosti již prvotních údajů vnášených do plánovacího systému. CT se používá k získání obrazových dat pacientů v Hounsfieldových jednotkách (HU). Data jsou poté převedena do formátu, kde mohou být provedeny výpočty dávek pro protonovou terapii. Chyby vznikající v protonových výpočtech z CT-skenů jsou důsledkem konverze obrazů a již počátečních nepřesností v HU. Nepřesnosti jsou především šum, CT artefakty a tvrdnutí svazku. Nepřesnosti způsobené konverzí jsou asi 1%, proto by se měl výzkum zaměřit na výrobu CT pro protonovou terapii. Šum je stochastická chyba, buď zvyšuje, nebo snižuje HU. Tento typ chyby je důležitý pouze v případě, kdy je protonový svazek natolik citlivý, aby mohl být ovlivněn změnami v hodnotě HU. Chyby způsobené šumem mají podobný přínos 1%. Vliv tvrdnutí svazku na stanovené hodnoty HU je vyšší. Závisí na poloze a denzitě tkání, pro kosti způsobuje chybu 1,8% a pro měkké tkáně 1,1%. Je důležité, aby byla provedena kalibrace CT. Přesto, že brzdné schopnosti jsou nezávislé na energii protonů a pozici cíle, HU jsou závislé na spektru fotonů a pozici cíle. Každý CT přístroj vytváří jiné spektrum energií. (Byly skenovány náhražky tkání, použitím kilovoltážního a megavoltážního CT a byl stanoven vztah mezi brzdnými schopnostmi a hodnotou HU.) (McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 3-4)

Při plánování musí být zvážen pohyb orgánů. Pohyby se rozdělují na interfrakční (tj. mezi každou frakcí) a intrafrakční (tj. během jedné frakce). Mezi pohyby vzniklé během dodávání dávky tkáním (intrafrakční pohyby) jsou zahrnuty jak interfield (mezi poli) tak intrafield (v průběhu pole). Intrafrakční pohybové změny zahrnují anatomické změny, pohyby střev, dýchání, tep, trvající po dobu několika sekund až minut. V protonové terapii mohou geometrické změny způsobené pohybem vést ke změnám hustoty a tudíž změnit délku dráhy paprsku. V X-ray terapii se dávková distribuce v důsledku změn hustot mění jen o pár procent. Nicméně tento vliv v protonové terapii může vyústit v závažné poddávkování cílového objemu a předávkování zdravých tkání. Toto se odráží např. u terapie nádoru plic, pokud je rozsah pohybu nádoru v rozmezí 1 až 15 mm lze terapii protony doporučit, pokud je však rozsah vyšší,

protonová terapie již kvůli možným nepřesnostem není vhodnou metodou léčby. Větší odchylky v uložení ozařovaných struktur mohou být způsobeny anatomickými změnami (např. úbytek hmotnosti nebo odlišné naplnění anatomických dutin). K současným metodám snížení geometrických nepřesností patří imobilizace, zobrazování na vyšetřovně, navigování obrazem (před začátkem každé frakce), plánování pomocí 4D CT a radioterapie s řízeným dýcháním. Tyto metody se běžně používají při fotonové léčbě a nyní jsou aplikovány na protonovou terapii. (McGowan, Burnet, Lomax, 2013, s. 5-6; Zhang a kol., 2007, s. 7-9)

2.6. Léčba karcinomu prostaty a její financování

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty byla kontroverzní po celá desetiletí. Bylo obtížné rozhodnout, zdali je některá léčebná modalita lepší než pouhé sledování, a pokud ano, která z léčebných možností je nejvhodnější, jestli chirurgie, vnější radioterapie nebo brachyterapie. Pozoruhodně rychle byly přijaty nové technologie záření i přes nízký počet důkazů o jejich přínosech. U 3D vnější terapie bylo prokázáno snížení radiační proktitidy oproti 2D terapii. Výsledky studie prokázaly princip poklesu obdržené dávky v močovém měchýři a konečniku při použití 3D konformní terapie. Výskyt střevní toxicity se snížil na 8% z původních 18% obdržených u 2D konformní terapie, riziko toxicity na močový měchýř se snížilo na 20% z původních 23% (2D). (Foote a kol., 2012, s. 7)

Randomizované studie prokazují, že ozáření vysokými dávkami snižují pravděpodobnost vzniku recidiv karcinomu prostaty, a u rizikových tumorů rychlost vytváření metastáz, naopak výsledkem použití nižších dávek na rektum a močový měchýř je snížení rizika pozdních komplikací. Snížení počtu recidiv bylo potvrzeno klinickou studií nizozemského institutu pro rakovinu. V níž bylo náhodně rozděleno 664 mužů do skupin léčených 68 Gy a 78 Gy technikou 3D konformní terapií. 5leté přežití bez následků se zvýšilo z 53% (u pacientů léčených 68 Gy) na 66% (pacienti, kteří obdrželi dávku 78 Gy). Střevní toxicita byla 27% u pacientů léčených 68 Gy, a 32% u mužů léčených 78 Gy, toxicita na močový měchýř dosahovala u první zmíněné skupiny 41% (68 Gy) a 39% u druhé (78 Gy). (Foote a kol., 2012, s. 7)

Několik dalších studií zabývajících se eskalací dávky, poukázaly na to, že pro kurativní účinek léčby je potřebné využití dávky vyšší než 70 Gy. Dále se v nich prokázalo, že s navýšením dávky nad 70 Gy dojde současně k navýšení biochemické kontroly. V normofrakcionaci je tedy doporučena dávka 72-74 Gy, kde dávka na jednu frakci činí 2 Gy. V současnosti se celkové dávky na pacienta přibližují až k 80 Gy, to platí jak pro protonovou, tak fotonovou terapii. (Čoupek a kol., 2014, s. 64-65)

Velmi populární strategií léčby se stalo IMRT. V Sloan-Kettering Cancer Center byla 561 mužům s karcinomem prostaty podána dávka 81 Gy právě technikou IMRT. Ukázalo se, že stupeň střevní toxicity byl pouhé 1,6%, a stupeň toxicity na močový měchýř 12%. Naproti tomu Loma Linda University Medical Center zveřejnilo výsledky léčby 1.255 mužů s rakovinou prostaty, léčených dávkou 74 Gy pomocí protonového svazku. 5leté přežití bez následků činilo 75%, střevní toxicita činila 3,5% a toxicita na močový měchýř klesla na 5,4%. Pokud bude pacientům, kteří mají nádor s nízkým rizikem dodána dávka od 74 do 78 Gy, zvýší se pravděpodobnost 5letého přežití bez chemického relapsu až na 90-95 %. Mladí muži podstupující protonovou terapii pro definitivní léčbu rakoviny prostaty dosahují vynikajících výsledků, především jedná-li se o zachování erektilní funkce a snížení inkontinence moči. Je prokázáno, že až 98% mužů v odstupu 2 let po ukončení léčby netrpí inkontinencí moči. Tento fakt potvrzují výsledky pražského protonového centra, jehož pacienti trpí jen minimálním množstvím nežádoucích účinků a téměř žádný z nich nemá po dokončení léčby poruchu erekce. Lepší výsledky studií srovnávající PT s jinými modalitami záření mohou být zkresleny věkem pacientů, jelikož pacienti podstupující léčbu protony jsou mladší muži s vyššími základními sexuálními funkcemi, jsou tudíž očekávané i vyšší erektilní funkce po dokončení léčby. (Foote a kol., 2012, s. 7; Hoppe, 2012, s. 4619; Kubeš, 2016)

Na tyto tvrzení reagují zástupci Masarykova onkologického ústavu v Brně, jenž zveřejnili výsledky pětileté studie léčby karcinomu prostaty IMRT (VMAT) technikou, u níž 5leté přežívání pacientů dosahuje až 98%. Akutní toxicita terapie se snížila dvojnásobně, díky využití cone-beam CT, které umožňuje kontrolu polohy prostaty a okolních kritických struktur přímo na ozařovacím lůžku, bez nutnosti aplikace zlatých zrn do cílového objemu, tím je zajištěno přesnější zacílení objemu prostaty, což je u protonové terapie prozatím zajišťováno pouze klasickým RTG snímkem.

V souboru 158 pacientů, jenž byli léčeni IMRT technikou frakcionací 20-21x 3,0 Gy se objevily jen 2 případy výraznější toxicity na močový měchýř, které však po ukončení léčby odezněly. Nevyskytly se žádné fatální komplikace a pozdní reakce byly eliminovány v urologické oblasti na 4% a oblast konečníku byla poškozena jen u 2% pacientů. Močová inkontinence, stejně jako porucha sexuálních funkcí se nevyskytla u žádného z pacientů. Příčinou poruch sexuálních funkcí je především použití hormonální terapie, kterou absolvuje většina ozařovaných mužů. Vliv radioterapie na sexuální funkce je minimální. Tudíž se nejedná o věkové složení pacientů, které by mělo vliv na post-terapeutický stav sexuálních funkcí jak, je uvedeno výše, ale spíše o hormonální přípravu pacientů. (Šlampa, 2016)

V roce 2014 byla na konferenci ve Washingtonu zveřejněna studie, které se zúčastnilo 4 000 mužů s nádorem prostaty, díky protonové léčbě bylo 97 % z nich plně vyléčeno. Pacienti, kteří prodělali tuto léčbu byli s jejím průběhem i výsledky spokojeni. (Odrážka, 2014)

Na to reagovala Americká společnost radiční onkologie (ASTRO) a zveřejnila dne 4.června 2014 svou modelovou strategii týkající se využívání léčby protonovým svazkem. Tato strategie má sloužit jako doporučení k řešení nákladů na léčbu. Existují solidní důkazy o účinnosti protonové léčby u onemocněních jako nádory míchy a baze lebni, okulární karcinom, primární hepatocelulární karcinom, různé nádory dětského věku, výjimkou je karcinom prostaty u kterého léčbu protonovým paprskem nelze doporučit jako primární, a to kvůli deficitu jasných důkazů jejich účinků. (The Lancet oncology, 2014, s. 775)

I přes nedostatek důkazů o lepších léčebných účincích ve srovnání s fotonovou léčbou nebo brachyterapií, je ve Spojených státech protonová terapie nejčastěji využívaným způsobem léčby karcinomu prostaty. U řady mužů s karcinomem prostaty není potřebná žádná léčba, jelikož pravděpodobnost rozvoje nemoci v průběhu života do klinicky významného stavu je velmi nízká (nepravděpodobná), toto tvrzení vyplývá z výzkumů. Společnost ASTRO poukazuje na fakt, že neexistují důkazy o superioritě protonové léčby nad konvenční radioterapií u léčby pacientů s karcinomem prostaty. Ani jedna ze zmíněných technik neprokázala oproti té druhé lepší výsledky týkající se toxicity a kontroly léčby. Proto vyvstává otázka, proč je karcinom prostaty nejčastější indikací k protonové léčbě, když k tomu neexistují pádné důvody? Existující názory tvrdí, že je to z důvodu vysokých pořizovacích a provozních nákladů protonových center (zřízení nového centra může přijít až na 235 miliónů dolarů). Dalším z názorů je vysoký zisk, který jsou tato centra schopna generovat (až 50 miliónů ročně). (Odrážka, 2014; The Lancet oncology, 2014, s. 775)

ASTRO tedy ve svém dokumentu označila karcinom prostaty jako malignitu, u které není doporučována protonová léčba. V USA již proběhly reformy, jejichž cílem bylo omezit nesmyslně vysoké úhrady (až dvojnásobné) za léčbu, u níž nebyl prokázán přínos oproti úspornějším alternativám. Zastánci protonové léčby tvrdí, že pokud se její využití omezí, bude obtížnější její náklady snížit. Úlohou zdravotních pojišťoven není hradit nákladnou léčbu s nadějí, že se její cena sníží. Některé pojišťovny naznačily, že za pacienty s karcinomem prostaty léčené takto nákladnou léčbou nebudou platby hradit. V dubnu 2014 National Association for Proton Therapy uvedla, důležitost rozšíření působnosti protonové léčby, aby bylo možné zbavit se závislosti na karcinomu prostaty, u kterého existují levnější a stejně účinné způsoby léčby. (The Lancet oncology, 2014, s. 775)

Podle analýzy provedené brněnskou Masarykovou univerzitou nelze protonovou terapii podle aktuálně dostupných dat považovat za dostatečně bezpečnou a účinnou. Ztotožňuje se s tvrzením Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky (SROBF), podle kterého je protonová terapie vhodná jen u vybraných diagnóz a jen po projednání příslušného případu mezioborovou komisí. Studie uvádí diagnózy, u kterých je dostatečné množství důkazů o bezpečnosti a účinnosti léčby. Patří mezi ně nádory centrálního nervového systému u dětí, oční melanomy a chondromy. (Gregor a kol., 2014; Tichý, 2014)

Díky znalosti reálných nákladů na protonovou a fotonovou léčbu a předpokládaném počtu pacientů, kteří budou ozáření potřebovat, lze srovnat náklady a přímé ekonomické dopady na veřejné zdravotní pojištění. Předpokládaný roční počet pacientů s karcinomem prostaty je 2954, uvedené náklady na protonovou léčbu jsou 1 447 460 000 Kč, což je o 987 863 062 korun více než náklady na léčbu fotonou. Naproti tomu je názor zástupců pražského protonového centra, jenž tvrdí, že ekonomická náročnost protonové léčby karcinomu prostaty je téměř shodná s léčbou fotonovou. Podle zveřejněných informací je částka pokrývající terapii včetně diagnostiky a plánování 340 tisíc Kč. (Kubeš, 2016; Tichý, 2014)

Počet dětí s nádory CNS se odhaduje na 16 případů ročně, náklady na protonovou léčbu jsou odhadovány na 7,8 miliónů Kč, náklady na fotonovou terapii jsou opět nižší a to 764 tisíc Kč. Celkově je předpokládaný počet pacientů potřebujících ozáření 6 127, pokud by byli všichni z nich léčeni protonovou terapií, náklady by se rovnaly třem miliardám korun, což je ve srovnání s fotonovou léčbou, jejíž náklady by činily 802 miliónů o 2 miliardy korun více. Výška nákladů může být opačná při hrazení léčby komplikací způsobených ozářením. Jelikož protonová terapie snižuje potřebu následné léčby a zvyšuje šanci na vyléčení onemocnění. Náklady na nevléčené pacienty jsou přibližně 5 krát vyšší než náklady na samotnou léčbu. To je způsobeno opakovanými operacemi, opakovanou hospitalizací, potřebou paliativní a terminální péče. (Kubeš, 2016; Tichý, 2014)

V České republice je cena protonové léčby nižší než cena této léčby v zahraničí. Navíc od 1.9.2015 vstoupil v platnost zákon, který zařadil protonovou léčbu mezi hrazené metody léčby. To znamená, že pojišťovny jsou povinny zajistit svým pojištěncům dostupnost hrazených služeb.

Přední společnost pro radioterapii usoudila, že vyšší podpora léčby karcinomu prostaty protonovým svazkem oproti konvenční radioterapii není dostatečně oprávněna. Cílem je zamezit klamání pacientů vidinou vyšší účinnosti léčby a výrazným omezením vedlejších účinků. (Mlčoch, 2013; The Lancet oncology, 2014)

Závěr

Karcinom prostaty představuje závažný zdravotní problém, jelikož jeho incidence neustále roste. V západních zemích se karcinom prostaty stal druhou nejčastější příčinou úmrtí z onkologických důvodů. S rostoucím věkem se riziko jeho vzniku zvyšuje, důležité jsou proto preventivní návštěvy lékaře a s nimi spojený screening prostaty. Mezi základní diagnostické metody pro karcinom prostaty patří palpační vyšetření per rektum, stanovení hladiny PSA v krvi, dnes široce rozšířená transrektální ultrasonografie hlavně díky své cenové dostupnosti a přesnosti. Nabízí možnost provedení biopsie, na jejímž podkladě mohou být provedeny pokročilejší diagnostické metody jako je MR a PET/CT.

Protonová terapie má v dnešní době řadu příznivců i odpůrců. Léčba protonovým svazkem nabízí maximální šetření zdravé tkáně v okolí ozařovaného cíle, a tím i zvýšení účinnosti terapie, díky uložení 70-80% dávky v Braggově vrcholu. Účinnost protonové léčby byla dokázána u nádorů centrálního nervového systému dětí, očních melanomů a chondromů. Prozatím nebylo provedeno dostatečné množství randomizovaných studií, které by jasně prokázaly účinnost protonové terapie také u ostatních nádorových onemocnění. I přes nedostatek důkazů je velké procento mužů s karcinomem prostaty léčeno právě protony. Tento fakt může být zapříčiněn tím, že protonová terapie prostaty slibuje zachování sexuálních funkcí a nízké riziko inkontinence po léčbě. Avšak porovnáním protonové léčby s léčbou fotonovou přesněji s technikou IMRT nebyla dosud prokázána superiorita ani jedné z těchto metod. Nicméně protonová terapie má velký potenciál do budoucna a veřejnost by o této možnosti léčby měla být informována.

Tato bakalářská práce může být využita ke zvýšení informovanosti radiologických asistentů, ale také pacientů a laické veřejnosti.

Bibliografické a elektronické zdroje

- ADAM, Zdeněk a kol. *Obecná onkologie*. 1. vyd. Galén, 2011. ISBN 978–80–7262–715–8.
- BALÍK, Michal a BROŽÁK, Miloš. Lokalizovaný karcinom prostaty-diagnostika a léčba. *Urologie pro praxi* [online]. 2011, roč. 12, č. 2, s. 105-110 [cit. 2015–10-12]. ISSN 1803-5299. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/02/06.pdf>
- BELEJ, Kamil a KAPLAN, Ondřej. Transrektální ultrasonografie v diagnostice onemocnění prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. 2009, roč. 10, č. 1, s. 7-10 [cit. 2015–10-16]. ISSN 1803- 5299. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2009/01/02.pdf>
- BELEJ, Kamil. Transrektální biopsie v diagnostice karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. 2009, roč. 10, č. 5, s. 287-293 [cit. 2015–10-16]. ISSN 1803-5299. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2009/05/08.pdf>
- ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. 2.vyd. Praha: Grada, 2002. ISBN 978-80-247-0143-1.
- ČOUPEK, Petr a kol. Moderní radioterapie karcinomu prostaty. *Klinická onkologie*. 2014, roč. 94, č. 2, s. 64-68. ISSN 1802-5307.
- DOLEJŠOVÁ, Olga. Nové možnosti diagnostiky karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína* [online]. 2014, č. 8 [2015-10-20]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-diagnostiky-karcinomu-prostaty-477087>
- DUBINSKÝ, Pavol. Radioterapia karcinómu prostaty. *Onkológia* [online]. 2008, roč. 3, č. 5, s. 335-340 [cit. 2015–11-18]. ISSN 1336-8176. Dostupné z: <http://www.solen.sk/pdf/4f5b5ad71d05a1fc663cca35b3c1d7f0.pdf>
- DUŠEK, Ladislav a kol. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, 2005. Poslední aktualizace: 13.4.2015 [cit. 2015-10-10]. ISSN 1802– 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- DUŠEK, Pavel. *Farmakologická léčba karcinomu prostaty*. 1. vyd. Maxdorf, 2010. ISBN 978- 80-7345-215-5.
- FERDA, Jiří a kol. Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA. *Česká radiologie* [online]. 2012, roč. 66, č. 1, s. 9-17 [cit. 2015–10-20]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1201_9_17.pdf
- FERDOVÁ, Eva a kol. PET/CT s 18F-FLUOROCHOLINEM u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. *Česká radiologie* [online]. 2014, roč. 68, č. 1, s. 22-29 [cit. 2015–10-20]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1401_22_29.pdf

FOOTE, Robert a kol. The clinical case for proton beam therapy. *Radiation Oncology* [online]. 2012, roč. 7, č. 1 [cit. 2015–11-01]. DOI 10.1186/1748-717X-7-174 Dostupné z: <http://www.ro-journal.com/content/7/1/174/>

HOPPE, S. Bradford a kol. Erectile Function, Incontinence, and Other Quality of Life Outcomes Following Proton Therapy for Prostate Cancer in Men 60 Years Old and Younger. *Cancers* [online]. 2012, roč. 118, č. 18 s. 4619-4626. [cit. 2015–11-15]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: DOI 10.1002/cncr.27398

GREGOR, Jakub a kol. Protonová terapie v onkologii – výsledky české HTA studie. *MEDICAL TRIBUNE – Tribuna lékařů a zdravotníků*. [online]. 2014, roč. 10, č. 14 [2015-11-20]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/33307>

KOLOMBO, Ivan a kol. 2009. DaVinci robotická radikální prostatektomie – naše současná technika a výsledky. *Endoskopie* [online]. 2009, roč. 18, č. 1, s. 28 – 36 [2015-10-12]. ISSN 1804-6069. Dostupné z: <http://www.casopisendoskopie.cz/pdfs/end/2009/01/09.pdf>

KRÁLOVÁ, Hana a HANUŠOVÁ, Jitka. *Protonová terapie*. České Budějovice: České Budějovice: Společnost radiologických asistentů ČR, 2013, roč. 18, č. 4. ISSN 1211-5053.

KRUPA, Pavel, ČOUPKOVÁ, Irena a ŠLAMPA, Pavel. Radioterapie karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína* [online]. 2014, č. 3 [2015-11-18]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-karcinomu-prostaty-474640>

KUBEŠ, Jiří a kol. Radiobiologická úskalí nových technik v radioterapii. *Klinická onkologie* [online]. 2013, roč. 26, č. 6, s. 394-398 [cit. 2015-11-01]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/181/4325.pdf>

KUBEŠ, Jiří. Protonová léčba Ca prostaty je prokazatelně efektivnější než klasická léčba fotony. *AM Review*. 2016. ISSN 2336-7326.

LIU, Hui a Joe Y. CHANG. Proton therapy in clinical practice. *Chinese Journal of Cancer*. 2011, roč. 30, č. 5, s. 315-326. DOI 10.1007/978-0-387-79948-3_3152.

LUKEŠ, Martin a kol. Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. *Klinická onkologie*. [online]. 2001, roč. 14, č. 4, s. 114-118. [cit. 2015–10-12]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/32/1245.pdf>

LUKEŠ, Martin a kol. *Molekulární genetika karcinomu prostaty*. 1. vyd. Galén, 2002. ISBN 80–7262–185–8.

MCGOWAN, BURNET a LOMAX. Treatment planning optimisation in proton therapy. *The British journal of radiology*. [online]. 2013, roč. 86. [cit. 2015–11-01]. DOI 10.1259.bjr.20120288. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651068/>

- MLČOCH, Zbyněk. *Protonová léčba rakoviny, nádorů - cena, hrazení pojišťovnou, princip, postup, petice* [online]. 2013. [cit. 2015–12-20]. Dostupné z: <http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/nemoci-lecba/protonova-lecba-rakoviny-nadoru-cena-hrazeni-pojistovnou-princip-postup/>
- NAŇKA, Ondřej a ELIŠKOVÁ, Miloslava. *Přehled anatomie*. 2.vyd. Galén, 2009. ISBN 978- 80-7262-612-0.
- NOVOTNÝ, Jan a kol. *Onkologie v klinické praxi. Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 1. vyd. Mladá fronta a.s., 2012. ISBN 978-80-204-2663-5.
- ODRÁŽKA, Karel. Protonová terapie karcinomu prostaty v světle EBM. *MEDICAL TRIBUNE– Tribuna lékařů a zdravotníků*. [online]. 2014, roč. 10, č. 7 [2015-11-22]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/32665-protonova-terapie-karcinomu-prostaty-v-svetle-ebm>
- PROCHÁZKOVÁ – ŠTUDENTOVÁ, Hana a ŠTUDENT, Vladimír. Karcinom prostaty. *Postgraduální medicína* [online]. 2012, č. 6 [2015-10-10]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-prostaty-466713>
- REICHL, Jaroslav a VŠETIČKA, Martin. Cyklotron. *Encyklopedie fyziky* [online]. [cit. 2015– 11-20]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/859-cyklotron>
- RUYSSCHER, Dick a kol. Tumour movement in Proton Therapy: Solutions and Remaining Questions: A Review. *Cancers* [online]. 2015,7, s. 1143-1153. [cit. 2015–11-18]. ISSN 2072- 6694. Dostupné z: DOI 10.3390/cancers7030829
- RYZNAROVÁ, Zuzana a kol. Význam magnetické rezonance v diagnostice karcinomu prostaty a první zkušenosti s využitím MR spektroskopie. *Česká radiologie* [online]. 2009, roč. 63, č. 1, s. 80-88 [cit. 2015–10-20]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/Ces_Rad_0901_80_88.pdf
- ŠLAMPA, Pavel a kol. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Galén, 2007. ISBN 978–80–7262–469–0. The Lancet *Oncology*. *Proton therapy for prostate cancer: time for evidence* [online]. 2014, roč. 15, č. 8. [cit. 2015–12-20]. Dostupné z: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70304-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70304-3)
- ŠLAMPA, Pavel. Léčba nádorů prostaty moderní fotonovou terapií je značně efektivní. *Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. 2016 [cit. 2016–03-18]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/aktualne-odbornikum/lecba-nadoru-prostaty-moderni-fotonovou-terapii-je-znacne-efektivni/>

TICHÝ, Oldřich. Špičková HTA analýza: Protonová terapie je vhodná pro desítky pacientů ročně. *VZP ČR* [online]. 2014. [cit. 2015–12-21]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/onas/aktuality/spickova-hta-analyza-protonova-terapie-je-vhodna-pro-desitky-pacientu-rocne>

TOMMASINO, Francesco a DURANTE, Marco. Proton Radiobiology. *Cancers* [online]. 2015,7, s. 353-381. [cit. 2015–11-15]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: DOI 10.3390/cancers7010353.

WISENBAUGH, S. Eric a kol. Proton Beam Therapy for Localized Prostate Cancer 101: Basics, Controversies, and Facts. *Reviews in Urology* [online]. 2014, roč. 16, č. 2, s. 67-75 [cit. 2015– 11- 20]. Dostupné z: DOI 10.3909/riu0601

ZHANG, Xiaodong a kol. Effect of anatomic motion on proton therapy dose distributions in prostate cancer treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics* [online]. 2007,67 (2), s. 620-629. [cit. 2015–12-18]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1945214/>

Seznam zkratek

ASTRO	Americká společnost radiační onkologie (American society for radiation oncology)
DRE	digitální rektální vyšetření
DSB	dvojité zlomy (double-strand breaks)
DWI	difúzně vážené zobrazení
CNS	centrální nervový systém
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
CTV	klinický cílový objem (clinical target volume)
ČR	Česká republika
GIT	gastrointestinální trakt
GTV	makroskopický objem nádoru (gross tumor volume)
HR	homologní rekombinace
HU	Houndsfieldovy jednotky (Hounsfield unit)
IGRT	radioterapie řízená obrazem (image – guided radiation therapy)
IMPT	protonová terapie modulovanou intenzitou
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
LET	lineární energetický transfer
MR	magnetická rezonance
MRS	spektroskopie
NHEJ	nehomologní připojení konců (non-homologous end-joining)
PET/CT	pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie
PSA	prostatický specifický antigen
PTV	plánovací cílový objem (planning target volume)
PT	protonová terapie
RBÚ	radiobiologická účinnost
RT	radioterapie
RTG, X-ray	rentgenový
TCP	pravděpodobnost kontroly nádorového onemocnění
TNM	tumor, node, metastase (nádor, mízná uzliny, metastázy)
TRUS	transrektální ultrasonografie