

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Kateřina Pavlíková

Využití korpuskulárního záření v radiační onkologii

Bakalářská práce

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

Olomouc 2020

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

Olomouc 1. června 2020

podpis

Děkuji MUDr. Vlastislavu Šrámkovi, Ph.D., MBA za ochotu, trpělivost a rady při zpracovávání mé bakalářské práce. Děkuji své spolužačce a kamarádce Miroslavě Sosíkové a svému příteli Pavlu Chudíkovi za podporu a motivaci při psaní mé práce. V neposlední řadě patří velký dík mým rodičům, kteří mi studium umožnili a podporovali v něm.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Využití korpuskulárního záření v radiační onkologii

Název práce: Využití korpuskulárního záření v radiační onkologii

Název práce v AJ: Application of Particle Radiation in Radiation Oncology

Datum zadání: 2019-11-22

Datum odevzdání: 2020-06-01

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Pavlíková Kateřina

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 využití korpuskulárního záření v radiační onkologii. Zabývá se fyzikálním principem a biologickými účinky protonového záření na buňku, transportními mechanismy a využitím protonové terapie v onkologii. Dále se dále věnuje elektronové terapii, elektronovým interakcím a klinickými indikacemi pro elektronovou terapii. Práce pojednává také o využití karbonových iontů a neutron-borové záchytové terapie v radiační onkologii.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis is based on current published knowledge about application of particle radiation in radiation oncology. It deals with physical principal and biological effects of proton therapy on cell, proton delivery systems and application of proton therapy in oncology. It also applies to electron beam therapy, electron interactions and clinical indications of electron therapy. The thesis also mention application of carbon ions and neutron capture therapy in radiation oncology.

Klíčová slova v ČJ: protonová terapie, elektronová terapie, neutronová záchytová terapie, karbonové ionty

Klíčová slova v AJ: particle (radio)therapy, electron beam therapy, neutron capture therapy, carbon ion beam therapy

Rozsah: 39 stran

Obsah

Úvod	6
1. Protonová terapie.....	8
1.1 Historie	8
1.2 Biologické vlastnosti protonů	8
1.3 Fyzikální vlastnosti protonů.....	11
1.4 Fyzikální princip protonové terapie	13
1.5 Transportní mechanismy a systémy protonové terapie	14
1.6 Indikace k protonové terapii.....	16
1.7 Shrnutí indikací protonové terapie	20
1.8 Zvýšení efektivity protonové terapie	21
2. Elektronová terapie	22
1.9 Elektronové interakce	22
1.10 Klinické využití elektronového svazku.....	23
3. Terapie karbonovými ionty	28
4. Neutronová záchytová terapie	30
Závěr.....	31
Referenční seznam zdrojů	33
Seznam použitých obrázků	37
Seznam zkratk	38

Úvod

Nádorová onemocnění jsou jedním ze závažných problémů, kterým dnešní svět čelí. V průběhu života onemocní každý třetí Čech nádorovým onemocněním. V roce 2018 bylo na světě diagnostikováno 17 milionů nových případů zhoubného nádoru, ve stejném roce 9,6 milionů lidí na zhoubný nádor zemřelo. V České republice bylo v roce 2017 diagnostikováno téměř 87 tisíc nových případů zhoubných nádorů a zemřelo na ně 27 tisíc lidí.

Radioterapie hraje v léčbě nádorů nezastupitelné místo. Zatímco se u nás i ve světě ozařuje nejčastěji fotony, v posledních letech se objevuje stále více studií zabývajících se výhodami ozařování částicemi, které z fyzikálního hlediska často teoreticky umožňují šetření zdravých tkání a eskalaci dávky do nádoru. Nejčastěji se jedná o protonovou léčbu, kterou se léčí především karcinom prostaty. Kromě protonové léčby se budu ve své práci také zabývat elektronovou terapií, karbonovými ionty a neutronovou záchytovou terapií.

Bakalářská práce se bude zabývat následujícími otázkami:

- Které částice se v současnosti k léčbě nádorů používají?
- Jaké jsou výhody použití jednotlivých druhů korpuskulárního záření?
- Které diagnózy jimi můžeme léčit?

Cílem práce je sumarizovat dohledané publikované aktuální poznatky o využití korpuskulárního záření v radiční onkologii. Dílčími cíli jsou:

1. Předložit dohledané publikované aktuální poznatky o typech korpuskulárního záření, které se v současnosti používají k léčbě nádorů.
2. Předložit dohledané publikované aktuální poznatky o výhodách použití jednotlivých druhů korpuskulárního záření.
3. Předložit dohledané publikované aktuální poznatky o diagnózách, které můžeme korpuskulárním zářením léčit.

K sepsání této bakalářské práce byla použita tato vstupní studijní literatura:

1. ČECHÁK, Tomáš a Tereza HANUŠOVÁ. *Problematika protonové terapie* [online]. Praha, 2016 [cit. 2019-11-03]. Dostupné z: <https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni->

ochrana/lekarske_ozareni/Protonova_terapie/PT_studie_FJFI.pdf. Studie. České vysoké učení technické v Praze.

2. HOGSTROM, Kenneth R a Peter R ALMOND. Review of electron beam therapy physics. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2006, 51(13), R455-R489 [cit. 2019-12-10]. DOI: 10.1088/0031-9155/51/13/R25. ISSN 0031-9155. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/51/i=13/a=R25?key=crossref.cf2fca7232b8db6caa3fe42906a63535>
3. KUBEŠ a kol. Souhrn indikací k protonové radioterapii [online]. 2016 [cit. 2019-12-08]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/files/Kniha-Souhrn-indikaci-aktualizovana.pdf>
4. LIU, Hui a Joe Y. CHANG. Proton therapy in clinical practice. *Chinese Journal of Cancer* [online]. 2011, 30(5), 315-326 [cit. 2019-12-04]. DOI: 10.5732/cjc.010.10529. ISSN 1000467X. Dostupné z: <http://www.cjcsysu.cn/abstract.asp?idno=17511>
5. PAGANETTI, Harald. Proton therapy physics. Second edition. Boca Raton, Florida: CRC Press, [2019]. ISBN 978-11-3862-650-8.
6. RACKWITZ, Tilmann a Jürgen DEBUS. Clinical applications of proton and carbon ion therapy. *Seminars in Oncology* [online]. 2019, 46(3), 226-232 [cit. 2020-02-07]. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.005. ISSN 00937754. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093775419300570>

Práce byla vypracována na základě rešerše odborných článků. K vyhledávání byly použity databáze PubMed a Google scholar. Čerpáno bylo také z webů organizací, které se touto problematikou zabývají, např. stránky PTC Praha. K sepsání práce bylo použito celkem 33 zdrojů.

1. Protonová terapie

1.1 Historie

Historie protonové terapie sahá do roku 1946, kdy Robert R. Wilson – americký fyzik a zakladatel Fermilabu – publikoval myšlenku použít nabité částice v radioterapii. Navrhl využití krátkého doletu a Braggova píku protonového svazku k léčbě nádorů uložených hluboko a v okolí zdravých tkání, a byl tak první, kdo popsal možnost využití protonového svazku v medicíně. Ve své publikaci se zabývá především protony, ale zmiňuje i využití uhlíkových iontů a alfa částic. Roku 1954 byl v Lawrenceově národní laboratoři v Berkeley ozářen protony první pacient. Následně se v Berkeley ozařovalo také alfa částicemi (1957) a jádry neonu (1975). Postupně se začaly protonovou léčbou zabývat další laboratoře např. v USA, Švédsku, SSSR, Švýcarsku a Japonsku. Počet center, která se zabývají protonovou léčbou, začal výrazněji narůstat po roce 2000, a v současnosti jich je v provozu 83 (září 2019), přičemž nejvíce protonových center funguje v USA (33) a v Japonsku (14). (Čechák, Hanušová, 2016, s. 8; Paganetti, 2018, s. 10; Particle Therapy Co-Operative Group, 2019)

1.2 Biologické vlastnosti protonů

1.2.1 Účinky záření na buňku

V podstatě všechny tkáňové buňky jsou složeny z molekul, jejichž stavební jednotkou jsou atomy. V centru každého atomu se nachází jádro, kolem něhož krouží záporně nabitě elektrony. Letí-li urychlené protony v blízkosti obíhajících elektronů, kladný náboj protonů přitahuje záporně nabitě elektrony a následně je vyrazí z jejich oběžné dráhy. Tento jev se nazývá **ionizace**. Ionizace působí změnu charakteristiky atomu a následně i charakter molekuly, ve které se atom nachází. V důsledku ionizace poškozuje záření molekuly uvnitř buněk, zvláště DNA. Poškozením DNA se ničí specifické funkce buňky, a to zejména schopnost se dělit a množit se. Zatímco obě buňky, zdravá i nádorová, prochází tímto reparačním procesem, schopnost nádorové buňky opravit molekulové poškození je výrazně nižší. Ve výsledku to znamená, že u nádorových buněk je mnohem pravděpodobnější trvalejší poškození a buněčná smrt než u populace zdravých buněk. (The National Association for Proton Therapy, 2019)

1.2.2 Radiobiologická účinnost protonů

To, jak bude ionizující záření účinkovat, závisí nejen na absorbované dávce, ale také na druhu záření. Vliv různých druhů záření a porovnání jejich biologických účinků popisuje relativní biologická účinnost. Podle SÚRO je **relativní biologická účinnost (RBE)** koeficient, který udává, kolikrát je určitý typ záření biologicky účinnější než referenční záření. Jako referenční záření se používá fotonové záření (o energii 200 keV) nebo gama záření. Čím vyšší je účinnost záření, tím menší dávka je potřebná pro dosažení určitého biologického efektu. RBE závisí na typu záření (energie, LET-lineární přenos energie, u neutronů spektrum sekundárních částic), dávce a dávkové rychlosti. (SÚRO; Freitinger Skalická, Halaška a kol.)

Současná klinická praxe používá pro protonovou terapii konstantní hodnoty RBE 1,1, a to ve všech tkáních a celém ozařovaném objemu bez ohledu na dávku a LET. Ve srovnání s fotony mají tedy protony 1,1x vyšší relativní biologickou účinnost. Tato dohoda je založená na RBE datech měřených *in vivo* v centru SOBП převážně v 70. letech minulého století. (Lühr, Armin et al., 2018, s. 57)

Hodnotu 1,1 používáme jako nejjednodušší RBE model k popisu odlišnosti biologického efektu protonů a fotonů. V současnosti se protonová radioterapie drží této hodnoty z několika důvodů:

- v rámci tohoto modelu bylo léčeno více jak 150 tisíc pacientů bez závažných případů toxicit
- zjednodušuje běžnou praxi a má menší sklon k chybám
- pomáhá srovnávat klinická data získaná v různých centrech
- co se týče RBE efektu vede k lepší soudržnosti mezi protonovými centry.

Ačkoli konstantní RBE neodráží závislost na typu tkáně, dávce, dávce na frakci a pozici rozšířeného Braggova píku, došlo se k závěru, že odchylky protonového RBE jsou malé vzhledem k současnému řešení klinických výsledných dat. (Lühr, Armin et al., 2018, s. 59)

1.2.3 Účinky protonového svazku na DNA

Protony jsou částice s nenulovou klidovou hmotností a kladným nábojem. S tkáněmi tedy interagují naprosto odlišným způsobem než fotony, které nemají nenulovou klidovou hmotnost ani náboj. Je však nutné říci, že určité fyzikální aspekty (např. intenzita svazku, LET, spektra sekundárních částic) poměrně dost závisí na systémech dopravujících

protonový svazek. Z toho vyplývá, že způsob vyvolání poškození DNA a opravné mechanismy využívané v protonové terapii se od těch využívaných v konvenční radioterapii liší. (Vitti a Parsons, 2019, s. 4-5)

Terapeutický efekt protonového svazku závisí, podobně jako techniky konvenční radioterapie, na poškození DNA (které následně vede k buněčné smrti) uvnitř nádorových buněk. K poškození DNA dochází podél dráhy záření. Řadíme sem poškození báze DNA, ztrátu báze a často se vyskytující jednoduché zlomy (single-strand breaks, SSB). Naproti tomu méně častý je vznik **dvojitých zlomů** (double-strand breaks, DSB) a **komplexní poškození DNA** (complex DNA damage, CDD), oba typy poškození však mají na buňku mnohem letálnější účinky. (Vitti a Parsons, 2019, s. 3)

Lidské buňky si nicméně vyvinuly propracovanou signální síť (tzv. buněčnou DDR = **odpověď na poškození buňky**), která tato poškození detekuje a opravuje. To je u zdravých buněk žádoucí, ne však u nádorových buněk, které chceme zničit. **Dvojitě zlomy** (DSB) se opravují zejména dvěma reparačními mechanismy: 1. **nehomologním spojováním konců** (NHEJ) a 2. **homologní rekombinací** (HR). Volba konkrétního reparačního mechanismu částečně závisí na fázi cyklu, ve které se buňka nachází. Nehomologní spojování konců je aktivní ve fázích G_0/G_1 , kdežto homologní rekombinace ve fázích S/ G_2 . (Vitti a Parsons, 2019, s. 3)

Současné studie se zaměřují především na prozkoumávání indukce dvojitých zlomů, a to z toho důvodu, že spolu s komplexním poškozením DNA (CDD) nejvíce přispívají k poradiační buněčné letalitě, které chceme u nádorových buněk dosáhnout. (Vitti a Parsons, 2019, s. 5)

Vitti a Parsons uvádí, že jejich nedávná studie založená **kometovém testu** (test používající se při stanovení oxidativního poškození DNA) dokázala, že se kinetika opravy dvojitých zlomů vyvolaná vstupem dávky protonového svazku (58 MeV) oproti 100kV rentgenovému paprsku v buňkách HeLa a HNSCC (spinocelulární karcinom hlavy a krku) nijak významně neliší. (Vitti a Parsons, 2019, s. 5)

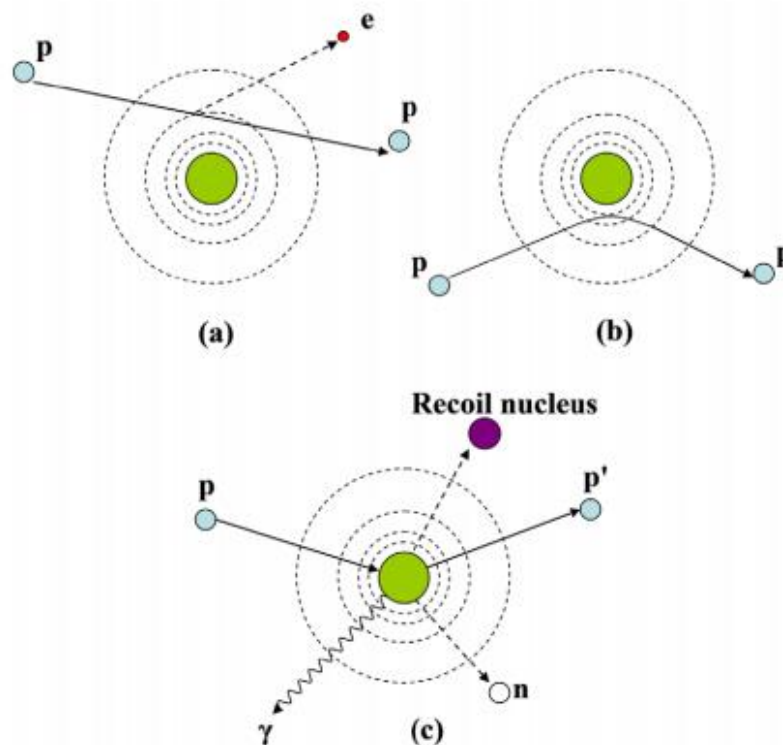
Tommasino a Durante pak uvádí, že dvojitě zlomy vyvolané různými vlastnostmi záření dokládají, že navzdory podobnosti ve vzniku dvojitých zlomů produkovaných gama zářením a protony, se objevují zřejmé rozdíly v procesu spojování konců (rejoining process). (Tommasino a Durante, 2015, s. 358)

1.3 Fyzikální vlastnosti protonů

1.3.1 Interakce protonů s látkou

Protony při svém průletu interagují s látkou především třemi způsoby. Jsou to:

- coulombovské interakce s elektrony v atomech
- coulombovské interakce s atomovými jádry
- reakce s jádrem.



Obr. 1: Schéma mechanismů protonových interakcí: (a) energetická ztráta prostřednictvím nepružných coulombovských interakcí, (b) pružné odklonění protonu z přímkové dráhy působením odpuzivé coulombovské síly, (c) odstranění primárního protonu a vznik sekundárních částic prostřednictvím nepružných jaderných interakcí (p: proton, e: elektron, n: neutron, γ : záření gama). (převzato z: <http://stacks.iop.org/00319155/60/i=8/a=R155?key=crossref.e17ea27b3e09d2ae08a-7471562523fb1>, 2015)

1.3.1.1 Coulombovské interakce s elektrony v atomech

Protony ztrácí většinu své energie nepružnými interakcemi s atomovými obaly, konkrétně vyražením elektronů z jejich obalu. Vznikají tak sekundární elektrony, tzv. paprsky delta. Zatímco tyto elektrony ionizují prostředí a uvolňují energii, uletí velmi krátkou vzdálenost od dráhy protonu. Energie, kterou proton předá okolí na jednotku

vzdálenosti (LET), se zvyšuje nepřímo úměrně s druhou mocninou rychlosti protonu. Monoenergetické protony pak při zpomalování při průchodu tkání ztrácí energii ve zvyšující se míře. Tzn. že čím jsou protony hlouběji ve tkáni, tím více zpomalují a tím intenzivnější je energie, kterou uvolní před úplným zastavením. To vede k vytvoření charakteristické Braggovy křivky. Dráha protonů se při interakci s elektrony příliš nemění (je stále přímková) a ztráta energie je téměř kontinuální. Je to dáno tím, že protony jsou asi 1832 - krát těžší než elektrony. (Mohan a Grosshans, 2017, s. 5; Ullmann, astronuklfyzika.cz)

1.3.1.2 Coulombovské interakce s jádry atomu

Letí-li proton v blízkosti jádra a není-li tato vzdálenost příliš malá, je proton pružně odkloněn ze své přímkové dráhy působením odpudivé Coulombovské síly (pružné odklonění je dáno velkou hmotností jádra), a neztrácí žádnou energii. Každé takovéto odklonění se může zdát malé, ale akumulací těchto odklonů (tzv. „multiple Coulomb scattering“) může docházet k nežádoucímu částečnému bočnímu rozptylu protonového svazku. (Mohan a Grosshans, 2017, s. 5; Ullmann, astronuklfyzika.cz)

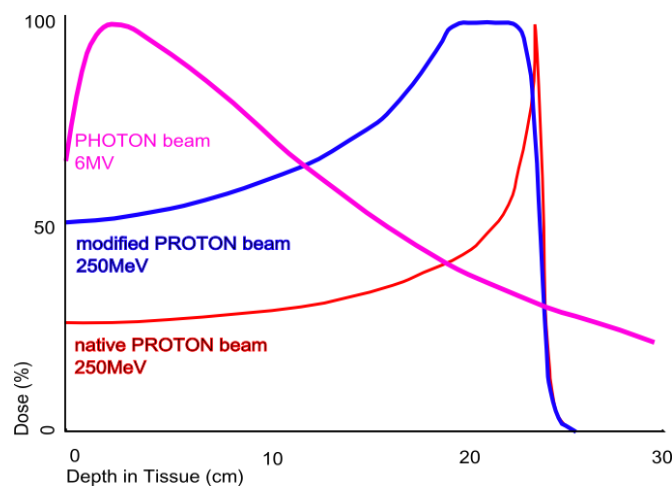
1.3.1.3 Jaderné reakce

Pokud letí proton příliš blízko jádra, může dojít k jeho zasažení. Pravděpodobnost jaderných interakcí je mnohem menší než coulombovských interakcí, nicméně se zvyšuje s atomovým číslem jádra. Odhaduje se, že tyto reakce nastanou asi u 20 % protonů s vysokými energiemi v terapeutickém rozmezí. Jaderné interakce můžeme rozdělit na pružné a nepružné. V případě **pružného rozptylu** dojde pouze k otřesu jádra a celková kinetická energie zůstane zachována. Naopak v případě **nepružného rozptylu** proton vstupuje do jádra, které absorbuje část energie a může dojít k několika sekundárním jevům, např. k rozpadu na fragmenty, emisi gama záření apod. Jádro tak může vyzářit sekundární částice – např. proton, deuteron, triton (jádro tritia), alfa částici, těžší iont, fotony gama nebo jeden či více neutronů. Obsahuje-li sekundární záření fotony gama nebo tzv. bludné neutrony, které mají dolet do větších vzdáleností, může způsobit nežádoucí radiační zátěž zdravých tkání mimo cílový objem. Sekundární záření však nemusí mít jen negativní dopad na terapii, může být použito pro účely monitorování dávkové distribuce v tkáni. Jde o **hadronovou aktivační analýzu**, která využívá vznikající gama záření. (Mohan a Grosshans, 2017, s. 5; Ullmann, astronuklfyzika.cz)

1.4 Fyzikální princip protonové terapie

Protonový svazek má jiné fyzikální vlastnosti než svazek fotonů a při průletu hmotou interaguje s prostředím odlišným způsobem. Při průchodu materiálem je protonový svazek postupně zpomalován. Během tohoto roste intenzita energie předávané do okolí a těsně před koncem své dráhy proton předává okolí maximum své energie. Tento mechanismus lze popsat tzv. **Braggovou křivkou**, což je křivka, která popisuje hloubkovou distribuci dávky protonového svazku.

Braggovu křivku charakterizují 3 části. Během plató (1. část) dochází k postupné ztrátě energie svazku a k brždění protonů v materiálu. S růstem pravděpodobnosti, že budou protony interagovat s materiálem při poklesu jejich rychlosti, dochází k rychlému stoupání křivky (2. část). Zde se nachází Braggův pík (Bragg peak), kde je nejvyšší intenzita předávání energie (jde o oblast doběhu částic v materiálu). Poté, co protony předají veškerou svou energii prostředí a hlouběji už nedochází k dalšímu předávání energie, dochází ke strmému poklesu křivky. Po dosažení Braggova píku dávka prudce klesá.



Obr. 2: Srovnání dávkových distribucí fotonového svazku, nativního a modifikovaného protonového svazku včetně Braggova píku. (převzato z: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/12/BraggPeak.png>)

Fotonový svazek, na rozdíl od protonového, není zeslabován z pohledu energie, ale z pohledu intenzity. Jak lze vidět na obrázku č. 2, maximum předávané energie fotonového svazku je na začátku dráhy a jednoduše řečeno je tedy vhodnější k ozařování nádorů uložených na povrchu těla. Naopak protonový svazek s maximem předávané energie ke konci dráhy je výhodný k ozařování hluboce uložených nádorů. Výhodou

protonového svazku je také šetření zdravých tkání uložených nad a pod nádorem. (Vondráček, 2016, s. 89; Čechák, Hanušová, 2016, s. 17)

Aby se pokryl cílový objem do hloubky v celém jeho rozsahu, musí se vytvořit rozšířený Braggův pík, čehož se dosáhne sčítáním svazků s různým dosahem. U nerozšířeného Braggova píku dosahuje šířka jednotek milimetrů. Čím vyšší energie, tím širší Braggův pík. Svazek totiž proniká hlouběji a více se na své dráze rozptyluje. Když se vytváří Braggův pík, volí se váhy jednotlivých píků tak, aby rozšířený svazek tvořil homogenní plátó. (Čechák, Hanušová, 2016, s. 17)

1.5 Transportní mechanismy a systémy protonové terapie

Protony jsou v cyklotronech a synchrotronech urychlovány na terapeutické energie v rozmezí 70-250 MeV. Urychlený protonový svazek vstupující do trysky je velmi úzký a hloubková dávka odpovídá Braggově křivce. Proto se nehodí pro léčení trojrozměrných, různě tvarovaných tumorů. Protonový svazek musí být rozšířený do šířky a délky a vytvarovaný tak, aby odpovídal tvaru nádoru. Existují 2 přístupy, jak toho dosáhnout: 1. pasivní rozptyl svazku a 2. protonová terapie s modulovanou intenzitou svazku (IMPT). Ke každému přístupu existují různé variace. (Radhe a Grosshans, 2017, s. 6)

1.5.1 Protonové urychlovače

Nejčastěji jsou protony pro terapeutické užití urychlovány pomocí cyklotronu nebo synchrotronu. Oba mají své výhody a nevýhody. **Cyklotron** produkuje souvislý proud protonů. Teoreticky jsou kompaktnější a mají vyšší intenzitu svazku. Protony jsou urychlovány na maximum energie cyklotronu (např. 230 MeV) a požadovaných nižších energií je dosaženo elektromechanicky vložím energetických degraderů do dráhy protonů mezi urychlovač a ozařovnu. Naproti tomu **synchrotron** urychluje dávky protonů na požadovanou energii. Jakmile protony dosáhnou požadované energie, jsou vyjmuty a transportovány přes „beam line“ do ozařovny. Vyjmutí může nastat v různých časech od 0,5 do 4,5s, v závislosti na aplikaci. Doba trvání pulzu (jinými slovy doba cyklu) je o 1-2 s delší pro umožnění resetování urychlovacího systému mezi pulzy. Každý cyklus může vyprodukovat protony různých energií. Obecně se dá říci, že výhodou synchrotronu je větší energetická flexibilita, nižší energetické rozložení a nižší spotřeba energie. Bez ohledu na urychlovač je vyjmutý úzký monoenergetický svazek magneticky veden skrz „beam line“ do trysky (nozzle) upevněné na otočné gantry v ozařovně. Gantry se využívá

k zaměření svazku do cílového objemu pacienta. Protonový urychlovač je často využíván pro více ozařoven. Svazek je automaticky přepínán z jedné ozařovny do druhé na základě požadavku a priority. (Radhe a Grosshans, 2017, s. 6)

1.5.2 Techniky ozáření

1.5.2.1 Pasivně rozptylované svazky (Passive scattering)

Při této metodě je svazek rozptylován pomocí rozptylovací fólie. Svazek prochází postupně přes degrader, modulátor nebo ridge filtr (modulace energie svazku), poté přes 1 nebo 2 rozptylovací folie (folie rozšiřuje svazek do stran), a nakonec přes kolimátor (ten určuje velikost pole) a kompenzátor (tvarování svazku podle distálního konce cílového objemu). Existují 2 typy rozptylu – „single scattering“ a „double scattering“. V případě jednoduchého rozptylu má intenzita protonového svazku Gaussovu distribuci. Jedná se o systém s nízkou efektivitou. Dvojitý rozptyl byl vyvinut, aby snížil energetické ztráty a zvýšil efektivitu. (Čechák, Hanušová, 2016, s. 20; Liu a Chang, 2011, s. 318)

1.5.2.2 Tužkové skenování (Pencil beam scanning)

Tužkové skenování nebo také aktivní, dynamické bodové skenování či IMPT (protonová terapie s modulovanou intenzitou svazku). Jedná se o modernější techniku, která nerozptyluje svazek pasivně pomocí rozptylovacího materiálu, ale místo toho je svazek pomocí magnetů vychylován do stran. V trysce se nachází degrader a ridge filtr nebo modulátor. Kolimátoru, kompenzátoru a rozptylovací folie již není třeba a nedochází k tak velké produkci sekundárních neutronů. Braggův pík úzkého tužkového svazku vstupujícího do trysky je magneticky skenován přes cílový průřez a energie protonů je upravena tak, aby dosáhla požadované hloubky bodu. Magnety jsou používány k přesouvání protonového svazku přesně tam, kam potřebujeme a docílíme požadovaného tvaru cílového objemu. Protonový svazek se tak přesně přizpůsobí tvaru nádoru a rovnoměrně ho pokryje dávkou. Skenování a ozařování probíhá od distálního konce cílového objemu. Po ozáření jedné roviny se přenastaví energie svazku (a tím i jeho dosah) a ozařuje se další rovina, která se nachází blíže ke zdroji. Podobně jako u IMRT (fotonová radioterapie s modulovanou intenzitou svazku) je plánování inverzní, proto se tato metoda označuje také jako IMPT. Hlavní **nevýhodou** aktivního skenování je složitost a delší ozařovací doba způsobená množstvím vrstev, pro které se volí energie a ozařují se

zvláště. Dalším problémem může být pohyb orgánů. Zde se používá režim „dose wash“, kdy ozařujeme cílový objem opakovaně 1/10 celkové dávky. (Liu a Chang, 2011, s. 319; Čechák a Hanušová, 2016, s. 20-21)

1.6 Indikace k protonové terapii

Současná strategie z roku 2017 vytvořená Americkou společností pro radiační onkologii (ASTRO) doporučuje výběr pacientů na základě většího klinického benefitu, který protonová terapie nabízí. Protonová terapie se zvažuje v případech, kdy je klíčové šetření zdravých tkání v okolí nádoru a nemůže toho být dosaženo fotonovou terapií. Protonová terapie se doporučuje v případech, kdy:

- je cílový objem v blízkosti jedné nebo více kritických struktur a mimo cílový objem musí dojít k strmému poklesu dávky, abychom se vyhnuli překročení tolerančních dávek kritických orgánů
- se jedná o velký cílový objem, ve kterém je nutný pokles nehomogenní dávky ke snížení rizika nadměrné časně a pozdní toxicity zdravých tkání
- by fotonová terapie zvýšila pravděpodobnost klinicky významných toxicit zdravých tkání překročením integrální dávky
- stejná nebo sousední oblast již byla ozařována a dávková distribuce v těle pacienta musí být vytvarována tak, aby se vyhnulo překročení kumulativní toleranční dávky okolních zdravých tkání. (American Society for Radiation Oncology, 2017, s. 4)

Mezi indikace k protonové terapii patří nádory CNS, hlavy a krku, nádory očí, GIT, urologické malignity (nejčastěji karcinom prostaty), nádory dětského věku, nádory prsu, maligní lymfomy, retroperitoneální a abdominální sarkomy (mimo GIST-gastrointestinální stromální tumor) a nádory plic. (Kubeš et al., 2016, s. 7)

1.6.1 Nádory dětského věku

Každý rok je v USA diagnostikována rakovina přibližně 10 000 dětem mladším 14 let. Zhruba 21 % těchto pacientů trpí malignitami centrálního nervového systému. Navzdory tomu, že téměř 50 % všech pacientů s nádory CNS je vyléčeno, trpí i nadále akutními toxickými účinky spojenými s léčbou a také ničivými dlouhodobými účinky. Velkým

problémem v léčbě pacientů trpících nádory CNS je dosažení rovnováhy mezi morbiditou a léčbou. (Liu a Chang, 2011, s. 320)

Léčba protony může omezit ozáření zdravých, rostoucích tkání u dětských pacientů. Díky tomu, že mohou být protony přesně kontrolovány, je protonová terapie vhodná pro nádory v blízkosti rostoucích tkání v míše a mozku, očích, uších a ústech. V případě sarkomu a lymfomu může protonová terapie dokonce snížit dávku na srdce, plíce a střevo. Zdravé tkáně v okolí nádoru jsou ušetřeny nadbytečného ozáření, a je tak možné doručit větší dávky přímo do dětského nádoru. (UF Health Proton Therapy Institute)

Mezi nádory dětského věku indikované k protonové terapii v PTC Praha patří meduloblastom, kraniopharyngeom, gliomy s nízkým stupněm malignity, ependymom, sarkomy měkkých tkání a Ewingův sarkom. (Kubeš et al., 2016, s. 7)

1.6.2 Karcinom prostaty

Karcinom prostaty patří k nejčastějším onkologickým onemocněním u mužů a radioterapie se řadí k základním metodám léčby tohoto onemocnění. Pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty mají na výběr z několika doporučených léčebných možností zahrnujících chirurgické odstranění (tzv. radikální prostatektomie) a radioterapii. Mezi metody radioterapie v léčbě karcinomu prostaty patří brachyterapie (fyzické umístění radioaktivního zdroje do prostaty), běžnější zevní radioterapie (EBRT), anebo jejich kombinace. Zevní radioterapie používá k léčbě fotony nebo částice (např. protony). V této oblasti se tradičně používala 3D konformní radioterapie, která však byla nahrazena radioterapií s modulovanou intenzitou svazku (IMRT). IMRT umožňuje eskalaci dávky do cílového objemu a zároveň šetří přilehlé zdravé tkáně (např. močový měchýř a rektum) a dále vykazuje vynikající hodnoty lokální kontroly. Z toho důvodu je laťka pro nové techniky, jako je protonová terapie, nastavená poměrně vysoko. Protonová terapie je pro své jedinečné fyzikální vlastnosti používána v léčbě karcinomu prostaty již od 70. let 20. století. Karcinom prostaty je nejčastějším nádorovým onemocněním léčeným v protonových centrech ve světě. Dle PTC Praha je tomu tak díky vysoké míře vyléčitelnosti, snaze o minimalizaci pozdních nežádoucích účinků a důrazu na kvalitu života pacientů. (Royce et al., 2018, s. 1; Kubeš et al., 2016, s. 49; Allen, Pawlicki, et al., 2012, s. 10)

Teoretickou výhodou protonové léčby je lepší dávková distribuce ve tkáních oproti fotonové terapii. Používá se samostatně, ale také jako doplňující alternativa pro boost k ozařování fotony. U obou možností terapie dosahuje nízké toxicity a dobré lokální

kontroly. Podle dozimetrických studií je největší výhodou konformní protonové terapie snížení integrální dávky do zdravých tkání, a tedy nižší výskyt sekundárních malignit. Problém a nevýhoda protonové terapie může nastat při pohybu prostaty při ozařování. Při nižších a středních dávkách (<60-70 Gy) protony lépe šetří kritické orgány než fotony. U protonové terapie s modulovanou intenzitou svazku (IMPT) lze lepší šetření kritických orgánů očekávat také při vyšších dávkách. (Kubeš et al., 2016, s. 49-50; Čechák a Hanušová, 2016, s. 31-32; Allen, Pawlicki, et al., 2012, s. 9-10)

Dle zprávy Americké společnosti pro radiační onkologii (ASTRO) z roku 2017 je však navzdory teoretickým výhodám protonů stále nedostatek důkazů a studií, které by srovnávaly účinnost protonové terapie s ostatními metodami léčby karcinomu prostaty jako je IMRT nebo brachyterapie, a z toho důvodu zůstává postavení protonové terapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty nejasné. Karcinom prostaty by měl být léčen protonovou terapií pouze v rámci klinických studií. Jedná se o oblast onkologie, kde je třeba většího množství kvalitních klinických studií. V jiné zprávě z roku 2012 ASTRO uvádí, že existují důkazy o účinnosti protonové terapie, ale žádný z nich nenaznačuje, že by předčila fotonovou terapii. Dalším problémem je také to, že transportní systémy protonů i fotonů (např. u protonů pasivně rozptylované svazky vs. tužkové skenování; u fotonů IMRT vs. VMAT) se neustále zdokonalují a posouvají dopředu. I z tohoto důvodu je obtížné stanovit, zda je jedna z metod výhodnější. PTC Praha však zmiňuje lepší kvalitu života pacientů po léčbě protony, a to konkrétně v zamezení vzniku močové inkontinence a impotence ve srovnání např. s chirurgickou léčbou nebo brachyterapií. (American Society for Radiation Oncology, 2017, s. 5; Royce et al., 2018, s. 4; Kubeš et al., 2016, s. 50; Allen, Pawlicki, et al., 2012, s. 10)

1.6.3 Karcinom prsu

Karcinom prsu představuje nejčastější maligní onemocnění u žen. V České republice byla v roce 2017 incidence tohoto nádoru 76,97 případů na 100 000 obyvatel. V léčbě karcinomu prsu se uplatňuje chirurgie, chemoterapie, biologická a hormonální léčba a radioterapie. Volba konkrétní léčebné modality v souvislosti s pozdní toxicitou léčby je u pacientů s časnými stadii karcinomu prsu s vysokou předpokládanou dobou dožití klíčová. Závažným pozdním nežádoucím účinkem, který je společný více modalitám, je kardiotoxicita. (Kubeš et al., 2016, s. 65; Dušek, Mužík, et al., SVOD)

Nemoci srdce z ozáření jsou velmi závažné a dobře doložené pozdní účinky radioterapie. Projevují se jako akcelerovaná ateroskleróza srdečních tepen, poruchy

vedení rytmu, poškození srdečních chlopní a perikardiální a myokardiální fibróza. Proto se zvláště u mladých žen, kterým je ozařována levá stěna hrudníku nebo prsu, používají ozařovací techniky v hlubokém nádechu, částečné ozáření prsu, anebo stále častěji protonová terapie. (Kubeš et al., 2016, s. 66)

Protonová terapie redukuje dávky na kritické orgány jako je srdce a plíce a dále redukuje integrální dávky, což snižuje riziko vzniku sekundárních malignit. Dle PTC Praha jsou pro protonovou terapii vhodné zvláště mladé ženy do věku 45 let s levostranným nádorem prsu, v klinickém stadiu I a II, po parciální mastektomii, u kterých je třeba snížit riziko kardiotoxicity a pneumotoxicity na minimum. Dalšími vhodnými kandidáty jsou pacientky se srdečním onemocněním, kde by mohlo po radioterapii dojít ke zhoršení stavu. PTC používá pro sledování dýchacích pohybů během skenování na CT a v průběhu ozařování systém Dyn'R. Pacientka ve fázi hlubokého nádechu zadrží dech, zvýší se tak přesnost ozařování a sníží se dávka na srdeční hrot. V této fázi je spouštěn svazek a dohází tak k redukci pohybu vlivem dýchání. Systém tvoří spirometr, nosní svorky, náustek a speciální brýle s obrazem dechového cyklu. (Kubeš et al., 2016, s. 7, 68, 70; Zapletal, Kubeš, 2017, s. 182)

V roce 2019 byla provedena studie zabývající se srovnáním protonové a fotonové radioterapie v léčbě karcinomu prsu s použitím národní onkologické databáze (National Cancer Database, NCDB). Protonová terapie neznamenal pro všechny pacienty s karcinomem prsu a zvýšeným rizikem pro dávky na srdce významně zlepšující faktor celkového přežití. S ohlednutím na fakt, že je protonová léčba nákladná, studie zpochybňuje využití protonové terapie zvláště u pacientů s časnými stadii nádoru a očekávanou nízkou dávkou na srdce. Vzhledem k limitacím NCDB je stále možné, že dozimetrické výhody protonové terapie se promítají do klinického přínosu pro pacienty (toxicita, lokální kontrola, především u pacientů s očekávanými vyššími dávkami na srdce), kromě celkového přežití. Protonová terapie by měla zůstat aktivní oblastí výzkumu. Autoři podporují zápis do RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 3510, která porovnává protonovou a fotonovou terapii u pacientů s nemetastazujícím karcinomem prsu podstupující celkové ozáření mízních uzlin. Tato studie by měla rozhodnout, zda má protonová terapie vliv na snížení kardiotoxicity a zda toto povede ke zlepšení celkového přežití. Autoři dále dospěli k závěru, že je potřeba provést další klinické studie. Vzhledem k nákladnosti protonové terapie by měli do té doby podstupovat protonovou léčbu pouze vybraní pacienti, pokud již nejsou součástí klinických studií. (Chowdhary, Lee, Gao, et al., 2019, s. 1;8)

1.7 Shrnutí indikací protonové terapie

Protonová terapie je považována za opodstatněnou v okamžiku, kdy šetření zdravých tkání nemůže být adekvátně dosaženo fotonovou terapií a pokud může pacientovi poskytnout další klinický benefit oproti fotonové terapii. Protonová terapie je léčba založená na důkazech a je účinná pro specifické skupiny klinických indikací jako jsou nádory očníce, chordomy, chondrosarkomy, primární nebo metastatické nádory míchy, hepatocelulární karcinom, maligní a benigní primární nádory atd. (MedPAC report, 2018)

Současná data neposkytují dostatečné důkazy pro doporučení protonové terapie mimo klinické studie u nádoru plic, hlavy a krku, malignity gastrointestinálního traktu (s výjimkou hepatocelulárního karcinomu) a pediatrické malignity mimo oblast CNS. V případě hepatocelulárního karcinomu a karcinomu prostaty existují důkazy o účinnosti protonové léčby, ale bez náznaku, že by byla protonová terapie přínosnější než léčba fotony. U dětských malignit CNS se lze v literatuře setkat s tvrzením, že protonová terapie je nadřazená fotonové, ale v současné době není pro jasné doporučení protonové léčby dostatek dat. U kraniospinálního ozáření dětských pacientů se protony jeví s dozimetrickými výhodami oproti fotonům, ale opět je třeba více klinických dat. V případě velkých očních melanomů a chordomů existují důkazy, že je protonová léčba výhodnější oproti fotonové. Nicméně ve všech oblastech je třeba dalších klinických studií. (Allen, Pawlicki, et al., 2012, s. 10)

1.8 Zvýšení efektivity protonové terapie

Akademie věd České republiky v roce 2018 uvedla, že se vědcům podařilo prokázat zvýšení účinnosti protonové léčby pomocí proton-borové záchytové terapie (PBCT). Tato terapie využívá sloučeniny boru ^{11}B , které pronikají do hluboko uloženého nádoru. Na rozdíl od zdravých buněk mají nádorové buňky zvýšený metabolismus, a tudíž se v nich intenzivně vstřebává borem dopovaná glukóza. Následně jsou protonovým svazkem ostřelovaná borová jádra. Dojde k vzájemnému působení jednoho jádra ^{11}B jedním protonem a poté vznikají tři částice alfa o nízké energii (4 MeV). Částice alfa doletí do nádoru, kde v jedné nádorové buňce uvolní svou energii. Výsledkem je tedy vyšší biologické poškození nádorové masy. PBCT zvyšuje RBÚ protonové léčby, a přitom zachovává jedinečné fyzikální vlastnosti urychlených protonů. Mohlo by tak dojít k pokroku v léčbě radiorezistentních tumorů jako jsou gliomy nebo nádory slinivky břišní. (Olivová, Margarone, Řídký, 2018)

2. Elektronová terapie

Elektronová terapie je již více než 50 let důležitou radioterapeutickou modalitou. Na moderních odděleních radiační onkologie představují vysokoenergetické elektrony užitečnou a u určitých diagnóz očekávanou modalitu. Ačkoli jsou dostupné mnoho let, nebylo tomu tak až do 70. let minulého století, kdy došlo k rozšíření a zlepšení dostupnosti lineárních urychlovačů a elektrony se tak mohly dostat do popředí radioterapie. V 70. letech došlo k několika klíčovým pokrokům, které umožnily poskytovat optimalizovanou elektronovou terapii. Mezi tyto pokroky se řadí CT skenery, které vydláždily cestu plánování léčby založené na CT; dále zdokonalení algoritmů plánování elektronové terapie pro přesnější výpočet a zobrazení depozice dávky za použití CT dat; a také vylepšení designu lineárních urychlovačů, což se odrazilo ve zlepšení hloubkové dávky a fyzikálních vlastností elektronového svazku. (Hogstrom a Almond, 2006, s. 456; Gerbi, 2006, s. 135-136)

Jeden elektronový svazek doručí uniformní rovnoměrné plató v rozmezí 90-100% maximální dávky v centrální ose. Dávková distribuce prudce klesá laterálně i distálně. Tato vlastnost předurčuje využití elektronového svazku k léčbě povrchových nádorů a chorob (do 6cm hloubky pacientova těla) a zároveň ozáření zdravých tkání pod nádorem minimální dávkou, což by u fotonové terapie bylo nemožné. Pokud svazek přesáhne energii 20 MeV, ztrácí křivka hloubkové dávky charakteristický prudký pokles, začne nabývat vlastnosti typické pro fotonové svazky, a to kvůli ztrátě energie způsobené brzdným zářením. Polostín se však, díky akumulaci coulombovských odklonů („multiple coulomb scattering“), s hloubkou rozšiřuje. K léčbě kůže a povrchových onemocnění se proto používají elektronové svazky v rozmezí 6-20 MeV. (Hogstrom a Almond, 2006, s. 456)

1.9 Elektronové interakce

Elektrony mají dvě základní vlastnosti – záporný náboj a nízkou hmotnost (váží 1/2000 hmotnosti protonu nebo neutronu). Náboj zapříčiňuje přímou ionizaci prostředí, tzn. že elektrony přímo interagují s materiálem, jehož jsou součástí nebo jsou v jeho okolí. Při průchodu hmotou je přitahují opačné náboje a odpuzují náboje stejné. Tyto přitažlivé a odpudivé síly jsou nazývány coulombovské interakce a vedou k přímé ionizaci a excitaci absorbujícího materiálu. Z důvodu nízké hmotnosti mohou elektrony během těchto interakcí snadno měnit směr své dráhy. Při průchodu hmotou se s hloubkou zmenšuje

střední energie elektronů a elektrony se pak rozptýlí do stran mimo jejich původní dráhu. Poloha rozptýlených elektronů tedy určuje, kde došlo k poškození vazeb a konečně také kde se odevdala dávka. Elektronové interakce mohou být **pružné**, kdy nedochází ke ztrátě žádné energie, nebo **nepružné**, kdy se část kinetické energie přemění na jinou formu energie. (Gerbi, 2006, s. 136-137)

K pružným srážkám dochází při interakci s elektrony atomového obalu nebo s jádrem, výsledkem je potom **pružný rozptyl**. Pro tyto interakce je charakteristická změna směru dopadajícího elektronu bez ztráty energie. Během srážky je mezi letícím elektronem a elektrony v atomovém obalu možné, aby vyražený elektron získal dostatečnou kinetickou energii k další ionizaci. Tyto elektrony se nazývají sekundární nebo také paprsky delta a mohou způsobovat další ionizaci a excitaci.

Nepružné srážky mohou nastat s elektrony vzniklými důsledkem ionizace a excitace atomů nebo nepružné srážky jádra, jejichž výsledkem je produkce Bremsstrahlung X-rays. Energie těchto paprsků X může být tak velká, jako je maximum urychlovacího potenciálu paprsku a může se podílet na dávce doručené do tkání. Rozsah této kontaminace fotonu může být 1-5 % pro elektronové svazky o energii 6 MeV a 20 MeV. Typická ztráta energie ve tkáni pro terapeutický elektronový svazek zprůměrovaná v celém jeho rozsahu je přibližně 2 MeV/cm ve vodě. Míra energetické ztráty pro kolizní interakce závisí na energii elektronů a na elektronové hustotě média. Míra energetické ztráty vztažená na gram/cm² je větší u materiálů s nízkým atomovým číslem (Z), protože mají více elektronů na gram než materiály s vysokým Z. Kromě toho elektrony v materiálech s vyšším atomovým číslem mají pevnější vazby, a proto nejsou dostupné pro tyto typy interakcí. Nejdůležitější však z těchto interakcí je rozptyl na okrajích tkání nebo materiálů pro stínění olova. (Gerbi, 2006, s. 136-137)

1.10 Klinické využití elektronového svazku

Vlastnosti, které činí elektronový svazek jedinečnou léčebnou modalitou, souvisí s jeho fyzikálními vlastnostmi. Pro elektrony i fotony platí stejné mechanismy depozice energie a oba svazky jsou si podobné i z hlediska radiobiologie. Proto platí v případě terapie elektronovým svazkem podobné terapeutické principy, které se uplatňují v případě megavoltážní fotonové terapie, přizpůsobeny jsou pouze léčebné techniky, aby vyhovovaly dávkové distribuci charakteristické pro elektronový svazek. Velkou výhodou elektronového

svazku je jeho specifická dávková distribuce, která ho předurčuje k léčbě maligních lézí situovaných v malých hloubkách.

Energie elektronového svazku v rozmezí 6-20 MeV jsou užívány především v léčbě nádorů na kůži a na rtech, hrudníku a krku (elektivní pooperační léčba a vracející se choroby), nádory horních cest dýchacích a léze trávicího traktu v hloubce od 1 do 5 cm, boost léčba lymfatických uzlin. V neposlední řadě se také používá k ozáření jizev po operacích a residuálních tumorů. (Hogstrom a Almond, 2006, s. 473-474)

1.10.1 Celotělové ozáření

Celotělové ozáření (TSEI – total-skin electron irradiation) je ozáření celé kůže pacienta nízkoenergetickými elektronovými svazky. Typicky se tato metoda používá k léčbě kožních T-cell lymfomů, nazývaných také jako **mycosis fungoides**. Pro pacienty v raném stádiu mycosis fungoides představuje celotělové ozáření kurativní primární léčbu. V případě pokročilých stádií je celotělové ozáření efektivní paliativní metodou a může zlepšit kvalitu života. Jedná se o dobře tolerovanou terapeutickou metodu. Mycosis fungoides je vzácné onemocnění s incidencí 4/100 000 obyvatel, je proto vhodné léčbu tohoto onemocnění centralizovat. V České republice se toto onemocnění léčí elektrony na onkologickém oddělení v **Českých Budějovicích** již od roku 1975. Tehdy se ozařovalo elektronovým svazkem produkovaným v betatronu. Nyní se používá lineární urychlovač Clinac 2100 C a od roku 2005 se pacienti ozařují rotační ozařovací technikou. Dříve se používala statická ozařovací technika, která se dnes indikuje u starších, hůře pohyblivých pacientů. Rotační technika vznikla za cílem zlepšit homogenitu dávky, modifikací techniky vyvinuté na univerzitě v McGill v Kanadě. Při této technice stojí pacient na otočné desce (točně) v poloze nazvané „baletka“, při které má jednu ruku zdviženou a drží se za otočný držák. Točna je vysoká 50 nebo 20 cm a otáčí se rychlostí 8,5 otáčky/min. Točna začne rotovat automaticky, jakmile se spustí záření. Pacient každý den střídá postavení nohou (na točně jsou vyznačeny červené a černé šlapky) a střídá také ruku, kterou se drží držáku. Takto se zamezí stínění v problematických oblastech, jakou jsou vnitřní plochy stehen, perineum, axily a laterální strany krku. (Hogstrom a Almond, 2006, s. 474; Dolečková, 2007a;)

„Rotační ozařovací technika je technika 2 složených polí s úhlem gantry 243° a 279° a při SSD 350/355cm umožňuje ozářit celé tělo pacienta.“ (Dolečková, 2007a)

Standardní léčba trvá 6–10 týdnů, doporučená dávka se pohybuje mezi 30–36 Gy. (Dolečková 2007b; Harrison et al., 2006)

Problémem rotační techniky je výskyt oblastí s nízkou a vysokou dávkou v závislosti na anatomii lidského těla, a proto se zde dávka monitoruje. Mezi oblastí s nízkou dávkou patří temeno, axily, u žen submammární oblast, perineum a horní vnitřní plochy stehen, plochy nohou a laterální strany krku. Tyto oblasti jsou dosycovány separovanými poli elektronového svazku s energií 6 MeV. Mezi oblastí s vysokou dávkou se řadí ruce a nohy s prsty a střední část obličeje (zejména vystouplé části). Tato místa jsou stíněna olověnými rukavičkami a/nebo botičkami obvykle od 18-24 Gy. (Dolečková, 2007a)

1.10.2 Celokončetinové ozáření

Ozáření končetin může být dosaženo použitím elektronových polí rozmístěných rovnoměrně kolem končetiny. Výhodou elektronů oproti fotonům je šetření okolních zdravých tkání. Nevýhodou je pak složité uspořádání polí, dodatečná dozimetrie k ověření přesnosti postupu a v neposlední řadě také delší čas strávený pod lineárním urychlovačem v rámci každodenního ozařování. (Gerbi, 2006, s. 155)

Technika používá 6-8 širokých svazků v konvenční vzdálenosti zdroj záření-kůže (SSD – source to skin distance) 100-110 cm k ozáření kožních onemocnění na končetinách, např. melanom, lymfom, Kaposiho sarkom nebo myelom. (Hogstrom a Almond, 2006, s. 475)

1.10.3 Intraoperativní elektronová terapie (IOERT)

Při intraoperativní elektronové terapii je přiváděna jedna ozařovací frakce na operační stůl. Používá se k léčbě neresekovaných nádorů, nádorů zbylých po parciální resekci nebo k ozáření přilehlých tkání obsahujících mikroskopické nádorové buňky. Jedinečnost techniky spočívá v ozařování jednou frakcí (1), použití elektronových kuželů (electron cones) vytvořených speciálně pro IOERT (2), elektronový kužel by neměl být v kontaktu s urychlovačem (předejití kolize s kuzelem a následně úrazu pacienta) (3) a svazek musí být doručován ve sterilním prostředí (ozařovnou se stává operační sál). (Hogstrom a Almond, 2006, s. 476)

1.10.4 IOERT v léčbě karcinomu prsu

IOERT se používá v léčbě karcinomu prsu jako boost (10-12 Gy), po němž následuje ozáření celého prsu (WB, whole breast irradiation), nebo jako částečné ozáření prsu celou dávkou (PBI, partial breast irradiation, 20-24 Gy) v průběhu operace pro zachování prsu.

IOERT má ze všech technik intraoperativní radioterapie nejvíce důkazů. V případě použití pro boost byla pozorována vynikající nízká lokální míra recidivy při dlouhodobém sledování (>5 let). IOERT přispívá k dlouhodobé lokální kontrole více než 90 % i ve vysoce rizikových skupinách, jako jsou **triple negativní** nebo lokálně pokročilé karcinomy prsu. Pro vybrané skupiny s nízkým rizikem se IOERT jako PBI s dávkou 21 Gy zdá být proveditelnou alternativou léčby ke standardu WBI. Výhodou IOERT je, díky přímé vizualizaci nádorového ložiska, možnost dopravení jediné vysoké dávky do malého objemu s maximální přesností, zatímco se šetří kůže a je zajištěn dobrý dlouhodobý kosmetický výsledek. Kromě toho jediná vysoká dávka dokáže vyvolat biologické mechanismy na buněčných liniích s prokazatelnou protinádorovou schopností. IOERT navíc výrazně zkracuje celkovou dobu léčby. (Kaiser et al, 2018, s. 1)

Intraoperativní elektrony jsou aplikovány mobilním nebo standardním lineárním urychlovačem. Po excizi nádoru chirurgové uvedou do pohybu část zbývajících prsu kolem nádorového ložiska, aby došlo k vystavení sousedních stěn (které tvoří cílový objem) ozařovacímu svazku. Vhodná elektronová energie je určena tloušťkou tkáně, která může být změřena použitím jehlové sondy, intraoperativního ultrazvuku nebo výpočetní tomografie. Při provádění full dose PBI je povrch žeber chráněn olověným stíněním, aby byly výstupní dávky udrženy pod 5-7 Gy. V závislosti na velikosti nádoru jsou úrovně elektronové energie obvykle v rozmezí 4-12 MeV se střední velikostí tubusu 6 cm. K homogenizaci cílového povrchu lze použít např. mokré sterilní gázy. (Kaiser et al, 2018, s. 2-3)

Ve srovnání s jinými boost metodami má intraoperativní léčba jasné výhody v oblasti přesného doručení dávky, sledu ozařování, využití biologie nádoru a poskytnutí pohodlí pacientům. Přímá vizualizace nádorového ložiska během operace zaručuje přesné doručení dávky. Tato skutečnost nabyla ještě většího významu v době technik primární rekonstrukce po lumpektomii a umožnila optimalizovat kosmetický výsledek. (Kaiser et al, 2018, s. 5)

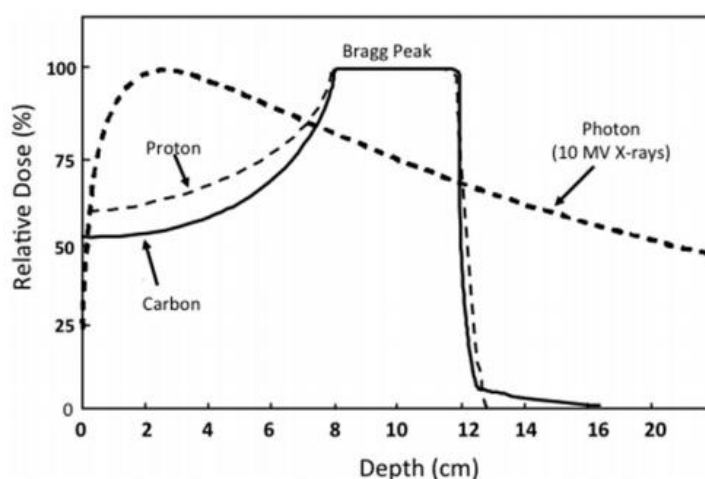
1.10.5 Ozáření skalpu

Elektronové svazky jsou používány k ozáření a léčbě melanomu, lymfomu a angiosarkomu skalpu. Léčba je obvykle paliativní. Plánování a doručování svazku je technicky náročné, do skalpu je totiž nutné doručit homogenní dávku a zároveň šetřit mozek a jeho zdravé struktury. Navzdory novým technologiím, technickým řešením a vývoji nových postupů zůstává megavoltážní elektronový svazek nejčastější volbou při ozařování skalpu starších pacientů. (Hogstrom a Almond, 2006, s. 476; Caivano et al., 2015)

3. Terapie karbonovými ionty

Terapie karbonovými ionty (Carbon Ion Radiotherapy, CIRT), představuje novou možnost léčby pro nádory, které jsou rezistentní vůči konvenční fotonové radioterapii. Na základě prvních zkušeností s ostatními typy iontů byly karbonové ionty představeny v roce 1994 v Japonsku a od té doby jsou stále vyvíjeny do podoby vyzrálé radioterapeutické modality. Do konce roku 2015 bylo karbonovými ionty léčeno přibližně 20 000 pacientů v 9 různých světových centrech. Kromě konformnějšího ozáření vykazuje CIRT vyšší účinnost ve srovnání s fotony, což umožňuje zaměřit se na nádor a šetřit okolní zdravě tkáň. Málo znalostí v oblasti vyšší účinnosti a její predikce matematickými modely však představují velkou výzvu pro aplikace CIRT na nové nádorové indikace a její hodnocení v rámci klinických studií. (Fossati et al., 2018, s. e1096)

Jelikož mají karbonové ionty větší hmotnost v porovnání s protony, při průchodu tkáněmi distribuují více energie. Tato vlastnost se jinak nazývá lineární přenos energie (LET) a karbonové ionty se vyznačují vyšším LET než protony a fotony. Biologickou výhodou vyššího LET je zvýšená pravděpodobnost dvojitých zlomů DNA v důsledku vyšší relativní biologické účinnosti (RBE). Zatímco protonový svazek s nízkým LET má RBE kolem 1,1, karbonové ionty mají mnohem vyšší hodnotu RBE v rozsahu 3-5. Studie prokázaly, že RBE karbonových iontů se s vyšší dávkou na frakci snižuje, nicméně tento pokles je výraznější u zdravých tkání než u nádorových buněk. Proto použití hypofrakcionovaného režimu terapie umožňuje eskalaci dávky do nádoru a šetření okolních tkání. (Rackwitz, Debus, 2019, s. 227)



Obr. 3: Procentuální relativní hloubková dávka pro karbonový, protonový a fotonový svazek. (převzato z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655518300098>)

CIRT je stále považován za experimentální léčbu pro většinu nádorů. Ačkoli klinických studií přibývá, stále nebyly provedeny žádné randomizované klinické studie srovnávající CIRT s ostatními způsoby léčby. Mezi indikace se řadí nádory slinivky, hepatocelulární karcinom, recidivující karcinom rekta, nádory jícnu, adenoidně cystický karcinom, uveální a mukosální melanom, chordom a chondrosarkom baze lebni, nemalobuněčný karcinom plic, vysoce rizikový karcinom prostaty, karcinom děložního hrdla, některé nádory dětské věku. (Mohamad et al., 2018, 319-322)

4. Neutronová záchyťová terapie

Borová neutronová záchyťová terapie je moderní modalitou v oblasti biochemicky zaměřené radiační léčby, která umožňuje aplikaci korpuskulárního záření o vysoké dávce selektivně do neoplastických buněk. Představuje způsob, jak zničit nádor a zároveň ochránit přilehlé zdravé tkáně. Neutronová terapie je založena na jaderném záchyťu a štěpných reakcích, ke kterým dochází, pokud je neradioaktivní izotop boru (^{10}B) ozářen pomalými **tepelnými neutrony**. Neradioaktivní bor se mění na radioaktivní bor ^{11}B , který se ihned rozpadá a dochází k emisi alfa částic a jader lithia. Jelikož mají alfa částice o vysokém LET krátký dosah ve tkáni (5-9 μm), k doprovodným destruktivním efektům dochází jen ve tkáních akumulujících ^{10}B . (Miyatake et al., 2018, s. 48-49; Linkos)

Pacientovi se aplikuje sloučenina, která obsahuje ^{10}B a kterou vychytávají nádorové buňky. Následně se pacient ozáří tepelnými neutrony a vznikající alfa záření působí pouze v buňkách, které přijmou sloučeninu s borem. Sníží se tak ozáření okolních zdravých tkání. (Linkos)

Závěr

Ve své práci jsem si zvolila za cíl předložit dohledané publikované aktuální poznatky o typech korpuskulárního záření, které se v současnosti používají k léčbě nádorů, dále o výhodách použití jednotlivých druhů korpuskulárního záření a také o diagnózách, které můžeme korpuskulárním zářením léčit.

Mezi částice, které se v současné době k léčbě používají, patří protony, elektrony, neutrony, karbonové ionty, ale také jádra vodíku nebo negativní piony. Ve své práci se věnuji prvním čtyřem zmiňovaným částicím. Terapie korpuskulárním zářením je pokládána za opodstatněnou, pokud fotonovou terapií není možné zajistit adekvátní šetření zdravých tkání a pokud pacientovi poskytuje další klinický benefit ve srovnání s fotonovou terapií. Je účinná pro vybrané skupiny klinických indikací.

Hlavní výhodou protonové terapie je teoreticky lepší dávková distribuce a šetření zdravých tkání. Mezi indikace k PT patří nádory očníce, chordomy, chondrosarkomy, nádory míchy, hepatocelulární karcinom atd... K nejčastějším nádorovým onemocněním léčeným v protonových centrech ve světě patří karcinom prostaty. Dle některých zdrojů má tato indikace vysokou míru vyléčitelnosti, léčba protony minimalizuje pozdní nežádoucí účinky a zvyšuje kvalitu života pacientů po léčbě. Přes teoretické výhody protonové léčby však stále neexistuje dostatek důkazů a je příliš málo studií, které by porovnávaly účinnost s jinými metodami léčby karcinomu prostaty. Protonová léčba karcinomu prostaty má proto stále nejasné postavení. V roce 2018 se podařilo vědcům prokázat zvýšení účinnosti protonů pomocí proton-borové záchytové terapie.

Elektronovým svazkem se léčí povrchově lokalizované nádory, především nádory kůže, rtů, hrudníku, krku, horních cest dýchacích a také jizvy po operacích. Je to dáno tím, že je maximum dávky doručeno na povrch pacientova těla (do 6cm hloubky) a poté dávka prudce klesá. Proto se elektronová terapie hodí pro nádory umístěné na povrchu, umožňuje tak eskalovat dávku do nádoru a chránit tkáň umístěné hlouběji pod nádorem. Centrem celotělového ozáření v České republice jsou České Budějovice.

Karbonové ionty vykazují vyšší lineární přenos energie (tím pádem vyšší pravděpodobnost výskytu dvojitých zlomů) a vysokou relativní biologickou účinnost (RBE v rozsahu 3-5) a umožňují tak eskalaci dávky do nádoru a šetření zdravých tkání. Terapie karbonovými ionty je však stále experimentální léčbou pro většinu nádorů, dosud chybí klinické studie, které by porovnávaly léčbu karbonovými ionty s ostatními způsoby léčby. Mezi indikace k terapii karbonovými ionty patří nádory slinivky, jícnu, hepatocelulární

karcinom, uveální a mukosální melanom, recidivující karcinom rekta, adenoidně cystický karcinom, chordom a chondrosarkom baze lebni, nemalobuněčný karcinom plic, vysoce rizikový karcinom prostaty, karcinom děložního hrdla a některé nádory dětského věku.

Výhodou neutron-borové záchytové terapie je selektivní zničení nádorových buněk pomocí boru a tepelných neutronů a šetření zdravých tkání.

Terapie korpuskulárním zářením je účinnou léčebnou metodou řady nádorových onemocnění, zároveň se však jedná o velmi kontroverzní a diskutovanou oblast onkologie, kde je třeba dalších klinických studií, jelikož současná data neposkytují dostatečné množství důkazů.

Referenční seznam zdrojů

1. ALLEN, Aaron M., Todd PAWLICKI, Lei DONG, et al. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2012, **103**(1), 8-11 [cit. 2020-01-29]. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.02.001. ISSN 01678140. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814012000588>
2. *ASTRO Model Policies: Proton Beam Therapy*. 2017. Dostupné také z: https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf
3. CAIVANO, Rocchina, Alba FIORENTINO, Giorgia CALIFANO a Vincenzo FUSCO. A radiotherapy technique for palliative total scalp irradiation. *Ann Palliat Med* [online]. 2015;4(1):35-38 [cit. 2020-01-05]. DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.01.02.
4. ČECHÁK, Tomáš a Tereza HANUŠOVÁ. *Problematika protonové terapie* [online]. Praha, 2016 [cit. 2019-11-03]. Dostupné z: https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/Protonova_terapie/PT_studie_FJFI.pdf. Studie. České vysoké učení technické v Praze.
5. DOLEČKOVÁ, Miluše. 2007a. Celotělové ozáření kůže elektronovým svazkem (TSEI) u mycosis fungoides. *Linkos*. [Online] 2007a. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/pokongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/celoteloveozareni-kuze-elektronovym-svazkem-tsei-u-mycosis-fungoides/>.
6. DOLEČKOVÁ, Miluše. 2007b. Postavení TSEI v léčbě mycosis fungoides – současná problematika a léčebné výsledky. *Linkos*. [Online] 2007b. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/pokongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/postavenitsei-v-lecbe-mycosis-fungoides-soucasna-problematika-a-lecebne-vysledk/>.
7. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2020-3-04]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861

8. FOSSATI, Piero, Naruhiro MATSUFUJI, Tadashi KAMADA a Christian P. KARGER. Radiobiological issues in prospective carbon ion therapy trials. *Medical Physics* [online]. 2018, **45**(11), e1096-e1110 [cit. 2020-02-21]. DOI: 10.1002/mp.12506. ISSN 0094-2405. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.12506>
9. GERBI, Bruce J. Clinical Applications of High-Energy Electrons. *Technical Basis of Radiation Therapy* [online]. Springer Berlin Heidelberg, 2006, , 135-165 [cit. 2020-02-03]. Medical Radiology. DOI: 10.1007/3-540-35665-7_7. ISBN 978-3-540-21338-3. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/3-540-35665-7_7
10. HARRISON, Cameron, James YOUNG, Daniel NAVI, Nadeem RIAZ, Bharathi LINGALA, Youn KIM a Richard HOPPE. Revisiting Low-Dose Total Skin Electron Beam Therapy in Mycosis Fungoides. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* [online]. 2011, **81**(4), e651-e657 [cit. 2019-12-16]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.023. ISSN 03603016. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301611001544>
11. HOGSTROM, Kenneth R a Peter R ALMOND. Review of electron beam therapy physics. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2006, **51**(13), R455-R489 [cit. 2019-12-10]. DOI: 10.1088/0031-9155/51/13/R25. ISSN 0031-9155. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/51/i=13/a=R25?key=crossref.cf2fca7232b8db6caa3fe42906a63535>
12. How Proton Therapy Works. *The National Association for Proton Therapy* [online]. [cit. 2019-11-11]. Dostupné z: <https://www.proton-therapy.org/science/>
13. CHOWDHARY, Mudit, Anna LEE, Sarah GAO, et al. Is Proton Therapy a “Pro” for Breast Cancer? A Comparison of Proton vs. Non-proton Radiotherapy Using the National Cancer Database. *Frontiers in Oncology* [online]. 2019, 8 [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.3389/fonc.2018.00678. ISSN 2234-943X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00678/full>
14. *June 2018 MedPAC Report: Summary of Issues Impacting Radiation Oncology* [online]. In: . 2018 [cit. 2020-01-30]. Dostupné z: https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/News_and_Publications/What_Is_Happening_In_Washington/2018/June2018MedPACReportSummary.pdf
15. KAISER, Julia, Roland REITSAMER, KOPP, Christoph GAISBERGER, KOPP, Thorsten FISCHER a Franz ZEHENTMAYR. *Breast Care* [online]. 2018, **13**(3) [cit.

- 2020-02-11]. DOI: 10.1159/000489637. ISSN 1661-3791. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/489637>
16. KUBEŠ a kol. *Souhrn indikací k protonové radioterapii* [online]. 2016 [cit. 2019-12-08]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/files/Kniha-Souhrn-indikaci-aktualizovana.pdf>
17. LEE, Catherine T., Stephen D. BILTON, Robin M. FAMIGLIETTI, Beverly A. RILEY, Anita MAHAJAN a Eric L. CHANG. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* [online]. 2005, **63**(2) [cit. 2020-01-05]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.060. ISSN 03603016. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301605002890>
18. LIU, Hui a Joe Y. CHANG. Proton therapy in clinical practice. *Chinese Journal of Cancer* [online]. 2011, **30**(5), 315-326 [cit. 2019-12-04]. DOI: 10.5732/cjc.010.10529. ISSN 1000467X. Dostupné z: <http://www.cjcsysu.cn/abstract.asp?idno=17511>
19. MIYATAKE, Shin-Ichi, Shinji KAWABATA, Ryo HIRAMATSU, Toshihiko KUROIWA, Minoru SUZUKI a Koji ONO. Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Gliomas. *Intracranial Gliomas Part III - Innovative Treatment Modalities* [online]. S. Karger, 2018, 2018-7-10, , 48-56 [cit. 2020-02-23]. Progress in Neurological Surgery. DOI: 10.1159/000469679. ISBN 978-3-318-06062-1. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/469679>
20. MOHAMAD, O., S. YAMADA a M. DURANTE. Clinical Indications for Carbon Ion Radiotherapy. *Clinical Oncology* [online]. 2018, **30**(5), 317-329 [cit. 2020-02-21]. DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.006. ISSN 09366555. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655518300098>
21. MOHAN, Radhe a David GROSSHANS. Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2017, **109**, 26-44 [cit. 2019-11-12]. DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006. ISSN 0169409X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X16303192>
22. Neutronová záchyťová terapie. *Linkos* [online]. [cit. 2020-02-24]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/neutronova-zachytova-terapie/>
23. PAGANETTI, Harald. *Proton therapy physics*. Second edition. Boca Raton, Florida: CRC Press, [2019]. ISBN 978-11-3862-650-8.
24. Particle therapy facilities in clinical operation. *Particle Therapy Co-Operative Group* [online]. Switzerland: PTCOG, 2019 [cit. 2019-11-03]. Dostupné z: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>

25. Pediatric Proton Therapy . *UF Health Proton Therapy Institute* [online]. [cit. 2019-01-06]. Dostupné z: <https://www.floridaproton.org/cancers-treated/pediatric-cancer>
26. RACKWITZ, Tilmann a Jürgen DEBUS. Clinical applications of proton and carbon ion therapy. *Seminars in Oncology* [online]. 2019, **46**(3), 226-232 [cit. 2020-02-07]. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.005. ISSN 00937754. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093775419300570>
27. ROYCE, Trevor J. a Jason A. EFSTATHIOU. Proton therapy for prostate cancer: A review of the rationale, evidence, and current state. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* [online]. 2019, **37**(9), 628-636 [cit. 2020-01-28]. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.11.012. ISSN 10781439. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143918304605>
28. TOMMASINO, Francesco a Marco DURANTE. Proton Radiobiology. *Cancers* [online]. 2015, **7**(1), 353-381 [cit. 2019-11-16]. DOI: 10.3390/cancers7010353. ISSN 2072-6694. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2072-6694/7/1/353>
29. ULLMANN, Vojtěch. Aplikace ionizujícího záření: jaderné a radiační metody. *AstroNuklFyzika* [online]. [cit. 2019-11-12]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm>
30. VITTI, Eirini Terpsi a Jason L PARSONS. The Radiobiological Effects of Proton Beam Therapy: Impact on DNA Damage and Repair. *Cancers* [online]. 2019, **11**(7) [cit. 2019-11-16]. DOI: 10.3390/cancers11070946. ISSN 2072-6694. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/7/946>
31. VONDRÁČEK, Vladimír. Fyzikálně-technické aspekty protonové radioterapie. In: *Souhrn indikací k protonové radioterapii*. Proton Therapy Center Czech, 2016, s. 89-91.
32. OLIVOVÁ, Jana, Daniele MARGARONE a Jan ŘÍDKÝ. Vědci prokázali zvýšení účinnosti protonové terapie. In: Akademie věd České Republiky [online]. 28. 2. 2018 [cit. 2020-02-26]. Dostupné z: <http://www.avcr.cz/cs/veda-a-vyzkum/aktuality/Vedci-prokazali-zvyseni-ucinnosti-protonove-terapie>
33. ZAPLETAL, Radek, Jiří KUBEŠ. Nejnovější názory na adjuvantní radiační léčbu nepokročilého karcinomu prsu. *Onkologie*, 2017, 11.4: 179-184.

Seznam použitých obrázků

1. NNEWHAUSER, W. a R. ZHANG. Schematic illustration of proton interaction mechanisms. In: The physics of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2015, 60(8), R155-R209 [cit. 2020-03-30]. DOI: 10.1088/0031-9155/60/8/R155. ISSN 0031-9155. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=8/a=R155?key=crossref.e17ea27b3e09d2ae08a7471562523fb1>
2. MILLER, A. A. [Dávková distribuce protonového a fotonového svazku]. In: *Wikimedia Commons* [online]. [cit. 2020-03-29]. Dostupné z: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/12/BraggPeak.png>
3. MOHAMAD, O., S. YAMADA a M. DURANTE. Percentage depth dose curves for carbon, proton and photon beams. In: Clinical Indications for Carbon Ion Radiotherapy. *Clinical Oncology* [online]. 2018, 30(5), 317-329 [cit. 2020-03-30]. DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.006. ISSN 09366555. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655518300098>

Seznam zkratek

ASTRO	Americká společnost radiační onkologie (American society for radiation ocology)
CDD	Komplexní poškození DNA (Complex DNA damage)
CIRT	Terapie karbonovými ionty (Carbon Ion Radiotherapy)
DDR	Odpověď na poškození buňky (DNA damage response)
DSB	Dvojité zlomy (Double-strand breaks)
EBRT	Zevní radioterapie (External Beam Radiotherapy)
GIST	Gastrointestinální stromální tumor
HNSCC	Spinocelulární karcinom hlavy a krku (Head and neck squamous cell carcinoma)
HR	Homologní rekombinace
IMPT	Protonová terapie s modulovanou intezitou svazku (Intensity modulated proton therapy)
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (Intensity Modulated Radiotherapy)
IOERT	Intraoperativní elektronová terapie (Intraoperative Electron Radiotherapy)
LET	Lineární přenos energie (Linear energy transfer)
NHEJ	Nehomologní spojování konců (Non-homologous end joining)
PBCT	Proton-borová záchyťová terapie (Proton Boron Capture Therapy)
PBI	Částečné ozáření prsu (Partial Breast Irradiation)
PT	Protonová terapie
RBE	Relativní biologická účinnost

	(Relative biological effectiveness)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SOBP	Společnost pro biologickou psychiatrii (Society of Biological Psychiatry)
SSB	Jednoduché zlomy (Single-strand breaks)
SÚRO	Státní ústav radiační ochrany
TSEI	Celotělové ozáření (Total Skin Electron Irradiation)
WBI	Ozáření celého prsu (Whole Breast Irradiation)