



Bakalářská práce

Technické principy využívané v radioterapii

Studijní program:

B0914P360007 Biomedicínská technika

Autor práce:

Adéla Bicanová

Vedoucí práce:

Ing. Vojtěch Lindauer

Fakulta zdravotnických studií

Liberec 2023



Zadání bakalářské práce

Technické principy využívané v radioterapii

<i>Jméno a příjmení:</i>	Adéla Bicanová
<i>Osobní číslo:</i>	D20000001
<i>Studijní program:</i>	B0914P360007 Biomedicínská technika
<i>Zadávací katedra:</i>	Fakulta zdravotnických studií
<i>Akademický rok:</i>	2022/2023

Zásady pro vypracování:

Cíle práce:

Rozdělení a popis technických principů využívaných v radioterapii.
Porovnání technických parametrů záření a vlivu na živou tkáň.
Vytvoření výukových materiálů (posterů) s přehledem technických principů.
Představení nových technických principů v radioterapii.

Teoretická východiska:

Radioterapie neboli terapie zářením, využívá k léčbě nádorových onemocnění různé druhy ionizujícího záření a různé metody pro jednotlivé ozařované oblasti v závislosti na jejich indikaci. Cílem terapie je dostat velké množství energie ze záření, a tím zničit nádor s minimálním či nulovým negativním účinkem na okolní zdravou tkáň. Příkladem druhů záření může být měkké a tvrdé rentgenové záření, které se od sebe liší vlnovými délkami a prostupností tkáněmi, dále záření gama, které vzniká díky rozpadu použitého kobaltu u gama nože, či protonový proud, který dokáže přesně zacílit nádor, a tak šetřit okolní tkáň. Nejmodernější metoda radioterapie je například CyberKnife, jedinečný robotický ozařovač, který se dokáže při ozařování přizpůsobit sebemenšímu pohybu pacienta.

Výzkumné předpoklady/výzkumné otázky:

1. Odlišná záření používaná v radioterapii se liší technickým řešením zářiče.
2. Odlišná záření používaná v radioterapii se liší technickým řešením detektoru.
3. Odlišná záření používaná v radioterapii mají různé biologické účinky, popř. i různé mechanismy účinku.
4. Nové principy využívané v radioterapii.

Metoda: Literární rešerše.

Technika práce, vyhodnocení dat:

Zpracování literatury se zvláštním důrazem na novinky v oblasti (<5 let od vydání), popis jednotlivých technických principů vybraných metod, popis zářiče, snímače, fyzikálních vlastností a biologického účinku, popis základních zákonitostí odlišující metody a jejich biologický efekt, zpracování tématu formou výukových materiálů (posterů).

Místo a čas realizace výzkumu: 2022/2023, FZS TUL.

Vzorek: Žádný.

Rozsah práce: Rozsah bakalářské práce činí 50-70 stran.

Forma zpracování kvalifikační práce: Tištěná a elektronická.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování práce:

tištěná/elektronická

Jazyk práce:

Čeština

Seznam odborné literatury:

BENEŠ, J., D. JIRÁK a F. VÍTEK. 2015. Základy lékařské fyziky. 4. vyd. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-2645-1.

BURKOŇ, Petr. 2012. Radioterapie nádorů hlavy a krku. Postgraduální medicína. 14(7), 793-799. ISSN 1212-4184.

DEVLIN, Phillip M. et al. 2016. Brachytherapy: applications and techniques. 2nd edition. New York: Demos Medical. ISBN 978-1-62070-082-2.

DOLEČKOVÁ, Miluše. 2001. Radioterapie nádorů hlavy a krku včera, dnes a zítra. Qua vadis radioterapie? Jihočeské onkologické dny. 18-20. ISBN 80-238-7485-3.

DRASTICH, Aleš. 1976. Záření v lékařství. 2., Gama-zobrazovací systémy. Brno: Ediční středisko Vysokého učení technického. ISBN 80-214-1974-.

FILIPOVÁ, A. et al. 2016. Radiační ochrana při radiační mimořádné události. Hradec Králové: Univerzita obrany. ISBN 978-80-7231-366-2.

LIŠČÁK, Roman et al. 2009. Radiochirurgie gama nožem: principy a neurochirurgické aplikace. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2350-1.

PETERA, Jiří. 1998. Moderní radioterapeutické metody. V. díl, Brachyterapie. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. ISBN 80-7013-266-3.

ROSINA, J., VRÁNOVÁ, J. a H. KOLÁŘOVÁ. 2021. Biofyzika: pro zdravotnické a biomedicínské obory. 2. vydání. Praha: Grada. ISBN 978-80-271-2526-5.

WIEDERHOLD, K. Brenda. 2020. Teletherapy: The New Norm? Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking. 23(10), 655-656. DOI 10.1089/cyber.2020.29196.editorial

ZÁMEČNÍK, Jiří a Josef KVĚCH. 2001. Radioterapie v léčbě zhoubných nádorů. Medicína v praxi. (4), 69-70. ISSN 1212-8759.

Vedoucí práce:

Ing. Vojtěch Lindauer

Fakulta zdravotnických studií

Datum zadání práce:

25. října 2022

Předpokládaný termín odevzdání: 5. května 2023

L.S.

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc.,

MBA

děkan

Prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně jako původní dílo s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé bakalářské práce a konzultantem.

Jsem si vědoma toho, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu Technické univerzity v Liberci.

Užiji-li bakalářskou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědoma povinnosti informovat o této skutečnosti Technickou univerzitu v Liberci; v tomto případě má Technická univerzita v Liberci právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Současně čestně prohlašuji, že text elektronické podoby práce vložený do IS/STAG se shoduje s textem tištěné podoby práce.

Beru na vědomí, že má bakalářská práce bude zveřejněna Technickou univerzitou v Liberci v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů.

Jsem si vědoma následků, které podle zákona o vysokých školách mohou vyplývat z porušení tohoto prohlášení.

12. dubna 2023

Adéla Bicanová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat panu inženýrovi Vojtěchovi Lindauerovi za vedení práce s neskutečnou mírou trpělivosti, mé rodině a přátelům za všechnu tolik potřebnou podporu v průběhu celého studia. V neposlední řadě bych chtěla vyjádřit velké díky Bc. Janu Veverkovi, bez jehož rad a zkušeností ohledně grafického zpracování, by vzhled posteru, který je výstupem této práce, nikdy nevypadal tak profesionálně. Dále bych chtěla poděkovat Vítu Hrbáčkovi za veškerou pomoc při studiu a čas, který mi věnoval.

ANOTACE

Technické principy použité v radioterapii

Radioterapie, radiační terapie, léčba ozařováním či léčba zářením se využívá především k léčbě onkologických pacientů. Použití ionizujícího záření má destrukční účinky na nádory a v ideálním případě neohrožuje okolní zdravou tkáň. Nemusí se jednat jen o zničení nádoru, terapie může odstranit nežádoucí symptomy, léčit bolest i krvácení. V závislosti na druhu ionizujícího záření, kterým je elektromagnetické a částicové, cílí léčba na různé indikace. Terapie aplikuje měkké či tvrdé záření velkých i malých vlnových délek s různou tkáňovou prostupností. Součástí je i záření gama, které vzniká díky rozpadu kobaltu použitého v přístrojích. Částicové záření je například protonový proud, který dokáže přesně zacílit nádor, a tak šetřit zdravé okolí. V této práci budou představeny druhy použitého záření a jejich zdroje, plánovací systémy terapie. Práce představí nejnovější trendy a nové principy v ozařování za posledních 5 let.

Klíčová slova

Detektory ionizujícího záření, Plánování radioterapie, Technické principy radioterapie

ANNOTATION

Technical principles used in radiotherapy

Radiotherapy or radiation therapy is mainly used to treat patients with cancer. The use of ionizing radiation has destructive effects on tumors and ideally does not threaten the surrounding healthy tissue. It does not have to be only about destroying the tumor, the therapy can remove unwanted symptoms, treat pain and bleedings. Depending on the type of ionizing radiation, which is electromagnetic and particle, the treatment targets different indications. The therapy applies soft or hard radiation of large and small wavelengths with different tissue permeability. It also includes Gama radiation, which is produced due to the decay of the cobalt used in the devices. Particle radiation as a proton stream can precisely target a tumor and thus spare the healthy surrounding area. This bachelor thesis describes the types of radiation and their sources, therapy planning systems and technical principles. There are presented the latest trends and new principles in therapy over the last 5 years.

Keywords

Ionizing radiation detectors, Radiotherapy planning, Technical principles in radiotherapy

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	12
1 Úvod	14
2 Biofyzikální základ	15
2.1 Charakteristika ionizujícího záření	15
2.1.1 Rozdělení ionizujícího záření	16
2.2 Interakce záření s látkou	17
2.2.1 Fotoelektrický jev	18
2.2.2 Comptonův rozptyl	18
2.2.3 Pár elektron-pozitron	19
2.2.4 Útlum záření	19
2.3 Záření a živá hmota	20
2.4 Základní veličiny a fyzikální jevy	21
2.5 Mechanismy interakce IZ s materiálem využívané v radiační technice	23
2.6 Detektory IZ	24
3 Základní typy radioterapie	25
3.1 Podle polohy zdroje	25
3.1.1 Brachyterapie	25
3.1.2 Teleterapie	26
3.2 Podle klinické aplikace	27
3.2.1 Kurativní radioterapie	28
3.2.2 Adjuvantní radioterapie	29
3.2.3 Paliativní radioterapie	29
4 Zdroje záření	30
4.1 Gama ozařovače	30
4.2 Urychlovače	30

4.2.1	Lineární urychlovače	31
4.2.2	Kruhové urychlovače	31
5	Současné trendy radioterapie	33
5.1	Image guided radiotherapy	33
5.2	Intensity modulated radiotherapy	36
5.3	Volumetric modulated arc therapy	37
5.4	Simultánní integrovaný boost	39
5.5	Intrakraniální stereotaktická radioterapie a radiochirurgie	39
5.6	Extrakraniální stereotaktická radioterapie	40
5.7	Akcelerované ozáření nádoru prsu brachyterapií	41
5.8	Adaptivní radioterapie	42
5.9	Megavoltage cone beam computed tomography	44
5.10	MR-linac 1.5 T	45
5.11	CyberKnife	47
5.12	Protonová radioterapie	48
5.13	Radioterapie karbonovými ionty	49
6	Novinky v radioterapii	51
7	Diskuze	62
8	Závěr	64
	Seznam použité literatury	65

Seznam symbolů a zkratek

atd.	A tak dále
atp.	A tak podobně
BP	Bakalářská práce
CT	Computed Tomography, Výpočetní tomografie
DP	Diplomová práce
GIT	Gastrointestinální trakt
GTV	Gross Target Volume, hrubý cílový objem
HDR	High dose rate, Vysoký dávkový příkon
HRS	HyperRadioSenzitivity, HyperRadioSenzitivita
IRR	Increased RadioResistance, zvýšená radiorezistence
IZ	Ionizující záření
LD-FRT	Nízkodávková radioterapie
LDR	Low dose rate, Nízký dávkový příkon
LINAC	Lineární akcelerátor
LRT	LATTICE radioterapie
MLC	Multileaf collimator, Mnoholistý kolimátor
MRI	Magnetic Resonance Imaging, Magnetická rezonance
např.	Například
PBFT	Proton-borová fúzní terapie
PDR	Pulse-dose rate, Pulzní dávkový příkon
PET	Pozitronová emisní tomografie
PET/CT	Pozitron Emission Tomography/Computed Tomography

PULSAR	Personalizovaná Radioterapie	Ultrafrakcionovaná	Stereotaktická	Adaptivní
RT	Radioterapie			
RZ	Rentgenové záření			
SBRT	Stereotactic body radiotherapy			
SPECT/CT	Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography			
tzv.	Takzvaně			

1 Úvod

Radioterapie je jeden z hlavních léčebných postupů v boji nejen proti nádorovým onemocněním. Jedná se o terapeutickou metodu, která využívá ionizujícího záření ke zničení nádorových buněk a ovlivnění jejich růstu. Stala se jedním z nejúčinnějších způsobů léčby mnoha typů rakoviny, a proto je toto téma stále v centru pozornosti v oblasti medicíny. Pro dosažení co nejvyšší účinnosti a minimalizaci vedlejších účinků je nutné při aplikaci radioterapie dodržovat přísné technické principy. Ty se vztahují na všechny fáze léčebného procesu, včetně plánování a simulace, aplikace dávky záření a sledování efektů na pacienta. Technické principy radioterapie zahrnují široké spektrum vědeckých disciplín, včetně fyziky, matematiky a inženýrství.

Cílem této bakalářské práce je podrobněji prozkoumat a analyzovat klíčové technické principy radioterapie, včetně fyzikálních základů záření, technologií používaných při plánování a simulaci léčby, aplikace dávky záření a sledování efektů na pacienta. Práce se zaměří na důležitost každého z těchto principů pro úspěšnou léčbu pacientů a na to, jak jsou tyto principy aplikovány v praxi.

Práce je postavena na rozsáhlé literární rešerši. Cílem této bakalářské práce je podrobně se seznámit s technickými principy a postupy, které jsou využívány v radioterapii. Práce se zaměří na přehled radioterapeutických zařízení, jejich funkcí a vlastností. Dále bude popsán proces plánování a podání radioterapie, včetně použití různých technik a metod. Součástí práce bude také zhodnocení nejnovějších trendů a výzkumných témat v oblasti radioterapie, které umožňují výrazné zlepšení účinnosti a bezpečnosti této metody léčby.

2 Biofyzikální základ

Biofyzikální základ radioterapie spočívá v účinku ionizujícího záření na biologické tkáně a buňky. Ionizující záření je schopno odstranit elektrony z atomů, což vede k tvorbě iontů a volných kyslíkových radikálů, které mohou poškozovat DNA v buňkách. Tento proces může vést k nekróze buňky nebo k poškození jejího DNA, což vede k rozpadu buňky (apoptóze) nebo k mutaci, která může vést k vzniku nádoru.

Radioterapie využívá tuto vlastnost ionizujícího záření k léčbě nádorových onemocnění. Při radioterapii je ionizující záření zaměřeno na postiženou oblast, aby zabilo nádorové buňky a minimalizovalo poškození okolních zdravých tkání. Důležitým faktorem při výběru dávky ionizujícího záření a délce léčby je úroveň citlivosti nádorových buněk na ionizující záření a zároveň ochrana zdravých tkání.

Zároveň je důležité poznamenat, že radioterapie má i některé nežádoucí účinky, zejména na rychle rostoucí buňky, jako jsou krevetvorné a epitelální buňky, a sliznice. Tyto vedlejší účinky se snaží minimalizovat výběrem správného dávkového plánu a techniky ozáření, aby byla co nejvíce šetřena zdravá tkáň.

2.1 Charakteristika ionizujícího záření

Ionizující záření je druh záření (fotonové, částicové) které nese dostatečnou energii pro ionizaci absorbujícího atomu tím, že elektronu dodá vyšší než ionizační práci. Za normálních okolností dochází k absorpci záření v elektronovém obalu, kdy elektrony absorbují kvanta energie a jsou excitovány na vyšší energetickou hladinu, z ní poté klesají zpět a u toho postupně, v případě zářivých přechodů, vyzařují menší kvanta energie. Při ionizaci absorbuje elektron takovou energii, že už není původním atomem silově vázán a opouští ho za vzniku iontu. Takto vzniknuvší iont a volný elektron poté reagují s okolními atomy, kdy se snaží rekombinovat a narušují např. molekulové vazby.

Absorbovaná energie, dodána IZ, je stejně velká či větší než energie vazebná, také nazývaná jako ionizační potenciál. Ionizační energie se liší podle počtu elektronů v atomu, protože elektrony mají v různých energetických hladinách rozdílné vazebné energie (energie potřebné k odtržení elektronů z obalu). Z elektricky neutrálního atomu

vznikne procesem ionizace kladný iont kvůli vyrazení elektricky záporného elektronu. Ionizovaný atom má tedy větší energii v ionizovaném stavu než ve stavu základním (Beneš et al. 2022). K Ionizujícímu záření patří záření vznikající z radioaktivního rozpadu látek α , β^+ , β^- , γ , rentgenové záření, záření z urychlených částic z urychlovačů či vzniklé záření při jaderných reakcích (Rosina et al.2021).

2.1.1 Rozdělení ionizujícího záření

Ionizující záření vyráží elektrony z neutrálního atomu, který se poté stává kladným iontem. Dělí se podle interakcí s hmotou. Jde o záření přímo ionizující a nepřímo ionizující. Částice u přímo IZ jsou elektricky nabitý a přímo vyrážejí elektrony z atomů. Příkladem částic přímo IZ jsou protony, elektrony či částice alfa. Mají také kvůli nenulové hmotnosti mnohem větší kinetickou energii, ale kvůli vlastnímu náboji minimální pronikavost (např. záření alfa zastaví i list papíru). Tento druh záření se nazývá korpuskulární (částicové). U druhého typu nejsou částice nositeli elektrického náboje, svou kinetickou energii předají sekundárně nabitým částicím, které už mají přímé ionizující látkové účinky. Toto záření se nazývá elektromagnetické (Kubinyi et al. 2018).

Korpuskulární, částicové, fermionové záření

Protonové záření: je proud kladně nabitých urychlených protonů. Využívá se v protonové terapii, jelikož deponuje většinu energie v úzce vymezené hloubce.

Elektrony (beta -): vznikají při radioaktivním rozpadu. Používají se v RT; v průmyslu k dezinfekci, sterilizaci a výrobě polymerů, také k detekci defektů v materiálech pomocí metody nazývané beta radiografie.

Pozitrony (beta +): jsou antičástice elektronu. Vznikají při radioaktivním rozpadu nebo při interakci hmoty s fotony (viz kapitola 2.2.3). Využívají se při PET (pozitronová emisní tomografie) jako diagnostický nástroj v medicíně.

Alfa záření: přirozeně vzniká z radioaktivního rozpadu těžkých jader, jako je například uran či thorium, a je považováno za nejnebezpečnější formu ionizujícího záření pro lidské zdraví, leptá sliznice. Využití si našlo v medicíně v tzv. Alfa terapii; v průmyslu slouží například k ionizaci plynů či v požární ochraně v detektorech kouře.

Neutrony: Vznikají například při štěpení jader uranu a mají vysokou pronikavost díky své elektrické neutralitě. Využívají se například v jaderných elektrárnách k produkování energie.

Elektromagnetické, bosonové záření (fotonové)

Záření gama: elektromagnetické pronikavé záření vznikající radioaktivními přeměnami. Kromě RT se gama používá například i ke sterilizaci léčiv.

UV-B záření: je přirozenou součástí slunečního svitu. Může způsobovat kožní rakovinu. Paradoxně může být také uměle vytvářeno v UV lampách, které se používají například k léčbě kožních onemocnění. UV-B záření je zodpovědné za tvorbu vitamínu D v lidském těle.

UV-C záření: UV-C záření vzniká zejména v horních vrstvách atmosféry, kde se sluneční záření setkává s molekulami plynu. Většina tohoto záření je pohlcena ozónovou vrstvou, která se nachází v atmosféře ve výškách asi 10 až 50 km nad zemským povrchem. Proto se UV-C záření běžně nevyskytuje na zemském povrchu v přirozených podmínkách. Záření lze však uměle vytvářet pomocí UV-C zářivek nebo laserů a používat k dezinfekci vody, povrchů a vzduchu v klimatizačních systémech a ventilacích.

RTG záření: uměle vzniká interakcemi v rentgence, v přírodě rozpadu radioaktivních prvků a v kosmickém záření. Používá se v medicíně pro snímání kostí a diagnostiku onemocnění.

2.2 Interakce záření s látkou

Interakce IZ s látkou má různé podoby absorpcí. Charakter interakce souvisí s energií záření a druhem látky, která je ozařována. Průchodem záření je buď všechna, nebo jen část energie předána vystavené látce a původní intenzita záření, kterou lze chápat také jako původní počet částic (fotonů), interakcemi klesá. Interakce záření s látkou je náhodný jev, který se popisuje veličinami jako je extinkční koeficient, účinný průřez nebo polotloušťka. U korpuskulárního záření (záření nabitých částic) se energie ztrácí postupně podél celé dráhy částice látkou a s klesající energií roste pravděpodobnost interakce. Na letící nabitou částici totiž působí elektromagnetické síly mezi částicí a mezi atomy a molekulami s vlastními elektromagnetickými poli. U elektromagnetického záření

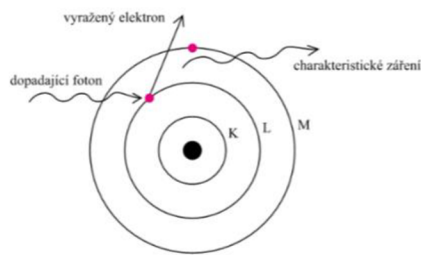
(záření fotonů s nulovým nábojem) dochází k přímočařejšímu šíření, a energii si zachovává až do okamžiku interakce. Při střetu s částicí ztrácí foton všechnu svou energii nebo rozptylem jen část (Liščák et al. 2009).

2.2.1 Fotoelektrický jev

Fotoelektrický jev či fotoefekt je proces absorpce, kdy je energie dopadajícího fotonu zcela pohlcena atomem. Foton, splňující jednoduchou podmínku:

$$h\nu \geq E_{\text{ionizační}}$$

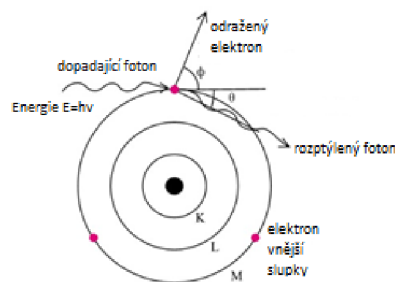
po předání energie zanikne a energií obohacený elektron opouští atom. Uvolněný elektron se nazývá fotoelektron, který má kinetickou energii fotonu sniženou o vazebnou energii elektronu (ionizační práci), která je odečtena kvůli vyrazení z orbitalu (Kubinyi et al. 2018).



Obrázek 1: Princip fotoelektrického jevu (Liščák et al. 2009)

2.2.2 Comptonův rozptyl

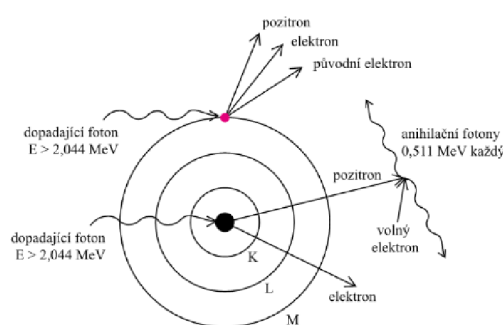
V případě, že má foton značně vyšší energii, než je vazební energie elektronů, dochází k interakci s tzv. volným valenčním elektronem (jedná se o elektron právě interakcí uvolněný). Výsledkem je rozptýlený foton a vyražený elektron. Energie se rozdělí na část, kterou nabude odražený elektron a na část, se kterou odletí rozptýlený foton (Kubinyi et al. 2018).



Obrázek 2: Princip comptonova rozptylu (Převzato a upraveno dle Liščák et al. 2009)

2.2.3 Pár elektron-pozitron

Antičásticí elektronu je kladně nabitý pozitron. Pozitrony vznikají buď při beta+ rozpadu nebo mohou vzniknout i spontánně při rozptylu velmi energetického fotonu (jeho energie musí být vyšší než dvojnásobek klidové hmotnosti elektronu, tedy vyšší než 1,02 MeV). Jedná se vlastně o jev opačný anihilaci, při které vznikají dva fotony s poloviční energií. Takto vzniklé elektrony a pozitrony zachovávají hybnost a jsou tak rozptýleny přibližně ve směru původního fotonu, zatímco při anihilaci dochází ke vzniku dvou opačně letících fotonů. Elektron a zejména pozitron rychle reagují s okolím a způsobují sekundární ionizaci. Tento jev je základním principem vyšetření PET (Beneš et al. 2022).



Obrázek 3: Vytvoření páru elektron-pozitron (Liščák et al. 2009)

2.2.4 Útlum záření

Útlum ionizujícího záření se vyskytuje, když se záření šíří látkou a postupně ztrácí energii v důsledku interakcí s atomy a molekulami v této látce. Vysokofrekvenční ionizující záření, jako jsou gama paprsky a rentgenové záření, mají nejvyšší pravděpodobnost interakce s atomy, což znamená, že jsou schopny pronikat hlouběji do materiálů. Nižší frekvence ionizujícího záření, jako jsou beta a alfa částice, mají menší pravděpodobnost interakce s atomy a jsou schopny pronikat pouze krátké vzdálenosti v materiálu. Čím větší je množství materiálu, tím větší je útlum ionizujícího záření (Hubbell et al. 1968).

Existuje několik druhů útlumu ionizujícího záření, které se liší v závislosti na vlastnostech záření a materiálu, kterým se šíří.

Fotonový útlum: Tento druh útlumu nastává, když se fotonové záření (např. rentgenové záření nebo gama záření) šíří materiálem a dochází k interakcím, rozptylu a reemisím na atomových jádrech a elektronech v tomto materiálu. Tento proces vede k postupné ztrátě energie a snížení intenzity záření (Hubbell et al. 1968).

Comptonův útlum: Tento druh útlumu vzniká, když fotonové záření interaguje s volným elektronem v atomu a dochází k rozptylu části energie na elektronu. Tento proces vede k poklesu energie a změně směru záření.

Brzdný útlum: Tento druh útlumu nastává, když částice s nábojem (např. beta částice) proniká do látky a dochází ke ztrátě energie v důsledku elektromagnetické interakce s atomy a molekulami v této látce.

V praxi se často používá kombinace těchto druhů útlumu, aby se minimalizovalo riziko vystavení ionizujícímu záření (Hubbell et al. 1968).

2.3 Záření a živá hmota

Bakalářská práce se zabývá radioterapií, tudíž je potřeba znát biologické účinky ionizujícího záření. Lidské tělo je složeno z různých látek a tkání, které mají při stejné dávce ozáření rozdílnou náchylnost, tzv. radiosensitivitu. Existují dva základní druhy účinků záření, deterministické a stochastické.

K deterministickým, nestochastickým, časným účinkům dochází vždy, ale až od určité prahové dávky. Poškození se projeví krátce po obdržení dostatečné prahové dávky. Jsou způsobené smrtí (apoptózou) buněk, a proto je lze na základě daného podílu odumřelých buněk předvídat. Intenzita účinků roste s dávkou záření (Dolečková. 2001). Příkladem může být akutní nemoc z ozáření, která se projeví po jednorázovém ozáření celého těla dávkou větší než 1 Gy. Smrtný průběh představuje dávka 30-50 Gy, kde dochází k srdečnímu selhání a otoku mozku. Vedle negativních účinků na plod a poruch fertility, dochází k nekrotám kůže, akutním lokálním změnám a k vzniku radiační katarakty (Pelclová, 2014).

Stochastické, náhodné, účinky představují změny buněk. Po určitém čase se ozářené buňky mohou proměnit v nádor. Neexistuje žádná mez, která by popisovala, že nedojde ke vzniku rakoviny. Dochází tedy ke vzniku zhoubných nádorů, genetickým změnám, mutacím a patogenesisím. Pravděpodobnost výskytu stochastických účinků stoupá s dávkou ozáření (Stručný přehled biologických účinků záření, online, cit. 2023).

2.4 Základní veličiny a fyzikální jevy

Emise je základní veličina pro zdroj, který emituje záření. Emise zdroje je popsána jako celkový tok částic ϕ , který je roven počtu emitovaných částic dN za časový interval dt . Jednotkou emise je s^{-1} (Rosina et al. 2021).

Aktivita A udává u radioaktivních zdrojů počet radioaktivních přeměn v daném množství radionuklidu (nuklid s nestabilním jádrem) za jednotku času. Jednotka aktivity A je 1 becquerel se značkou Bq, což odpovídá jednomu jadernému rozpadu za jednu sekundu. 1 Bq je dle soustavy SI s^{-1} (Beneš et al. 2022).

Objemová aktivita je vyjádřena jako aktivita A v daném objemu. Objemová aktivita 1 Bq/m^3 představuje jednu radioaktivní přeměnu v 1 m^3 za jednu sekundu (Základní pojmy, online, cit. 2023).

Expozice X vyjadřuje poměr celkového elektrického náboje iontů ΔQ , vzniklých ve vzduchu při úplném zabrzdění všech elektronů a pozitronů, v jednotkové hmotnosti vzduchu Δm . Jednotkou je $1 \text{ C}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Beneš et al. 2022).

Expoziční rychlost se měří v jednotkách Coulomb na kilogram na sekundu ($\text{C}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). Tato rychlost se týká přímého účinku ionizujícího záření na vzduchový sloupec, nikoli na lidské tělo. Veličina je ovlivněna faktory jako je typ ionizujícího záření, vzdálenost od zdroje záření, množství záření a typ materiálu, kterým se záření šíří (Beneš et al. 2022).

Absorbovaná dávka ionizujícího záření (zkráceně D) je fyzikální veličina, která udává množství energie, kterou absorbuje hmotnostní jednotka hmotné látky při působení ionizujícího záření. Absorbovaná dávka se měří v jednotkách Gray (Gy) a udává se jako Joul na kilogram hmotnosti látky. Absorbovaná dávka závisí na druhu a energii ionizujícího záření a na absorpčním materiálu. Rozdílné absorpční schopnosti různých tkání způsobují, že absorbovaná dávka se může v jednom orgánu lišit od dávky absorbované v jiném orgánu. Proto se při měření absorbované dávky používají tzv. váhové faktory, které zohledňují citlivost jednotlivých tkání na záření a umožňují stanovení ekvivalentní dávky (viz dávkový ekvivalent), která udává celkový účinek ionizujícího záření na lidský organismus. V radioterapii se používá k určení množství záření, které se má aplikovat na pacienta, aby se dosáhlo požadovaného terapeutického

účinku, ale aby se zároveň minimalizovaly účinky vedlejší, nechtěné (Kellerer et al. 1992).

Dávkový ekvivalent ionizujícího záření (označován jako H) je veličina, která se používá k vyjádření biologické účinnosti ionizujícího záření na lidské tělo. Jde o váženou dávku absorbovaného záření, která bere v úvahu nejen typ a energii záření, ale i citlivost jednotlivých orgánů a tkání v těle. Dávkový ekvivalent se měří v jednotkách Sievert (Sv), kde 1 Sv odpovídá absorbované dávce 1 joulu ionizujícího záření na kilogram hmotnosti těla. Pro různé druhy záření se používají různé faktory korekce, které reflektují jejich biologický účinek na lidské tkáně (Aldebaran Glossary, cit. 21.4.2023). Dávkový ekvivalent se liší od absorbované dávky ionizujícího záření, která se vztahuje k množství energie, kterou tkáně absorbuje zářením. Zatímco absorbovaná dávka se používá pro technické účely, jako je například určování výkonu zdroje záření nebo pro přesné dávkování v lékařské radioterapii, dávkový ekvivalent je důležitý pro posuzování biologického účinku záření na lidské tělo (Navrátil et al. 2019).

Dávková rychlost ionizujícího záření (zkráceně Hdot nebo Ddot) je měření intenzity ionizujícího záření v určitém místě. Vyjadřuje, jak rychle se na daném místě akumuluje dávka ionizujícího záření. Dávková rychlost se obvykle měří v jednotkách Sievertů za hodinu (Sv/h) nebo v Roentgenech za hodinu (R/h). Dávková rychlost závisí na množství ionizujícího záření, které vstupuje do daného místa za jednotku času. Například při vystavení zdroji ionizujícího záření se dávková rychlost sníží s přibývajícím vzdáleností od zdroje záření, protože se plocha, na kterou se záření šíří, zmenšuje. Dávková rychlost je důležitá pro určování rizika záření a pro stanovení nezbytných opatření k minimalizaci expozice ionizujícímu záření (Kellerer et al. 1992).

Kerma (Kinetic Energy Released per unit MAss), je míra energie uvolněné ionizujícím zářením v materiálu. Vyjadřuje, jaká energie byla absorbována v jednotkové hmotnosti materiálu a udává hodnotu dávky radiace v materiálu. Kerma není závislá na druhu materiálu, ale závisí na energii záření a jeho intenzitě (Filipová. 2016).

2.5 Mechanismy interakce IZ s materiálem využívané v radiační technice

Augerův elektronový efekt popisuje proces, při kterém se po absorpci ionizujícího záření uvolní energie, která může způsobit excitaci elektronů v atomu a přechod elektronů do vyšších energetických hladin. V některých případech může být vyražen elektron z atomu a vznikne tzv. Augerův elektron. Tento proces může vést ke vzniku několika volných elektronů, což může způsobit ionizaci sousedních atomů. V praxi se Augerův elektronový efekt často využívá při analýze materiálů, jako je například Augerova spektroskopie. Tato metoda umožňuje analýzu chemického složení povrchových vrstev materiálů a detekci příměsí v těchto vrstvách. Při Augerově spektroskopii se používá vysokoenergetický paprsek elektronů, který se dostane na povrch materiálu a vyvolá excitaci elektronů v atomu. Při návratu elektronů do nižších energetických hladin se uvolní energie v podobě Augerových elektronů, jejichž energie a počet mohou být detekovány a použity k analýze materiálu. Typicky se používají u elektronové mikroskopie (Nave, R. Auger effect. (Citováno: 23. 4. 2023)).

Braggova rovnice popisuje, jak ionizující záření interaguje s materiálem a jak se jeho energie šíří v průběhu vzdálenosti. Tato rovnice je důležitá pro výpočty v oblasti radioterapie a radiodiagnostiky. Popisuje rozptyl rentgenového záření na krystalické mřížce a podmínky, za kterých dochází ke konstruktivní interferenci rentgenových vln při průchodu krystalovou mřížkou a umožňuje vypočítat úhel, pod kterým se difraktované paprsky budou odrážet. Rovnice zní:

$$2d \sin \theta = k\lambda$$

kde d je vzdálenost mezi rovinami v krystalové mřížce, θ je úhel mezi paprskem rentgenového záření a rovinami mřížky, k je celé číslo označující pořadí difrakčního maxima a λ je vlnová délka záření (Halliday et al. 2001).

Inverzní Comptonovo rozptýlení je fyzikální jev, při kterém se foton a vysokoenergetický elektron srážejí a energie fotonu se přenáší na elektron, což má za následek zvýšení energie elektronu. Tento jev je nazýván inverzní, protože se jedná o obrácený proces než u Comptonova rozptylu, kdy se zvyšuje energie fotonu. Inverzní Comptonovo rozptýlení se využívá v detektorech gama záření. Existuje několik typů detektorů gama záření, z nichž nejčastěji používaný je scintilační detektor. Scintilační

detektor se skládá z krystalu scintilátoru a fotopřevodníku. Gama záření, které vstoupí do scintilačního krystalu, interaguje s jeho atomy a uvolní energii, která způsobí emisi světelných fotonů. Tyto fotonové paprsky jsou pak zachyceny fotopřevodníkem, který konvertuje světelnou energii na elektrický signál. Tento signál je následně zesílen a zpracován elektronickými obvody (Ullman, Detekce a spektrometrie ionizujícího záření. (Citováno: 23. 4. 2023)).

2.6 Detektory IZ

Detektory použité v radioterapii sledují stabilitu, dávkovou linearitu a závislost na úhlu, dávkové rychlosti a velikosti pole. U SBRT jsou nezbytně důležité, protože detekují například problémy spojené se špatně nakonfigurovanými lamelami MLC. Detektory IZ jsou kalorimetry; ionizační a nábojové detektory; polovodičové, luminiscenční, scintilační a chemické detektory; a radiochromní a radiografické filmy (Seco et al. 2014). Příkladem je gamakamera s rotujícím kolimátorem, jež poskytuje informace o hloubce zdroje, citlivosti a rozlišení (Ilisie et al. 2021). Kompozitní detektory založené na monokrystalických filmech a monokrystalech granátových sloučenin fungují jako scintilační detektory pro radiační monitorování smíšených ionizačních toků. Filmové a krystalové části kompozitních detektorů byly vyrobeny z účinných scintilačních materiálů na bázi ceru, praseodymu či gadolinia (lanthanoidy) (Witkiewicz-Lukaszek et al. 2022).

U SBRT se využívají radiochromní gelové filmy, které změni barvu průchodem ionizujícího záření (Casolaro et al. 2019). U stopových detektorů po sobě zanechávají alfa částice “vyryté“ stopy, které jsou poté zkoumány pod mikroskopem. Z malých plastických změn na detektoru se vypočítá hloubka a dávka záření. Dalším detektorem fotonů je zobrazovací zařízením z amorfního křemíku. Nejnovějším detektorem, který stojí za zmínku, je sada syntetických diamantů, která se využívá pro bodová měření dávek v polích stereotaktického záření.

U těžkých částic se používají křemíkové diody, které zachycují těžké letící částice (Stepanek et al. 2023). Jedním z nejnovějších způsobů detekce částic jsou multimodální detekční systémy, které se využívají k zobrazování více druhů částic současně. Dokáže zachytit přítomnost jak částic, tak i gama paprsků a fotonů (Meric et al. 2023).

3 Základní typy radioterapie

Protože se vyskytuje mnoho rozdílných druhů onkologických patologií, musí existovat i mnoho terapeutických metod vhodných právě ke každému typu onemocnění, která se soustředí na správné fyzikální vlastnosti záření a na biologické faktory, čímž je druh nádoru a vlastnosti zdravé tkáně v okolí. Tato kapitola se tedy bude zabývat základními druhy terapií.

3.1 Podle polohy zdroje

3.1.1 Brachyterapie

Při vnitřním ozáření, brachyterapii či brachyradioterapii, se zdroj ionizujícího záření zavádí buď přímo do tkáně, orgánů, tělních dutin a cév, nebo je v jeho těsné blízkosti. Hlavním cílem je přímo dodat zvýšenou dávku záření do přesně lokalizovaného tumoru, a přitom co nejvíce chránit okolní zdravou tkáň (Peters. 1998). Používá se nejvíce při ozařování malých objemů, jako jsou například menší rakovinové nálezy v prsu či prostatě nebo na kůži. Terapii lze rozdělit do několika jednotlivých frakcí či zdroje záření ponechat v cílové tkáni i permanentně, což se využívá například u tumorů mozku (Chargari et al. 2019).

Podle dávkového příkonu se brachyterapie rozděluje na dva typy. Prvním je LDR brachyterapie (*Low dose rate, nízký dávkový příkon*). Zde se využívá dávková rychlost 0,2-2 Gy/h. Čím vyšší dávková rychlost, tím vyšší biologická odpověď na celkovou dávku. U LDR je zdroj záření zaveden přímo do tkáně. Ozařování s LDR může trvat desítky hodin i několik dnů. U permanentní LDR terapie se mohou vložit radioaktivní zrna jódu do postižené tkáně, která po čase přestanou být aktivní (Fischer-Valuck et al. 2019).

Druhým typem je HDR brachyterapie (*High dose rate, vysoký dávkový příkon*). Ta využívá dávkovou rychlost o hodnotách přesahujících 12 Gy/h. Na rozdíl od LDR trvá terapie HDR pouze pár desítek minut (de Chavez et al. 2022).

Další možný způsob léčby je PDR brachyterapie (*Pulsed-dose rate, pulzní dávkový příkon*). Při PDR dostává pacient sérii krátkých pulzů záření, která má imitovat LDR brachyterapii.

Zdroje ionizujícího záření použité v brachyterapii jsou zářiče Gama, beta a neutronové zářiče. (Fischer, 2011)

3.1.2 Teleterapie

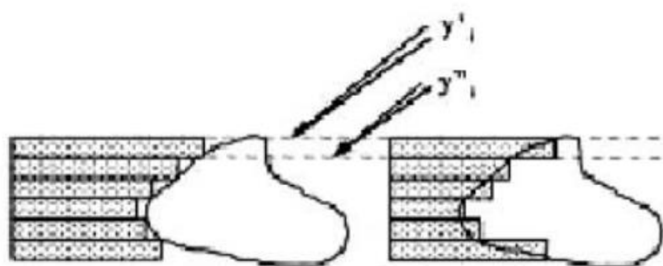
Při zevní, externí radioterapii, či teleradioterapii, se zdroj záření nachází mimo tělo onkologického pacienta, většinou 70 až 100 cm od těla. Dávku záření dostává pacient přes kůži přímo do lokalizovaného místa. Svazek vycházející ze zdroje je tvarován mnoholistým kolimátorem (viz níže) či stínícím blokem, který se přizpůsobí ozařovanému nepravidelnému objemu. Protože je pacient ozařován z dálky, je potřeba ho znehybnit, aby nedošlo k posunutí cíle (Ma et al. 2017). Podle diagnózy se vyberou vhodné fixační pomůcky. Používají se obličejové masky z termoplastického materiálu, které se vytvarují individuálně dle potřeb, podložky pod pánev, páteřní a hrudní desky, fixační návleky na končetiny či balónky pro vnitřní ukotvení rekta. Tyto pomůcky pomáhají najít co nejvhodnější polohu k ozařování, která by ale měla být i co nejvíce pohodlná, aby se zamezilo zbytečným pohybům pacienta (Burkoň. 2012). Před samotným ozařením je potřeba vyšetření pomocí CT, MRI, PET/CT či SPECT/CT, kde se přesně zacílí nádor (cílový objem) a zakreslí se důležité kritické orgány, které se musejí před zářením ochránit (Drastich. 1976). Je vytvořen ozařovací plán, který se skládá z počtu dávek záření, energií dávek, průběžných CT či MRI kontrol (Zeng et al. 2019).

Zdroje záření použité v externí radioterapii jsou rentgenové přístroje, lineární urychlovače, kobaltový ozařovač či gama nůž (Binarová, 2010).

Jak již bylo uvedeno výše, k přesnému zacílení objemu se využívají vícelisté kolimátory (MLC- multileaf collimator), které tvarují vycházející paprsky z ozařovacích přístrojů. MLC má pohyblivé listy, které blokují paprsek záření. Typické MLC mají 40 až 120 listů, uspořádaných do párů (viz Obrázek 4). Pohybem a ovládním velkého počtu úzkých, těsně přiléhajících jednotlivých listů lze vytvořit téměř jakýkoli požadovaný tvar pole. Výhodou MLC je jednoduchá a časově méně náročná příprava, použití bez nutnosti vstupu do ošetřovny a jednoduchá změna nebo korekce tvaru pole na počítači. MLC vyráběné různými výrobci používají speciální mechanismy k přesnému pohybu listů do jejich předepsaných poloh. K funkcím patří například detekce polohy listu v reálném čase, k čemuž se nejčastěji používají lineární kodéry a video-optické systémy. Pod lineárními kodéry si lze představit vysoce přesné potenciometry. Tyto potenciometry mohou detekovat polohu libovolného jednotlivého křídla v systému.

Video-optický systém detekce používá stejný zdroj světla pro polohování pacienta a pro rozpoznání polohy listu. Na konci každého listu je namontován zpětný reflektor a světlo se od něj odráží zpět do kamery. Získaný signál je digitalizován a zpracován obrazovým procesorem v MLC kontroléru.

Během procesu plánování ošetření není z časových důvodů přijatelné ruční umístění každého ze 40-120 listů. Proto musí být v systému plánování léčby použita nějaká automatizovaná strategie. Tímto způsobem je poloha každého listu definována tak, aby pole zahrnovalo plánovaný cílový objem. Přesná definice objemu je stěžejní pro úspěch terapie. Strategie “mimo pole“ umožní ozářit celý plánovaný objem včetně okolních zdravých struktur, hlavním cílem je ozářit celé patologické ložisko. Při použití strategie “v terénu“ nedojde k ozáření celého plánovaného objemu, ale zato dochází k šetření okolních tkání, hlavním cílem je tedy šetrnost vůči zdravé tkáni na úkor ne zcela ozářené patologie.



Obrázek 4: Grafické znázornění varování MLC. Vlevo strategie “mimo pole“. Vpravo strategie “v terénu“ (Jeraj et al. 2004)

Používají se dva přístupy s modulovanou intenzitou svazku (viz kapitola Metody radioterapie) s MLC. Jednou z nich je dynamická technika s nepřetržitým pohybem listů během ošetření. Druhá je kroková a výstřelová technika s pohybem listů, když je záření pozastaveno. Obě strategie touto cestou určují dodanou dávku do ozařovaného objemu (Jeraj et al. 2004).

3.2 Podle klinické aplikace

Pacientské dávky v radioterapii závisí na mnoha faktorech, jako jsou typ nádoru, jeho velikost a umístění, věk pacienta a stav jeho zdraví. Je důležité poznamenat, že dávky v radioterapii jsou individuálně přizpůsobené pro každého pacienta a jsou pečlivě

plánovány a monitorovány, aby minimalizovaly riziko vedlejších účinků a maximalizovaly účinnost léčby.

Biologický účinek ionizujícího záření na tkáň závisí na dvou základních faktorech – vlastnostech ozařované tkáně a parametrech ozařovacího plánu, které zahrnují velikost jednotlivých dávek, celkovou dávku, délku ozařování a počet frakcí. Tyto parametry jsou vzájemně propojeny s ozařovací technikou, druhem záření a jeho energií.

Frakce v radioterapii označuje část dávky záření aplikované na pacienta v rámci ozařovacího plánu. Radioterapie často spočívá v aplikaci dávek záření v průběhu několika týdnů, přičemž každá aplikace se nazývá frakce. Podle toho, jak často je pacient ozařován, se frakce dělí následovně.

Tabulka 1: Rozdělení léčby podle počtu frakcí s dávkami energií (vlastní tvorba)

Hypofrakcionace	Ozáření 1x denně 1 až 4 dny v týdnu	1 frakce cca 5–50 Gy
Normofrakcionace	Ozáření 1x denně 5 dnů v týdnu	1 frakce cca 1,8–3 Gy
Hyperfrakcionace	Ozáření více než 1x denně	1 frakce cca 1,15 Gy

Celková přípustná dávka záření okolním tkáním se obvykle pohybuje v řádu desetin až jednotek Gy, přičemž konkrétní hodnota závisí na mnoha faktorech, jako jsou typ ozařované tkáně, umístění léze, celková dávka a délka ozařovacího režimu. Je důležité, aby radioterapeut vždy zvažil rizika a přínosy radioterapie.

Pro srovnání dosahuje dávka například při CT vyšetření hlavy 20-40 mGy, dávky se pohybují až v desítkách mGy. Při konvenčním rentgenovém vyšetření lebky je dávka kolem 0,07 mGy a může dosahovat jednotek mGy (Rentgen Bulletin, 2009).

3.2.1 Kurativní radioterapie

Kurativní radioterapie je forma léčby rakoviny nebo jiných onemocnění, která využívá ionizujícího záření ke zničení rakovinných buněk. Cílem kurativní radioterapie je dosáhnout vyléčení pacienta, tedy kompletního odstranění nádoru a vyléčení onemocnění (Zámečník et al. 2001). Kurativní radioterapie se obvykle používá v raných stádiích rakoviny, kdy je nádor stále ohraničený a nešířil se do okolních tkání a lymfatických uzlin. Radioterapie může být podávána jako samostatná léčba nebo

v kombinaci s jinými metodami, jako jsou chirurgie nebo cytostatická léčba. Při kurativní radioterapii je důležité dosáhnout dostatečné dávky záření, která bude účinná proti rakovinným buňkám, ale zároveň minimalizovat poškození okolních zdravých tkání. Proto je plánování a aplikace radioterapie přesně dávkováno a řízeno podle individuálního případu a zdravotního stavu pacienta (Hogle et al. 2006).

3.2.2 Adjuvantní radioterapie

Adjuvantní radioterapie je léčebná metoda, která se používá jako doplněk k chirurgickému odstranění nádoru. Cílem adjuvantní radioterapie je snížit riziko opakování nádoru (tzv. recidivy) a zlepšit celkové přežití pacienta. Tato forma radioterapie se obvykle používá u pacientů, u kterých byla provedena operace s cílem odstranit nádor, ale existuje vysoké riziko, že se nádor může vrátit. Adjuvantní radioterapie je obvykle podávána v oblasti, kde byl nádor odstraněn, a může být kombinována s chemoterapií (Dal Pra et al. 2018).

Adjuvantní radioterapie může být aplikována jak před (neoadjuvantní), tak i po (adjuvantní) operaci. Ozáření objemu nádoru před chirurgickým zákrokem může zvýšit jeho úspěšnost. Rozhodnutí o tom, kdy a jak dlouho adjuvantní radioterapii aplikovat, závisí na různých faktorech, jako jsou velikost nádoru, jeho stadium, typ a umístění, stejně jako na zdravotním stavu pacienta (Ahmed et al. 2021).

3.2.3 Paliativní radioterapie

Paliativní radioterapie je forma léčby, která se používá k úlevě od příznaků rakoviny nebo jiných onemocnění, které již nelze vyléčit. Cílem paliativní radioterapie je zmírnit bolest, snížit otoky nebo krvácení a zlepšit kvalitu života pacienta.

Tato forma radioterapie se obvykle používá u pacientů s pokročilým stadiem rakoviny, kdy již nelze aplikovat kurativní léčbu. Paliativní radioterapie se také používá k léčbě metastáz – rakovinných bujení, která se rozšířila do jiných částí těla. Radioterapie může způsobit zmenšení nádoru nebo metastáz, což může vést k úlevě od příznaků, jako jsou bolesti, potíže s dýcháním nebo pohybem, nebo další problémy spojené s onemocněním (Scirocco et al. 2022). Paliativní radioterapie je obvykle podávána v nižší dávce než kurativní radioterapie, aby se minimalizovalo poškození okolních zdravých tkání a snížilo riziko nežádoucích účinků. Plánování a aplikace paliativní radioterapie je přizpůsobena individuálnímu případu a zdravotnímu stavu pacienta (Hogle et al. 2006).

4 Zdroje záření

4.1 Gama ozařovače

Tyto zařízení používají radioaktivní izotop kobaltu-60, který emituje ionizující záření gama s energií přibližně 1,25 MeV. To znamená, že kobaltové ozařovače jsou schopné dodávat ionizující záření o vysoké energii, které může cílit a poškozovat nádorové buňky (Devlin. 2016).

Kobaltové ozařovače se skládají ze zdroje kobaltu-60 uloženého v olověné nádobě, která je umístěna v rotační hlavici. Tato hlavice umožňuje přesné zaměření paprsku na nádorovou tkáň z různých úhlů, což zvyšuje účinnost ozařování a minimalizuje poškození okolních tkání. Pohyb hlavice kolem pacienta umožňuje dodávat záření z mnoha různých směrů a úhlů, což umožňuje lékařům lépe cílit nádorovou tkáň a minimalizovat poškození zdravých tkání (Tendler et al. 2019).

Při použití těchto ozařovačů jsou pacienti položeni na speciální stůl a připevněni tak, aby zůstali v přesně definované poloze po celou dobu léčby. Ozařování probíhá obvykle v pravidelných intervalech, aby bylo dosaženo požadované dávky záření. Lékaři a radioterapeuti sledují a kontrolují dávkování, aby minimalizovali vedlejší účinky a maximalizovali účinnost ozařování.

Kromě kobaltu se využívá například i radium, cesium, iridium. Dále se využívají i zlatá zrna, která na sobě mají vrstvičku platiny. Tato zrna jsou vstříkována do těla. Z umělých radioizotopů stojí za zmínku samarium či palladium (Reichardt et al. 2005).

V posledních letech se stále více přechází na moderní technologie jako jsou lineární urychlovače, které jsou schopny dodávat mnohem větší dávky záření a mohou být lépe řízeny a přizpůsobeny individuálním potřebám pacienta. Nicméně kobaltové ozařovače stále hrají důležitou roli v radioterapii, zejména v méně rozvinutých oblastech, kde nejsou k dispozici moderní technologie (Akinoet al. 2013).

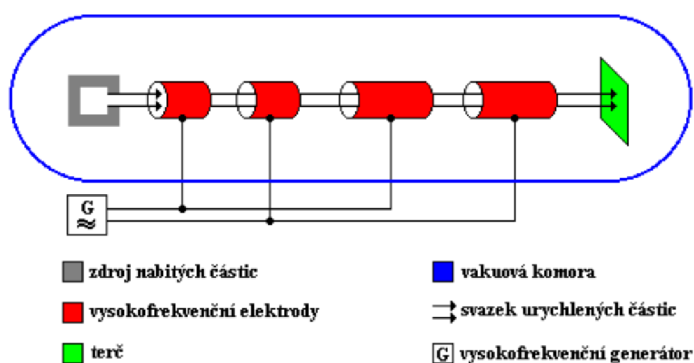
4.2 Urychlovače

Urychlovače částic jsou velmi důležitým nástrojem v radioterapii, protože umožňují zpřesnit dávkování ionizujícího záření, minimalizovat poškození okolních tkání

a zlepšit účinnost léčby nádorů. Moderní urychlovače částic jsou vybaveny pokročilými technologiemi, které umožňují řízení dávkování záření pomocí počítačů a zajišťují velmi přesné zaměření ionizujícího záření na postiženou oblast těla (Coutrakon, 2007).

4.2.1 Lineární urychlovače

Lineární urychlovač funguje na principu urychlování elektronů pomocí vysokého napětí a vysokofrekvenčního elektromagnetického pole. Elektrony jsou urychlovány v duté trubici (vlnovodu) a následně vystřelovány proti cílovému materiálu z těžkého kovu, obvykle wolframu. Při srážce s tímto materiálem se uvolňuje velké množství ionizujícího záření, které se poté využívá k léčbě nádorů. Tento proces je opakován mnohokrát za vteřinu, což umožňuje vytvářet intenzivní a přesně zaměřené paprsky ionizujícího záření.



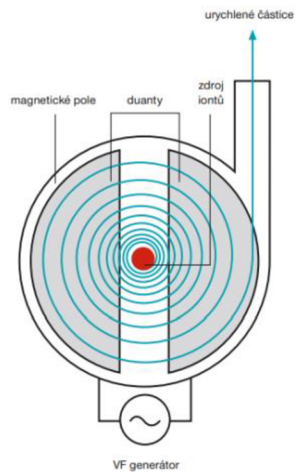
Obrázek 5: Grafické schéma technického provedení lineárního urychlovače částic (Encyklopedie Fyziky. Lineární urychlovač. Aktuálně k: 23.4.2023)

4.2.2 Kruhové urychlovače

Kruhové urychlovače částic, cyklotrony, jsou schopné urychlit protony nebo těžší ionty, na velmi vysoké rychlosti a poté je nasměrovat do cílové oblasti v těle pacienta. Tyto částice jsou urychlovány kombinací silného elektrického pole mezi duanty, které je urychluje a magnetického pole, které stáčí jejich dráhu tak, že jsou vedeny po kruhové dráze, což jim umožňuje dosáhnout opakovaných průchodů urychlovačem a zvýšit tak jejich energii až na potřebné terapeutické úrovni. Kdyby nebyly protony směřovány magnetickým polem, rozptýlily by se do prostoru, nebo by se srazily s jinou částicí, bez toho, aniž by nabyly žádoucí energie. Zrychlení částic trvá pouze 10 až 20 mikrosekund.

Po dosažení požadované energie jsou ionty extrahovány z urychlovače a nasměrovány do terapeutického pole, kde interagují s tkání.

Cyklotrony se používají v protonové terapii, kde je žádoucí energie z urychlovačů 60 až 90 MeV. Běžně se používá více cyklotronů souběžně. Existuje i 238 MeV urychlovač, který vyžaduje k urychlení supravodivý magnet. Dokáže generovat “nejspojitější” svazek protonů.



Obrázek 6: Grafické znázornění cyklotronu (Svetenergie.cz. (Citováno: 22. 4. 2023)

5 Současné trendy radioterapie

Poskytování léčebných plánů radioterapie (RT) je stále složitější s přechodem z 2-D na 3-D plánování a poskytování léčby. Po konzultaci a souhlasu pacienta s léčbou zahrnuje moderní pracovní postup RT simulaci pacienta pomocí počítačové tomografie (CT) s imobilizačními zařízeními pro reprodukovatelné podávání léčby, plánování léčby, zajišťování a ověřování kvality plánu, ověřování nastavení při léčbě (polohování pacienta) a léčebnou dávku. Vzhledem k počtu kroků zahrnutých v poskytování základního plánu RT a celkové složitosti péče trvá vytvoření plánu RT často několik dní nebo dokonce týdnů (Dyer et al. 2019).

V této kapitole budou představeny nejvíce používané metody plánování radioterapie, které mají za cíl co nejvíce zkrátit čas plánování a samotnou léčbu, stále ale s co nejvyšší úspěšností a přesností eliminovat patologie.

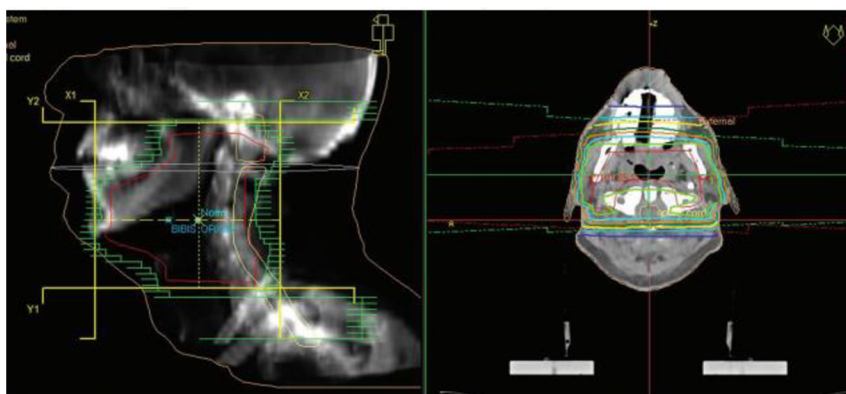
5.1 Image guided radiotherapy

Obrazem řízená radioterapie, zkráceně IGRT. Verifikační zobrazení – získané před, během nebo po léčbě – zaznamenává polohu pacienta v době radioterapie. Výsledky IGRT vedou v případě detekce nesouososti či geometrické nejistoty k přemístění pacienta a jeho lepší imobilizaci. Zobrazování v době léčby může také zvýšit povědomí o rozsahu pohybu orgánů, chybách nastavení a změnách velikosti a tvaru nádoru, ke kterým může v klinické praxi docházet. Tyto informace mohou poskytnout motivaci udržet pacienty během léčby imobilní, snížit pohyb orgánů a optimalizovat ozařované objemy, aby se zohlednily zaznamenané geometrické nejistoty. Je tedy potřeba vědět o událostech, které se mohou vyskytnout během léčby, a vyvinout strategii, která bere v potaz jakékoli potenciální změny (Kupelian et al. 2008).

Pokročilé plánování radioterapie, včetně konformní radioterapie a radioterapie s modulovanou intenzitou (viz 6.2 Intensity modulated radiotherapy), vytváří plány, ve kterých se vysokodávkované záření těsně přizpůsobuje cíli se sníženými dávkami pro zdravé tkáně. K posílení kontroly nádoru a snížení toxických účinků na zdravou tkáň je zapotřebí vysoký stupeň přesnosti. Konformace dávek umožňuje tedy šetření okolní tkáně, lepší využití zdrojů, úspor nákladů i zvýšené pohodlí pacienta. Tato technologie umožňuje řízení dávky záření v konkrétní fázi dýchání a sleduje pohyb orgánů, které se

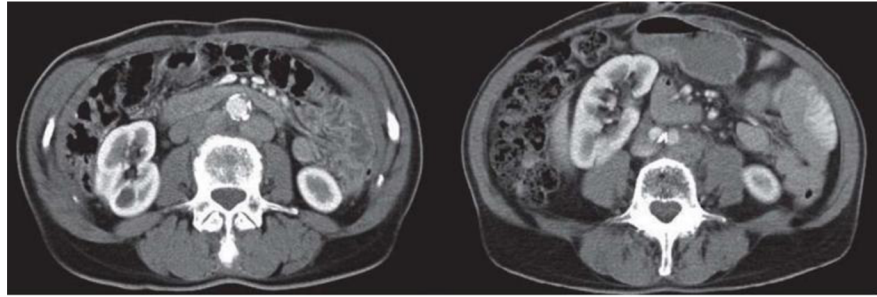
kvůli dýchacím pohybům vychylují z normální pozice. Pohybový artefakt může snížit dávku na cíl a zvýšit ji na zdravé tkáně (Guckenberger et al. 2009).

Samotné plánování terapie vychází z CT vyšetření, u kterého je pacient imobilizovaný pomocí fixačních pomůcek (viz 3.1.2 Teleterapie) v dané léčebné poloze. MRI, ultrazvuk, PET a SPECT mohou poskytnout doplňkové informace o prostorovém rozsahu nádoru, jeho fyziologickém pohybu (např. v důsledku dýchání nebo peristaltiky) a funkční informace o nádoru a zdravých tkáních (Dawson et al. 2006). Hybridní PET/CT skenery získávají funkční a anatomické informace potřebné k plánování léčby. Multislice (vícelisté) CT skenery mohou zobrazit časové změny v procesu dýchání pomocí softwaru, který třídí snímky na základě fáze dýchacího cyklu a poté vytváří 4-D obraz, ve kterém je čtvrtým rozměrem čas. Jednou z metod, jak zamezit problémům, které dýchání přináší do plánování a poskytování radioterapie, je znehybnění orgánů opakovaným zadržováním dechu (Laura A Dawson, Michael B Sharpe, 2006).



Obrázek 7: 3-D-CRT s MLC (Katsuchi. 2017)

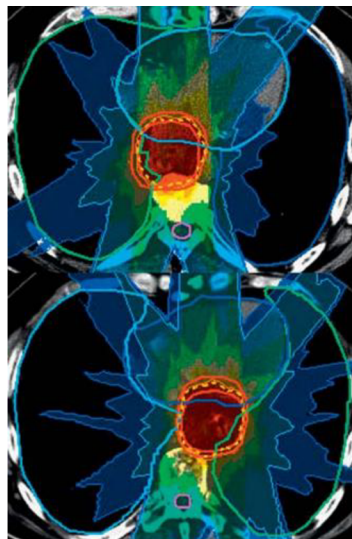
Před samotným ozářením je pacient přemístěn do fixačního zařízení. Podle CT vyšetření jsou na pacienta umístěny povrchové body, kterými se řídí daný terapeutický přístroj. Většina systémů sleduje infračervené odrážející se značky připevněné na kůži pacienta. Pozice orientačních bodů je určena dvojicí stereoskopických kamer kalibrovaných vzhledem k izocentru stroje. Některá místa na těle, jako jsou plíce či břicho, mohou kvůli pohybům způsobeným dýcháním přemístit značky na povrchu pacienta, tím se změní cílové izocentrum. Proto je třeba dávat pozor, když se k odvození cílové polohy používají vnější povrchové značky. Z tohoto důvodu byl navrhnout nový systém pro lokalizaci radiofrekvenčních transpondérů v reálném čase, které jsou vloženy do nádoru nebo do jeho blízkosti (Huntzinger et al. 2006).



Obrázek 8: Dvě kontrastní CT vyšetření břicha ukazují polohovou variabilitu pravé ledviny. Zobrazování s pacientem přesně v poloze pro léčbu může zabránit nechtěnému vystavení a poškození ledvin (Sterzing et al. 2011)

Metody navádění obrazu používané ke snížení chyb vyhodnocují informace z každodenního zobrazování, obvykle před každou léčebnou frakcí. IGRT zvládá jednoduché korekce pro kompenzaci zaznamenaných odchylek v poloze pacienta, které překračují předem definovaný práh před aplikací záření. Pomocí této metody mohou lékaři přeplánovat léčbu jednotlivce, aby zohlednili informace specifické pro pacienta získané pomocí obrazového navádění.

Využívají se megavoltážní a kilovoltážní zobrazovací metody s nebo bez referenčních značek (Sterzing et al. 2011).

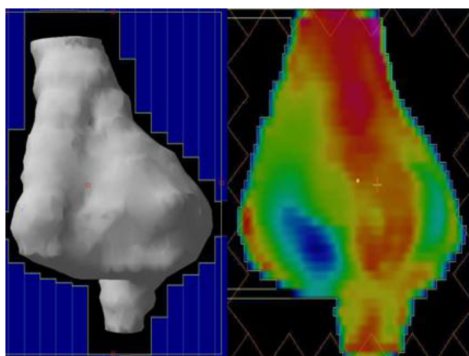


Obrázek 9: Polohová variabilita jícnu zobrazená pomocí CT. Nahoře: původní situace a odpovídající plán léčby. Níže: v případě bočního posunutí lze použít alternativní plán. Obrazem naváděná radioterapie zabraňuje geografické chybě (M Durante, New challenges in high-energy particle radiobiology, 2014).

Díky obrovskému zlepšení v obrazem řízené radioterapii je v dnešní době tendence snižovat počet frakcí a zvyšovat dávku na frakci (hypofrakcionace). Výhody pro pacienta a pro ekonomiku jsou obrovské. Stereotaktická tělesná radiační terapie (SBRT) posouvá hypofrakcionaci do oblasti 1–3 frakcí s velmi vysokou dávkou/frakcí (až 25–30 Gy) (M Durante, New challenges in high-energy particle radiobiology, 2014).

5.2 Intensity modulated radiotherapy

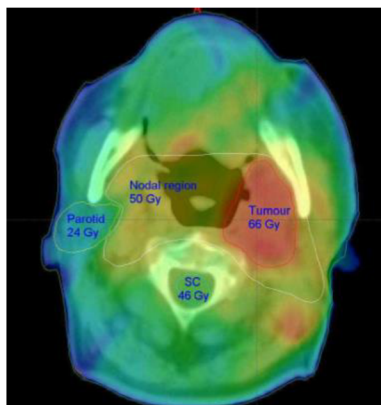
Radioterapie s modulovanou intenzitou. IMRT je pokročilá forma trojrozměrné konformní radioterapie. Má zvláštní význam pro cílové objemy s konkávními nebo složitými tvary v těsné blízkosti radiosenzitivní struktury. Ve srovnání s konformní radioterapií má dvě klíčové vlastnosti: nerovnoměrnou proměnnou intenzitu paprsků záření a počítačové inverzní plánování. Proměnná intenzita záření je generována napříč každým paprskem, na rozdíl od jednotné intenzity používané v jiných radioterapeutických technikách. Každý paprsek je rozdělen do stovek paprsků, z nichž každý má individuální úroveň intenzity. Použití několika paprsků umožňuje přesné tvarování a tím další šetření zdravé tkáně (Radojicic et al. 2018).



Obrázek 10: Vlevo je nastíněn objem z CT řezů. Výsledný objem je vytvarován MLC listy. Vpravo je barevně znázorněna gradientní distribuce dávky IMRT (Taylor. 2004).

Jedním z klíčových rysů IMRT je použití počítačového inverzního plánování. Inverzní plánování umožňuje adaptaci na různé výsledky a vytváří objemové limity dávky. Počítačový systém upraví paprsek intenzity během ozáření, který nejlépe odpovídá danému léčebnému účelu. Každý paprsek je sledován a upraven na požadovanou dávku. Zaznamenává a adaptuje se na jakoukoli malou změnu. Cílová dávka a objem je přesně definovaný lékařem. Je zde ale možnost simultánně modulované

zrychlené radioterapie (SMART), která je velice efektivní a dokáže urychlit celou léčbu. Díky nehomogenně rozloženým dávkám dokáže SMART bezpečně zvýšit dávku na tumor, a tím ukončit celou terapii klidně i za jedno ozáření. Počítačový systém přepočítává dávky a dokáže včasné odhalit nadcházející komplikace, kterým se vyhne. Varuje lékaře před špatně stanovenými dávkami a průběžně vymýšlí alternativní plán (Taylor. 2004).



Obrázek 11: Barevné rozložení dávek u orofaryngeálního tumoru. Plán IMRT dodává vysokou dávku (červená) do nádoru a nízkou dávku (modrá) do kontralaterální příušní žlázy (Taylor. 2004).

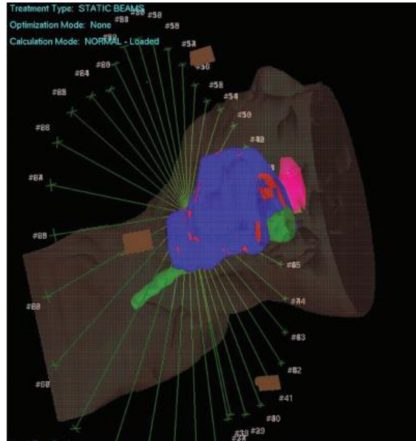
IMRT lze dodat vějířovitým paprskem kolimovaným pohyblivými listy MLC (Taylor. 2004).

5.3 Volumetric modulated arc therapy

Volumetrická modulovaná oblouková terapie. Základním konceptem obloukové terapie je dodávka záření z nepřetržité rotace zdroje. Umožňuje ošetření pacienta z plného 360° úhlu. Obloukové terapie mají schopnost dosáhnout vysoce konformní distribuce dávek a jsou v podstatě alternativní formou IMRT.

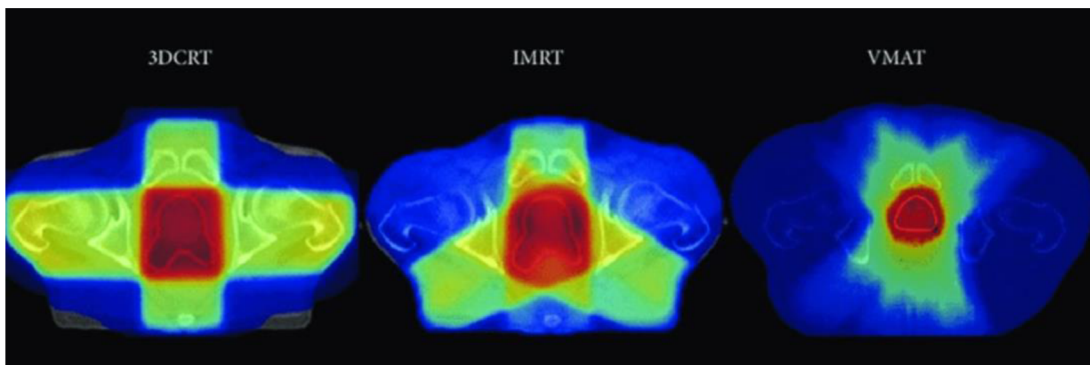
Existují dvě hlavní formy obloukové terapie: tomoterapie a volumetricky modulovaná oblouková terapie (VMAT). Tomoterapeutické (Slice therapy) přístroje lze považovat za kombinaci CT skeneru a lineárního urychlovače. Tato metoda dodává záření ve tvaru vějíře, podobně jako při CT zobrazování s kontinuálně rotujícím zdrojem záření, zatímco pacient se pohybuje skrz stroj (Symons et al. 2018). VMAT je charakterizována třemi parametry: rychlostí rotace gantry, tvarem ošetrovacího otvoru vytvořeným MLC

a dávkovým příkonem. Novější techniky VMAT umožnily ošetření celého cílového objemu pomocí jednoho nebo dvou ozáření, složitější případy mohou vyžadovat více ošetření. (Teoh et al. 2011).



Obrázek 12: 360° rotace gantry VMAT (Katsochi. 2017)

Jedna frakce VMAT může být potenciálně dodána za 1–1,5 minuty ve srovnání s 5–10 minutami u frakce IMRT s 5 nebo 7 poli. Kratší doba léčby by mohla být prospěšná také v případech, kdy mohou nastat problémy s léčebnou polohou způsobující pacientovi nepohodlí (především pediatričtí pacienti) nebo potíže s přístupem do dýchacích cest, kde je vyžadována celková anestezie. Integrální dávka do zdravé tkáně byla snížena pomocí VMAT v průměru o 12 % ve srovnání s IMRT. Je ale důležité si uvědomit, že každá patologie žádá jiné způsoby léčby, a tím i jiné plánovací mechanismy (Das Majumdar. 2022).



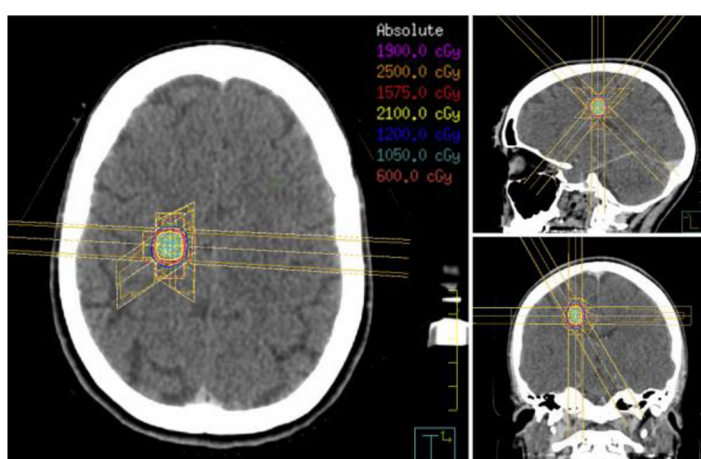
Obrázek 13: Srovnání plánovacích systémů 3-D-CRT, IMRT a VMAT (Mgcancerhospital 2023. Cit. 21.4.2023).

5.4 Simultánní integrovaný boost

Radiační terapie se současným integrovaným posílením. SIB je variantou zrychlené frakcionace, kdy je boost dodáván jako druhá denní frakce během základní léčebné kúry, aby se zkrátila celková doba léčby (70 Gy za 6 týdnů). Dodává různé dávky na frakci v různých cílových oblastech. Přístup SIB-IMRT lze použít k dodání frakce o velikosti až 2,2 Gy do posilovacího objemu. Dle různých studií nezpříčiní zvýšená ekvivalentní dávka pozdní komplikace normální tkáni (Katsuchi, 2017).

5.5 Intrakraniální stereotaktická radioterapie a radiochirurgie

Léčebná technika ozařující nízkoobjemová nádorová ložiska v mozku. Využívá vysoké dávky záření. Při radiochirurgii se ozáří ložisko jen jednou, a to velice vysokou dávkou, která napodobuje chirurgický výkon. Pacient tedy nemusí docházet na několikátýdenní terapie. Při těchto aplikacích je velice důležitá přesná lokalizace nádoru, aby se vysoká dávka záření nedostala ke zdravé okolní tkáni. Ihned po ozáření vzniká nekróza zasaženého ložiska, která v průběhu 2-6 měsíců zmizí (Šlampa, 2022). V některých případech s bujným rozšířením metastáz je lékaři upřednostněna WBRT (Whole Brain Radiation Therapy) se SIB, která ozáří celý mozek, přičemž jsou paprsky zacíleny pomocí IMRT. K celomozkovému ozáření je přidána metoda hipokampálního vyhýbání-WBRT (HA-WBRT), která má snížit škodlivé účinky WBRT na neurokognitivní funkce (Pinkham et al. 2015).



Obrázek 14: Ilustrace distribuce dávky dosažené stereotaktickou radiochirurgií dosažené pomocí lineárního urychlovače s konformními paprsky s pevným polem (Pinkham et al. 2015).

5.6 Extrakraniální stereotaktická radioterapie

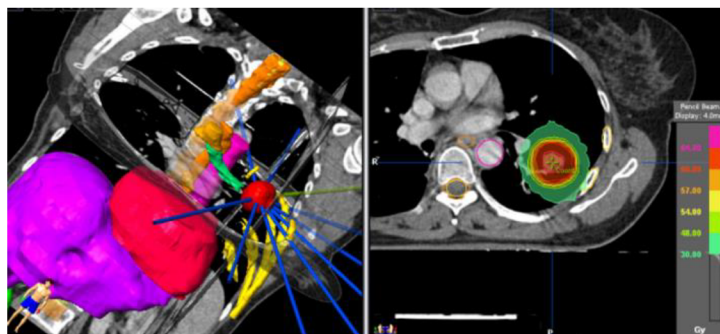
Extrakraniální radioterapie, známá také jako stereotaktická tělesná radiační terapie (SBRT), je stále více používanou metodou léčby metastáz rakoviny lokalizovaných v různých orgánech a místech včetně páteře, plic, jater a dalších oblastech v břiše a pánvi. Je použita silná hypofrakcionace dávky zevním paprskem, často nad 100 Gy. Protože léčba vážně poškozuje tkáň uvnitř cíle a kolem něj, objem sousední normální tkáň musí být přísně minimalizován, aby se zabránilo toxickým pozdním účinkům (Brian D. et al. 2006).

SBRT vyžaduje vysokou úroveň přesnosti pro všechny fáze léčebného procesu: efektivní imobilizaci pacienta, přesnou cílovou lokalizaci, vysoce konformní dozimetrii a obrazem řízené systémy pro ověření léčby. Zavedení SBRT v rutíně vyžaduje pečlivé zvážení pohybu orgánů.

Výpočty dávky by měly být prováděny pomocí algoritmů, které mohou zohlednit účinky heterogenity tkání. Proto, aby bylo možné dodávat tyto přesné dávky, musí být lineární urychlovače vybaveny MLC a IMRT. SBRT vyžaduje nové ověřovací techniky IGRT, jako jsou zobrazování kuželovým paprskem nebo stereoskopické rentgenové zobrazování, která umožňují přesné ošetření nepohyblivých i pohyblivých lokalit. Cílový objem může být odvozen pomocí 4-D-CT skenu během různých respiračních fází (Kavanagh, et al. 2006). Ke zmenšení cílové oblasti ošetření a účinnějšímu šetření zdravé tkáň lze použít restriktivní techniky, jako je tlumení kompresí břicha. Metody nazývané „kompenzační techniky“ dokážou nejen kvantifikovat pohyb nádoru, ale mají také kontrolu nad jeho polohou a umí nádor ošetřit přesně v místě, kde se nachází díky vizualizaci jeho pohybu během léčby. Tyto techniky umožňují přesné dodání vysoké dávky záření do nádoru s minimální dávkou do okolní kritické tkáň (Mantel et al. 2013).

Novalis Exactrac Adaptive Gating® je metoda, která zlepšuje přesnost SBRT u plicních a jaterních lézí sledováním pohybu nádoru v orgánu a ozařováním ve vybrané oblasti dýchacího cyklu. Nádor je ozářen v této oblasti pomocí markerů, které byly dříve implementovány blízko nebo přímo do nádoru. Obrazem řízený systém lokalizuje vnitřní marker pomocí rentgenových paprsků a kvantifikuje pohyb nádoru korelací pohybu externího markeru (na povrchu pacienta) s polohou vnitřního. Vybraná oblast tohoto

cyklu je definována jako „paprsková oblast“ ozařování. Platnost tohoto modelu je ověřována v reálném čase (Rubio et al. 2013).

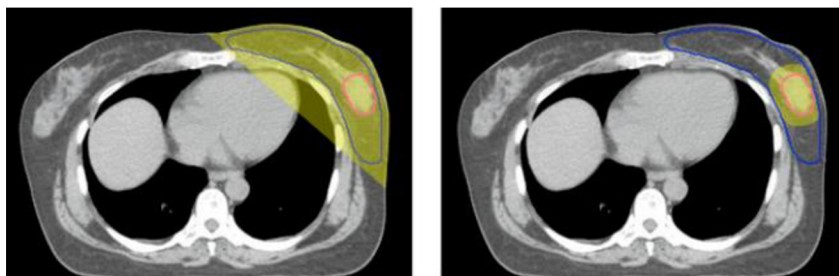


Obrázek 15: Léčba SBRT u časného stadia periferního karcinomu NSCLC (non-small cell lung cancer). Vysoce konformní dozimetrie s více paprsky. Předepsaná dávka: 60 Gy ve 3 frakcích po 20 Gy (Rubio et al. 2013).

5.7 Akcelerované ozáření nádoru prsu brachyterapií

Zrychlené parciální ozáření prsu (APBI) je možností léčby pro mnoho žen s raným stádiem rakoviny prsu pod podmínkou, že nádor nesmí přesahovat jednu třetinu celkového objemu prsu. APBI je důležitá léčebná metoda, která umožňuje zachování prsu. APBI dodává záření pouze do prsní tkáně bezprostředně sousedící s počátečním místem nádoru. Důvodem pro tento přístup je, že většina recidiv se vyskytuje v blízkosti počáteční lokalizace nádoru. Léčba je dokončena za 5 dnů.

APBI je použita společně s několika technikami, jako je například intersticiální brachyterapie, při které se do prsu zavádí více katétrů. Podle této studie byla míra přežití 81 %, ve srovnání s ozářením celého prsu, kde míra přežití dosahovala „jen“ 63 %. K terapii se používá aplikátor s jedním vstupem s více kanály, který poskytuje větší flexibilitu v distribuci dávky a schopnost vyhnout se dávce na kůži, hrudní stěnu a žebra.



Obrázek 16: Ozáření celého prsu (vlevo), APBI (vpravo). Modrá značí obrys prsní tkáně, růžová chirurgická dutina, žlutá rozložení dávky záření (Clarke et al. 2005).

Proces umístění aplikátoru začíná vyšetřením ultrazvukem a CT. Vykona se malý chirurgický řez. Po změření chirurgické dutiny se zvolí vhodná velikost aplikátoru, který se do ní umístí. Jakmile je aplikátor ve správné poloze, roztáhne se a celou chirurgickou dutinu vyplní. Po umístění aplikátoru se provede CT simulace. V tuto chvíli se hodnotí poloha aplikátoru v dutině, symetrie a expanze aplikátoru. Plán léčby je přizpůsoben pro každou pacientku individuálně a zahrnuje optimalizaci plánu léčby, dokud není pokryta cílová prsní tkáň a zdravé tkáně jsou ušetřeny (Clarke et al. 2005).

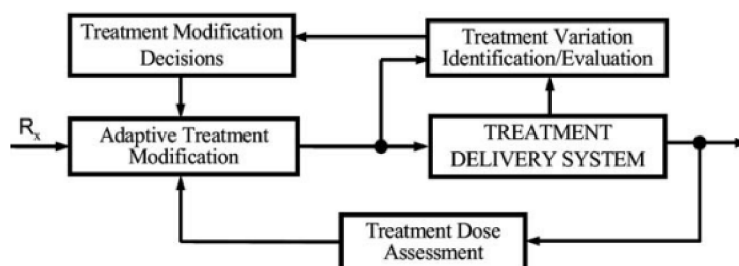
APBI se dodává dvakrát denně, po dobu pěti pracovních dnů, v průběhu jednoho týdne, celkem tedy 10 frakcí. Před každým ošetřením se provádí několik kontrol kvality: poloha implementovaného aplikátoru, jeho symetrie a expanze se ověřují pomocí CT (u první frakce) nebo pomocí rentgenu (každá následující frakce). Kromě toho je poloha aplikátoru potvrzena pomocí referenčních značek umístěných na kůži pacienta. Přesné trvání každé aplikace ošetření je kalibrováno podle aktuální aktivity zdroje HDR brachyterapie. Před každou frakcí jsou všechny kanály aplikátoru připojeny k dlouhé přenosové vodící trubici, která je připojena k jednotce HDR. Uvnitř této jednotky je na špičce dlouhý drát s radioaktivním zdrojem, který je uložen ve stíněné přihrádce. Během ošetření se zdrojový drát dostane do každého kanálu aplikátoru a zastaví se po stanovenou dobu (v rozmezí několika sekund) v každém předepsaném bodě podél každého kanálu. Po aplikaci léčby se zdrojový drát vrátí do své polohy uvnitř jednotky HDR, dlouhé přenosové vodící trubice se odpojí od aplikátoru a pacient je uvolněn. Přestože aplikátor zůstává v pacientovi během léčebné kúry, nezůstává v něm žádná zbylá radioaktivita. Tento proces se opakuje pro každou frakci.

Akutní radiační vedlejší účinky APBI jsou obecně mírné. Na povrchu kůže v blízkosti chirurgické dutiny se mohou objevit slabé růžové nebo červené kožní změny, které se mohou vyvinout během léčby nebo během několika týdnů po léčbě (Thomas et al. 2015).

5.8 Adaptivní radioterapie

Princip adaptivní radioterapie vychází z informatiky a moderní teorie řízení. Zaměřuje se na zahrnutí zpětné vazby o anatomických a biologických variacích specifických pro pacienta často pozorovaných v průběhu radioterapie. Vytváří individuální léčebný plán a optimalizuje patientskou dávku. Hlavní překážkou aplikace

teorie kontroly zpětné vazby v RT je nepředvídatelná událost okamžité změny. Úplná implementace adaptivní radioterapie zahrnuje 4 klíčové komponenty, kterými jsou posouzení léčebné dávky, identifikace/vyhodnocení variace léčby, rozhodnutí o úpravě léčby a adaptivní úprava léčby. Typický adaptivní řídicí systém, systém adaptivního řízení identifikace modelu (MIAC) nebo samočinný regulátor (STR), lze použít k integraci těchto 4 dílčích procesů do zpětné vazby (Åström et al. 2008).



Obrázek 17: Vývojový diagram radioterapeutického systému založeného na adaptivní kontrole identifikace modelu (Åström et al. 2008).

Schéma výše prezentuje vývojový diagram systému adaptivní léčby založeného na MIAC. V tomto systému jsou variace léčby specifické pro pacienta neustále sledovány a modelovány pomocí náhodného procesu. Odpovídající charakteristiky náhodného procesu se pravidelně odhadují a aktualizují pomocí nových pozorování a poté se používají k vyhodnocení celkové léčebné dávky i potenciálních léčebných účinků, jako je objem dávky v zájmových orgánech, kontrola nádoru a normální orgánová toxicita. Tato hodnocení jsou pak začleněna do předem navržených rozhodovacích pravidel či kontrolních zákonů pro rozhodnutí o úpravě léčby. V závislosti na příčině odchylky a klinických cílech může být adaptivní korekce léčby provedena jen úpravou polohy pacienta nebo apertury paprsku.

Účelem hodnocení léčebné dávky je poskytnout zpětnou vazbu o kumulativní dávce v zájmových orgánech, které byly dosud dodány v procesu léčby. Distribuce léčebných dávek je aktualizována po každé frakci během léčebného cyklu.

Variace v časovém průběhu léčby mohou být typicky modelovány náhodným procesem charakterizovaným vícenásobným pozorováním variace. Deformace orgánů související s dávkou a regrese objemu jsou nejvýznamnější variace v průběhu léčby. Klinická implementace adaptivní radioterapie například u rakoviny plic musí řešit četné

problémy týkající se variací mezi léčebným nastavením, variací vyvolaných dýcháním během léčby, regresí nádoru a variací objemu orgánů a polohy (Åström et al. 2008).

O úpravě léčby se rozhoduje pomocí předem navržených rozhodovacích pravidel nebo kontrolních zákonů. Typickou výstupní akcí adaptivní RT může být korekce polohy pacienta, korekce apertury paprsku, nebo úprava celého plánu. Pravidla rozhodování fungují na základě výstupů hodnocení léčby a určují, zda je třeba upravit probíhající léčbu a případně jaký typ úpravy je třeba provést. Rozhodnutí o modifikaci může být aktivováno pomocí detekované variace, variační charakteristiky, parametru objemu dávky nebo potenciální odpovědi na dávku v orgánu, který je středem terapeutického zájmu (Yan, 2010).

Hlavní rozdíl mezi konvenčním a adaptivním inverzním plánováním je v konstrukci dávky v orgánech. V prvním případě se distribuce dávky vypočítá pomocí jediného 3-D-CT obrazu. Naproti tomu adaptivní inverzní plánování zahrnuje jak podanou dávku v cílových orgánech před časem modifikace plánu, tak náhodný proces orgánové geometrické variace (nebo biologické variace) pro zbývající léčbu v celkové dávce. Pokud lze polohu orgánu pacienta kdykoli okamžitě detekovat a okamžitě sledovat pomocí paprsku záření, pak lze provést inverzní plánování s ohledem na geometrii orgánu v každém časovém okamžiku. Aperturu paprsku lze navrhnout tak, aby se okamžitě synchronizovala s cílovou polohou. Kvůli zahrnutí časových informací o náhodném procesu v adaptivním inverzním plánování se také nazývá 4-D inverzní plánování nebo inverzní plánování založené na pravděpodobnosti (Harsolia et al. 2008).

Automatická úprava plánu pomocí 4-D adaptivního inverzního plánování je jedním z konečných cílů této metody. Radioterapie vyvolává velké objemové změny v cíli a přilehlých orgánech během léčby, což vede k významnému zvýšení léčebné dávky ve zdravých orgánech. Proto se adaptivní přeplánování během léčebné kúry stává dle autorů natolik zásadní (Zhang et al. 2008).

5.9 Megavoltage cone beam computed tomography

Dalším typem IGRT je megavoltážní spirální výpočetní tomografie s velkým napětím s kuželovým svazkem (MV CBCT), která vytváří jednotlivé řezy. Zobrazuje objemy získané rotací terapeutického svazku okolo pacienta za současného posuvu stolu

otvorem přístroje. Systém kombinuje megavoltážní zobrazení a IMRT. Nevýhodou je vyšší aplikovaná dávka ionizujícího záření v porovnání s kilovoltážním CT zobrazením (Thomas et al, 2009).

Systém MV CBCT se skládá ze standardního lineárního urychlovače vybaveného plochým elektronickým portálovým zobrazovacím zařízením z amorfního křemíku, který je přizpůsobený pro fotony s energiemi megaelektronvoltů (MeV). Počítač automaticky získává promítané obrazy a následně je rekonstruuje. Systém prokazuje submilimetrovou přesnost lokalizace a dostatečné rozlišení měkkých tkání (Morin et al. 2006).

5.10 MR-linac 1.5 T

Systémy lineárního urychlovače magnetické rezonance (MR-linac) představují typ technologie, která umožňuje online navádění MR s magnetickým polem 1.5 Tesla pro vysoce přesnou radioterapii. Systémy MR naváděné radioterapie poskytují vysoce všestranné kontrastní zobrazení měkkých tkání během ozařování v reálném čase a perfektně reagují na pohybové artefakty. To zvyšuje přesnost zacílení zejména v částech těla, kde CT poskytuje nedostatečný kontrast a kde je značný intrafrakční pohyb (pohyb po počátečním nastavení léčby) (Legendijk et al. 2016).

Komponent MRI je založen na systému Ingenia 1,5T (zařízení Philips) se širokým otvorem upraveným tak, aby byl systém kompatibilní s lineárním urychlovačem v kolmé konfiguraci.

Kolem kryostatu (přístroj k udržování stále nízké teploty) je umístěn prstencový portál, který drží všechny součásti generující paprsek, kterými jsou magnetron, vlnovod (zajišťuje přenos elektromagnetických vln), lineární urychlovač stojatých vln (*“vysokofrekvenční vlna projde po urychlovací dráze a na konci se odráží zpět, čímž vzniká stojatá vlna s velmi vysokým silovým polem“* (cit. MEFANET. 2022)) a MLC.

Aktivní stínění magnetu bylo upraveno tak, aby vytvořilo plochu téměř nulového magnetického pole kolem magnetu v místě citlivých elektronických součástek, vlnovodu a pistole Linacu (lineárního urychlovače).

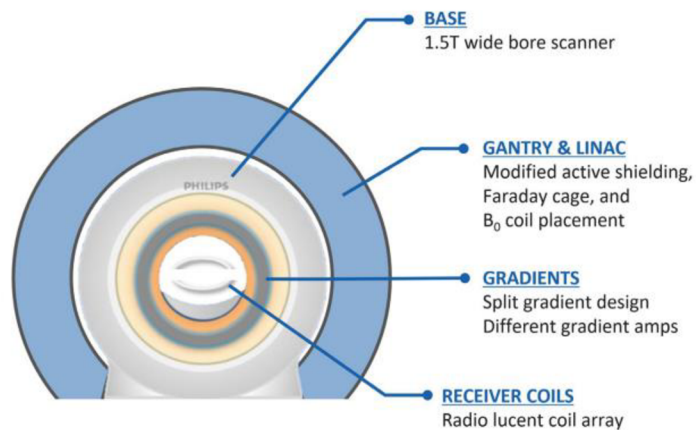
Kryostat byl integrován do Faradayovy klece, aby se minimalizovalo radiofrekvenční rušení komponent Linac při získávání MR signálu. Kryostat a cívky byly

upraveny tak, aby útlum paprsku byl co nejmenší. Gradientní cívky jsou fyzicky rozděleny tak, aby vytvářely radiační okno 22 cm v izocentru.

System je vybaven 2-4kanálovým přijímacím polem (cívkou) s elektronickými součástmi umístěnými mimo radiační okénko, aby se minimalizoval útlum a zářením indukované proudy, které mohou ovlivnit kvalitu obrazu (Ferrer et al. 2023).

Pro MR naváděné systémy je životně důležité, aby byla intenzita statického magnetického pole přesně známa, prostorově homogenní a stabilní v čase, z toho důvodu, že magnetické pole určuje místní rezonanční frekvenci systému, a tím i prostorové lokalizace.

Je vyžadována důkladná charakterizace zobrazovacích gradientů, protože přímo určují geometrickou věrnost snímaného objektu. Právě zde probíhá kontrola, zda je MRI obraz souhlasný s obrazem naplánované léčby (Tijssen et al. 2018).



Obrázek 18: Grafické zpracování důležitých komponent MR-linac. Seshora základna se širokoúhlým skenerem; gantry a lineární urychlovač s upraveným aktivním stíněním, Faradayova klec a cívky; gradienty a různé gradientní zesilovače; přijímací cívky s radiolucentním (na snímku černým) cívkovým polem (Ferrer et al. 2023).

5.11 CyberKnife

CyberKnife je jednou z metod stereotaktické radiochirurgie. Díky vysokému stupni přesnosti je možné dodat velmi vysokou dávku záření do cíle s minimálním poškozením normálních tkání a struktur obklopujících nádor. Ideálním cílem je ablace nádoru vysokou dávkou záření podanou neinvazivně. Tato metoda se osvědčila jako účinná alternativa k chirurgii malých nádorů a vybraných zdravotních patologií.

CyberKnife je lehký lineární urychlovač namontovaný na průmyslový robot, který umožňuje ošetření přesně požadovaným způsobem. Robotické rameno má 6 stupňů volnosti pohybu; na rozdíl od konvenčního lineárního urychlovače, který má pouze rotační pohyb v jedné rovině. Ošetření CyberKnife je neizocentrické, kde lze paprsky nasměrovat z libovolného požadovaného úhlu. Tento systém nevyžaduje upevnění rámu k lebce pacienta, přesto je ale stejně vyžadována plastová fixační maska (Moutsatsos et al. 2020).

Na rozdíl od jiných systémů na bázi linacu, které mají přesnost v milimetrech, CyberKnife sleduje polohu nádoru v submilimetrech. Pokud není dosaženo takové přesnosti, vydá varování a zastaví léčbu. Kontrolní rentgenové snímky jsou pořizovány před každým paprskem (Coste-Maniere et al. 2005).

V léčbě CyberKnife existuje 5 různých programů pro sledování nádorů. Jsou to 6-D lebka, fiducial (výchozí, základní), X pohled páteře, X pohled plic se synchronií a fiduciální se synchronií. Tyto metody sledování se používají na různých typech míst s různými povahami orgánů, které mají být léčeny. 6D sledování lebky se používá pouze u intrakraniálních lézí. Funkce synchronizovaného sledování se používá pro mapování jakéhokoli pohybujícího se cíle ve fázích s dýchacími cykly. Na rozdíl od jiných systémů, kde je léčba podávána v určité fixní fázi dýchání, se synchronní metodou může robot během dýchání pohybovat společně s pohybem hrudníku a dodávat záření bez přerušení, jako by byl nádor „svázan s paprskem“ (Moutsatsos et al. 2020).

Poskytuje maximální flexibilitu při použití k neinvazivní léčbě jakékoli léze v jakékoli části těla. Jedním z hlavních omezení je prodloužená doba ošetření: přibližně 30 až 60 minut, a to kvůli opakovaným ověřováním před každým dodáním paprsku. Velké objemy nejsou pro CyberKnife vhodné, protože principem aplikace je „vymalování

dávky“ od jednoho okraje nádoru ke druhému. Tato metoda je nejvhodnější pro recidivující a reziduální nádory po předchozí radioterapii (Kurup, 2010).

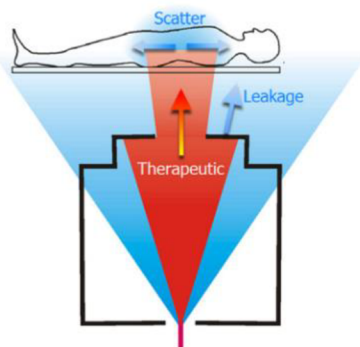
5.12 Protonová radioterapie

Protony jsou kladně nabitě částice, které se vyskytují v jádře atomu. Jsou schopny pronikat tkání s minimálním úbytkem energie až do místa účinku a díky tomu mohou být cíleně zaměřeny na nádorové buňky, aniž by způsobily přílišné poškození zdravých tkání v dráze paprsku.

Protonová radioterapie využívá kruhový urychlovač částic k urychlení protonů na velmi vysoké rychlosti. Při dopadu na tkáň uvolňují protony svou energii a tím ničí nádorové buňky.

Tato technika má oproti konvenční radioterapii několik výhod. Díky přesnějšímu zaměření na nádorovou tkáň může být podávána s vyšší dávkou bez poškození zdravých tkání, což zlepšuje účinnost léčby a snižuje vedlejší účinky. Tento typ radioterapie se často používá k léčbě nádorů, které jsou umístěny v blízkosti kritických orgánů nebo tkání, jako mozku, míchy, srdce nebo očí.

Tento typ terapie se využívá hlavně kvůli jevu, který se nazývá Braggův peak, pík, vrchol. Slouží k přesnému zaměření dávky ionizujícího záření na nádorovou tkáň. Při průchodu tkání interagují protony s atomovými jádry a postupně ztrácejí svou energii. Na konci své dráhy, když zpomalí svou rychlost, dochází k intenzivnímu uvolnění energie a tvoří se již zmíněný Braggův peak (viz Obrázek 20). Díky tomu může být dávka IZ soustředěna přímo v nádoru. Tento princip je jedním z hlavních důvodů, proč je protonová radioterapie považována za přesnější a účinnější metodu léčby než konvenční radioterapie.



Obrázek 19: Schematický diagram ozařování páteře protonovým svazkem (Newhauser et al. 2015).

Během protonové terapie dochází k několika různým zdrojům vystavení radiaci, včetně terapeutických protonů (červená na obrázku výše), zbloudilých neutronů vycházejících z léčebného zařízení (modrá na obrázku výše) a neutronů produkovaných terapeutickým protonovým zářením uvnitř těla. Paprsek protonů o malém průměru vstupuje do léčebného aparátu, který paprsek rozšíří do klinicky užitečné velikosti a kolimuje jej, aby ušetřil zdravé tkáně. Bludný neutron vzniká protony indukovanými jadernými reakcemi uvnitř léčebné jednotky, z nichž některé unikají a ozařují pacienta. Expozice neutronového záření neposkytuje žádný terapeutický přínos, ale zvyšuje předpokládané riziko, že se u pacienta později v životě vyvine radiogenní vedlejší účinek, jako je druhá rakovina (Newhauser et al. 2015).

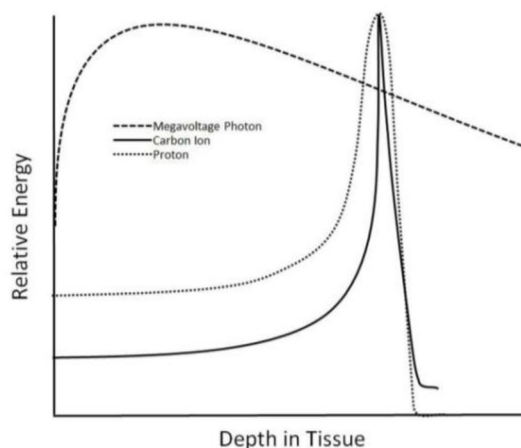
5.13 Radioterapie karbonovými ionty

Terapeutické použití těžkých iontů, jako je uhlík, si získalo značný zájem díky výhodným fyzikálním a radiobiologickým vlastnostem ve srovnání s fotonovou terapií. Využitím těchto jedinečných vlastností může radioterapie uhlíkovými ionty umožnit eskalaci dávky na nádory a zároveň snížit dávku záření do sousedních normálních tkání.

Uhlíkové ionty vykazují charakteristickou distribuci energie v hloubce, známou jako Braggův peak, kde se nízké hladiny energie ukládají v tkáních proximálně k cíli a většina energie se právě uvolní v žádaném cíli.

CIRT (zkráceně) může být aplikována buď pasivním rozptylem – pomocí kolimátoru pro tvarování paprsku a kompenzátoru vzdálenosti, nebo aktivním

skenováním – pomocí úzkého „tužkového paprsku“, který se vyhýbá použití kolimátoru nebo kompenzátoru. Zejména použití aktivního skenování spolu s fyzikálními vlastnostmi Braggova vrcholu a pomalejší dobou léčby může vést k vyšší nejistotě kvůli fyziologickému pohybu. Cílem CIRT je opět zmírnění nejistoty dávkování způsobené pohybem.



Obrázek 20: Grafické porovnání dávkové depozice v hloubce pro 6MV fotony, protony a uhlíkové ionty (Malouff et al. 2020).

CIRT se často používá společně s ostatními ozařovacími metodami jako je dávkový boost (zesílení). Příkladem mohou být typicky radiorezistentní gliomy vysokého stupně, které byly zprvu ozářeny fotonovou dávkou 50 Gy. Následně byla dávka posílena uhlíkovými ionty kolem 20 Gy v několika frakcích. Pacienti, kteří dostali vysokou dávku uhlíku, se prokazatelně dožili vyššího věku, nebyla u nich shledána vysoká toxicita uhlíkem a ani progresse rakoviny v dalších 26 měsících.

Jednou z hlavních obav týkajících se CIRT a těžké iontové radioterapie (obecně) je nejistota dávkování. S Braggovým vrcholem a ostrou laterální penumbrou (polostímem) je vyšší náchylnost k intrafrakčnímu pohybu ve srovnání s fotonovou terapií, kde lze účinek pohybu zmírnit. Navíc CIRT vykazuje fragmentační konec (viz Obrázek 20), kde jaderné fragmenty přispívají k dávce distálně od cíle. Kromě toho neexistují stanovená dávková omezení pro normální tkáň, což vede k nejistotě míry toxicity při daném ozáření.

Bylo prokázáno, že vysoký lineární energetický přenos záření, jako je u CIRT, vyvolává nekrózu buněk při nižších dávkách ve srovnání s vysokými dávkami u fotonového záření (Malouff et al. 2020).

6 Novinky v radioterapii

Radioterapie je jedním z nejvíce a nejrychleji rozvíjejících se oborů a skýtá nespočet metod a léčebných příležitostí. V této kapitole budou představeny nejnovější trendy tohoto odvětví.

Jedna z nejnovějších studií se zabývá nahrazením radioaktivních zdrojů Co-60 a Ir-192 alternativními technologiemi kvůli riziku nehod a zneužití, například teroristy. Mnohé z těchto zdrojů lze nahradit rentgenovými paprsky produkovanými elektrony urychlenými na energie MeV. Technologové vyvinuli řadu levných kompaktních urychlovačů elektronů s využitím vysokofrekvenčních magnetronů (elektronky generující mikrovlnné záření) (Kutsaev et al. 2023).

Technika FLASH ozařuje jedinou dávkou ultravysoké rychlosti vysokoenergetických iontů uhlíku. U zvířecích experimentů dochází k minimální toxicitě tkání ve srovnání s konvenční RT (Tinganelli et al. 2022).

Zlaté nanočástice jsou materiály, které činí nádorové buňky při ozáření ionizujícím zářením radiosenzitivnějšími (Rajabpour et al. 2022).

Energeticky specifikovaná kolimace v protonové terapii pomocí skenování tužkovým paprskem vede ke zlepšení dodání dávky pro různá místa léčby, což má za následek lepší šetření zdravé tkáně (Smith et al. 2022).

Pro zajištění kvality stereotaktické radioterapie byl vyvinut komplementární polovodičový senzor kovu se submilimetrovým rozlišením, který je citlivý na odchylky vícelistého kolimátoru, což vede ke klinicky významným rozdílům v dávce (Stepanek et al. 2023).

Modul Auto-Planning dokáže generovat plány VMAT s vyšší kvalitou plánu ve srovnání s manuálními plány VMAT pro většinu pacientů například s lokálně pokročilým karcinomem nosohltanu (Jihong et al. 2022).

Ozáření v kombinaci s novými imunitními modulátory zvyšuje účinky terapie a vzniká nový obor tzv. imuno radioonkologie (Beaton et al. 2019).

Pozdní srdeční toxicita po ozáření prsu je hlavním nežádoucím účinkem při radioterapii levostranného prsu. Model hlubokého učení rentgenu hrudníku tato rizika snižuje (Koide et al. 2022).

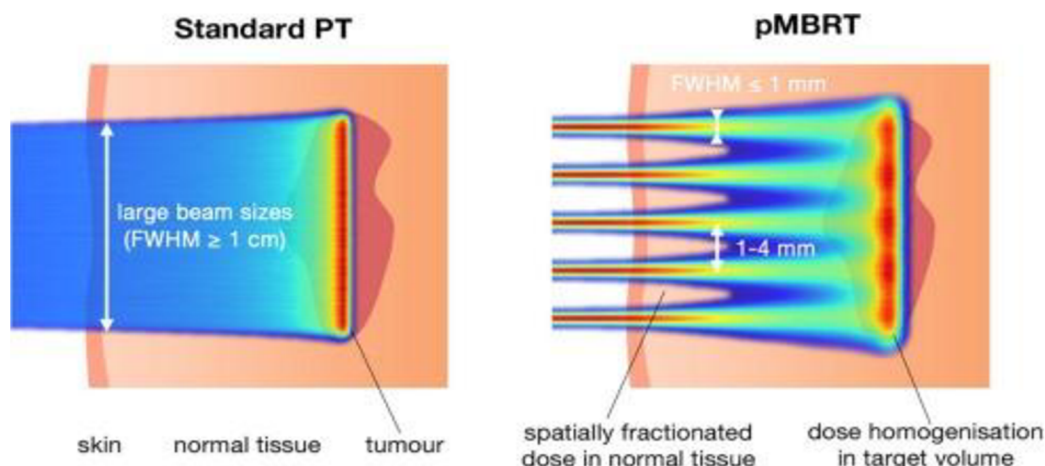
Monitorování rentgenového záření v gastrointestinálním traktu může zvýšit přesnost radioterapie u pacientů s rakovinou GIT. Byl vyvinut polykatelný rentgenový dozimetr použitý v GIT králíků pro současné monitorování absolutní absorbované dávky záření, změn pH a teploty v reálném čase. Dozimetr se skládá z biokompatibilní optoelektronické kapsle obsahující optické vlákno, perzistentních nanoscintilátorů s lanthanoidy, filmu citlivého na pH a miniaturizovaného systému pro bezdrátové odečítání luminiscence (Hou et al. 2023).

Zobrazování alfa částic s vysokým rozlišením je vyžadováno při detekci alfa radionuklidů v buňkách nebo malých orgánech pro vývoj radiosloučenin pro cílenou terapii alfa částicemi. Byl vyvinut systém pro zobrazování trajektorií alfa částic s ultravysokým rozlišením v reálném čase ve scintilátoru. Systém je založen na zvětšovací jednotce a chlazené kameře s elektronovým multiplikačním nábojem v kombinaci se silnou, cerem dopovanou, scintilační destičkou. Byl prokázáno měření trajektorií alfa částic různých tvarů v reálném čase (Yamamoto et al. 2023).

Technické aspekty radiační terapie protonovým minipaprskem:

Generování a dodání minipaprsku

Protonová radiační terapie minipaprskem (pMBRT) je nový inovativní léčebný přístup, který kombinuje zlepšené dávkové charakteristiky protonů s potenciálem šetřit tkáň minibeamovou radiační terapií (MBRT). U MBRT je ozařovací pole složeno z několika úzkých paprsků (typické šířky paprsku mezi 0,1 a 1 mm), které jsou od sebe vzdáleny 1–4 milimetry. Vytváří vysoce modulovaný dávkový vzor charakterizovaný střídáním oblastí vysoké dávky (vrcholy) a nízké dávky (údolí). Tato tzv. prostorová frakcionace dávky představuje ostrý kontrast s konvenční RT, kde se pevný velký paprsek (často šířky >1 cm) používá k dodání laterálně homogenní distribuce dávky.



Obrázek 21: Srovnání standartního ozáření protonovým svazkem s minipaprsky (Schneider. 2022).

Ukázalo se, že podávání dávky tímto způsobem zlepšuje toleranci mozkových a kožních tkání u hlodavců. Tyto tkáně odolaly maximálním dávkám až 100–150 Gy. To umožňuje bezpečnou eskalaci cílové dávky, a tím účinnější léčbu hypoxických nádorů a dalších radiorezistentních tumorů, jako jsou gliomy či osteosarkomy.

Charakteristická Braggova křivka protonů umožňuje dodání dávky cílově konformnější než u fotonů. Protonové minipaprsky se uvnitř ozařovaného objektu významně rozšiřují, čehož je využíváno k současnému dosažení prostorově rozdělené dávky v normální tkáni a laterálně homogennímu pokrytí cíle. Navíc jsou protony, na rozdíl od fotonů, nabitě částice a lze s nimi proto manipulovat a zaostřovat pomocí magnetických polí. To představuje výhodu pro generování minipaprsků (Mazal et al. 2020).

Potenciál pMBRT ušetřit zdravou tkáň a zlepšit výsledek léčby byl již prokázán v četných preklinických studiích. Ozáření celého mozku zdravých potkanů ukázalo, že minipaprsky mohou snížit neurotoxicitu a zachovat kognitivní funkce. Při studiích s lidskou kůží a modely myších uší bylo také zjištěno snížení kožní toxicity. Kromě toho experimenty s krysami nesoucími gliom ukázaly, že pomocí pMBRT lze dosáhnout vynikající kontroly nad nádory a až trojnásobné zvýšení dlouhodobého přežití.

Kolimátory minibeam jsou silné kovové bloky s jedním nebo více malými otvory, které jsou připojeny ke konci paprsku nebo trysky. Otvory mohou být ve formě úzké štěrbině (pro generování rovinných minipaprsků) nebo kruhových otvorů (např. “mini nosníky“ ve tvaru tužky). Velikost, tvar a uspořádání otvorů určuje konfiguraci

konečného vzoru minipaprsku. Kolimátory Minibeam jsou vyráběny na zakázku a jsou statické, tj. s pevným rozložením štěrbin, které je optimalizováno pro konkrétní případ použití. To činí statické usměrňovače neflexibilní a mají negativní dopad na efektivitu nákladů.

Zaostřovací magnety jsou běžnou součástí fyziky paprsků a kvadrupólové magnety se běžně používají v klinických i experimentálních paprskových liniích k přeostření paprsku. Magnetické ostření umožňuje transformovat celý příchozí paprsek na minibeam s žádnou nebo minimální ztrátou částic. To maximalizuje proud minipaprsku, což mu umožňuje dosáhnout vyšších dávkových rychlostí.

Zdrojem záření je inovativní projekt LIGHT (Linac For Image Guided Hadron Therapy), lineární urychlovač pro protonovou terapii. Paprsek vycházející z LIGHT se zaostřuje do protonových minipaprsků. Tento urychlovač je navržen tak, aby vytvářel proudy paprsku dostatečně intenzivní k dosažení ultra vysokých dávkových příkonů požadovaných pro nové techniky ozařování, jako je FLASH. Princip LIGHT bude vysvětlen níže.

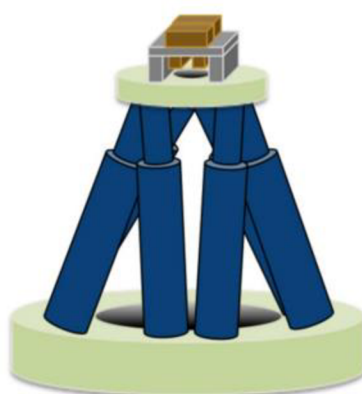
Dávka 30 Gy by mohla být dodána za 5 minut, což je pro klinickou praxi velmi příznivé. Na celkové vyléčení by mohly stačit 1 až 2 frakce. Tuto metodu bude možné využít i v budoucí léčbě epilepsie (Schneider. 2022).

Skenovací dynamický kolimátor pro produkci protonového minipaprsku bodovým skenováním

V pMBRT se protonové minipaprsky typicky vytvářejí modulací jednotného pole pomocí víceštěrbínového kolimátoru. Multislit kolimátory produkují minipaprsky pevné délky a šířky a nový kolimátor musí být vyroben pokaždé, když je vyžadováno nové pole minibeam, což omezuje jeho flexibilitu. V této práci je navrhnout skenovací dynamický kolimátor pro generování polí protonových minipaprsků. Nový navrhovaný kolimátorový systém je schopen vytvořit jakýkoli požadovaný minipaprsek na on-line bázi modulací tužkových bodů paprsku moderních přístrojů pro protonovou terapii.

Skenovací dynamický kolimátor je přizpůsoben schopnostem skenování tužkovým paprskem moderních přístrojů pro protonovou terapii a umožňuje dynamicky volit šířku a délku štěrbin a vzdálenost od středu ke středu za účelem vytvoření plně přizpůsobeného pole minipaprsků.

System se skládá ze dvou hlavních prvků – dynamického kolimátoru s jednou štěrbinou, který umožňuje výběr požadovaných parametrů jedné štěrbinou (tj. šířka a délka), a systému skenování, který umožňuje přemístění dynamického kolimátoru tak, aby vytvořil pole minipaprsků. Pro skenovací systém byl vybrán hexapod. Rotační stupně volnosti hexapodu umožňují otáčení kolimátoru s jednou štěrbinou za účelem sledování divergence paprsku. Hexapod navíc poskytuje další možnost jemného ořezávání pro dosažení vyrovnání systému (Sotiropoulos et al. 2021).



Obrázek 22. Dynamický kolimátor skenování protonového minipaprsku. Dvourovinný dynamický kolimátor je na vrcholu hexapodu (Sotiropoulos et al. 2021).

LIGHT: Lineární akcelerátor pro protonovou terapii

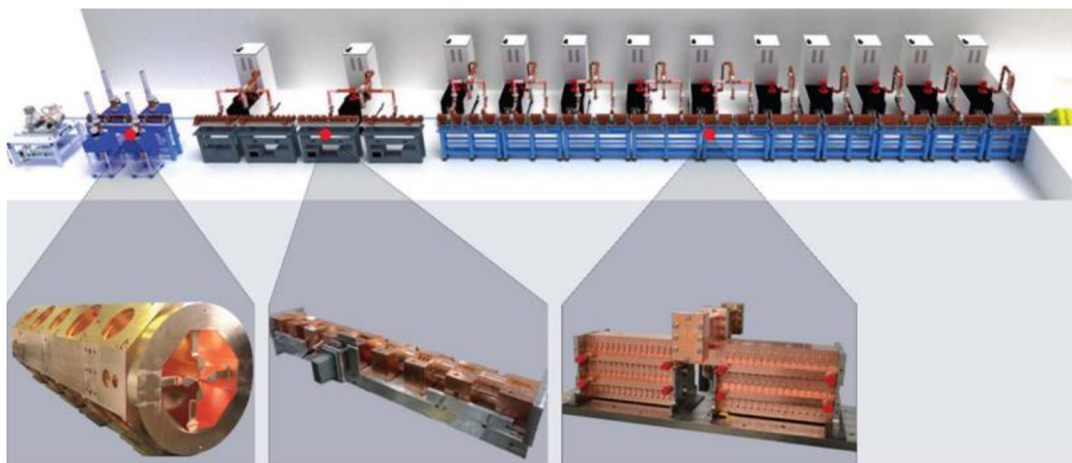
LIGHT (Linac for Image-Guided Hadron Therapy) je vysokofrekvenční lineární urychlovač pracující na frekvenci 3 GHz. Tento urychlovač se skládá ze tří různých linacových sekcí: radiofrekvenčního kvadrupólu (RFQ), sekce Side Coupled Drift Tube Linac (SCDTL) a sekce Cell Coupled Linac (CCL). Každá sekce je přizpůsobena zvyšující se rychlosti protonů, které jsou urychleny až na 230 MeV v přibližně 25 metrech.

Současná konstrukce využívá protonový zdroj schopný urychlit paprsek na 40 keV a rozštěpit jej na 5 μ s pulsy při 200 Hz. Za zdrojem je jako injektor použit vysokofrekvenční RFQ, dosahující energie 5 MeV. Paprsek je poté injektován do 4 modulů SCDTL s výstupní energií 37,5 MeV. Tyto struktury urychlují paprsek až na konečnou energii 230 MeV.

Nově navržený systém LIGHT se skládá z těchto částí: zrychlovací systém, chladicí systém, vakuový systém, vysokofrekvenční napájecí a síťový systém, řídicí a blokovací systém, zaostřovací systém a podpěrný vyrovnávací systém.

Urychlovací systém se skládá z vysokofrekvenčních rezonančních měděných struktur (dva moduly CCL), které umožňují urychlit svazek protonů. Chladicí systém je nutný ke stabilizaci teploty konstrukce a k odstranění tepla generovaného rozptýleným výkonem na povrchové stěně při vysokovýkonném provozu. Vakuový systém se používá k udržení RF struktury ve stavu ultra-vysokého vakua (UHV). Vysokofrekvenční napájecí systém je založen na jednotkách modulátorů-klystronů (*“zařízení využívané jako zesilovač mikrovlnných a radiových frekvencí“ (cit. Aldebaran Glossary)*), které jsou schopny dodat 7,5 MW špičkového výkonu během 5s pulzů při 200 Hz. RF síť umožňuje přenášet výkon do urychlovacího systému. Řídicí a blokovací systém ověřuje, provozuje a upravuje každou dílčí RF jednotku. Zaostřovací systém se skládá ze sekvence zaostřovacích a rozostřovacích kvadrupólů s permanentním magnetem (PMQ) umístěných mezi každou nádrží, aby vytvořily zaostřovací kanál založený na mřížce FODO (Focus/Defocus). Je vyžadována mimořádná opatrnost při umístění a vyrovnání PMQ. Podpěrný a vyrovnávací systém je zařízení, které umožňuje dosáhnout a udržet požadovanou polohu urychlovacích struktur a zaostřovacího systému. Vše je založeno na měření laserovým sledovačem a na společné referenční síti instalované v urychlovací hale.

Výhodami LIGHT jsou téměř žádné ztráty paprsku, což znamená menší velikost a náklady na stínění, jednodušší údržbu a možnost elektronicky měnit energii z pulsu na puls. Vlastnosti tohoto urychlovače jsou velmi výhodné pro aktivní podávání dávek technikou bodového skenování. LIGHT je přizpůsobený k léčbě pohyblivých orgánů objemovým skenováním se sledováním nádoru (Ungaro et al. 2017).



Obrázek 23: Grafické znázornění technického řešení LIGHT. Vlevo nahoře zdroj protonů, vpravo nahoře systémy modulátor-klystron, vlevo dole RFQ, SCDTL a spřažená dutina Linac CCL (Ungaro et al. 2017).

Experimentální studie zaměřených svazků elektronů s velmi vysokou energií pro radioterapii

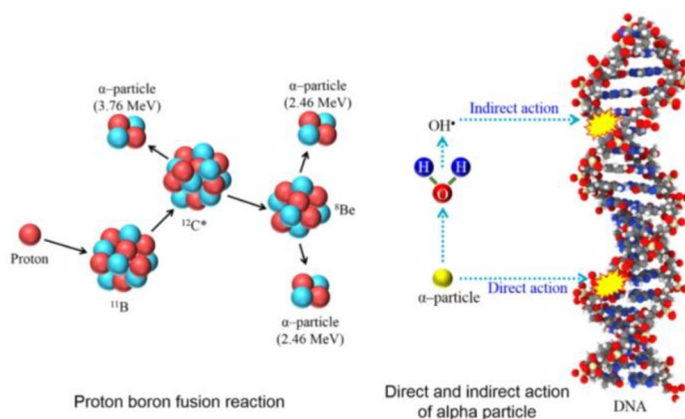
Za posledních 20 let se objevily studie s elektrony s velmi vysokou energií (VHEE, very high energy electron) v rozsahu 60–250 MeV. Byly považovány za slibnou alternativu fotonů pro léčbu hluboko uložených nádorů. Nízkoenergetické elektrony (<70 MeV) ze současných klinických lineárních urychlovačů mají malou hloubku průniku, a proto jsou vhodné pouze pro léčbu povrchových nádorů nebo pro intraoperační radioterapii. Naproti tomu VHEE mají velmi velkou penetraci díky své vysoké setrvačnosti, která jim umožňuje dosáhnout hluboko uložených nádorů. Jejich dávka je charakterizována ostrou příčnou penumbrou (polostímem) a nízkým rozptylem na tkáňových rozhraních ve srovnání se současnými nízkoenergetickými klinickými elektrony. VHEE paprsky lze také relativně snadno tvarovat do tužkových paprsků nebo skenovat pomocí elektromagnetických deflektorů (odchylovačů). Rozložení hloubky a dávky kolimovaných paprsků VHEE je téměř rovnoměrné a bylo prozkoumáno několik metod, které by to dokázaly ještě vylepšit. Teoretické a experimentální studie ukázaly, že laterální rozptyl nízkoenergetických elektronových paprsků lze snížit působením podélného nebo příčného magnetického pole na médium, což vede k profilu hloubky a dávky, který se podobá degradovanému Braggovu píku. U VHEE lze tohoto zvýšení

dávky v hloubce dosáhnout externím zaostřením elektronového paprsku pomocí magnetické čočky.

Tato studie popisuje experiment měření hloubkových dávek elektronových paprsků 158 a 201 MeV, které byly zaostřeny do vodního fantomu. Zvýšení dávky se prokázalo na ose v hloubce 5-6 cm, což potvrdilo teoretické předpovědi, že zaostřené paprsky VHEE koncentrují dávku do dobře definovaného objemu hluboko v tkáni. Dávka dodaná do okolní tkáně je distribuována do většího objemu, což snižuje povrchové a výstupní dávky ve srovnání s kolimovanými paprsky. Bylo prokázáno, že maximální dávka může být doručena hlouběji do těla. Závěrem této studie je tedy zjištění, že VHEE paprsky jsou slibnou modalitou v radioterapii hluboko uložených nádorů, kde jiné modalitty nemusí být vhodné kvůli silnému rozptylu na tkáňových rozhraních, vysoké kožní dávce nebo slabé penetraci. Léčba může být dodána pomocí jediného paprsku, což potenciálně snižuje škodlivé účinky ozařování zdravé tkáně, a tudíž snižuje riziko radiací indukovaných sekundárních rakovin ve srovnání s konvenčními léčebnými metodami. Nanesení vysoké dávky do malého objemu jediným paprskem může také zvýšit přesnost (Kokurewicz et al. 2021).

Proton-borová fúzní terapie

Proton-borová fúzní terapie, zkráceně PBFT, je jednou z nedávno publikovaných technik, jejímž cílem je vyvolat účinnější poškození rakovinných buněk pomocí hustě ionizujících alfa částic. Alfa částice mají nižší boční rozptyl, což vede k seskupeným poškozením, jako jsou dvouvláknové zlomy DNA. Alfa částice generované v PBFT mají záření s vysokým lineárním přenosem energie a jsou biologické účinné, což je žádoucí pro vymýcení nádorových buněk. Alfa částice krátkého dosahu vznikají fúzní reakcí proton-boru. Při interakci protonu s borem vznikne jádro excitovaného stavu uhlíku, které se rozpadne na částici alfa s energií 3,76 MeV a jádro beryllia, které se dále může rozpadnout na dvě částice alfa s energií 2,46 MeV (viz Obrázek 24). V této studii byla provedena simulace, kde byl lidský karcinom vystaven paprsku protonů o energii 62 MeV ze supravodivého cyklotronu. Byl dokázán přínos této nové techniky (Shahmohammadi Beni et al. 2022).



Obrázek 24: Schématický diagram představující fúzní reakci protonu boru a interakci alfa částice s DNA (Shahmohammadi Beni et al. 2022).

Nové nekonvenční radioterapeutické techniky: Současný stav a budoucí perspektivy

GRID radioterapie

Na základně zpochybnění účinnosti prostorové modulace dávky používané v konvenční stereotaktické radioterapii (SBRT), byl vyvinut nový typ zacílení léčebného záření. Aby bylo možné poskytnout větší hloubkovou dávku hluboko uloženým nádorům v pánvi, bylo otevřené pole rozděleno na menší podsekce otevřených a uzavřených polí ošetřením přes „sítu“ nebo „mřížku“ vyrobenou z olova a pryže. Mřížka byla umístěna na kůži pacienta. To umožnilo mnohem vyšší toleranci kožních dávek tím, že se ušetřily některé oblasti. Dávka se prostorově rozdělila na oblasti s vysokou dávkou neboli „vrcholy“ a oblasti s nízkou dávkou neboli „údolí“. Významné zvýšení tolerance dávky normální tkáně bylo pozorováno jak v raných klinických studiích, tak v experimentech na malých zvířatech. Účinnost kontroly nádoru je zachována nebo dokonce zvýšena v některých konfiguracích ve srovnání s konvenční radioterapií. Prostorově frakcionovaná radiační terapie GRID ozařuje lokálně pokročilé nádory počáteční dávkou 15–20 Gy v jedné frakci s heterogenní dozimetrií podobné implantátu intersticiálního katétru (jako u brachyterapie).

Na základě dostupných údajů bylo GRID radioterapií léčeno více než 400 pacientů. Skutečný počet však může dosáhnout až 1000 pacientů s přihlédnutím k nepublikovaným údajům (Tubin et al. 2023). Tato data jsou aktuální k 16. 2. 2023.

LATTICE radioterapie

LATTICE neboli LRT, česky mřížková radioterapie, je založena na zkušenostech s GRID a SBRT technikami, kde je LRT inspirována hlavně biologickými poznatky. Pomocí moderních systémů dodávání záření s intenzitní/obloukovou modulací fokusovaných fotonových paprsků nebo paprsků nabitých částic se LRT snaží doručit řadu “ostrovů“ (vrcholů) vysokých dávek v rámci hrubého cílového objemu (GTV – gross target volume), čímž vytváří vrcholové údolí a vysoce heterogenní distribuci dávky.

3-D LRT může účinně minimalizovat dávku mimo GTV, čímž je dosaženo ještě vyššího stupně kontroly toxicity.

Více než 150 pacientů bylo léčeno LRT pro různé indikace během prvních 10 let od jejího technického vzniku. Časné klinické zkušenosti prokázaly proveditelnost a bezpečnost a vedly k řadě předběžných technických pokynů. Na základě publikované literatury se klinická implementace LRT v posledních 4 letech rychle zvýšila. LRT používá v současnosti pro své pacienty více než 25 center RT po celém světě. Technicky lze LRT snadno implementovat v jakémkoli zařízení, které uvedlo do provozu program SRS/SBRT. Jde o podobné podání SRS/SBRT do více nádorů současně v omezené oblasti.

Nyní je ale ještě potřeba přezkoumat biologické účinky této radiační metody, protože některé klinické testy uvádějí nadstandartní poškození zahrnující dvouřetězcové zlomy DNA (Tubin et al. 2023).

PULSAR radioterapie

PULSAR aneb personalizovaná ultrafrakcionovaná stereotaktická adaptivní radioterapie. Terapie, které jsou podávány bez přerušení během krátkého časového období (hlavně SBRT, která zvládne léčbu například za 5 dnů), se zaměřují zejména jen na úspěšné zlikvidování tumoru bez ohledu na další biologické funkce, jakými může být např. relaxace zářením namáhaných tkání. Tyto metody nemusí dosáhnout adaptivní, personalizované radioterapie. K vyřešení tohoto dilematu byl vyvinut PULSAR tak, aby vložil záměrnou pauzu do průběhu radioterapie. Tato pauza by mohla být kontraproduktivní při podávání konvenční radioterapie, ale v randomizovaných studiích bylo prokázáno, že denní dávky v rozsahu SBRT poskytují trvalou kontrolu bez zrychlené proliferace. Odstup dávek SBRT o týden nebo měsíce umožňuje dramatičtější biologické

změny. Tato biologie je měřena různými testy a korelována s výsledkem, což případně umožňuje řídit PULSAR personalizovaným způsobem pro každého jednotlivého pacienta. S přestávkou mezi jednotlivými frakcemi je PULSAR méně toxický než rutinní SBRT. Preklinické důkazy ukazují, že tato technika umožňuje lepší personalizovanou příležitost ke zlepšení adaptivní radioterapie (Tubin et al. 2023)

LDRT radioterapie

Nízkodávková RT vznikla na základě toho, že byla pozorována nízká dávka hyper-radiosenzitivity (HRS) po akutní radiační expozici <0.5 Gy u několika savců. Při HRS dochází k zvýšenému zabíjení buněk. Naopak relativní zvýšená radiorezistence (IRR – increased radioresistance) byla pozorována v rozmezí dávek 0,5–1 Gy. Zdá se, že hlavní mechanismus regulující přechod HRS/IRR zahrnuje v kontrolních bodech ve fázi G2 buněčného cyklu události, které brání buňkám poškozeným zářením vstoupit do mitózy s neopravenými lézemi DNA.

K využití tohoto fenoménu byla na klinice použita nízkodávková frakcionovaná radioterapie (LD-FRT), tj. použití více malých dávek na frakci (<1.0 Gy), společně s léky, které obohacují buněčnou frakci G2 fáze.

Některé studie zahrnující pacienty buď s pokročilými nebo recidivujícími nádory uváděly povzbudivé terapeutické výsledky a podobnou snášenlivost kombinace LD-FRT a cytostatické léčby ve srovnání se samotnou cytostatickou léčbou. Na druhé straně existují studie, které nepotvrdily žádný přínos toho typu léčby (Tubin et al. 2023).

Podobně byla vyvinuta pulzní radioterapie s nízkým dávkovým příkonem (PLDR) pro využití HRS dodáním denní dávky záření 2 Gy v 10 dílčích frakcích (pulsech), každá po 0,2 Gy s časovým intervalem 3 minut. Několik retrospektivních studií uvedlo příznivé výsledky a nízké profily toxicity, což naznačuje, že PLDR by mohla být tak účinná, že by překonala radiorezistenci recidivujících nádorů a také by měla zvýšenou schopnost šetřit normální tkáň (Burr et al. 2020).

7 Diskuze

Prvním cílem práce je rozdělení a popis technických principů využívaných v radioterapii. Tento cíl souvisí s výzkumnými předpoklady, že se odlišná záření používaná v radioterapii liší technickým řešením zářiče a že se odlišná záření používaná v radioterapii liší technickým řešením detektoru.

V práci bylo představeno několik zdrojů ionizujícího záření používaných v radiační terapii. Výsledky práce ukazují, že existuje významný rozdíl v technickém řešení pro fotonové a částicové záření. Tyto dva způsoby produkce záření se liší nejen samotným procesem výroby záření, ale i následnou aplikací záření na pacienta. Práce také ukazuje, že záření protonů má výhodu v přesnějším zaměření na cílovou tkáň, což umožňuje aplikovat vyšší dávky při minimalizaci rizika poškození okolních zdravých tkání. Na druhou stranu, fotonové záření má výhodu v dostupnosti a nižších nákladech.

Tato práce vysvětlila, že detektory používané pro fotonové a částicové záření se liší. Pro detekci fotonového záření se využívají například stopové detektory, pro detekci částic křemíkové diody. Byly představeny i nejnovější multimodální “univerzální“ detektorové systémy používané pro paprsky gama, fotony i částice současně v reálném čase.

Porovnání technických parametrů záření a vlivu na živou tkáň je druhým cílem práce, který navazuje na výzkumný předpoklad, že mají odlišná záření používaná v radioterapii různé biologické účinky, popř. i různé mechanismy účinku. Výsledky ukazují, že bosonové a fermionové záření mají různé mechanismy účinku na biologické tkáně. Fotonové záření se pohybuje vysokou rychlostí přes tkáň a ionizuje molekuly v dráze paprsku, což vede ke vzniku volných radikálů, které poškozují DNA v buňkách. Částicové záření má však oproti fotonovému záření výhodu v tom, že se v tkáních chová jako energie s vysokým dosahem a velkou měrou se zachycuje v tkáních, což způsobuje menší poškození okolních struktur. Fotonové záření má vyšší potenciál poškozovat zdravé buňky, zatímco částicové záření je více zaměřené a umožňuje lépe kontrolovat léčebnou dávku záření. Výběr správného druhu je pro léčbu stěžejní, protože každý typ má své specifické biologické účinky a mechanismy. Klíčem je určit nejsprávnější metodu pro dosažení nejlepších výsledků léčby a minimalizování vedlejších účinků na pacienta.

Třetím cílem této bakalářské práce je vytvoření výukových materiálů (posterů) s přehledem technických principů. Poster porovná principy, technické řešení a biologické účinky ionizujícího záření u fotonové a protonové terapie.

Cíl čtvrtý, a dle mého názoru nejzajímavější, představuje nové technické principy v radioterapii, který je shodný s dalším výzkumným předpokladem. Tato bakalářská práce se zaměřila hlavně na nové principy využívané v radioterapii, které se snaží zlepšit účinnost a přesnost léčby. Nové studie mezi sebou kombinují nejmodernější techniky a principy. Byly představeny některé z experimentálních, zatím klinicky neaktivních, studií. Tyto nové přístupy jsou stále ve vývoji a v budoucnu se mohou stát běžnou součástí radioterapie.

Na téma radioterapie a jejích technických principů bylo zpracováno již mnoho tezí a prací, takže se od nich ale liší ne úplně známými fyzikálními principy a podrobně popsáním technickým řešením komponent. Porovnává mezi sebou různé druhy záření jak z fyzikálního, tak z biologického hlediska. Klade důraz na nejnovější trendy ozařování, pro které byla provedena rozsáhlá rešerše. Výstupem práce je graficky zpracovaný výukový poster, který poukazuje na rozdílnost lineárního a kruhového urychlovače použitých v léčbě zářením.

8 Závěr

Přes všechny pokroky moderní radiační onkologie zůstává rakovina pro určitou část pacientů nevléčitelná. Ve své současné tradiční formě není konvenční radioterapie schopna dodat těmto nádorům ablativní dávku záření, aniž by překročila dávkové omezení blízkých kritických struktur. Ve většině těchto případů nemusí standardní radioterapie zlepšit přežití ani nabídnout zlepšení kvality života, což obvykle vede k selhání léčby. Je zřejmé, že tyto situace vyžadují různé způsoby dodávání záření, využívající různé mechanismy působení. Zdá se, že nově vznikající, nové, nekonvenční radioterapeutické přístupy jsou u těchto komplexních nádorů účinné.

Seznam použité literatury

1. AHMED, M., JOZSA, F. a DOUEK, M. (2021) “A systematic review of neo-adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer,” *ecancermedicalscience*, 15. Dostupné z: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1175>.
2. AKINO, Y., MCMULLEN, K.P. a DAS, I.J. (2013) “Patterns of patient specific dosimetry in total body irradiation,” *Medical Physics*, 40(4), p. 041719. Dostupné z: <https://doi.org/10.1118/1.4795335>.
3. ÅSTRÖM Karl J. and Wittenmark Björn (2008) *Adaptive Control*. Mineola, NY: Dover Publications. ISBN: 9780486462783.
4. BEATON, L. et al. (2019) “How rapid advances in imaging are defining the future of Precision Radiation Oncology,” *British Journal of Cancer*, 120(8), pp. 779–790. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0412-y>.
5. BENEŠ, J., D. JIRÁK a F. VÍTEK. 2015. *Základy lékařské fyziky*. 4. vyd. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-2645-1.
6. BENEŠ, J., D. JIRÁK a F. VÍTEK. 2022. *Základy lékařské fyziky*. 5. vyd. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-5398-3.
7. BINAROVÁ, Andrea. 2010. *Radioterapie*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4
8. BURKOŇ, Petr. 2012. *Radioterapie nádorů hlavy a krku*. *Postgraduální medicína*. 14(7), 793-799. ISSN 1212-4184.
9. BURR, A.R. et al. (2020) “Pulsed reduced dose rate for reirradiation of recurrent breast cancer,” *Practical Radiation Oncology*, 10(2). Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2019.09.004>.
10. CASOLARO, P. et al. (2019) ‘Real-time dosimetry with Radiochromic Films’, *Scientific Reports*, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-41705-0.
11. CLARKE M. et al. (2005) “Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials” *The Lancet*, 366(9503), pp. 2087–2106. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67887-7).
12. COSTE-MANIERE, E. et al. (2005) “Robotic whole body stereotactic radiosurgery: Clinical advantages of the CyberKnife integrated system,”

- International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, 01(02), p. 28. Dostupné z: <https://doi.org/10.1581/mrcas.2005.010211>.
13. COUTRAKON, G.B. (2007) “Accelerators for heavy-charged-particle radiation therapy,” *Technology in Cancer Research & Treatment*, 6(4_suppl), pp. 49–54. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/15330346070060s408>.
 14. DAL PRA, A. et al. (2018) “Contemporary role of postoperative radiotherapy for prostate cancer,” *Translational Andrology and Urology*, 7(3), pp. 399–413. Dostupné z: <https://doi.org/10.21037/tau.2018.06.01>.
 15. DAS MAJUMDAR, S.K. et al. (2022) “A dosimetric study comparing 3D-CRT vs. IMRT vs. VMAT in left-sided breast cancer patients after mastectomy at a tertiary care centre in Eastern India,” *Cureus* [Preprint]. Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.23568>.
 16. DAWSON, L.A. and Sharpe, M.B. (2006) “Image-guided radiotherapy: Rationale, benefits, and limitations,” *The Lancet Oncology*, 7(10), pp. 848–858. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70904-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70904-4).
 17. de CHAVEZ, R. et al. (2022) “Assessment of HDR Brachytherapy-replicating prostate radiotherapy planning for tomotherapy, Cyberknife and VMAT,” *Medical Dosimetry*, 47(1), pp. 61–69. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2021.08.003>.
 18. DEVLIN, Phillip M. et al. 2016. *Brachytherapy: applications and techniques*. 2nd edition. New York: Demos Medical. ISBN 978-1-62070-082-2.
 19. DOLEČKOVÁ, Miluše. 2001. *Radioterapie nádorů hlavy a krku včera, dnes a zítra. Qua vadis radioterapie? Jihočeské onkologické dny*. 18-20. ISBN 80-238-7485-3.
 20. DRASTICH, Aleš. 1976. *Záření v lékařství. 2., Gama-zobrazovací systémy*. Brno: Ediční středisko Vysokého učení technického. ISBN 80-214-1974-.
 21. DYER, B.A. et al. (2019) “Linear Accelerator-based radiotherapy simulation using on-board kilovoltage cone-beam computed tomography for 3-dimensional volumetric planning and rapid treatment in the palliative setting,” *Technology in Cancer Research & Treatment*, 18, p. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/1533033819865623>.
 22. Ekvivalentní Dávka – Aldebaran Glossary. (Citováno: 21.4. 2023). Dostupné z: <https://www.aldebaran.cz/glossary/print.php?id=2356>.

23. Encyklopedie Fyziky. Lineární urychlovač: MEF. (Citováno: 23. 4. 2023). Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/857-linearni-urychlovac>.
24. Encyklopedie Jaderná Energie E - Svetenergie.cz. (Citováno: 22. 4. 2023) Dostupné z: <https://www.svetenergie.cz/data/web/vzdelavaci-program-vez/tiskoviny/encyklopedie-jaderna-energie-e.pdf>
25. FERRER, C. et al. (2023) “Dosimetric characterization of a novel Commercial Plastic Scintillation Detector with an Mr-Linac,” *Medical Physics*, 50(4), pp. 2525–2539. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/mp.16204>.
26. FILIPOVÁ, A. et al. 2016. *Radiační ochrana při radiační mimořádné události*. Hradec Králové: Univerzita obrany. ISBN 978-80-7231-366-2.
27. FISCHER, Leoni M. 2011. *Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments : Brachytherapy: Types, Dosing and Side Effects*. Nova Science Publishers. ISBN 9781614707936.
28. FISCHER-VALUCK, B.W. et al. (2019) “A brief review of low-dose rate (LDR) and high-dose rate (HDR) brachytherapy boost for high-risk prostate,” *Frontiers in Oncology*, 9. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01378>.
29. GUCKENBERGER, M. et al. (2009) “Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy,” *Radiotherapy and Oncology*, 91(3), pp. 288–295. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.08.010>.
30. HALLIDAY, D., RESNICK, R., WALKER, J. 2001. *Vysokoškolská učebnice obecné fyziky*, Praha: Vutium a Prometheus. ISBN: 8171962147.
31. HARSOLIA, A. et al. (2008) “Dosimetric advantages of four-dimensional adaptive image-guided radiotherapy for lung tumors using online cone-beam computed tomography,” *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 70(2), pp. 582–589. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.078>.
32. HOGLE, W.P. et al. (2006) “The state of the art in radiation therapy,” *Seminars in Oncology Nursing*, 22(4), pp. 212–220. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2006.07.004>.
33. HOU, B. et al. (2023) ‘A swallowable X-ray dosimeter for the real-time monitoring of radiotherapy’, *Nature Biomedical Engineering* [Předtisk]. Dostupné z: doi:10.1038/s41551-023-01024-2.

34. HUBBELL, J.H., BERGER, M.J. a LEIMDÖRFER, M. (1968) “Photon attenuation,” *Engineering Compendium on Radiation Shielding*, pp. 167–258. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/978-3-662-25858-3_4.
35. HUNTZINGER, C. et al. (2006) “Dynamic targeting image-guided radiotherapy,” *Medical Dosimetry*, 31(2), pp. 113–125. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2005.12.014>.
36. Ilisie, V. et al. (2021) ‘Gamma camera imaging with rotating multi-pinhole collimator. A Monte Carlo Feasibility Study’, *Sensors*, 21(10), p. 3367. Dostupné z: doi:10.3390/s21103367.
37. CHARGARI, C. et al. 2019. “Brachytherapy: An overview for clinicians,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5), pp. 386–401. Dostupné z: <https://doi.org/10.3322/caac.21578>.
38. JERAJ, Matjaž a ROBAR, Vlado. 2004. Multileaf collimator in radiotherapy. *Radiol Oncol* 2004; 38(3): 235-40. Department of Radiotherapy, Institute of Oncology, Ljubljana, Sloveni.
39. JIHONG, C. et al. (2022) “Evaluation of auto-planning in VMAT for locally advanced nasopharyngeal carcinoma,” *Scientific Reports*, 12(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07519-3>.
40. KATSOCHI, D. (2017) “Radiation therapy with a simultaneous integrated boost,” *Radiotherapy [Preprint]*. Dostupné z: <https://doi.org/10.5772/67326>.
41. KAVANAGH, B.D., MCGARRY, R.C. a TIMMERMAN, R.D. (2006) “Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases,” *Seminars in Radiation Oncology*, 16(2), pp. 77–84. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2005.12.003>.
42. KELLERER, A.M., HAHN, K. a ROSSI, H.H. 1992. “Intermediate dosimetric quantities,” *Radiation Research*, 130(1), p. 15. Dostupné z: <https://doi.org/10.2307/3578474>.
43. Klystron – Aldebaran Glossary. (Citováno: 3.3. 2023). Dostupné z: <https://www.aldebaran.cz/glossary/print.php?id=1186>
44. KOIDE, Y. et al. (2022) “Development of deep learning chest X-ray model for cardiac dose prediction in left-sided breast cancer radiotherapy,” *Scientific Reports*, 12(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16583-8>.

45. KOKUREWICZ, K. et al. (2021) “An experimental study of focused very high energy electron beams for radiotherapy,” *Communications Physics*, 4(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s42005-021-00536-0>.
46. KUBINYI, J., SABOL, J. a VONDRÁK, A. 2018. *Principy radiační ochrany v nukleární medicíně a dalších oblastech práce s otevřenými radioaktivními látkami*. Praha: Grada. ISBN 978-80-271-0168-9.
47. KUPELIAN, P.A. et al. (2008) “Evaluation of image-guidance strategies in the treatment of localized prostate cancer,” *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 70(4), pp. 1151–1157. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.2371>.
48. KURUP, G. (2010) “Cyberknife: A new paradigm in radiotherapy,” *Journal of Medical Physics*, 35(2), p. 63. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/0971-6203.62194>.
49. KUTSAEV, S.V. et al. (2023) “Radioisotope replacement with compact electron linear accelerators,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 540, pp. 12–18. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2023.04.004>.
50. LAGENDIJK, J.J., van VULPEN, M. a RAAYMAKERS, B.W. (2016) “The development of the MRI LINAC system for online MRI-guided radiotherapy: A clinical update,” *Journal of Internal Medicine*, 280(2), pp. 203–208. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/joim.12516>.
51. LIŠČÁK, Roman a kolektiv. 2009. *Radiochirurgie gama nožem, Principy a neurochirurgické aplikace*, Praha: GRADA, ISBN 978-80-247-2350-1.
52. LIŠČÁK, Roman et al. 2009. *Radiochirurgie gama nožem: principy a neurochirurgické aplikace*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2350-1.
53. MA, L. et al. (2017) “Emerging technologies in stereotactic body radiotherapy,” *Chinese Clinical Oncology*, 6(S2). Dostupné z: <https://doi.org/10.21037/cco.2017.06.19>.
54. MALOUFF, T.D. et al. (2020) “Carbon ion therapy: A modern review of an emerging technology,” *Frontiers in Oncology*, 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00082>.
55. MANTEL, F., FLENTJE, M. a GUCKENBERGER, M. (2013) “Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation – A Review,” *Radiation Oncology*, 8(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1748-717x-8-7>.

56. MAZAL, A. et al. (2020) “Flash and minibeam in radiation therapy: The effect of microstructures on time and space and their potential application to protontherapy,” *The British Journal of Radiology*, 93(1107), p. 20190807. Dostupné z: <https://doi.org/10.1259/bjr.20190807>.
57. MEFANET, síť lékařských fakult Č.R.a S.R. (2022) Lineární urychlovač V lékařství, WikiSkripta. (Citováno: 3.3. 2023). ISSN 1804-6517. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Line%C3%A1rn%C3%AD_urychlova%C4%8D_v_1%C3%A9ka%C5%99stv%C3%AD&oldid=452521.
58. MERIC, I. et al. (2023) ‘A hybrid multi-particle approach to range assessment-based treatment verification in particle therapy’, *Scientific Reports*, 13(1). Dostupné z: [doi:10.1038/s41598-023-33777-w](https://doi.org/10.1038/s41598-023-33777-w).
59. MORIN, O. et al. (2006) “Megavoltage cone-beam CT: System description and clinical applications,” *Medical Dosimetry*, 31(1), pp. 51–61. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2005.12.009>.
60. MOUTSATSOS, A. a PANTELIS, E. (2020) “The CyberKnife robotic radiosurgery system,” *CyberKnife NeuroRadiosurgery*, pp. 31–43. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/978-3-030-50668-1_3.
61. NAVE, R. Auger effect. (Citováno: 23. 4. 2023). Dostupné z: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Atomic/auger.html>.
62. NAVRÁTIL, L. a ROSINA, J. 2019. *Medicínská Biofyzika*. 2. vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN: 978-80-271-0209-9.
63. NAVRÁTIL, L. et al. 2005. *Medicínská biofyzika*. Praha. ISBN 978-80-247-1152-2.
64. NEWHAUSER, W.D. a ZHANG, R. (2015) “The physics of Proton therapy,” *Physics in Medicine and Biology*, 60(8). Dostupné z: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/r155>.
65. PELCLOVÁ, Daniela. 2014. *Nemoci z povolání a intoxikace*. 3. vydání. Praha: Karolinum. ISBN 978-8024625-97-3.
66. PETERA, Jiří. 1998. *Moderní radioterapeutické metody*. V. díl, Brachyterapie. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. ISBN 80-7013-266-3.
67. PINKHAM, M.B., WHITFIELD, G.A. a BRADA, M. (2015) “New developments in intracranial stereotactic radiotherapy for metastases,” *Clinical*

Oncology, 27(5), pp. 316–323.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.01.007>.

68. RADOJCIC, Đ.S. et al. 2018. “Evaluation of two-dimensional dose distributions for pre-treatment patient-specific IMRT dosimetry,” *Radiology and Oncology*, 52(3), pp. 346–352. Dostupné z: <https://doi.org/10.2478/raon-2018-0019>.
69. RAJABPOUR, S. et al. (2022) “Comparing Geant4 physics models for proton-induced dose deposition and radiolysis enhancement from a gold nanoparticle,” *Scientific Reports*, 12(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05748-0>.
70. REICHARDT, K. a BACCHI, O.O.S. (2005) ‘Isotopes in soil and plant investigations’, *Encyclopedia of Soils in the Environment*, pp. 280–284. doi:10.1016/b0-12-348530-4/00101-6.
71. ROSINA Josef, VRÁNOVÁ Jana, KOLÁŘOVÁ Hana. 2021. Biofyzika pro zdravotnické a biomedicínské obory. 2. doplněné vydání. Grada. ISBN 978-80-271-4276-7
72. ROSINA, J., VRÁNOVÁ, J. a H. KOLÁŘOVÁ. 2021. Biofyzika: pro zdravotnické a biomedicínské obory. 2. vydání. Praha: Grada. ISBN 978-80-271-2526-5.
73. RUBIO, C. et al. (2013) “Extracranial stereotactic body radiotherapy. review of main SBRT features and indications in primary tumors,” *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 18(6), pp. 387–396. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.09.009>.
74. SCIROCCO, E. et al. (2022) “Improving the integration between palliative radiotherapy and supportive care: A narrative review,” *Current Oncology*, 29(10), pp. 7932–7942. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/currenol29100627>.
75. SECO, J., CLASIE, B. and PARTRIDGE, M. (2014a) ‘Review on the characteristics of radiation detectors for dosimetry and imaging’, *Physics in Medicine and Biology*, 59(20). Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/59/20/r303.
76. SHAHMOHAMMADI Beni, M. et al. (2022) “On the effectiveness of proton boron fusion therapy (PBFT) at Cellular Level,” *Scientific Reports*, 12(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23077-0>.
77. SCHNEIDER, T. (2022) “Technical aspects of Proton minibeam radiation therapy: Minibeam generation and Delivery,” *Physica Medica*, 100, pp. 64–71. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.06.010>.

78. SMITH, B.R., FLYNN, R.T. a HYER, D.E. (2022) “A novel optimization algorithm for enabling dynamically collimated proton arc therapy,” *Scientific Reports*, 12(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25774-2>.
79. SOTIROPOULOS, M. a PREZADO, Y. (2021) “A scanning dynamic collimator for spot-scanning proton minibeam production,” *Scientific Reports*, 11(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97941-w>.
80. Státní ústav radiační ochrany (2009) “Přínos nadále převažuje,” *Rentgen Bulletin*.
81. STEPANEK, C.J., HAYNES, J.A. a FLETCHER, S. (2023) “Evaluation of a complementary metal oxide semiconductor detector as a tool for stereotactic body radiotherapy plan quality assurance,” *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 25, p. 100418. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.phro.2023.100418>.
82. STERZING, F. et al. (2011) “Image-guided radiotherapy,” *Deutsches Ärzteblatt international* [Preprint]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0274>.
83. Stručný přehled biologických účinků záření. Státní úřad pro jadernou bezpečnost [online]. [citováno 2. 3. 2023]. Dostupné z: <https://www.sujb.cz/radiacni-ochrana/oznameni-a-informace/strucny-prehled-biologickych-ucinku-zareni/>
84. SYMONS, K. et al. (2018) “Volumetric modulated arc therapy for total body irradiation: A feasibility study using Pinnacle3 treatment planning system and Elekta Agility™ linac,” *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 19(2), pp. 103–110. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/acm2.12257>.
85. ŠLAMPA, Pavel a PETERA, Jiří. 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén. ISBN 9788072624690.
86. TAYLOR, A. (2004) “Intensity-modulated radiotherapy - what is it?,” *Cancer Imaging*, 4(2), pp. 68–73. Dostupné z: <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2004.0003>.
87. TENDLER, I.I. et al. (2019) “Technical note: Quality assurance and relative dosimetry testing of a ^{60}Co total body irradiator using optical imaging,” *Medical Physics*, 46(8), pp. 3674–3678. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/mp.13637>.
88. TEOH, M. et al. (2011) “Volumetric modulated arc therapy: A review of current literature and clinical use in practice,” *The British Journal of Radiology*, 84(1007), pp. 967–996. Dostupné z: <https://doi.org/10.1259/bjr/22373346>.

89. THOMAS, M.A. et al. (2015). “Accelerated Partial Breast Irradiation: A Safe, Effective, and Convenient Early Breast Cancer Treatment Option,” *Mo Med*. 2015 Sep-Oct;112(5):379-84. PMID: 26606820.
90. THOMAS, T.H. et al. (2009) “The adaptation of megavoltage cone beam CT for use in standard radiotherapy treatment planning,” *Physics in Medicine and Biology*, 54(7), pp. 2067–2077. Dostupné z: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/7/014>.
91. TIJSEN, R.H.N. et al. (2019) “MRI commissioning of 1.5T MR-linac systems – a multi-institutional study,” *Radiotherapy and Oncology*, 132, pp. 114–120. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.011>.
92. TINGANELLI, W. et al. (2022) “Flash with carbon ions: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model,” *Radiotherapy and Oncology*, 175, pp. 185–190. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.05.003>.
93. TUBIN, S. et al. (2023) “Novel unconventional radiotherapy techniques: Current status and future perspectives – report from the 2nd International Radiation Oncology Online Seminar,” *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 40, p. 100605. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100605>.
94. ULLMANN, Vojtěch. Detekce a spektrometrická analýza fotonového a korpuskulárního záření pro výzkum, technologické aplikace a medicínu, Detekce a spektrometrie ionizujícího záření. (Citováno: 23. 4. 2023). Dostupné z: <https://astronuklfyzika.cz/DetekceSpektrometrie.htm>.
95. UNGARO, D. et al. (2017) “LIGHT: A Linear Accelerator for Proton Therapy” CERN. Dostupné z: [doi:10.18429/JACoW-NAPAC2016-FRB11O02](https://doi.org/10.18429/JACoW-NAPAC2016-FRB11O02).
96. VMAT (2023) Mgcancerhospital. (Citováno: 21.4. 2023). Dostupné z: <https://www.mgcancerhospital.com/volume-modulated-arc-therapy-vmat/>
97. WITKIEWICZ-LUKASZEK, S. et al. (2022) ‘Composite detectors based on single-crystalline films and single crystals of garnet compounds’, *Materials*, 15(3), p. 1249. doi:10.3390/ma15031249.
98. YAMAMOTO, S. et al. (2023) ‘Development of an ultrahigh resolution real time alpha particle imaging system for observing the trajectories of alpha particles in a scintillator’, *Scientific Reports*, 13(1). Dostupné z: [doi:10.1038/s41598-023-31748-9](https://doi.org/10.1038/s41598-023-31748-9).

99. YAN, D. (2010) "Adaptive radiotherapy: Merging principle into clinical practice," *Seminars in Radiation Oncology*, 20(2), pp. 79–83. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.11.001>.
100. Základní pojmy. Státní úřad radiacní ochrany (online). (citováno 3. 4. 2023). Dostupné z: <https://www.suro.cz/cz/radiacni-ochrana/zakladni-pojmy>.
101. ZÁMEČNÍK, Jiří a Josef KVĚCH. 2001. Radioterapie v léčbě zhoubných nádorů. *Medicína v praxi*. (4), 69-70. ISSN 1212-8759.
102. ZENG, K.L. et al. (2019) "Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic spine metastases: An overview," *Frontiers in Oncology*, 9. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00337>.
103. ZHANG, P., HUGO, G.D. and YAN, D. (2008) "Planning study comparison of real-time target tracking and four-dimensional inverse planning for managing patient respiratory motion," *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 72(4), pp. 1221–1227. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.07.025>.