

Vysoká škola zdravotnická, o. p. s., Praha 5

PROTONOVÁ TERAPIE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

PETR CACH

Praha 2017

VYSOKÁ ŠKOLA ZDRAVOTNICKÁ, o. p. s., PRAHA 5

PROTONOVÁ TERAPIE

Bakalářská práce

PETR CACH

Stupeň vzdělání: bakalář

Název studijního oboru: Radiologický asistent

Vedoucí práce: MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA

Praha 2017



VYSOKÁ ŠKOLA ZDRAVOTNICKÁ, o. p. s.
se sídlem v Praze 5, Duškova 7, PSČ 150 00

Petr Cach
3. A RA

Schválení tématu bakalářské práce

Na základě Vaší žádosti ze dne 10. 5. 2016 Vám oznamuji
schválení tématu Vaší bakalářské práce ve znění:

Protonová terapie

Proton Therapy

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA

V Praze dne: 1. 11. 2016


doc. PhDr. Jitka Němcová, PhD.
rektorka

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně, že jsem řádně citoval/a všechny použité prameny a literaturu a že tato práce nebyla využita k získání stejného nebo jiného titulu.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své bakalářské práce ke studijním účelům.

V Praze dne

podpis

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji velice vedoucí práce MUDr. Petře Holečkové, Ph.D., MBA za odborné rady, cenné připomínky a ochotně věnovaný čas při zpracování bakalářské práce.

ABSTRAKT

CACH, Petr. *Protonová terapie*. Vysoká škola zdravotnická, o. p. s. Stupeň kvalifikace: Bakalář (Bc.). Vedoucí práce: MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA. Praha. 2017. 51 s.

Tato bakalářská práce vychází z dosud publikovaných poznatků o protonové terapii. Popisuje vlastnosti protonového záření, současné možnosti jeho léčebné aplikace a srovnání s léčbou konvenční. Cílem práce je poskytnout ucelený přehled o protonové radioterapii, o jejích výhodách i nedostacích.

Klíčová slova

Protonová terapie. Protonové centrum. Protonové záření. Radioterapie.

ABSTRACT

CACH, Petr. *Proton Therapy*. Medical College o.p.s., Degree: Bachelor (Bc.).
Supervisor: MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA. Prague. 2017. 51 p.

This bachelor thesis is based upon findings in the field of proton therapy that have been published so far. The thesis describes proton radiation characteristics, current options of its use in patient care and outlines a comparison with conventional treatment methods. This thesis aims to provide a complex view on proton radiotherapy and its advantages and weak points.

Keywords

Proton Therapy. Proton Center. Proton Radiation. Radiotherapy.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	9
SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK	10
ÚVOD.....	11
1 PROTONOVÁ RADIOTERAPIE.....	13
1.1 HISTORIE PROTONOVÉ RADIOTERAPIE	15
1.2 VLASTNOSTI PROTONOVÉHO ZÁŘENÍ	16
1.3 RADIOBIOLOGICKÁ ÚČINNOST PROTONŮ	19
1.3.1 SUB-BUNĚČNÁ ÚROVEŇ.....	20
1.3.2 BUNĚČNÁ ÚROVEŇ.....	21
1.3.3 TKÁŇOVÁ ÚROVEŇ	21
2 ZAŘÍZENÍ PRO PROTONOVOU TERAPII.....	23
2.1 PASIVNÍ SKENOVÁNÍ SVAZKU	27
2.2 DYNAMICKÉ BODOVÉ SKENOVÁNÍ.....	28
3 INDIKACE PRO PROTONOVOU TERAPII.....	30
3.1 DĚTSKÉ NÁDORY	31
3.2 NÁDORY CNS	31
3.3 NÁDORY OČÍ A OČNIC	32
3.4 NÁDORY PROSTATY	32
3.5 NÁDORY BÁZE LEBNÍ.....	33
4 PROTONOVÉ CENTRUM V PRAZE.....	34
4.1 USPOŘÁDÁNÍ A PROVOZ CENTRA	35
5 DISKUZE	37
ZÁVĚR	49
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	51

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ASTRO.....American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

ČLS JEP.....Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DSB.....Double-strand Breaks

EBM.....Evidence Based Medicine

ESS.....Energy Selection System

HTA.....Health Technology Assessment

IGRT.....Image Guided Radiation Therapy

IMRT.....Intensity Modulated Radiotherapy

LET.....lineární energetický transfer

LYG.....Life Year Gained

PET.....pozitronová emisní tomografie

PTC.....Protonové terapeutické centrum

PTCOG.....Proton Therapy Cooperative Group

QALY.....Quality Adjusted Life Year

RBÚ.....relativní biologická účinnost

SROBF.....Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 Srovnání křivek průchodu tkáněmi u jednotlivých druhů záření.....	17
Obrázek 2 Srovnání technologie protonové terapie a konvenční radioterapie.....	19
Obrázek 3 Cyklotron Proteus 235.....	25
Obrázek 4 Princip skenování tužkovým paprskem.....	28
Obrázek 5 Budova PTC.....	34
Tabulka 1 Analýza počtu pacientů, u nichž lze uvažovat indikaci protonové terapie...	41

ÚVOD

Technologie v radioterapii prošla v posledních desetiletích významným vývojem. Radioterapie se v České republice v léčbě nádorů aplikuje už více než 70 let. V roce 1936 bylo na našem území otevřeno první centrum pro poskytování léčby ionizujícím zářením, a to v areálu pražské Nemocnice Na Bulovce. Ve všech Komplexních onkologických centrech v České republice se užívá prostorové trojrozměrné plánování radioterapie a velmi přesná technika radioterapie s modulovanou intenzitou, jež umožňuje nanejvýš optimalizovat dávkovou distribuci. Pokrok v radioterapii je spojen s rozvojem zobrazovacích technologií a jejich zahrnutí do plánovacích algoritmů v radioterapii. Uvedené pokroky umožnily zmenšit a zpřesnit ozařované cílové objemy. To pomohlo zvýšit léčebnou dávku záření při totožných nebo i menších nežádoucích účincích léčby na okolní zdravé tkáně a orgány. Nehledě na pokrok ve fotonové léčbě je tato terapie omezena fyzikálními vlastnostmi fotonového svazku a možnosti pro následné zlepšování jsou velice limitované.

O 76 let později po otevření prvního centra pro poskytování léčby ionizujícím zářením bylo otevřeno první centrum pro poskytování léčby protonovým zářením. Protonová radioterapie představuje jednu z nejmodernějších a nejúčinnějších metod léčby onkologických pacientů. Otevřením Protonového centra v Praze se dál udržuje modernizace a rozšiřování možností radioterapie v naší republice.

Protonová radioterapie umožňuje zlepšení dávkové distribuce záření v těle pacientů současně se snížením dávky na zdravé tkáně vycházející z absorpce protonů ve tkáních. Mezi výhody protonové radioterapie patří vysoká konformita, nízká celková dávka nebo omezení rizika nežádoucích efektů. Tato radioterapie dávku záření aplikuje topograficky přesněji a tím pádem i šetrněji, resp. s nejmenším rizikem nežádoucích efektů. Hlavní nevýhody protonové terapie se zakládají zejména v nejistém stanovení radiobiologické účinnosti. Vzhledem k současným pokrokům vznikají ve fotonové terapii požadavky zaobírat se dávkami, které byly a jsou doposud pokládány za přijatelné,

ale které v dlouhodobém horizontu mohou mít vliv na život nemocných. Ovšem ani protonová radioterapie nezamezí riziku vzniku možných pozdních následků v ozářeném objemu, a to i v případě dětských pacientů.

Cílem práce je poskytnout ucelený přehled o protonové radioterapii. Nejprve jsou popsány vlastnosti protonového záření, radiobiologická účinnost protonů, dále princip zařízení pro protonovou radioterapii a ozařovací techniky. Samostatná kapitola je věnována indikacím pro protonovou terapii a popisu Protonového centra v Praze. Práce je ukončena souhrnem hlavních poznatků o uvedené problematice formou diskuze.

1 PROTONOVÁ RADIOTERAPIE

Technologie v radioterapii prochází velmi intenzívním vývojem, a to zejména rozvojem radioterapie s využitím protonových ozařovačů. Příčina rozvoje je ta, že protonové ozařovače docílily takového technického stupně, který umožní jejich aplikaci ve sféře běžného klinického provozu. Protonová radioterapie představuje jednu z nejmodernějších a nejúčinnějších metod léčby onkologických pacientů. Protonová radioterapie, respektive radioterapie urychlenými částicemi, představuje důležitý technický progres v rámci radioterapie zhoubných nádorů. V posledních letech technologie protonového ozařování vyzrála a aktuálně umožňuje využívat všechny vymoženosti fotonové radioterapie a spojovat je s fyzikálními výhodami protonů (KUBEŠ, 2013a; PROTON THERAPY CENTER, 2013a; ŠLAMPA, 2012).

V běžné radioterapii je nejobvykleji využíváno ionizující záření aplikující fotonové svazky (X paprsky urychlovačů nebo gama-záření izotopových zdrojů), případně urychlené elektrony. S úsilím najít nové způsoby a technologie v léčbě nádorových onemocnění se zájem od fotonů postupně odváděl ke korpuskulárním částicím. Hranice fyzikálních vlastností fotonového svazku jsou známy, a právě kvůli nim se ve fotonové terapii neočekávají podstatnější pokroky. Aplikací těžkých částic (hadronů) jakými jsou protony, neutrony a lehké ionty, které jsou urychleny na velmi vysoké rychlosti neboli energie, vedlo k dalším pokrokům v radioterapii (STIBLINGOVÁ, 2015; VAŇÁSEK, 2012).

Pravděpodobnost vyléčení nádorového onemocnění je stanovena možností použít co nejvyšší dávku na postiženou oblast (cílový objem). Obecně je možné uvést, že čím vyšší je aplikovaná dávka, tím vyšší je šance na kurativní výsledek. Ozáření ničí nejen buňky nádorové, ale také zdravé. Využití ozáření vysokými dávkami je tudíž limitováno zejména tolerancí zdravých tkání a orgánů v ozařované oblasti. V porovnání s fotonovou léčbou se nikterak nemění léčebný princip protonové radioterapie. Aplikuje se tudíž stejný a dosavadní princip jako ve fotonové terapii, ale k předání energie a vyvolání ionizačních účinků se zde používají protony. Diferencí jsou fyzikální interakce,

kteře protonov radioterapie využívá k dodání letln dvk do ndorovho ložíška (STIBLINGOV, 2015; VAŇÁSEK, 2012).

Protonov radioterapie se také od konvenční fotonov odliší dávkovou distribucí ve tkáních. V přpad fotonů je charakteristick přrstek konformity ozáření, avšak současné techniky fotonov radioterapie markantn zvyšují integrální dávku v organizmu, respektive objem tkn, kter je zatížen nízkými dvkami. Protonov radioterapie umoží zlepšení dvkov distribuce záření v těle pacientů souasně se sníženm dvk na zdrav tkn vycházející z absorpce protonů ve tkáních. M rovněž vší homogenitu oproti fotonov technice. Stanoven lebnho postupu pomocí protonov radioterapie vzniká u diagnóz, kter je moží principln lct zářením a zároveň lze implementovat dozimetrick výhody (KUBEŠ, 2013a; KUBEŠ, 2013b; VÍTEK, 2015).

Protonov radioterapie umoží použití vysokých dávek záření do cílového objemu př simultánním šetření okolních tkn. Ve sprvnch indikacích je moží očekávat pokles vedlejšíh úcnk záření a u určitých typů nádorů i zlepšení lebnch výsledků s účelem lokální kontroly a prodloužení pžív. Přnosy protonov terapie jsou tedy dozimetrick, dochází ke snížení dvk záření mimo clov objem, tudíž k poklesu objemov (integrální) dvk. Z čehož plyne snížení možího vzniku sekundárních nádorů po lcb zářením (SUCHAROVÁ, 2016; ŠLAMPÁ, 2012).

Hlavn nevýhody protonov terapie se zakládají zejména v nejistm stanoven radiobiologick účinnosti. Vzhledem k současnm pokrokům vznikají ve fotonov terapii požadavky zaobírat se dvkami, které byly a jsou doposud pokládn za přjatelné, ale kter v dlouhodobm horizontu mohou mít vliv na život nemocných. U čsticov radioterapie se mn přstupy plánování takovm způsobem, aby byly vzaty v úvahu nejistoty s ní související. Ovšem ani protonov radioterapie nezamezí riziku vzniku možíhch pozdních následků v ozřenm objemu včetně dtřskch pacientů. U pacientů hrozí nebezpečí trvalého poškození srdce, plic, šttn zlzy a např. možího vzniku růstových deformit u ozářených obratlů je srovnateln jako př ozařování brzdnm svazkem urychlovače (KUBEŠ, 2013b; ŠLAMPÁ, 2012).

Nynější rozvoj protonové radioterapie by měl jít směrem stereotaktické radioterapie, při které se optimálně uplatní dozimetrické výhody a současně se cena za léčbu podstatně sníží. Protonové ozařovače jsou pravděpodobně nejsložitějšími přístroji aplikovanými v medicíně, a proto vyvolávají intenzivní debatu o tom, jaká výše nákladu léčebných postupů je ještě pro společnost přijatelná. Na druhou stranu, cena protonové léčby nepřesahuje měřítko, které v onkologii obecně existují. Současně se jedná o léčbu kurativní, která snižuje trvalé nežádoucí účinky. Protonová radioterapie distribuuje možnosti radiační onkologie, poskytuje léčbu ještě neléčitelných nádorů, v některých indikacích je alternativou k chirurgickým výkonům a její důležitost se bude nadále zvětšovat (KUBEŠ, 2013a).

1.1 HISTORIE PROTONOVÉ RADIOTERAPIE

Protonová léčba neznamena v současnosti novou ani experimentální metodu. Tato metoda je používána pro klinické účely už od padesátých let minulého století. Zdrojem protonového svazku je urychlovač nabitých částic, obvykle se jedná o zařízení zvané sychrotron nebo cyklotron. Cyklotron byl vynalezen roku 1929 Ernestem O. Lawrenceem, který byl později za tento objev oceněn Nobelovou cenou. První aplikaci protonového svazku k ozáření zhoubných nádorů vytvořil Robert R. Wilson z Harvard Cyclotron Laboratory. V té době již byly vylíčeny obecné principy absorpce protonů ve tkáni a teoretické přínosy protonů byly patrné (KUBEŠ, 2013a; MLČOCH, 2013).

Vědci z Lawrence Berkeley Laboratory v Kalifornii myšlenku použití protonového svazku poprvé aplikovali. V roce 1952 byla zveřejněna studie, v které se zaměřili na sledování biologických účinků protonového záření na myších, následně byl v roce 1954 ozářen první pacient. Zpočátku se touto technikou léčili pacienti, kteří měli metastatické onemocnění hrudníku, a byla jim ozářena hypofýza pro potlačení hormonů (HOŘEJŠÍ, 2016).

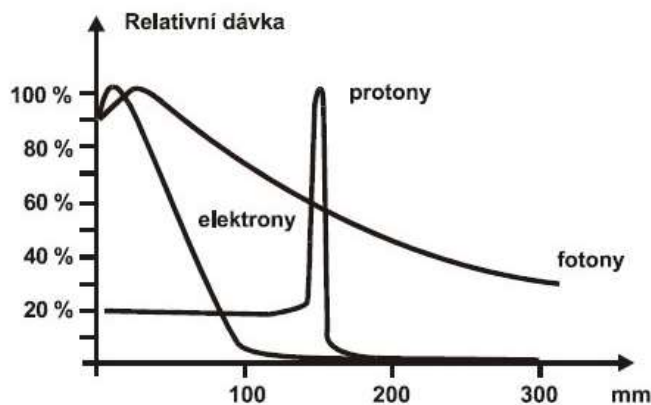
V roce 1957 začalo používání protonové léčby i v Evropě. V institutu Gustava Wernera ve Švédsku byl léčen první pacient, který měl diagnostikována intrakraniální léze. Původní technologie však byla velmi obtížná a nedokonalosti v možnosti precizního vymezení cílových objemů a přesného nasměrování svazku bylo problémem následného

rozvoje protonové léčby, která zůstávala řadu desetiletí spíše vedlejší součástí fyzikálního výzkumu (HOŘEJŠÍ, 2016; KUBEŠ, 2013a).

Zřetelný posun ve vývoji metody nastal až roku 1990 vznikem výzkumného centra Loma Linda University Medical Center, který byl vytvořen pro klinický provoz této radioterapie. Do roku 2008 bylo v Loma Linda University Medical Center léčeno 11 000 pacientů protonovou terapií. Protony tak postupně prostupovaly do povědomí zdravotníků i laiků jako jedna z možností, jak léčit vybraná nádorová onemocnění. Protonová radioterapie dosáhla už tak markantního pokroku, že její technologie dostala na úroveň fotonové radioterapie a propojuje ji s fyzikálními výhodami protonů. V aktuální době již po světě existuje 62 center a desítky dalších se budují. Činnost protonových center koordinuje ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) a PTCOG (Proton Therapy Cooperative Group). Tyto společnosti vydaly doporučení vybudování jednoho protonového centra zhruba na 10 miliónů obyvatel (PROTON THERAPY CENTER, SLANINOVÁ, 2016; STIEBLINGOVÁ, 2015).

1.2 VLASTNOSTI PROTONOVÉHO ZÁŘENÍ

Pro protonovou terapii se používají protony vodíku, které jsou rozštěpeny v elektromagnetickém poli. Příčinou aplikace právě protonů je jejich vyšší specifická hmotnost než u elektronů. Při použití fotonových svazků v ozařování (gama záření radiokobaltu, X záření lineárních urychlovačů) jednoduchými ozařovacími technikami (jedno přímé nebo dvě protilehlá pole) se předává tkáním nejvíce energie v malých hloubkách pod povrchem těla (obr. 1). Se zvyšující se hloubkou vzniká exponenciální snížení dávky. Tyto nedostatky vyrovnávají moderní přístroje ozařováním z více směrů. Vlivem více polí se zvyšuje dávka v cílové oblasti nádoru a dochází k superpozici. U fotonové nebo elektronové léčby odevzdávají urychlené částice svou energii po celou dobu proletu tkání. U protonové radioterapie není potřebné používat tolik polí jako v případě terapie pomocí fotonů a celkový ozářený objem malou dávkou je tudíž podstatně menší. Jako zdroj protonového svazku je užit urychlovač nabitých částic, nejčastěji synchrotron nebo cyklotron. Protony při výstupu z urychlovače dosahují prakticky poloviny rychlosti světla. Při této rychlosti je hodnota energie až 230 MeV. V důsledku hodnoty energie je možné léčit malignity až v hloubce 30 cm (HOŘEJŠÍ, 2016; ŠLAMPA, 2012).



Obrázek 1 Srovnání křivek průchodu tkáněmi u jednotlivých druhů záření

Zdroj: ŠLAMPA, 2012

Protonové záření je označováno jako záření s nízkým LET (lineární energetický transfer), nicméně s klesající rychlostí protonu ke konci jeho dráhy LET roste. Efektivní dávka je vypočtena jako fyzikální dávka v Gy (Gray) násobena RBÚ (relativní biologická účinnost). Hodnota RBÚ protonů je udávána 1,1 a je pokládána za standard v klinické praxi. Hodnota vychází z dřívějších studií, kde se RBÚ protonů uváděla od 1,08 do 1,15 (SLANINOVÁ, 2016).

Protony mají ve srovnání s fotony množství fyzikálních výhod. Jedná se o kladně nabitě částice, které při vstupu do těla na své cestě do nádoru předávají zdravým tkáním minimální dávku záření v důsledku LET. Protony je možné zastavit v libovolné části těla (respektive v nádoru) s milimetrovou přesností. Při zastavení pak částice uvolní vysokou energii, jejímž účinkem se eliminují nádorové buňky, naopak zdravé buňky za nádorem nezničí. Vzhledem k existenci nejmodernějších technologií (např. aktivní skenování) lze tuto metodu použít na složité tvary nádorů v těle. Bezpečné dodání vysoké dávky do nádoru vytváří nové příležitosti léčby zářením zatím obtížně léčitelných nemocí, snížení doby léčby, zlepšení šance na jejich vyléčení a zachování vysoké kvality života pacientů (MLČOCH, 2013).

Křivka průchodu tkáněmi má v této technologii ozařování svazkem urychlených protonů zcela odlišný tvar než u fotonů. Vstupem protonů do tkáně tyto částice způsobují jen nízkou ionizaci, protože je jejich rychlost průchodem značně vysoká a v důsledku toho předávají okolí jen minimum své energie. Urychlený a usměrněný proton tak při svém letu předá pouze velmi málo své energie (přibližně 30 %). Tím pádem je možné,

aby protony předaly v určité hloubce pod povrchem těla okolním atomům více energie (absorbovaná dávka), jež eliminují tkáň. Prostupem v tkáních se snižuje jejich rychlost a zvyšují se ionizační účinky. V cíli, respektive v nádorové tkáni, kde končí jeho letová dráha, předá proton veškerou energii (70 - 80 %). Po předání energie se částice v tkáni zastaví. Z toho vyplývá relativně nízká dávka před nádorovým ložiskem a nulová dávka za nádorovým ložiskem. Zdravá tkáň za nádorem je proto skoro plně šetřena. Po zbrzdění je proton neutralizován v důsledku zachytu elektronem a z protonu vzniká vodík (HOŘEJŠÍ, 2016; KUBEŠ, 2013a; ŠLAMPÁ, 2012).

Rozložení dávky v závislosti na hloubce má proto u protonové radioterapie charakteristický tvar, který je pojmenován jako Braggova křivka. Braggova křivka vyjadřuje závislost specifické ionizace na hloubce průniku nabitě částice do látky. Při průchodu rychlých protonů tkání je nejprve absorbovaná dávka poměrně nízká a téměř konstantní, až do blízkosti konce doletu. U konce doletu velikost absorbované dávky výrazně roste, dosáhne svého maxima a pak dochází k velmi strmému poklesu dávky k nule. Dominantní část své energie urychlené protony předávají v úzké oblasti tzv. Braggova vrcholu, těsně před svým maximálním doletem. V tomto místě dojde k nejhustší ionizaci a k největší radiační dávce. Do oblasti Braggova vrcholu se dostane zhruba 70 % energie protonů. Hloubka Braggova vrcholu je exaktně daná vstupní energií svazku záření (čím vyšší energie, tím hlouběji je Braggův peak). Pro přesné ozáření nádorového ložiska je významné rozšířit oblast Braggova píku proximálně k ložisku, tzn. vytvořit rozšířený Braggův pík. Čehož lze dosáhnout prostřednictvím „pasivního“ rozptylu nebo pomocí skenování svazku. Možnost rozšíření oblasti pomocí pasivního svazku je rozšířená. Vytvořený svazek se následně upravuje pomocí individuálně tvarovaných pomůcek – apertury a range kompenzátoru. Dosažení optimálního doletu protonového svazku do nádorové hmoty vyžaduje určení vstupní energie protonu, na které závisí dosah tohoto svazku. V důsledku tohoto jevu jsou lékaři schopni indikovat co největší dávku přímo do nádorového ložiska a současně je šetřena okolní zdravá tkáň (HOŘEJŠÍ, 2016; KUBEŠ, 2013a; ŠLAMPÁ, 2012).

Z hlediska vzniku Braggova vrcholu plynou výhody protonové radioterapie, které jsou shrnuty níže:

- Vysoká konformita, tzn. použití přesné dávky selektivně do daného objemu, které mohou zahrnovat složité geometrické tvary.

- Nízká celková dávka mimo cílový objem, tzn. minimální „pokrytí“ okolních tkání různými dávkami záření od nuly do maxima. Tato vlastnost protonové radioterapie je rozdílná od pokročilých technik použití fotonového záření – např. tomoterapie, „cyber-knife“, „gama-knife“. Těmito technikami je možné dosažení vysoké konformity, ale integrální dávka v okolí je podstatná.
- Omezení rizika nežádoucích efektů je možné zvyšovat použitou dávkou záření, což vede k vyšší protinádorové účinnosti.
- Snížením rizika nežádoucích efektů se mění frakcionace radioterapie a zkrátí se kompletní dobu ozařování, se všemi pozitivními konsekvencemi. Mechanismus biologického efektu energie pomocí fotonů nebo protonů molekulární úrovni se předpokládá totožný (VÍTEK, 2015).



Obrázek 2 Srovnání technologie protonové terapie a konvenční radioterapie

Zdroj: VAŇÁSEK, 2012

1.3 RADIOBIOLOGICKÁ ÚČINNOST PROTONŮ

Z radiobiologického ohledu mají svazky fotonového, elektronového a protonového záření velmi podobné vlastnosti. Z hlediska účinnosti záření není významný rozdíl mezi protony, fotonovým zářením (paprsky X a gama-záření) a elektrony. Tyto svazky mají nízkou relativní biologickou účinnost. Přínosem fotonových, elektronových a protonových svazků je více než sto let dlouhá klinická zkušenost se zářením s nízkou RBÚ, která umožňuje jejich bezpečné léčebné aplikace. Nevýhodou nízké RBÚ je nutnost používat vysoké dávky záření při odstranění objemné nádorové masy. Ostatní těžké částice (neutrony a lehké ionty) mají výrazně vyšší RBÚ. Je podstatné si uvědomit

biologickou účinnost protonového svazku na ozářené buňky, tím pádem i na zdravé buňky, čímž roste možnost porušení normálních tkání v okolí ozařovaného ložiska při nesprávném zacílení svazku. V praxi platí tento fakt: nové technologie je nutné do běžné praxe aplikovat rozvážně, aby nedošlo k nesprávnému ozáření pacientů. Obecně platí pravidlo, které udává, že optimálně zvládnuté „staré“ přístroje jsou bezpečnější než špatně použité supermoderní technologie. Výhodou výše uvedených svazků ve srovnání s jinými typy záření je ta, že jsou zdravé tkáně možné reparovat radiační poškození lépe než nádorové (ŠLAMPA, 2012; VAŇÁSEK, 2012).

Jak už bylo uvedeno v předchozí kapitole, jsou protony hodnoceny jako částice s nízkým LET a v klinické praxi se jejich fyzikální dávka násobí koeficientem 1,1. Rizikem je to, že na konci dráhy doletu protonu v místě Braggova píku se zvyšuje LET, a tím také i RBÚ. Současně se příspěvek těchto „pomalých“ protonů k dávce snižuje v proximálním směru svazku. Klíčovou rizikovou oblastí je tak distální okraj protonového pole, které se v praxi nedoporučuje umístit v blízkosti některého z kritických orgánů (KUBEŠ, 2013b; ŠLAMPA, 2012).

Nedostatkem protonového ozařování se stává vznik sekundárních neutronů, které by mohly vytvořit vznik sekundárních malignit. Tyto neutrony jsou vytvořené hlavně při použití starších rozptylových způsobů svazku protonů, kdy protony procházejí značným množstvím materiálu, jako jsou různé clony a kompenzátory. Proto byla vyvinuta další metoda skenování, počet sekundárních neutronů je snížen na menší hodnoty, než je tomu při IMRT technice (Intensity Modulated Radiotherapy). Se vznikem sekundárních neutronů je spojena zvýšená ochrana před zářením. Přístrojová náročnost a komplexnost celého systému protonové radioterapie si žádají náročnější údržbu, dozimetrii, úkony implementované v programu zabezpečení v porovnání s pracovištěm, kde se aplikuje fotonová radioterapie (KUBEŠ, 2013a; ŠLAMPA, 2012).

1.3.1 SUB-BUNĚČNÁ ÚROVEŇ

Byly publikovány rozdíly v biologické odpovědi indukované protony ve srovnání s fotony, hlavně pokud se jednalo o analýzu poškození DNA. Dvojně zlomy DNA vyvolané různými kvalitami záření udávají, že počáteční vznik dvojitých zlomů produkovaných gama zářením a protony jsou analogické. Rozdíly mezi fotony a protony

při působení na DNA se ukazují až při monitorování procesů snažících se o opětovné spojení DNA. Byla nalezena korelace mezi zvýšeným počtem zbývající zlomů měřených 2 hod po ozáření protony a postupně se zvyšujícím LET. Tento jev zvýší hodnoty RBÚ výrazně nad 1,0. V literatuře je možné nalézt důkazy o rostoucí indukci dvojitých zlomů, jakož i o větším počtu klastrů (shluků) lokálních vícečetných poškození, vyvolaných protony v plazmidové DNA v porovnání s fotonovým zářením. Jsou také pozorovány epigenetické změny DNA spojené s ozářením, kdy protonové paprsky vytváří hyper-methylace DNA, a to jak v normálních, tak v nádorových buňkách. Hypomethylace mohou způsobit např. nestabilitu genomu. K radiobiologickým účinkům záření patří tvorba volných radikálů, hlavně reakčních kyslíkových radikálů. Protony s energií 250 MeV na konci své dráhy vytváří intenzivnější růst tvorby volných radikálů oproti paprskům fotonů (KUBEŠ, 2013a; TOMMASINO, 2015).

1.3.2 BUNĚČNÁ ÚROVEŇ

Vlivem protonového záření vzniká na buněčné úrovni např. smrt buňky, apoptóza a porucha buněčného cyklu. Podél dráhy svazku je možné naměřit odlišné hodnoty vyvolané buněčné inaktivace. S nejistotou při stanovení hodnoty RBÚ musí být počítáno během plánování léčby v případě přijaté dávky, kdy klinická pravidla neumožňují chybu > 3,5 %. Vymezení aplikace chyby se nachází zejména při měření inaktivace buněk. V některých případech buňka sice není schopna replikace, ale její metabolismus je stále aktivní. Pomocí interakcí s okolními tkáněmi tak může působit na celkovou odezvu tkání. Některé studie rovněž popisují apoptózu vyvolanou zářením. Protony mohou vyvolat apoptózu i u nádorů, které jsou na ni rezistentní, a to na základě alternativních mechanismů. Jsou publikovány případy, kdy protonové záření vyvolá růst aktivace genů, které se účastní na pro-apoptické odpovědi. Z toho plyne fakt, že každý typ záření vyvolává odlišnou biologickou odpověď (TOMMASINO, 2015).

1.3.3 TKÁŇOVÁ ÚROVEŇ

V praxi jsou pacientům podávány látky, které zamezí vzniku angiogeneze s úsilím zvýšit účinnost léčby. Léky jsou podávány v důsledku faktu, že fotonové záření stimuluje angiogenezi. Protony s nízkým LET omezují expresi pro-angiogenních faktorů. Studie také uvádějí tvorbu zánětlivých reakcí vznikající po ozáření. Což je významným aspektem při aplikacích protonové terapie, zejména jestli se jedná o komplikace zdravých

tkání. Významnou roli v tomto kontextu vytváří imunitní systém. Kombinací protonové radioterapie a imunoterapie se vytváří další východiska léčby. V případě recidivy je relaps nádoru vytvořen v místech, kde byla aplikována nedostatečná dávka záření. Naproti tomu u pacientů, kterým byla dána předepsaná dávka, byl výskyt recidivy velmi nízký. Doposud neexistují randomizované studie, které by dokázaly tvorbu sekundárních nádorů u pacientů léčených protony a fotony a srovnávaly očekávaný účinek obou způsobů léčby (TOMMASINO, 2015).

2 ZAŘÍZENÍ PRO PROTONOVOU TERAPII

V současné době jsou nejpoužívanějšími zařízeními pro protonovou akceleraci cyklotron a synchrotron. Rozdíl obou zařízení je založen na drahách protonů. V cyklotronu se dráhy protonů mění v závislosti na vzrůstající energii, kdežto v synchrotronu jsou protony udržovány v konstantních drahách, a to i nehledě na změny v magnetickém poli a velikosti napětí. Cyklotrony produkují trvalý vysoký proud protonů s fixní energií. Synchrotrony umožňují produkovat protony různých energií tím, že mění magnetické a elektrické pole (SLANINOVÁ, 2016).

Cyklotron je cyklický vysokofrekvenční urychlovač protonových částic, který neumožňuje urychlovat částice bez náboje (např. neutrony). V zařízení jsou soustavně modulovány oscilace magnetického pole i velikost napětí. Tímto postupem je možné docílit toho, že se budou protony pohybovat po fixních stopách. Cyklotron vytváří tedy protonový svazek o vysoké energii, který je následně transportován do ozařoven přepravním systémem přes systém pro modulaci energie svazku až do jednotlivých gantry systémů v ozařovnách (SLANINOVÁ, 2016; VAŇÁSEK, 2012).

Cyklotron je složen z vakuové komory lokalizované mezi dvěma pólovými nástavci magnetu. Uvnitř zařízení se vyskytují dvě duté a rovněž z jedné strany otevřené elektrody (duanty). Tyto elektrody jsou situované mezi pólovými nástavci obrovského magnetu. Duté elektrody pracují na principu Faradayovy klece, z čehož plyne, že ve vnitřním prostoru není dráha částic ovlivněna elektrickým polem, ale jen magnetickým polem. K elektrodám je připojen zdroj střídavého napětí s vysokou konstantní frekvencí v meziprostoru duantů. Do prostoru mezi elektrody jsou produkovány protony, kterým se účinkem střídavého napětí zvyšuje rychlost. Urychlené protony pak vstupují otevřenou stranou do dutého prostoru jedné z elektrod. V dutém prostoru na protony působí síla magnetického pole. Směr síly pole je kolmý ke směru pohybu protonů a částice se tak začnou pohybovat v kruhu. Rychlost částice při přechodu z jednoho duantu do druhého rovnoměrně stoupá. Nastane tak periodické urychlování iontů. Při zvyšování rychlosti se zvětšuje poloměr jejich orbit až ke stěně duantu a komory. Ve chvíli, kdy je poloměr

kruhu roven poloměru cyklotronu, jsou částice vyvedeny na vnější terčík. Částice s velkou kinetickou energií tak vychází z cyklotronu. Hodnota energie protonů může v cyklotronu dosáhnout až 223 MeV. Vyvedení protonů z komory do transportního systému je zajišťováno pomocí deflektoru, což je soustava vychylovacích magnetů. Protony jsou transportovány z cyklotronu pomocí transportního systému, ve kterém je energie modulována v zařízení nazývaném „degrader“ na nutnou nižší energii. Transportní systém svazek protonů zavádí do vakuové trubice. Vakuová trubice je tvořena souborem dipólových a kvadrupólových magnetů. Soubor magnetů způsobí vychýlení a zaostření protonového svazku. Poté co protonový svazek prošel modifikací, je veden do trysek (nozzles) v jednotlivých ozařovnách (HOŘEJŠÍ, 2016; STIEBLINGOVÁ, 2015).

V průběhu transportu protonového svazku systémem je svazek modifikován. V cyklotronu probíhá pomocí energetické modulace svazku ESS (Energy Selection System) úprava paprsku protonů na požadovanou energetickou hladinu, která záleží na hloubce nádoru v těle pacienta. Stupeň modifikace se stanoví na základě hloubky nádoru, což je hloubka doletu protonových částic v těle pacienta. Změnou energie protonového svazku je možné změnit hloubku dosahu Braggova vrcholu v těle pacienta, kterou se zajistí deponace maximální energie přímo do nádorového ložiska. Obecně platí, že čím vyšší je energie svazku, tím hlouběji v tkáni interaguje (např. pro nádory v hloubce 30 cm je nutná nejvyšší energie 230 MeV, naopak pro nádory oka postačí energie 100 MeV). Jestliže je vytvořena požadovaná energie svazku, je nutné ji rozložit tak, aby pokryla celý nádor. Monoenergetický svazek umožňuje pomocí Braggova vrcholu pokrýt pouze malou část nádoru. K vytvoření multienergetického svazku se používá modulační kolo. Modulační kolo umožní roztáhnout Braggův pík do více úrovní hloubek. Výhodou techniky protonové terapie je, že všechny protony s danou energií mají ve tkáni totožný dolet a současně při průchodu těžkých částic skrz tkáň dochází při interakcích s elektrony pouze k minimálnímu vychylování z jejich přímého směru letu. Tento fakt vede k šetření okolních zdravých tkání a ke snadnější deponaci maximální dávky do léčené lokality (HYNKOVÁ, 2012; SLANINOVÁ, 2016; STIEBLINGOVÁ, 2015).

V protonovém centru v Praze je používán izochronní cyklotron Proteus 235 od firmy IBA. Cyklotron Proteus 235 se skládá z polokruhovitě duté elektrody (duanta), zdroje napětí o vysoké frekvenci a silného elektromagnetu. Celková hmotnost je 220 tun.

Proteus 235 urychluje protony na energii 70 až 230 MeV působením magnetického pole přibližně 3,1 T (HOŘEJŠÍ, 2016).



Obrázek 3 Cyklotron Proteus 235

Zdroj: POSPÍŠILOVÁ, 2014

Součástí každé ozařovny jsou ozařovací přístroje, jehož součástí je hlavice. Hlavice svazek upraví do výsledné podoby buď pomocí kolimátorů a kompenzátorů nebo ho skenovací magnety orientují do cílového objemu po jednotlivých bodech. Dalším zařízením na ozařování jsou gantry. Při použití gantry je možné dodání radiační dávky do těla pacienta z jakéhokoliv úhlu v rámci jedné roviny a otáčet v rozsahu 360° okolo pacienta. Prostor ve středu gantry musí být prostorný, protože je nutné pomocí zobrazovacího zařízení přesně polohovat pacienta, aby bylo aplikováno exaktní dodání léčebné dávky. Systém naklonění paprsku používá dva paprsky, vodorovný paprsek a druhý paprsek pod úhlem 30° vertikálně. Tyto paprsky jsou zaměřeny do isocentra a jsou využity dohromady s robotickým zařízením modulujícím pozici pacienta. Na základě výše uvedeného je systém schopen vykonat rozsáhlou škálu úhlů paprsků potřebnou k léčení. K dispozici jsou rovněž techniky, ze kterých je produkován fixní protonový paprsek a je možné ozařovat pacienta jen v jediném směru. Během ozařování je změna ozařovacího úhlu závislá na pohybu ozařovacího stolu nebo židle kolem vyzařovaného paprsku. Další částí procesu ozařování jsou též robotické stoly. Pacient je zafixovaný na speciálních matracích a je pomocí elektronických drah transportován na

diagnostická vyšetření, která jsou potřebná pro přesné naplánování léčby zářením. Poté se totožným způsobem převezme pacient do ozařovny. Protože protonové ozařování je velmi náročné na přesnost, je důležité pacienta znehybnit fixačními pomůckami. Příprava nemocných k ozáření a jejich fixace probíhá mimo ozařovny, transport nemocných je zajištěn pomocí automatizovaného transportního systému. Během ozařování např. nádorů hlavy a krku se pro fixaci užívají stereotaktické rámy, ústní bloky, termoplastické masky atd. Při ozařování oblasti pánve a hrudníku může být pacient fixován ve vakuové matraci (SLANINOVÁ, 2016; STIEBLINGOVÁ, 2015; VAŇÁSEK, 2012).

Preciznost techniky protonové terapie vychází z přesného plánování. Toto plánování obsahuje 3D rekonstrukci nádoru a okolních tkání (kritických orgánů) a zabezpečení totožné polohy pacienta při ozařování. Tento postup následně zaručí minimalizaci chyb vzniklých pohybem. Pro určení rozsahu nádorového postižení a zacílení léčby zářením se využívají CT přístroje, magnetická rezonance a PET/CT scannery s doplňkovým vybavením pro použití v radioterapii (virtuální simulace). Pro přesné plánování léčby se vychází z poznatků obrazů z diagnostických metod. Pro ověření přesnosti zaměření jsou k použity zařízení pro IGRT (Image Guided Radiation Therapy) (KNYBEL, 2008; VAŇÁSEK, 2012).

Při sestavování ozařovacích plánů se definuje cílová dávka do nádoru a též dávka okolním tkáním. Dávka okolním tkáním by neměla při terapii přesáhnout dávku toleranční. Vytvořený plán se následně zasílá do několika automatických přístrojů, které na základě plánu připraví speciální pomůcky. Mezi tyto pomůcky patří např. pomůcky pro modulaci svazku, kompenzační filtry, aj. Před počátkem ozáření pacienta jsou všechny tyto pomůcky kalibrovány odborným personálem. Okamžitě před vlastním ozářením je provedena obrazová kontrola pozice pacienta a její případná úprava. Vlastní příprava pacienta před ozářením trvá přibližně 15 až 30 minut, podle počtu polí a typu nádoru. Celkově jedna léčebná kúra má délku asi 45 minut včetně přípravy a samotné léčby. Procedura protonového záření je pro pacienta zcela nebolestivá a převážná část nemocných odchází po výkonu domů. Malé děti jsou ozařovány v celkové anestezii. Léčebná procedura se opakuje podle typu a velikosti nádoru rozdílně. Ve většině případů trvá celková léčba v průměru 4–8 týdnů. V průběhu ozařovacího procesu se sleduje kvalita svazku. Hodnotí se poloha, tvar, energie, homogenita a další parametry svazku. Analyzuje se též dávka, kterou pacient dostává, a to v reálném čase. Měření dávky

v reálném čase se zajišťuje přerušení ozařování v okamžiku po dosažení požadované hodnoty. Svazek protonů je měřen, jak v samotném urychlovači, tak následně i dále v transportním systému. Pokud se jedná o pulzní (synchrotron) urychlování, monitoruje se sekundární emise elektronů nebo nábojově citlivé zařízení. Jestliže se jedná o urychlování souvislé (cyklotron) a konstantní, zaznamenává se dávka pomocí ionizační komory. Při volbě monitorování svazků se vychází z typu urychlovače. Pro relativní určení absorbované dávky se využívají např. polovodičové detektory na bázi diod z křemíku nebo detektory diamantové (KNYBEL, 2008; PROTON THERAPY CENTER, 2013a).

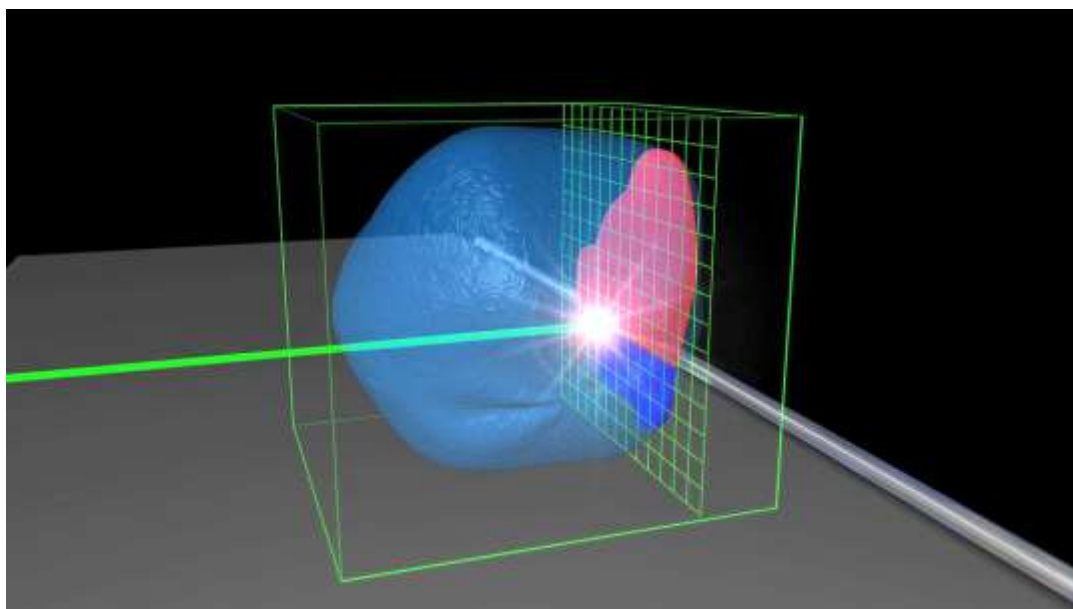
2.1 PASIVNÍ SKENOVÁNÍ SVAZKU

Při pasivním skenování svazku se používají trysky, dále rozptylové folie, modulační kotouče, clony a kompenzátor. Pomocí trysky je možné získat dva typy rozptylů, a to jednoduché nebo dvojité. Pokud svazek vychází z jedno-rozptylové křivky má charakter Gaussovy křivky. V trysce vznikající svazek prochází nejprve rozptylovým filtrem, který se pohybuje v původním směru svazku. Filtr separuje jen tu část svazku, která má požadovanou energii. Následně prochází svazek modulačním kotoučem, v kterém je úzký a mono-energetický svazek rozdělen na svazky rozdílných energií. Toto rozdělení zajistí rozšíření Braggova vrcholu a tím také pokrytí celého nádoru. Paprsek dále prostupuje clonou, která odpovídá předozadnímu pohledu na nádor. Clona a kompenzátor se vyrábí zvlášť pro každého pacienta podle pacientova ozařovacího plánu. Kompenzátor vytváří exaktní kopírování vzdálenějšího povrchu nádoru protonovým svazkem. Všechny výše uvedené pomůcky jsou uloženy v ústí trysky. Tento způsob skenování má však nízkou účinnost a používá se pro ozařování tkání v malé hloubce jako např. hypofýza. Použitím dvou-rozptylové trysky se redukuje energetické ztráty a zvýší se efektivita. Vyšší efektivita je zajištěna použitím sekundárního filtru, který rozptýlí centrálně letící protony. Dochází tak k plochému rozložení dávky protonů dodávané pacientovi. Nevýhodou dvourozptylové trysky je zvýšená citlivost k řízení svazku. Mezi výhody systému používajícího pasivní rozptyl patří jejich bezpečnost a jednoduchost. K nevýhodám patří nižší efektivita okolo 20–40 %, která je způsobena ztrátou velkého počtu protonů při průchodu zařízením. Tento systém skenování není vhodný pro terapii nádoru, který má komplikovaný tvar a vyskytující se v těsné blízkosti kritických tkání. Při léčbě velkých nepravidelných cílových objemů se značnými rozdíly

mezi nejvyšší a nejnižší hloubkou dávky, musí být posunuty oblasti, do kterých má být aplikována vysoká dávka. Posunem se zamezí předávkování distálně uložených kritických struktur (SLANINOVÁ, 2016).

2.2 DYNAMICKÉ BODOVÉ SKENOVÁNÍ

Také v protonové terapii se vyvíjejí stále dokonalejší metody, což je případem i dynamického bodového skenování. Při bodovém skenování se používají nejnovější trysky. Technika skenování tužkovým paprskem (Pencil Beam Scanning) se označuje jako IMPT. V současné době jde o nejmodernější techniku skenování v protonové terapii. IMPT je nejpokročilejší technikou, která se používá na novějších pracovištích protonové terapie. Je to technika 3. generace, využívaná od roku 2009. Trysky jsou schopné skenovat úzké tužkové svazky. Tento způsob umožňuje úpravu energie a průřezu vystupujícího svazku, díky níž dochází k přesnému dodání dávky do cílového objemu. Optimálně úzký svazek zajistí přesné vykreslení veškerých zakřivení a rovnoměrné pokrytí nádoru dávkou protonů. Výhodou techniky je, že úzký svazek „vykresluje“ nádor bod po bodu vrstvu po vrstvě (viz obrázek 4) a souběžně aplikuje radiační dávku rovnoměrně (HOŘEJŠÍ, 2016; SLANINOVÁ, 2016).



Obrázek 4 Princip skenování tužkovým paprskem

Zdroj: FLICKER, 2010

Tužkový svazek protonů o průměru několika milimetrů umožňuje dodat do každého bodu cílového objemu předepsanou dávku. Nejdříve se ozáří nejhluběji umístěná vrstva nádoru po jednotlivých bodech. Jakmile je celá vykreslena plánovanou dávkou, ozáření pokračuje proximálně uloženou vrstvou ve směru k povrchu nádoru. Takto se pokračuje do chvíle, dokud není ozářen celý objem nádoru. Skenováním tužkovým paprskem se zpřesní dávková distribuce až o polovinu, než je u techniky pasivního skenování a sníží se distribuce dávky na zdravou tkáň před nádorem. V důsledku výše uvedeného se umožní navýšení dávky na frakci. K modulaci svazku není u této techniky zapotřebí individuálních clon, kompenzátorů, fixních a sekundárních filtrů z čehož plyne řada výhod. Mezi výhody patří snížení nákladů a radiační zátěže personálu, menší pracnost při jejím plánování, nevytváří se sekundární neutrony, které vznikají při kontaktu protonů s komponenty u dříve konstruovaných trysek a umožní se přesnější aplikace dávky do cílového objemu. Tato technika je vhodná pro léčbu složitě tvarovaných nádorů nebo nádorů v blízkosti rizikových orgánů. Pomocí rychlých pulzů tužkový paprsek naráží do určitých bodů nádoru a dochází k předání energie nádoru. Typické nádory obsahují 1000 až 2000 plánovaných bodů, umístěných ve 20 až 30 vrstvách. Při ozáření musí být dodána dávka do všech těchto bodů. Problémy mohou vznikat při ozařování nádorů v těsné blízkosti nebo uvnitř pohybujících se orgánů. Pohyby je možné redukovat např. řízeným dýcháním u karcinomu plic, kdy dochází k synchronizaci pohybu s dodávaným paprskem. Tato technika je používána hlavně pro optimálně imobilizované nádory, např. nádory hlavy, krku, plic a míchy (PROTON THERAPY CENTER, 2013a; SLANINOVÁ, 2016; SUCHAROVÁ, 2016).

3 INDIKACE PRO PROTONOVOU TERAPII

Protonová radioterapie reprezentuje velmi účinnou metodu léčby nádorů pomocí záření, a to zejména vzhledem k fyzikálním vlastnostem protonů a jejich přesně cílené a odměřené dávce uvnitř tkání postižených nádorem. Výhodou metody je, že při léčbě je možné dosáhnout vysoké kontroly nádoru, nižší poškození zdravých tkání, menší riziko komplikací, možnost po terapii se rychleji zotavit a celkově si udržet vyšší kvalitu života (PROTON THERAPY CENTER, 2013a).

Léčbu urychlenými protony není možné provádět u všech nádorových onemocnění, ale jen u vybraných typů. Protonová radioterapie je schopná aplikovat dávku záření do různých částí těla pacienta s vysokou přesností, přičemž zdravé tkáně jsou zatíženy méně než při konvenční radioterapii s využitím fotonů. Protony též vzhledem ke svým charakteristikám umožňují ozařování oblastí, pro které nejsou vhodné konvenční metody. To má zásadní význam u nádorů báze lební, páteře a okolí, mozku, obličejové části hlavy a u specifických tumorů nacházejících se v blízkosti vitálně důležitých struktur (např. melanomy oka, tumory prostaty nebo nádory krku). Dále jsou to nádory, u kterých se zvyšuje šance na vyléčení oproti konvenčním metodám (např. nádory rekta, štítné žlázy, děložního čípku, nitrobřišní sarkomy). Velký význam má protonová radioterapie v oblasti léčení dětských tumorů, kdy terapie přináší možnost nižšího zatížení zdravých tkání, tedy incidenci trvalých následků a redukci výskytu pozdních nežádoucích účinků (např. kognitivní deficit, růstové poruchy, hormonální deficity). Aplikace protonů se může využívat k dosycení při použití konvenčních metod, které sníží celkovou dávku zejména u ozařování velkých objemů (KNYBEL, 2008; VAŇÁSEK, 2012).

Šlampa (2013) uvádí: „V České republice byla Národním onkologickým registrem ČR a Českou onkologickou společností ČSL JEP provedena analýza počtu pacientů, u kterých je možné dle odborné literatury zvážit indikaci protonové terapie. Jednalo se o pacienty s karcinomem prostaty, nemalobuněčným karcinomem plic, nádory CNS, nádory hlavy a krku, hepatocelulárním karcinomem, vzácným chondromem, nádorem oka a o dětské novotvary u pacientů do 15 let. Z těchto diagnóz má protonová radioterapie největší přínos u očního melanomu, dětských nádorů CNS a chondromu, jak plyne

ze studií provedených v zahraničí i z české HTA (Health Technology Assessment) studie vypracované Lékařskou fakultou Masarykovy univerzity v Brně ve spolupráci se Společností radiační onkologie, biologie a fyziky ČSL JEP a Českou radiologickou společností ČSL JEP. U těchto tří nádorových onemocnění jsou prokázány lepší léčebné výsledky než u standardní léčby. U chondromu dochází až k 80 % lokální kontrole a očních melanomů lokální kontrola vystoupala až k 95 % při 90 % zachování zraku. U dětských nádorů centrální nervový systém (CNS) jsou výsledky teprve předběžné. Ale např. v případě ozařování protony rhabdomyosarkomu v očnici je popsána 85 % lokální kontrola a riziko vzniku sekundárních nádorů se snižuje na polovinu“.

3.1 DĚTSKÉ NÁDORY

Léčba dětských nádorů prodělala v posledních desetiletích značný pokrok a hodnota procenta dlouhodobě vyléčených dětí se pohybuje okolo 80 %. Protonovou terapii jako alternativu k fotonovému záření u dětských pacientů je v praxi možné použít v těchto případech:

- nádory (ependyom, meduloblastom) zahrnující objem ozáření celé kraniospinální osy
- nádory mozku, paranasálních dutin a CNS, kde protokol dětské onkologie rovněž udává cílové objemy,
- nádory oblasti pánve, paraspinálně uložené sarkomy a jiné nádory,
- ve vybraných případech lymfomů mezihrudí,
- nádory oka indikované k radioterapii, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu optických drah druhostranného oka (KUBEŠ, 2013b; PETERA, 2015).

3.2 NÁDORY CNS

Radioterapie má ve skupině malignit CNS tradičně významné postavení aplikací vyspělých technika jako jsou Cyberknife a Gamaknife. Protonová radioterapie nabízí v této oblasti zásadní výhody – selektivní aplikace, nízké integrální dávky na mozkovou tkáň a pokles dávky ve vybraných oblastech cílového objemu. Příkladem použití protonové terapie v této oblasti je např. tumor, který je možné optimálně lokalizovat na zobrazovacích vyšetřeních a jež se vyskytuje blízko kritických struktur. Nejvyskytovanějšími indikacemi jsou gliomy s nízkou malignitou, meningeomy a také adenomy hypofýzy. Význam integrálních dávek je v CNS důležitý z funkčního hlediska,

protože např. porušení neurokognitivních funkcí bylo publikováno již při dávkách 7,3 Gy v hippocampech (KUBEŠ, 2013b; VÍTEK, 2014).

3.3 NÁDORY OČÍ A OČNIC

Nejlépe dokumentovanou skupinou léčenou pomocí protonové radioterapie jsou uveální melanomy. Uveální melanomy nazývané choroidální (cévnatkové) melanomy jsou maligní oční tumory, které se v minulosti léčily úplným odstraněním oka. Protonová radioterapie je aktuálně první volbou v terapii uveálního melanomu. Dosahuje v této oblasti až 95 % úspěšnost a doba přežití pacientů je totožná s dobou přežití u pacientů s odstraněným okem. Protony se používají pro malé, střední ale i velké tumory. Bylo publikováno, že i v případě recidiv po protonové léčbě je reiradiace nejméně stejně účinná jako enukleace, snad s nižším procentem vzniku disseminace a úmrtí. Protony se s úspěchem aplikují při léčbě rhabdomyosarkomů, retinoblastomů, tumorů v bezprostřední blízkosti očnice, kdy při použití konvenční terapie hrozí riziko ztráty zraku (např. sarkomy paranazálních dutin, parameningeální rhabdomyosarkomy a meningiomy) (KNYBEL, 2008; KUBEŠ, 2013b).

3.4 NÁDORY PROSTATY

Ozařování prostaty je jedna z klíčových diagnóz pro protonovou terapii a nádory prostaty jsou příkladem časté diagnózy, která se pomocí protonové terapie dosud léčila. Při ozařování této oblasti fotonovou terapií je největší riziko, že se poškodí močový měchýř a rektum. Použitím protonové terapie je možné definovat oblast s vysokou dávkou a tím pádem dochází k redukci dávky, kterou získají kritické orgány. Dalšími kritickými orgány u karcinomu prostaty jsou klíčky tenkého střeva, bulbus penisu a hlavice femurů. Protonová radioterapie snižuje ozářený objem v oblastech absorbující nízké a střední dávky. U nádorů prostaty je možné protonovou terapii použít k regionální léčbě oligometastatického onemocnění. Je dokázáno, že ozářením solitární metastázy nebo metastáz v nízkém počtu, lze docílit dlouhodobé remise. Při zachování nízkých integrálních dávek je u protonového ozařování možné kombinovat ozářením primárního nádoru a metastázy v separátních objemech zároveň (KNYBEL, 2008; VÍTEK, 2014).

3.5 NÁDORY BÁZE LEBNÍ

Typickými nádory vhodnými pro léčbu protonovou radioterapií jsou nádory báze lební. Nejlépe je protonová radioterapie studována v léčbě chondromu a chondrosarkomu. Výsledky studií ukazují na velmi vysokou pravděpodobnost vyléčení s minimem komplikací při použití protonové radioterapie. Chondromy a chondrosarkomy zasahují do mozkového kmene nebo míchy, ale mohou se též infiltrovat do tkání centrálního nervového systému. Aplikací protonů je umožněno dostat vysoké dávky a současně chránit mozkovou a míšní tkáň. Tohoto efektu nelze dosáhnout s konvenční fotonovou terapií, protože tyto nádory jsou velmi radiorezistentní (KNYBEL, 2008; KUBEŠ, 2013b).

4 PROTONOVÉ CENTRUM V PRAZE

V roce 1999 vznikla vize o výstavbě Protonového terapeutického centra (PTC) v Praze. Příprava a plánování projektu začala v roce 2004 a od května 2009 byla zahájena samotná výstavba protonového centra. V dubnu 2011 začala montáž protonové technologie a v prosinci 2012 došlo k léčbě prvních pacientů. V roce 2015 byl zahájen plný provoz PTC (PROTON THERAPY CENTER, 2013a).

Budova PTC je situována ve svahu na severním okraji areálu pražské Fakultní nemocnice na Bulovce. Budova, která má moderní vzhled, získala prestižní titul Stavba roku 2013 (viz obr. 5). Obestavěný prostor budovy zaujímá 42 000 m³ a zastavěná plocha 3250 m². PTC je složitou atypickou budovou s úplným zdravotnickým vybavením nejmodernější protonové technologie, kterou projektovali Ing. Zdeněk Pelinka, Ing. Jaroslav Němeček, Ing. arch. Vasil Sobota. Tým architektů a inženýrů čerpal za svých vědomostí z praxe z návštěvy jiných center v Evropě (Mnichov, Essen). Architektonická kancelář, která vytvořila projektovou dokumentaci pro hlavního dodavatele stavby, měla zkušenosti s navrhováním zdravotních staveb, nemocnic či poliklinik (POSPÍŠILOVÁ, 2014).



Obrázek 5: Budova PTC

Zdroj: POSPÍŠILOVÁ, 2014

Budova PTC je pětipodlažní o celkových rozměrech 70 x 48 m a výšce 24 m. V nosné konstrukci kompaktní budovy PTC byly použity různé konstrukční systémy

oddělené dilatací, které probíhají podélně přibližně polovinou budovy. Severní část budovy je tvořena klasickým monolitickým skeletem s monolitickými stropy, jižní část je tvořena atypickou masivní monolitickou konstrukcí. Fasáda je tvořena z rozsáhlé skleněné plochy s nepravidelně se střídajícími průhlednými a barevnými skly, fasádní sloupky jsou v tmavě šedém odstínu. K západnímu průčelí budovy přiléhá přístavek s chladicími věžemi. Střecha budovy je plochá a na střeše se rozkládá vegetační úprava. Jižní polovina budovy, ve které je lokalizována léčebná technologie a další související technická zařízení, má střechu nad 4.NP. Tato střecha je modifikována pro vstup do budovy a jako plocha pro parkování vozidel. Všechna podlaží jsou propojeny dvěma vnitřními schodišti a výtahy. Dopravní napojení PTC využívá komunikace areálu nemocnice (POSPÍŠILOVÁ, 2014).

Budova je rovněž komplexně vybavena náročnými kontrolními systémy, zdravotnickou informační soustavou a dalšími slaboproudými technologiemi. Budova je hlídána pomocí elektronického zabezpečovacího systému a je monitorována kamerovým systémem. V důsledku značné energetické náročnosti má budova dvě vlastní trafostanice. Nadstandardní řešení jsou použita pro zásobování protonové technologie elektrickou energií a chlazení cyklotronu. Ke slaboproudým systémům patří bezpečnostní systém léčby, který je schopný v případě nestandardní události nebo narušení kontrolovaného pásma v ozařovnách okamžitě odstavit systém protonové technologie a zabránit tím nechtěnému ozáření. Souběžně kontrolovaná pásma zabezpečují systém monitoringu radiace, jež při nárůstu radiace bezprostředně signalizuje personálu vizuální i akustický poplach. Měří se záření gama a v ozařovnách a přilehlých prostorech rovněž neutrony. Velký důraz se při výstavbě kladl také na systém chlazení. Byly vytvořeny dva zdroje chladu a chladicí věže. Zdroje chladu a chladicí věže jsou zastoupeny duplicitně, aby bylo možné v případě nečekané poruchy jednoho ze zařízení ihned pokračovat v provozu budovy. Všechny systémy budovy PTC jsou vybudovány tak, aby zajistily potřebný chod centra a zároveň nezatěžovaly životní prostředí (POSPÍŠILOVÁ, 2014).

4.1 USPOŘÁDÁNÍ A PROVOZ CENTRA

V Protonovém centru se nacházejí tři oddělení. Prvním oddělením je radiodiagnostika, která se používá pro tvorbu léčebných plánů pacientů z oddělení radioterapie. V tomto oddělení je možné absolvovat vyšetření pomocí počítačové

tomografie (CT) na přístroji LightSpeed VCT od firmy GE Healthcare. Tento typ přístroje je v současnosti nejrychlejší CT snímač pro prostorové zobrazení na světě. Dále je možné v Protonovém centru absolvovat vyšetření na magnetické rezonanci. Pracoviště je vybaveno přístrojem GE Signa 1,5T HDXT od firmy GE Healthcare. (PROTON THERAPY CENTER, 2013a).

Druhým je oddělení nukleární medicíny, které je vybaveno hybridním přístrojem PET/CT. Tento přístroj je dodán firmou GE Healthcare. Dalším vybavením jsou laminární boxy pro přípravu radiofarmak, nezbytné vybavení aplikačních místností a další potřebné vybavení vycházející z vyhlášky ministerstva zdravotnictví č. 92/2012 Sb. O požadavcích na minimální technické a věcné vybavení zdravotnických zařízení a kontaktních pracovišť domácí péče (PROTON THERAPY CENTER, 2013a).

Třetím oddělením Protonového centra je oddělení radioterapie. Pracoviště je vybaveno cyklotronem a 5 ozařovny. Vybavení pro oddělení radioterapie dodala technologie belgická společnost IBA. Tři ozařovny obsahují gantry systémy, umožňující rotaci svazku kolem pacienta, který je fixován na ozařovacím stole. V jedné ozařovně se nachází fixní svazek, se kterým nelze pohybovat. Zacílení je provedeno pomocí roboticky ovládaného stolu. Poslední z ozařoven je speciálně vybavena pro aplikace ozařování nádoru oka (PROTON THERAPY CENTER, 2013a).

5 DISKUZE

Technologie v radioterapii prošla během posledních let velmi intenzivním vývojem. Nové trendy v radioterapii se opírají o rozsáhlou digitalizaci, zpřesnění možností diagnostiky a používání technologicky dokonalejších vysokoenergetických zdrojů ionizujícího záření do klinické praxe. Fotonová terapie a zobrazovací techniky se významně zlepšily hlavně zvýšenou implementací moderních technik do klinické praxe. Souběžně s vývojem zobrazovacích technik pro plánování, aplikací zobrazovacích metod pro kontrolu pozice v průběhu ozařování, vylepšením optimalizačních algoritmů a výpočtů dávky bylo umožněno použití vysoké dávky záření do nádorového ložiska. Výše uvedené pokroky umožnily zlepšování metod aplikace záření do cílového objemu a zpřesnění ozařovaných cílových objemů, které vedly k možnosti zvýšit léčebnou dávku záření při zachování totožných nebo i menších nežádoucích účinků léčby. Zlepšování metod aplikace v radioterapii je dosahováno především přizpůsobením tvaru ozářeného objemu tvaru objemu cílového, respektive snahou o dosažení vysoké konformity aplikované dávky (KUBEŠ, 2013b; ŠLAMPA, 2012; VAŇÁSKOVÁ, 2012).

Aktuálně jsou za standardní vybavení radioterapeutických pracovišť považovány lineární urychlovače. V současnosti je v ČR používáno 44 lineárních urychlovačů, 1 robotický lineární urychlovač Cyberknife. Ve všech komplexních onkologických centrech je zavedeno prostorové trojrozměrné 3D plánování a vysoce přesná technika radioterapie IMRT. IMRT umožňuje ozářit cílový objem homogenní dávkou i za složitých geometrických poměrů nebo dosáhnout cíleně nehomogenního rozložení dávky záření v těle. IMRT rovněž dovoluje maximálně optimalizovat dávkovou distribuci. Léčba s použitím fotonových svazků je limitována fyzikálními vlastnostmi fotonového svazku a tím pádem je možnost pro další zlepšování velmi omezená. I když rozvoj radioterapie s použitím fotonových svazků přinesl podstatné zlepšení ozařovacích technik, hledají se způsoby k získání ještě výhodnějších dávkových distribucí (KUBEŠ, 2013b; ŠLAMPA, 2012; ŠLAMPA, 2013; VAŇÁSKOVÁ, 2012).

Alternativou k použití fotonových svazků je možnost využití jiných typů záření. Používají se těžké nabitě částice (hadrony). Protony, uhlíkové nebo heliové ionty mají ve srovnání s fotony výhodu zvýšení fyzikální selektivity dávkové distribuce. V roce 2011 bylo evidováno přes 80 tisíc nemocných léčených těžkými částicemi. Z nich většina (87 %) byla léčena protonovými ozařovači. Z dalších druhů záření byly v 7 % použity uhlíkové ionty, ve 3 % heliony a ve 3 % další částice (VAŇÁSKOVÁ, 2012).

Z radiobiologického hlediska mají svazky fotonového, elektronového a protonového záření velmi podobné vlastnosti. Jejich výhodou ve srovnání s jinými typy záření je to, že zdravé tkáně jsou schopny reparovat radiační poškození lépe než nádorové. Z klinického hlediska je proto výhodné rozložit dávku záření v čase na více frakcí. Při frakcionovaném ozáření se radiační poškození v maligních buňkách akumuluje, zatímco zdravé buňky jsou schopny je do značné míry reparovat. Vzniká tak příznivý terapeutický poměr mezi zdravou a nádorovou tkání (VAŇÁSKOVÁ, 2012).

Otevření Protonového centra v Praze znamenalo rozšíření možností radioterapie v rámci ČR, jelikož ozařování urychlenými protony je jednou z nejmodernějších možností léčby zhoubných onemocnění ozařováním. Dalším aspektem je revoluční přínos protonové terapie při terapii nádorových onemocnění. Protonová radioterapie umožňuje zlepšení dávkové distribuce záření v těle pacientů se současnou redukcí dávky na zdravé tkáně vycházející z absorpce protonů ve tkáních. Protonová léčba nabízí možnost nižšího rizika v průběhu celého procesu ozařování a zároveň vyšší kvalitu života po ukončení léčby. Představuje tak jeden z nejučinnějších nástrojů k zotavení a vyléčení onkologických pacientů. Nicméně kromě uvádění výhod protonové terapie se objevují rovněž otázky, jestli tento typ léčby nese onkologickým pacientům výhody ve srovnání se zavedenými radioterapeutickými metodami, v jakých indikacích by měla být brána přinejmenším jako jedna z možností a zda je zavedení protonové terapie nákladově efektivní. Některé indikace protonové léčby jsou široce přijímány, naproti tomu jiné indikace jsou s rostoucím počtem protonových center ve světě předmětem intenzivní odborné diskuse (GREGOR, 2014; KUBEŠ, 2013b; MLČOCH, 2013; NOVOTNÝ, 2013; ŠLAMPA, 2012).

V dnešní době se v medicíně uplatňují u každého léčebného postupu, léku nebo u techniky jednoznačné podklady, které dokáží jeho účinnost a bezpečnost. Tento postup je principem tzv. „medicíny založené na důkazech“ (Evidence Based Medicine - EBM). Za nejvýznamnější je považováno srovnání účinků pomocí randomizované studie se signifikantními výsledky lepšími nebo nejméně totožnými. Randomizovaná studie je obecně založena na srovnání 2 nebo více souborů léčených nemocných, případně zdravých dobrovolníků. Tzn., srovnávají se účinky dvou (nebo více) druhů léčby. Randomizované studie se hlavně aplikují v oblasti léčby farmakologické. V radioterapii jich bylo provedeno významně méně. I v oblasti protonové radioterapie se ve vytváření důkazů pro a proti argumentuje randomizací. Nedostatek srovnávacích randomizovaných studií je obvyklým argumentem v případě, když někdo chce zpochybnit výhodu protonové radioterapie nad nějakou jinou zpravidla fotonovou terapií. Jestliže je v randomizované studii sledovaný parametr nežádoucí účinek, tak výhoda nového postupu je založena na absenci tohoto účinku. Je tak tedy vhodné vědět, kdy měl nežádoucí efekt nastat. Významné jsou pozdní nežádoucí efekty radioterapie, které se vytvoří od 6 měsíců po ukončení ozařování. Průkazné randomizované studie by rovněž měly mít dobu sledování až 20 let. Zde je však riziko vzniku tzv. nekonečné studie, kdy léčení nemocní již budou nedostupní z různých příčin včetně úmrtí anebo výsledky vycházející ze studie budou už neaktuální a mimo zájem odborníků (VÍTEK, 2013; VÍTEK, 2016).

Vítek (2013) uvádí: „*Randomizované srovnávací studie mezi protonovou a fotonovou radioterapii však proveditelné nejsou*“. V randomizované studii srovnávající protonovou a fotonovou radioterapii, tzn. ve studii ověřující např. rizika nežádoucích efektů, by ale pracovní hypotéza musela jednoznačně vycházet z nerovnosti rizik. Ekvivalentní dávky záření fotonového a protonového přinesou při léčbě shodný efekt a zároveň méně nežádoucích účinků u ozařování protonového, protože se ozáří méně nenádorových tkání. Hypotéza by tedy vycházela z rigorózních dozimetrických předpokladů, jež jsou jednoznačně ve prospěch protonové radioterapie (VÍTEK, 2013; VÍTEK, 2016).

V časopisu Evropské radioterapeutické společnosti Radiotherapy and Oncology byla publikována řada prací věnující se problematice protonové terapie. Ruyscher a kol. (2012) ve svém článku publikovali ucelený a objektivní pohled na využití léčby

pomocí nabitých částic včetně protonů, v klinické praxi. Rovněž uvedli, že nejsou k dispozici definitivní závěry, protože během posledních pět let nebyla provedena žádná klinická studie fáze III a z výsledků retrospektivních i prospektivních studií nelze určit, jestli jsou protony zcela lepší než fotonová terapie. Kromě toho část publikovaných klinických studií byla provedena v době, kdy nebyly dostupné aktuální radioterapeutické technologie a technologie zobrazovacích metod. Ruysscher a kol. (2012) ve článku nepotvrdili, že terapie protony dává možnost eskalace dávky záření vedoucí k vylepšení lokální kontroly tumoru a k zvýšení přežití bez zvýšení vedlejších účinků. Autoři potvrdili, že klady protonové radioterapie jsou omezeny jen na snížení dávky, která zasáhne okolní orgány (RUYSSCHER, 2012; ŠLAMPA, 2013).

Mimo výjimečných indikací (např. dětské nádory) podle Ruysscher a kol. (2012) platí, že benefit použití protonů v praxi je kontroverzní a nejasný a doporučují podporu následných výzkumů protonové terapie v léčebných centrech, které umožní získat dostatek validních dat. Novotný (2012) uvádí: „*V reálných podmínkách z aplikace protonové terapie významně profitují děti s diagnózou solidního tumoru a pacienti s vybranými nádory hlavy a krku*“. Dále jsou to nádory očí, kdy by mohlo dojít k oslepnutí, a v tomto případě by protony měly být léčbou první volby. Ročně se v ČR diagnostikuje „jen“ několik desítek pacientů. Na rozdíl od toho, co uvádí Protonové centrum v Praze, které deklaruje svou kapacitu kolem 2 500 pacientů léčených za rok. Centra ve Švýcarsku mají podle zjištění VZP kapacitu protonové terapie pro okolo 350 pacientů za rok a v Německu, Francii a Švédsku je kapacita nepatrně vyšší pouze o několik desítek. Z tohoto pohledu to vypadá, že Protonové centrum v Praze má neúměrně vysoké kapacity, které by mohly pokrýt potřeby pacientů z celé Evropy. Jelikož v Evropě existuje mnoho evropských zemí, které touto léčbou nedisponují (NOVOTNÝ, 2013; RUYSSCHER, 2012).

Gregor (2014) ve článku uvádí výsledky odhadu počtu pacientů vhodných k indikaci protonové terapie v ČR. Pomocí dostupných dat Národního onkologického registru ČR a České onkologické společnosti ČLS JEP byla provedena v roce 2014 analýza počtu pacientů, u kterých by bylo možné podle odborné literatury zvažovat indikaci protonové terapie. Jednalo se o nemalobuněčný karcinom plic, nádory CNS, hlavy a krku, oka, prostaty, dětské nádory a hepatocelulární karcinom. Na základě analýzy byly publikovány výsledky, které jsou uvedeny v tabulce č. 1. Z výsledků je

zřejmé, že v případě, kdyby byla protonová radioterapie indikována všem pacientům s diagnózou výše uvedenou, dosáhl by počet pacientů na více než šesti tisíc. Redukovala by se terapie jen na diagnózy, u nichž má protonová léčba největší opodstatnění podle zahraničních studií (melanom oka, chordom a dětské nádory CNS), celkový počet pacientů by byl 26 za rok (GREGOR, 2014).

Tabulka č. 1 Analýza počtu pacientů, u nichž lze uvažovat indikaci protonové terapie

Diagnóza	Predikce počtu pacientů, kteří podstoupí radioterapii (ročně)
Karcinom prostaty – lokalizovaný (C61)	2954
Nemalobuněčný karcinom plic	1340
Nádory hlavy a krku (C00-C14, C30-C32)	1279
Nádory CNS (C70-C72)	483
Dětské nádory (novotvary u pacientů do 15 let)	57
Z toho nádory CNS	16
Zhoubné nádory oka a očních adnex (C69)	10
Z toho melanom oka	6
Chordom	4
Celkem melanom oka + chordom + děts. nádory CNS	26
Celkem	6127

Zdroj: GREGOR, 2014

Stanovení indikací protonové léčby je náročné a zároveň hlavní rozpor v odborné komunitě spočívá v tom, která indikace je správná. Obecně platí, že parametry ozařovacích plánů v protonové terapii jsou prakticky vždy významně lepší než pro fotonovou terapii. To však neplatí pro všechny případy, např. ozařováním malých, ohraničených nádorů, je možné dosáhnout totožných výsledků při aplikaci moderních fotonových technik stereotaktické radioterapie. Nejvýznamnější přednost použití protonů se projevuje při ozáření větších cílových objemů u mladších nemocných, u kterých je vysoká pravděpodobnost vyléčení. V optimálních indikacích je možné předpokládat redukcí vedlejších účinků záření a u vybraných nádorů i zlepšení léčebných výsledků ve významu lokální kontroly a možnosti přežití. Výhoda vyšší selektivity, respektive vyšší konformity aplikované dávky, je potenciálním přínosem pro širší spektrum indikací. Zvláště obtížně léčitelná nádorová onemocnění, jakými jsou nádory plic, zažívacího traktu, gliomy mozku s nízkým gradíngem a další lokalizace, by mohla být léčena

protonovou terapií. Tato léčba se testuje v řadě center v rámci klinických studií, při současném hodnocení poměru efektivity této terapie k její ekonomické náročnosti (PROTON THERAPY CENTER, 2013b; ŠLAMPA, 2012; VAŇÁSKOVÁ, 2012).

Šlampa (2013) publikoval ve svém článku závěr: „*Protonová léčba nemá významně lepší léčebné výsledky v terapii nádorů hlavy a krku oproti IMRT technice ozařování pomocí moderních lineárních urychlovačů*“. Totožné výsledky při použití protonové terapie a moderní fotonové terapie byly zjištěny v léčbě karcinomů prostaty a u léčby meningeomů. Ve floridském protonovém centru zkoumali efektivitu léčby časných stadií bronchogenních nádorů (stadium I), které nebyly určeny k chirurgické léčbě. Protonová radioterapie měla stejné výsledky v lokální kontrole jako stereotaktická radiochirurgie lineárními urychlovači. Při použití protonové terapie je nicméně nižší riziko ozáření druhostranné plíce. (MENDENHALL, 2014; ŠLAMPA, 2013; VAŇÁSKOVÁ, 2012).

V případě léčby karcinomu pankreatu radioterapií jsou výsledky radioterapie fotony, protony i kybernetickými noži totožné. Analgetický efekt záření u karcinomu pankreatu nelze udávat jako zlepšení léčebných výsledků. U nemalobuněčného karcinomu plic byly nalezeny srovnatelné nebo ještě lepší výsledky použitím moderní fotonové terapie než u protonové terapie (s pasivním rozptylem). Avšak při použití X záření je vždycky vyšší integrální dávka v celkově ozářeném objemu, a tedy vyšší riziko vzniku sekundárních nádorů. Část autorů studií uvádí menší riziko poškození trávicího traktu aplikací fotonové IMRT techniky než u protonového ozařování. Výhody použití protonové radioterapie se projevují při léčbě nádorů CNS větší velikosti nebo též v případech, kdy je možné očekávat přínos z normofrakcionované radioterapie. Diskutovanou indikací jsou maligní lymfomy. Toto onemocnění splňuje ve větší části případů předpoklad dobré prognózy, ale také jde o rozsáhlé cílové objemy, mnohdy v oblastech s proměnlivou anatomii (KUBEŠ, 2015; ŠLAMPA, 2012; ŠLAMPA, 2013).

Nadějné jsou zkušenosti s nádorovými onemocněními, jež v současnosti nejsou ozářitelná fotonovou radioterapií s větší nadějí na úspěšnou léčbu. Patří sem například lokalizované nádory v těsné blízkosti kritických struktur. U některých diagnóz jsou výsledky protonové léčby rozporuplné, např. v léčbě nádorů trávicího traktu a léčbě sarkomů. Za významné úskalí protonové terapie v současnosti se považuje především nesmírná časová a personální náročnost plánovacích procesů. Zajištění kvality

radioterapie je také dáno optimálním složením personálního týmu v protonovém centru. Ke správnému provedení celé terapie jsou nutné velké personální nároky. Rovněž přístrojová náročnost a komplexnost systému protonové terapie si žádá vesměs náročnější údržbu, dozimetrii. Vyšší požadavky na jednání zaměstnanců jsou také v rámci programu zabezpečení jakosti a bezpečnosti radioterapie. Vyšší požadavky na bezpečnost práce vznikají v důsledku toho, že při protonovém ozařování vznikají sekundární neutrony, s čímž souvisí zvýšená ochrana před zářením (PROTON THERAPY CENTER, 2013b; ŠLAMPA, 2012).

Zástupci protonového centra v Praze uvedli v roce 2015 spektrum léčených nemocných. Největší část klientů (40 %) tvořili pacienti s karcinomem prostaty, s cca 15 % byli zastoupeni nemocní s nádory mozku, hlavy a krku a pediatričtí onkologičtí pacienti. Zbylá část byla tvořena nemocnými s maligními lymfomy, nádory pankreatu, karcinomem anu a sarkomy měkkých tkání. Zastoupení jednotlivých diagnóz bylo ve shodě se zprávami z ostatních center. Na základě zahraničních dat i vlastních zkušeností se v protonovém centru indikace terapie omezila u nádorů vedlejších dutin nosních, nasopharyngu, slinných žláz a krčních mandlí a nádory šířící se z ORL oblasti do báze lebni a dále některé benigní léze v ORL oblasti. Další indikace byly považovány za nepřipadné. Příčinou byl buď, nedostatečný benefit protonové terapie (nádory dutiny ústní, rozsáhlé nádory kořene jazyka), nebo technické důvody, které snižují proveditelnost protonové radioterapie (nádory laryngu, kov v blízkosti cílového objemu). Nádory mozku, lebni báze, mezi něž patří meningeomy, chordomy, chondrosarkomy a gliomy nízkého stupně malignity byly kvůli průběhu nemoci a prognóze nemocných ideální indikací k částicové radioterapii. Zástupci protonového centra podle povědomí dávkové distribuce protonového svazku uvedli poznatek: „Protony jsou vhodné tam, kde končí možnosti fotonové stereotaktické radioterapie“ (KUBEŠ, 2015).

Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČSL JEP schválila v roce 2015 seznam diagnóz pro protonovou léčbu jako alternativu k fotonovému záření. U dětských pacientů lze zvážit v těchto případech:

- ozařování kraniospinální osy (meduloblastom)
- nádory mozku a paranasálních dutin
- nádory oblasti pánve
- paraspinálně uložené sarkomy a jiné nádory

- ve vybraných případech lymfomů mezihrudí
- nádory oka indikované k radioterapii

U dospělých pacientů lze zvážit protonovou terapii v těchto případech:

- vybrané nádory CNS (především chordomy a nádory baze lební) a paranasálních dutin
- nádory oka, např. melanom uvey
- vzácné typy nádorů nebo nezvyklá lokalizace nádorů v blízkosti kritických orgánů
- nemožnost dodržení dávkových limitů na zdravé tkáně i v případě použití moderních technik fotonové radioterapie (IMRT, stereotaktická radioterapie, radiochirurgie)

Pro většinu výše uvedených diagnóz byla protonová léčba schválena jako alternativa, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů. (SROBF, 2015)

Kromě výhod protonové terapie se rovněž uvádí riziko pozdních následků v ozářeném objemu, a to i u dětských pacientů. Jediným z parametrů, který by mohl být v rámci protonové terapie zlepšen, je toxicita terapie. Což je směr, kterým by se měla protonová radioterapie ubírat, respektive eskalací dávky nebo použitím alternativních frakcionačních režimů s možností navýšení lokální kontroly a eventuálně přežití. Otázka závislosti integrálních dávek a chronických nežádoucích efektů se objevila v poslední době. Aplikací protonových svazků se sníží celkový ozářený objem (tedy integrální dávka) a následně se zmenší riziko vzniku radiačně podmíněných sekundárních nádorů, avšak toto riziko úplně nevymizí ani po protonové terapii. Určité problémy se ukazují též ve výpočtu dávky, tzv. nehomogenity v cílových objemech. Z radiobiologického hlediska má protonové záření vyšší biologickou účinnost na ozářené buňky, a to i na zdravé buňky. Tím se zvyšuje riziko poškození normálních tkání v okolí ozařovaného ložiska při nesprávném zacílení svazku. Sekundární tumory, které vznikají po ozáření, se obvykle objevují v časovém odstupu okolo 5 - 15 let po použití radioterapie. Ozářením protonů kraniospinální osy u dětí s meduloblastomem se redukuje riziko trvalého poškození srdce, plic a štítné žlázy, ale nebezpečí vzniku růstových deformit u ozářených obratlů je podobné jako při ozařování brzdným svazkem urychlovače. Při léčbě očnice ozařováním rhabdomyosarkomu u dětských pacientů se riziko vzniku sekundárních nádorů u dětí ozařovaných protonovými svazky redukuje asi o polovinu. Metanalýzou byla zjištěna hodnota rizika 6,4 %. Ozářením protonovými svazky protonů byly pozorovány

u dětských pacientů příznivé léčebné výsledky v léčbě chordomů (až 80 % lokální kontrola) a očních melanomů (95 % lokální kontrola při 90 % udržení zraku). Porovnatelné účinky s radiochirurgií fotonovými svazky byly zjištěny v léčbě meningeomů. Aktuálnější indikací protonové terapie jsou maligní lymfomy, kde je u dětí kurabilita vysoká. Mnohdy jde o mladé nemocné a pozdní toxicita radioterapie bývá limitující (KUBEŠ, 2013b; ŠLAMPA, 2012).

Překážkou ve stanovení indikací protonové léčby však zůstávají pohybující se cíle (např. nádory prsu) a též nádory, u kterých není možné přesně určit jejich rozsah (např. glioblastoma multiforme). Léčba protony u těchto diagnóz po vyčerpání možností fotonové léčby je možnou, ne nicméně ideální indikací. Léčba pohyblivých cílů pomocí technologie skenování tužkovým svazkem je problematická a použití 4D CT pro plánování radioterapie je značně spleťité. Kromě toho nároky na reprodukovatelnost polohy a tvaru těla léčeného pacienta jsou výrazně vyšší než pro fotony a preciznost práce radiologických asistentů musí být mnohem vyšší úrovni (PROTON THERAPY CENTER, 2013b).

Jako jedna z nejvyskytovanějších námitek proti protonové terapii se uvádí její cena. Protonová radioterapie je z pohledu vstupních nákladů nesporně nákladnější než pokročilá léčba fotony. Srovnáním vstupních cen ozařovacích systémů a budov fotonové a protonové terapie vyplývá, že vstupní ceny u protonové terapie jsou minimálně o řád vyšší než u fotonové. Cena léčby v ČR, kterou protonové centrum nabízí, je nižší než stejná léčba v zahraničí, naopak velmi podobná jako u klasického ozařování, které pojišťovny bez problému hradí. Po započtení nákladů na léčbu komplikací, které mohou vzniknout, tak v případě srovnání obou terapií může být rozdílná a situace se může obrátit ve prospěch protonové terapie. Rovněž náklady na protonovou terapii jsou bezesporu nižší než náklady na biologickou terapii, která je onkologicky nemocným pacientům v ČR dostupná jako součást paliativní péče (MLČOCH, 2013; PROTON THERAPY CENTER, 2013b; ŠLAMPA, 2012).

Podle zástupců protonového centra v Praze jsou úvahy o srovnávání ceny za léčbu pomocí fotonů a léčbu pomocí protonového svazku v některých případech chybné. Při srovnávání se vychází hlavně z násobně dražších vstupních nákladů při pořizování technologie a mnohdy i s absencí celkových nákladů za léčbu pacientů. Při srovnávání

by se nemělo vycházet pouze z ceny ozařování, ale do nákladů by se měly počítat náklady spojené s následnou péčí. Tyto náklady jsou při použití protonové terapie nesrovnatelně menší. Rovněž náklady na nevléčené onkologické pacienty jsou zhruba pětinasobně vyšší než náklady na léčbu samotnou. Příčinou vysokých nákladů jsou opětovné hospitalizace, opakované operace, opakující se kúry chemoterapie a pomoc pacientům na základě paliativní léčby i terminální péče. Protonová radioterapie redukuje potřebu následné léčby a péče. Léčba pomocí protonové terapie je značným přínosem nejenom pro pacienty, ale i pro stát, který tak může šetřit určitý díl nákladů na následnou léčbu a na péči o nevléčené nemocné (MLČOCH, 2013; NOVOTNÝ, 2013).

V zahraničí byly publikovány v omezeném rozsahu studie ekonomické efektivity zkoumající přínos protonové radioterapie. Z metodologického pohledu mají studie ekonomické efektivity přínos významného podílu modelování a simulací, dále použití retrospektivně získávaných proměnných a arbitrárně daných proměnných. Některé studie hodnocení nákladové efektivity a nákladů na léčbu protonovou terapií jsou navíc v mnohých případech značně rozporné, pracují s nereálnými předpoklady a indikují významnou opatrnost při interpretaci. Jen v některých publikacích však byla vytvořena plnohodnotná ekonomická analýza. Zavedení protonové terapie jako standardní metodiky znamená zvýšení nákladů na radioterapii mezi 6 až 25 % podle širě spektra léčených diagnóz. Metodiky ekonomických studií obecně používají parametry, ke kterým patří QALY (Quality Adjusted Life Year) a LYG (Life Year Gained). Možná cena 1 QALY je obecně zvažována jako trojnásobek HDP na obyvatele, což je v ČR cca 1 mil. korun. Například v Nizozemsku, kde je úroveň zdravotní péče na vysokém standardu, je připravenost systému zaplatit za 1 QALY u nádorových onemocnění 80 000 eur. Náklady na jednu radikální protonovou radioterapii mohou být v evropských podmínkách v rozmezí 12 až 40 000 eur z hlediska flexibility ve frakcionačních režimech. Naopak v analýzách provedených v USA vycházejí nákladové ukazatele více než dvakrát vyšší ve spojení s jiným hodnocením lidské práce (GREGOR, 2014; VÍTEK, 2013).

Analýzu nákladové efektivity, která by srovnávala protonovou terapii se standardní konvenční terapií fotonovým svazkem na základě platné metodiky, není možné v některých případech zodpovědně provést z důvodu nedostatku dat s požadovanou kvalitou vědeckého důkazu o klinické účinnosti této nové technologie. U vybraných diagnóz, kde bylo provedeno nejvíce analýz, např. u nádorů prostaty analýzy je protonová

radioterapie hodnocena jednoznačně jako ekonomicky efektivní (GREGOR, 2014; VÍTEK, 2013).

V roce 2005 byla zveřejněna analýza nákladové efektivity pro dětský meduloblastom, karcinom prsu, karcinom hlavy a krku a karcinom prostaty. Ve studii byl aplikován markovský model s kohortovou simulací pro srovnání protonové a konvenční fotonové radioterapie. Lundkvist a kol. (2005) vyvodili závěr, že protonová radioterapie je nákladově efektivní v případě karcinomu hlavy a krku, karcinomu prostaty, dále u podskupiny pacientek s karcinomem prsu a u dětského meduloblastomu. Některé výsledky studie však byla odbornou veřejností negativně hodnocena pro použití některých předpokladů, jež autoři pro modelování aplikovali. Studie od Grutterse a kol. (2010) hodnotila nákladovou efektivitu u inoperabilního nemalobuněčného karcinomu plic stadia I prostřednictvím markovského modelu. Autoři v důsledku nedostatku dat vyvodili tento závěr: „Výsledky srovnání protonové a klasické fotonové terapie by měly být interpretovány se značnou opatrností“ (GRUTTERS, 2010; LUNDKVIST, 2005).

VZP si objednala HTA analýzu u analytiků a statistiků Masarykovy univerzity a zástupců SROBF (Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky). HTA analýza neurčila protonovou léčbu jako dostatečně bezpečnou a účinnou, kterou by bylo možné standardně aplikovat v léčbě pacientů s četnými typy nádorových onemocnění. Dále bylo ve studii publikováno, že je protonová radioterapie v ČR určena jen pro zlomek onkologicky nemocných pacientů. Jednalo by se o 26 pacientů ročně a podle VZP byla schválena léčba 32 pacientů. Ve studii je uvedeno, že zavádění nových technologií, jako je protonová radioterapie, musí být v souladu s koncepcí příslušné odborné společnosti. Brněňští odborníci ve zprávě pro VZP hodnotí ekonomický benefit protonové terapie takto: „Nákladová efektivita srovnávající protonovou terapii se standardní konvenční terapií fotonovým svazkem nelze zodpovědně provést. Analýzy, které jsou k dispozici, jsou zatíženy významným zkreslením výsledků a systémovými chybami“ (KLUSÁKOVÁ, 2014).

Následně si Protonové centrum v Praze objednalo HTA analýzu, kterou zpracoval Institute of Health Economics and Technology Assesment. Protonová radioterapie byla srovnávána se současnými metodami léčby onkologických pacientů v ČR. Výsledky

studie zhodnotily, že protonová radioterapie ve vybraných diagnózách má významně větší bezpečnost a ochranu zdravých tkání, jež se projeví i do zlepšení kvality života. Analýza rovněž ukázala, že cena protonové terapie je v indikovaných případech konkurenceschopná v porovnání s cenou přesných technik fotonové radioterapie. Dalším závěr byl ten, že z dlouhodobého aspektu plátcí zdravotní péče nese významnou finanční úsporu vzhledem z výrazně vyšší kvalitě života pacientů. Lepší kvalita léčených pacientů je dána šetrnějším ozáření a nižším výskytem dlouhodobých nežádoucích účinků (KLUSÁKOVÁ, 2014).

ZÁVĚR

Cílem práce bylo poskytnout ucelený přehled o protonové radioterapii. Ve své bakalářské práci jsem se zaměřil na charakterizaci principů, přínosů, nevýhod a aplikací protonové radioterapie. Protonová radioterapie představuje jednu z nejmodernějších metod léčby onkologických pacientů a znamená významný technický progres v rámci radioterapie zhoubných nádorů.

Přínosy protonové terapie jsou dozimetrické, dochází ke snížení dávky záření mimo cílový objem, tudíž k poklesu integrální dávky. Protonová radioterapie rozšiřuje možnosti radiační onkologie a v některých indikacích je alternativou k chirurgickým výkonům.

Ovšem ani protonová radioterapie nezamezí riziku vzniku možných pozdních následků v ozářeném objemu, a to i v případě dětských pacientů. U pacientů hrozí nebezpečí trvalého poškození srdce, plic, štítné žlázy a např. riziko růstových deformit u ozářených obratlů je srovnatelné jako při ozařování brzdným svazkem urychlovače.

Stanovení indikací protonové léčby je náročné. Hlavní rozpor v odborné komunitě spočívá v tom, která indikace je správná. Některé indikace protonové léčby jsou široce akceptovány, jiné jsou se zvyšujícím se počtem protonových center předmětem intenzivní odborné diskuse. Obecně platí, že parametry ozařovacích plánů v protonové terapii jsou prakticky vždy významně lepší než pro fotonovou terapii. Výhoda vyšší selektivity a konformity aplikované dávky je potenciálním přínosem pro širší spektrum indikací.

Pro usnadnění stanovení indikace vhodné radioterapeutické léčby, by bylo efektivnější provozovat v České republice komplexní radioterapeutické pracoviště vybavené lineárními urychlovači i protonovými ozařovacími přístroji. Jeden tým lékařů a fyziků by tak mohl lépe sestavovat a porovnávat ozařovací plány, průběh léčby a případné vedlejší účinky. Takové řešení by bylo jistě výhodné i z důvodů ekonomických, neboť by odpadl důvod soutěžit o získání pacientů k té či oné radioterapeutické metodě. Protonová radioterapie je z pohledu vstupních nákladů

nesporně nákladnější než pokročilá léčba fotony, ale při správné indikaci může být výhodnější. Především pokud odpadnou náklady za následnou léčbu pozdních vedlejších účinků. Při provozování jednoho komplexního radioterapeutického centra by lékaři měli snazší možnost volby vhodné léčby. Také bychom se již nesetkávali se zavádějícími propagačními kampaněmi, lákajícími k dokonalé léčbě bez vedlejších účinků. Současný vývoj protonové terapie by měl jít směrem pokročilého plánování a stereotaktické radioterapie, při které se nejlépe uplatní dozimetrické výhody protonového záření.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

FLICKR, 2010. *Proton Therapy Pencil Beam Scanning* [online]. Dostupné z: <https://www.flickr.com/photos/scrippshealth/14659994861>

GREGOR, J. a kol., 2014. *Protonová terapie v onkologii – výsledky české HTA studie* [online]. Medical Tribune 14. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/33307>

GRUTTERS, J. a kol., 2010. The cost-effectiveness of particle therapy in non-small cell lung cancer: Exploring decision uncertainty and areas for future research. *Cancer Treatment Reviews* 36, 468–476. ISSN: 0305-7372

HYNKOVÁ, L. a kol., 2012. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 978-802-1060-616

HOŘEJŠÍ, B., 2016. Bakalářská práce. *Protonová léčba v radioterapii u karcinomů dětí*. Praha

KLUSÁKOVÁ, P., 2014. *Začalo hledání systémového řešení protonové terapie v Česku* [online]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/zacalo-hledani-systemoveho-reseni-protonove-terapie-v-cesku-474482>

KNYBEL, L., 2008. Bakalářská práce. *Protonová radioterapie*. Ostrava

KUBEŠ, J. a kol., 2013a. *Radiobiologická úskalí nových technik v radioterapii*. *Klinická Onkologie* 26(6), 394–398. ISSN: 1802-5307

KUBEŠ, J., 2013b. *Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění* [online]. *Postgraduální medicína* 15 (3), 264-268. Dostupné z: <http://www.postgradmed.cz>. ISSN: 1212-4184

KUBEŠ, J., 2015. *Protonová terapie po dvou letech klinických zkušeností* [online]. Proton Journal 2. Dostupné z: <http://www.ptc.cz/data/userfiles/file/proton%20news/Proton%20Journal%202015.pdf>

LUNDKVIST, J. a kol., 2005. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol.* 44, 850–861. ISSN: 0284-186X

MENDENHALL, N., P., 2014. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88(3), 596-602. ISSN: 0167-8140

MLČOCH, Z., 2013. *Protonová léčba rakoviny, nádorů – cena, hrazení pojišťovnou, princip, postup, petice* [online]. Dostupné z: <http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/nemoci-lecba/protonova-lecba-rakoviny-nadoru-cena-hrazeni-pojistovnou-princip-postup>

NAKAYAMA, H. a kol., 2010. *Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the University of Tsukuba*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78, 467–471. ISSN: 0167-8140

NOVOTNÝ, T., 2013. *Protonová terapie vzbuzuje naděje i emoce* [online]. *Medical Tribune* 10. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/30048>

PETERA, J., 2015. *Seznam diagnóz pro protonovou léčbu* [online]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/specialni-metody-radioterapie/seznam-diagnoz-pro-protonovou-lecibu-1/>

POSPÍŠILOVÁ P., 2014. *Protonové terapeutické centrum v Praze* [online]. *Časopis stavebnictví* 4. Dostupné z: http://www.casopisstavebnictvi.cz/protonove-terapeuticke-centrum-v-praze_N5243

PROTON THERAPY CENTER, 2013a. *Moderní léčba onkologických onemocnění* [online]. Dostupné z: <http://www.ptc.cz/>

PROTON THERAPY CENTER, 2013b. *První rok zkušeností s protonovou terapií v ČR* [online]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/prvni-rok-zkusenosti-s-protonovou-terapii-v-cr-473186>

RUYSSCHER, D., 2012. Charged particles in radiotherapy: A 5-year update of a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 103 (1), 5-7. ISBN: 0167-8140

SLANINOVÁ, L., 2016. Bakalářská práce. *Protonová terapie karcinomu prostaty*. Olomouc

SROBF, 2015. *Seznam diagnóz pro protonovou léčbu schválený Společností radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP* [online]. Dostupné z: <http://www.srobf.cz/cz/Novinky/?id=308>

STIEBLINGOVÁ, T., 2015. Bakalářská práce. *Porovnání dávek v cílovém objemu a kritických*

SUCHAROVÁ, M., 2016. Bakalářská práce. *Vývoj radioterapie karcinomu prostaty od 80. let po současnost*. České Budějovice. České Budějovice

ŠLAMPA, P., 2012. *Pohled na protonovou terapii* [online]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/aktualne-odbornikum/pohled-na-protonovou-terapii/>

ŠLAMPA, P., 2013. *Protony a radioterapie v České republice*. Zdravotnické noviny 62 (3). ISSN: 1805-2355

TOMMASINO, F. a kol., 2015. *Proton Radiobiology* [online]. *Cancer* 7, 353-381. ISSN 2072-6694. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2072-6694/7/1/353>. ISSN: 1097-0142

VAŇÁSEK, J., 2012. *Principy protonové terapie* [online]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/principy-protonove-terapie-463619>

VÍTEK, P. a kol., 2014. *Kdo je vhodný pacient pro léčbu protonovým zářením?* [online]. Medical Tribune 4. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/32363-kdo-je-vhodny-pacient-pro-lecbu-protonovym-zarenim>

VÍTEK, P., 2013. *Protonová terapie – od EBM ke studiím ekonomické efektivity* [online]. Medical Tribune 10. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/30049-protonova-radio-terapie-od-ebm-ke-studiiim-ekonomicke-efektivita>

VÍTEK, P., 2015. *Protonová radioterapie u nádorů kolorekta – možnosti a očekávání* [online]. Onkologie 9 (4). Dostupné z: www.onkologiecs.cz ISSN: 1802-4475

VÍTEK, P., 2016. *Randomizované studie jako důkaz výhod protonové terapie?* [online] Dostupné z: [http://www.ptc.cz/data/userfiles/file/MUDr%20V%C3%ADtek%20\(Kongres%20listy\)%20Randomizovan%C3%A9%20studie%20%20%20.pdf](http://www.ptc.cz/data/userfiles/file/MUDr%20V%C3%ADtek%20(Kongres%20listy)%20Randomizovan%C3%A9%20studie%20%20%20.pdf)

WESTOVER, KD. a kol., 2012. *Proton SBRT for medically inoperable stage I NSCLC*. J Thorac Oncol 7, 1021–1025. ISBN: 0-6152310-5-5