

PROTONOVÁ RADIOTERAPIE



PROTON
THERAPY
CENTER

LÉČÍME
RAKOVINU

**MUDr. Pavel Víték, Ph.D.
a kolektiv**

PROTONOVÁ RADIOTERAPIE

maxdorf jessenius

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobce léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Edice MEDICA

Šéfredaktorka: Mgr. Šárka Mašková

© Pavel Vítek, 2021

© Maxdorf, 2021

Illustrations © Maxdorf, 2021

Cover layout © Maxdorf, 2021

Cover photo © iStockphoto.com / SciePro

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti.

Odpovědný redaktor: Mgr. Irena Kratochvílová, Ing. Veronika Pátková

Ilustrace: Mgr. Veronika Mrázová, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Sazba: Blanka Filounková

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-698-6

HLAVNÍ AUTOR

- **MUDr. Pavel Vítek, Ph.D.**, Proton Therapy Center Czech, Praha

SPOLUAUTOŘI

- **MUDr. Kateřina Dědečková**, Proton Therapy Center Czech; Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha
- **MUDr. Renata Emmerová**, Komplexní onkologické centrum, KN Liberec
- **MUDr. Alexandra Haas**, Proton Therapy Center Czech, Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **Doc. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.**, Proton Therapy Center Czech, Praha
- **MUDr. Josef Kvěch**, Proton Therapy Center Czech, Praha
- **MUDr. Barbora Ondrová**, Proton Therapy Center Czech, Praha
- **MUDr. Andrea Pásztorová**, Proton Therapy Center Czech, Praha
- **MUDr. Štěpán Vinakurau**, Proton Therapy Center Czech, Praha
- **Mgr. Lubomír Zámečník, Ph.D.**, Oddělení klinické fyziky, Proton Therapy Center Czech, Praha
- **MUDr. Radek Zapletal**, Proton Therapy Center Czech, Praha

RECENZENT

- **Doc. MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D., MBA**, Klinika onkologická FNO a LF OU, Ostrava

PŘEDMLUVA

Vážení čtenáři,

dostává se k Vám publikace, která je v češtině na dané téma první. Protonová radioterapie je v České republice dostupná již devět let. Za tuto dobu se stala standardním postupem v několika indikacích, což přináší i úspěšný rozvoj mezioborové spolupráce. Nyní je čas podat soubornou informaci o tom, co protonová radioterapie poskytuje, jaké má výhody a úskalí, jak lze v současné době využívat a jaké máme pro její využití teoretické i praktické podklady.

Publikace je adresována lékařům v oboru radiační a klinické onkologie i lékařům z četných dalších navazujících oborů. Proto hlavní obsah tvoří speciální část, v níž prezentujeme užití protonové radioterapie u vybraných diagnóz včetně přehledů dosažených výsledků. Kratší obecná část seznamuje s fyzikálními a radiobiologickými základy protonové radioterapie a podává stručně bazální informace, bez nichž by popis klinických aplikací a výsledků ani nebyl srozumitelný. Všechny texty jsou zaměřeny na specifika protonové radioterapie a obsah obecně platný pro veškerou radioterapii, zejména konvenční fotonovou, je omezen na minimum. Důraz klademe na objektivní prezentaci pouze podložených dat a závěrů.

Finálně podáváme stručný přehled ekonomických aspektů protonové radioterapie v kontextu systémů financování zdravotní péče v rozvinutých zemích. I tyto aspekty jsou významné a nepřímo ovlivňují mezioborový pohled na protonovou radioterapii a její indikace, zvláště po určitých iniciálních dezinformacích.

Zkušenosti s protonovou radioterapií lze získávat pouze s masivní účastí odborníků z oboru fyziky, výraznější než u konvenční radioterapie. I když tito odborníci nejsou uvedeni jako autoři u jednotlivých klinických přehledů, za esenciální podklady jim patří uznání a dík. Protonová radioterapie je zatím v České republice poskytována na jednom pracovišti, PTCC – Proton Therapy Center Czech s.r.o. v Praze. Jeho postavení a vybavení je věnována část závěrečné kapitoly. PTCC i protonovou radioterapii per se je vhodné pojmut jako integrální součást komplexní onkologické péče v ČR. V PTCC nabyli své zkušenosti všichni autoři monografie a pracoviště je od roku 2020 součástí Národního onkologického centra (NOC). Léčba v PTCC je dostupná pro nemocné z celé ČR i pro nemocné ze zahraničí v rámci mezinárodních kooperací, které jsou také popsány v závěrečné kapitole. Publikační aktivita autorů z PTCC zatím směřovala více na mezinárodní fórum a byla zaměřena na speciální otázky, které jsou referované v příslušných speciálních kapitolách. Monografie v češtině by také měla přispět ke vzájemnému porozumění a spolupráci PTCC v systému onkologické péče v ČR.

Vážení čtenáři, věříme, že tato první publikace přispěje k další spolupráci a chápání protonové radioterapie jako standardního postupu radioterapie 21. století.

Za kolektiv autorů P. Vítek

OBSAH

Předmluva	6
I. HISTORIE PROTONOVÉ RADIOTERAPIE	
1 Historie protonové radioterapie v průběhu 60 let, vývoj technik ozařování, základní pojmy v technologii	12
1.1 Úvod	12
1.2 Historický kontext vývoje léčby zářením	12
1.3 Princip využití částicového záření	13
1.4 Vývoj částicové radioterapie	15
1.5 Technologie částicové radioterapie – základní pojmy	17
1.6 Plánovací systémy	23
1.7 Zobrazovací metody u protonové radioterapie	24
1.8 Fixační a imobilizační systémy	24
1.9 Shrnutí	25
II. RADIOBIOLOGIE A PROTONOVÉ ZÁŘENÍ	
2 Specifika biologického efektu protonové radioterapie	28
2.1 Úvod	28
2.2 Fyzikální aspekty – „range uncertainties“	31
2.3 Radiobiologická specifika protonového ozařování	35
2.4 Částicová terapie se systémovou terapií	36
2.5 Závěr	37
III. SPECIÁLNÍ ČÁST (Klinické uplatnění a výsledky protonové radioterapie podle anatomických lokalit)	
3 Protonová radioterapie nádorů centrálního nervového systému u dospělých pacientů	42
3.1 Úvod	42
3.2 Hlavní nežádoucí účinky	43
3.3 Benigní nádorová onemocnění	46
3.4 Meduloblastom, pineoblastom	54
3.5 High grade gliomy	56
3.6 Ependymom	57

4	Hematologické malignity	62
4.1	Současné léčebné trendy a postavení radioterapie v léčbě hematologických malignit.	62
4.2	Indikace radioterapie	62
4.3	Hlavní nežádoucí účinky a limity současné radioterapie	63
4.4	Limitní dávky při posuzování optimálních technik radioterapie	66
4.5	Teoretické předpoklady pro použití protonové radioterapie (dozimetrické studie)	68
4.6	Technická specifika protonové radioterapie hematologických malignit	75
4.7	Klinické studie	77
4.8	Závěr a doporučení	79
5	Nádory otorinolaryngologické oblasti	85
5.1	Postavení radioterapie v léčbě nádorů otorinolaryngologické oblasti	85
5.2	Limity současné radioterapie.	85
5.3	Teoretické podklady pro protonovou radioterapii	86
5.4	Vyvinuté techniky, výhody	86
5.5	Dávky, frakcionace	87
5.6	Klinické studie	88
5.7	Závěr	92
6	Nádory prsu	95
6.1	Úvod, incidence	95
6.2	Adjuvantní radioterapie.	95
6.3	Toxicita radioterapie karcinomu prsu	96
6.4	Protonová radioterapie karcinomu prsu v praxi.	98
6.5	Klinické studie	105
6.6	Dozimetrické studie s protonovou radioterapií	106
6.7	Závěr	108
7	Nádory plic	112
7.1	Úvod	112
7.2	Postavení radioterapie v léčbě NSCLC	112
7.3	Současná fotonová radioterapie v léčbě NSCLC.	114
7.4	Toxicita a limity současné radioterapie	115
7.5	Protonová radioterapie v léčbě NSCLC.	118
7.6	Potenciální nevýhody protonové radioterapie	118
7.7	Indikace protonové radioterapie	119
7.8	Protonová radioterapie v PTC.	122
7.9	Závěr	128
8	Nádory jícnu	133
8.1	Úvod	133
8.2	Rozsah ozařovaného objemu.	134
8.3	Dávky záření, dávková eskalace	136
8.4	Toxicita	137

8.5	Dozimetrie protonové a fotonové radioterapie, dávkové limity	138
8.6	Metodika protonové radioterapie	140
8.7	Zkušenosti s protonovou radioterapií	141
8.8	Závěr, shrnutí	142
9	Hepatocelulární karcinom	146
9.1	Úvod	146
9.2	Podklady pro indikaci radioterapie.	146
9.3	Výběr nemocných pro částicovou radioterapii	147
9.4	Metodika protonové radioterapie, frakcionace a určování cílových objemů	150
9.5	Zkušenosti s protonovou radioterapií u HCC	151
9.6	Nežádoucí efekty protonové radioterapie u HCC	153
9.7	Závěr, shrnutí	155
10	Nádory pankreatu	158
10.1	Úvod	158
10.2	Podklady pro indikaci radioterapie.	158
10.3	Cílový objem radioterapie	159
10.4	Dávková eskalace	162
10.5	Dozimetrie protonové a fotonové radioterapie, dávkové limity.	163
10.6	Metodika protonové radioterapie	164
10.7	Zkušenosti s protonovou radioterapií	165
10.8	Závěr	169
11	Karcinom prostaty	173
11.1	Postavení radioterapie	173
11.2	Kurativní radioterapie karcinomu prostaty	173
11.3	Limity současné radioterapie.	174
11.4	Dávková eskalace	174
11.5	Teoretické podklady pro protonovou radioterapii.	174
11.6	Robustnost ozařovacích plánů pro protonovou radioterapii.	175
11.7	Techniky protonové radioterapie a frakcionační režimy	175
11.8	Klinické výsledky	175
11.9	Standardní postupy protonové radioterapie	178
11.10	Závěr	179
12	Nádory pánve mimo oblasti urologie a gynekologie	181
12.1	Úvod	181
12.2	Nádory anu	181
12.3	Karcinom rekta.	187
13	Sarkomy měkkých tkání a kostí	191
13.1	Úvod – charakteristika onemocnění	191
13.2	Postavení radioterapie v léčbě	192

13.3	Protonová radioterapie	194
13.4	Cílový objem a metodika protonové radioterapie	198
13.5	Závěr, shrnutí	200
14	Nádory dětského věku	205
14.1	Úvod	205
14.2	Specifika dětské radioterapie – nejen protonové	205
14.3	Tumory centrálního nervového systému	206
14.4	Extrakraniální tumory.	208
14.5	Vybrané nežádoucí účinky radioterapie z pohledu protonové radioterapie	209
14.6	Závěr	214
IV.	EKONOMICKÉ ASPEKTY	
15	Ekonomické aspekty protonové radioterapie	218
15.1	Ekonomická efektivita.	218
15.2	Výsledky CE studií.	219
15.3	Willingness to pay.	221
15.4	Postavení plátců zdravotní péče	222
15.5	Závěr	224
V.	PROTONOVÁ RADIOTERAPIE NA ÚZEMÍ ČR V EVROPSKÉM A SVĚTOVÉM KONTEXTU	
16	Protonová radioterapie na území ČR v evropském a světovém kontextu	229
16.1	Historie a dostupnost radioterapie.	229
16.2	Částečková terapie v České republice	230
16.3	Protonová radioterapie v České republice v mezinárodním kontextu.	232
16.4	Význam mezinárodních organizací	234
16.5	Závěr	236
	Summary.	238
	Přehled použitých zkratk	239
	Rejstřík	243

I.

**HISTORIE
PROTONOVÉ
RADIOTERAPIE**

1 HISTORIE PROTONOVÉ RADIOTERAPIE V PRŮBĚHU 60 LET, VÝVOJ TECHNIK OZAŘOVÁNÍ, ZÁKLADNÍ POJMY V TECHNOLOGII

Pavel Vítek, Lubomír Zámečník

1.1 ÚVOD

Klinické výsledky protonové radioterapie (PRT) jsou podloženy vývojem složité techniky přípravy svazku záření a jeho aplikace. Absorpce záření a určité dávkové rozložení pak navozují žádoucí i nežádoucí efekt. Specifika protonového záření lze lépe pochopit se základní informací o vývoji techniky a jejích základních funkcích. Klinické efekty často souvisí s určitou technologií aplikace záření a k určitým diagnózám se vážou specifické techniky. Proto jsou krátce popsány zdroje záření, metody aplikace a další technické aspekty. V textu se užívá širší termín „částicové záření“, který přirozeně zahrnuje i záření protonové, na něž je publikace zaměřena. Je to s ohledem na univerzalitu některých principů a neoddělitelný vývoj ozařování protonového a ozařování dalšími těžkými částicemi, jádry, zejména ^{12}C . Pokud se obsah vztahuje pouze k vlastnostem protonů, užívá se termín „protonové záření“. Uváděné informace jsou adresovány klinikům, lékařům z oboru radiační onkologie i dalších. Fyzikální aspekty jsou proto popsány jen rámcově.

1.2 HISTORICKÝ KONTEXT VÝVOJE LÉČBY ZÁŘENÍM

Po objevu „paprsků X“ Wilhelmem Conradem Roentgenem v roce 1895 [1] následovala řada pokusů a později konzistentní vývoj jejich využití v medicíně. Vedle diagnostického využití se koncem 19. století publikují pokusy o terapii nádorových onemocnění, z dnešního náhledu poněkud bizarní (nádory prsu, nádor žaludku), ale již v roce 1897 Leopold Freund úspěšně ozařuje kožní nádor u dítěte. Od počátku terapeutického využití ionizujícího záření se řeší otázka terapeutického poměru (indexu, rozmezí) ve významu převzatém z farmakologie. Včasná identifikace závažných nežádoucích efektů záření se stala hybnou silou vývoje stále složitějších technik ozařování.

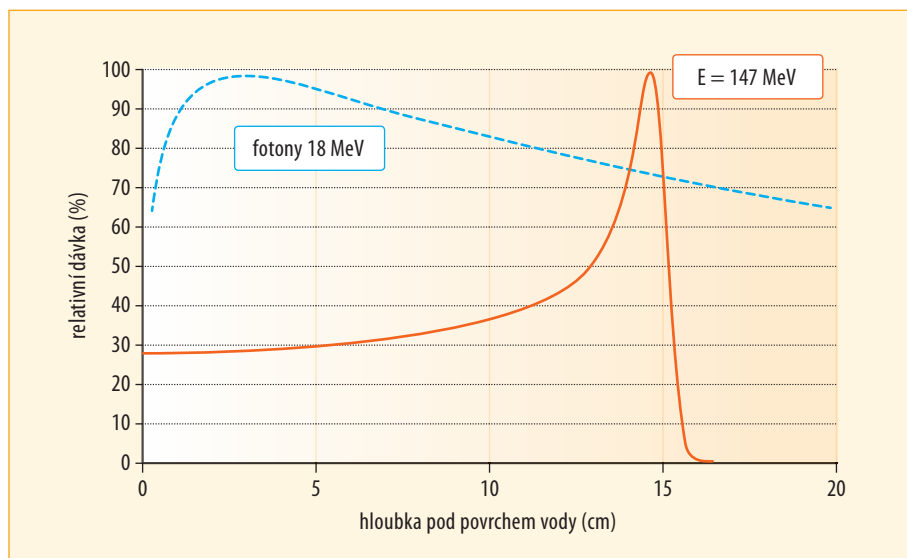
Další mezníky v terapii ionizujícím zářením představovala konstrukce klystronu, generátoru mikrovlnného záření o vysoké energii v roce 1937 a lineárního urychlovače elektronů v roce 1947 [2]. Oba přístroje zkonstruovala stejná výzkumná skupina –

Russel a Sigurd Varian, William Webster Hansen (v roce 1948 zakládá dodnes aktivní společnost Varian Medical Systems). Lineární urychlovač je v současné době základní zdroj ionizujícího záření (pro léčebné použití) a v rozvinutých zemích slouží pro cca 2000 pacientů na každý milion obyvatel. Koncem 90. let 20. století umožňuje zavedení výpočetní techniky další rozvoj metod aplikace fotonového záření na základě lineárního urychlovače – IMRT, VMAT, tomoterapie, CyberKnife.

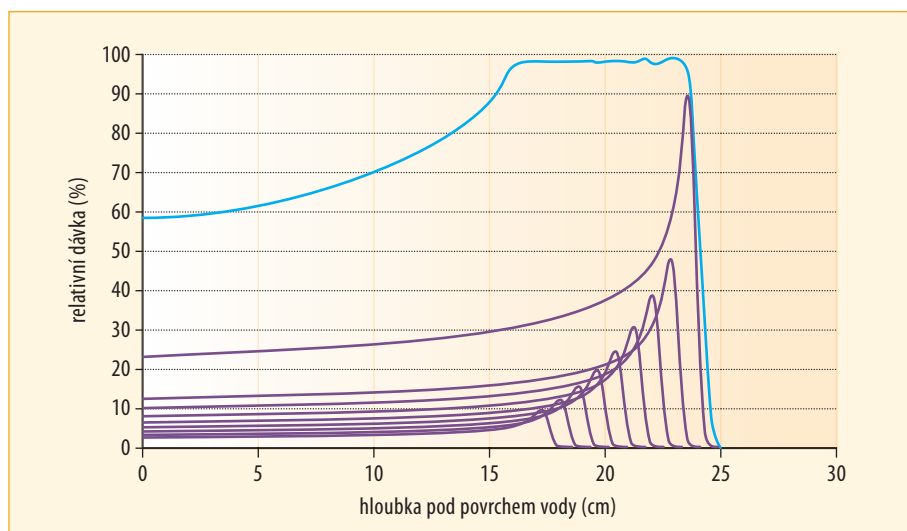
Vývoj ozařování těžkými částicemi (protony, jádra ^2He , ^{12}C , ^{16}O a další) – „hadronová terapie“ (tento termín však pro přehlednost dále není používán) – probíhá paralelně a do velké míry nezávisle na fotonovém ozařování a jeho historie počíná o desetiletí později.

1.3 PRINCIP VYUŽITÍ ČÁSTICOVÉHO ZÁŘENÍ

Základ pro medicínské využití protonů byla práce Roberta Rathburna Wilsona z roku 1946, v níž popisuje přenos energie svazku protonů a dalších těžkých částic ve tkáních [3] a vychází z objevů W. H. Bragga, který již v roce 1903 popsal křivku absorpce energie těžkých částic ve hmotě v závislosti na hloubce průniku [4]. V kritické hloubce pod povrchem nastává prudký nárůst předání energie – Braggův peak, za nímž se částice rychle zbrzdí a svazek se dále nešíří. Tato zásadní vlastnost záření těžkými částicemi umožnila dosáhnout příznivý terapeutický poměr, výhodnější v srovnání s fotonovým zářením, a tím dala základ pro využití v medicíně (obr. 1.1).



Obr. 1.1 Absorpční křivka pro protonové záření 147 MeV, Braggův peak. Pro srovnání je uvedena křivka absorpce pro fotonové záření 18 MeV

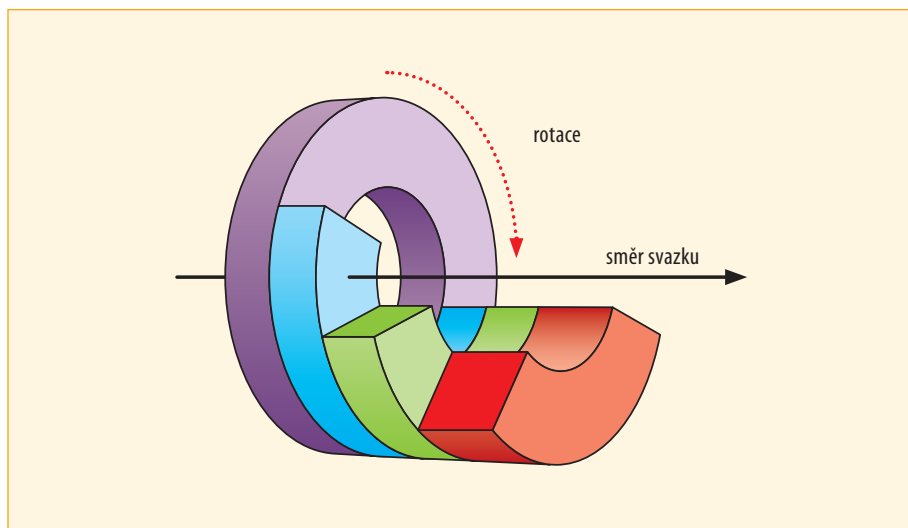


Obr. 1.2 Spread out Bragg peak (SOBP; modrá křivka) při použití devíti energií v rozmezí 160–190 MeV (fialové křivky)

Braggův peak je ale příliš úzký a při použití jediné energie by peaku odpovídalo ozáření pouze tenké vrstvy tkáně neadekvátní běžným ozařovaným objemům. K rozšíření oblasti vyšší dávky je nutné aplikovat více energií zároveň s určitým intervalem podle hloubky uložení ozařovaného objemu. Větší počet peaků, adekvátní počtu užitých energií, se skládá do „spread out Bragg peak“ (SOBP), který již má požadovanou šířku. Každý dílčí Braggův peak se pak označuje „pristine peak“ (obr. 1.2).

Je-li k dispozici zdroj produkující částice (protony) o jedné konstantní energii, je nezbytné u adekvátních podílů částic energii snížit a dosáhnout dílčí úrovně energií, které vytvoří požadovaný interval. Původní řešení spočívalo v zařazení „range modulator wheel“ (RMW) – rotujícího stupňovitého bloku materiálu, který při průchodu svazku snižuje energii (obr. 1.3). V každém stupni se blok RMW skládá z lehkého materiálu (polykarbonátu Lexan) a těžkého materiálu (olovo). Lehký materiál snižuje energii částic a těžký materiál snižuje počet procházejících částic. Síla range modulátoru se v intencích Wilsonových prací zvolí podle hloubky uložení a rozměru cílového objemu ve směru šíření svazku. Modernější techniky scanovaného svazku (techniku „scanningu“ viz dále) již tuto metodiku nevyžadují.

Braggův peak a SOBP jsou základní teoretické základy částicové radioterapie. Na základě těchto, zjednodušeně popsanych, základních vlastností lze derivovat hlavní přínos, který částicové záření bude mít. Primární benefit spočívá v dávkové distribuci – částicovým ozařováním lze dosáhnout příznivější dávkové distribuce, tzn. nižší dávky



Obr. 1.3 Princip range modulator wheel (RMW)

ve tkáních mimo cílový objem bez omezování dávek uvnitř cílového objemu. Z toho plynou i výhody sekundární:

- možnost dávkové eskalace, pokud je u dané diagnózy přínosná
- možnost změny frakcionace ve smyslu zvyšování dávek na frakci a zkrácení doby frakcionovaného ozařování, pokud je dávka v rizikových orgánech dostatečně snížena

Tato prezentace přínosů částicového, resp. protonového ozařování je do velké míry simplifikovaná. Již následující část II – Radiobiologie uvádí další problematiku SOBP, v jejímž světle jsou benefity částicové terapie přinejmenším „složitější“. Přesto ale i takto jednoduše podané principy jsou platné a klinikovi bez erudice ve fyzice dávají dostatečnou představu o možnostech částicové radioterapie v rozšiřování terapeutického poměru.

1.4 VÝVOJ ČÁSTICOVÉ RADIOTERAPIE

Za počátek částicového ozařování z hlediska technologie lze považovat vynález a sestavení prvního cyklotronu (Ernest Orlando Lawrence) v roce 1929. Přístroj byl schopen urychlovat protony na energii 80 keV. V roce 1931 zakládá Lawrence výzkumné pracoviště Radiation Laboratory, později pod názvem Lawrence Berkeley Laboratory (LBL).

V roce 1932 konstruuje cyklotron, který urychluje protony na energii 4,8 MeV (průměr přístroje je cca 10 cm) [5]. Pro cyklotron se brzy našlo využití v oblasti medicíny. Nejdříve při výrobě radioizotopů pro diagnostiku a brachyterapii, pak při terapii neutrony. První pacient byl léčen zevním ozařováním neutrony v roce 1938. Neutrony vznikaly bombardováním beryllia urychlenými deuterony [6]. Nepříznivé vlastnosti neutronů, nevýhodná dávková distribuce a obtížná kolimace svazku vyústily později v jejich opuštění. V roce 1952 je zkonstruován první synchrotron na základě návrhů Marcuse Oliphanta [7]. Synchrotron umožňuje vedle protonů urychlování dalších těžkých částic, zejména ^{12}C . Za dva roky přichází další mezník radioterapie – v roce 1954 jsou k léčbě poprvé použity protony. V LBL ozařují Cornelius Tobias Lawrence a John Lawrence (bratr E. O. Lawrence) hypofýzu (v rámci hormonální manipulace u karcinomu mammy) protonovým svazkem ze synchrotronu o průměru cca 4,6 m (4 H, 12D) [8]. Pokračuje šedesátiletý vývoj protonové, resp. částicové terapie do dnešní podoby.

V následujícím více než třicetiletém období se rozvíjí technologie částicové terapie na výzkumných pracovištích. Vedle Berkeley vzniká výzkumné pracoviště v Uppsale (1957), MGH – Harvard Cyclotron Laboratory (1961), Institut teoretické a experimentální fyziky v Moskvě (1967) a dalších více než deset výzkumných pracovišť. V této periodě byly vyvinuty technologie urychlování protonů, heliových jader, uhlíkových a dalších jader pomocí synchrotronu a bevatronu (vysoce výkonný synchrotron urychlující protony na energii až 1 GeV) a počalo shromažďování prvních klinických dat. Částicová terapie byla využita téměř výhradně k léčbě „nádorů“ CNS v oblasti oka, CNS v oblasti baze lební a nádorů CNS dětského věku. Částicová terapie měla ještě daleko ke standardnímu využití, byť v průběhu let byly léčeny relativně velké počty pacientů, např. v LBL v letech 1954–1957 bylo léčeno 30 pacientů protonovým svazkem. Následně zde byl synchrotron modifikován na urychlování heliových jader a v letech 1957–1992 zde bylo léčeno 2054 pacientů [9]. Již v roce 1968 referuje Harvard Cyclotron Laboratory soubor 571 pacientů s adenomy hypofýzy léčených protonovým ozařováním s příznivým profilem toxicity [10,11]. Přesto je na výzkumných pracovištích až do 90. let léčebné využití zdrojů minoritní. Další rozvoj a rozšíření částicové terapie souvisel až s masivním nástupem výpočetní techniky a zobrazovacích metod – zejména CT, nepřímo i MR a PET (přestože byla technologie „výroby“ částicového záření vyvinuta již v polovině 20. století, musela „počkat“ na výpočetní techniku, která umožnila částicové záření vhodně aplikovat). V roce 1990 vzniká první pracoviště protonové radioterapie, neexperimentální, zaměřené primárně na klinický provoz v Loma Linda (LLUMC) v Kalifornii se čtyřmi ozařovny. Od 90. let se částicová terapie začíná postupně u různých diagnóz přesunovat do pozice standardní metodiky radioterapie. Tou dobou má vedoucí postavení ve vývoji USA a Japonsko. V USA má zásadní podíl na dalším rozšíření částicové (téměř výhradně protonové) radioterapie postoj poskytovatelů pojištění, jejichž vlivem se protonová radioterapie šíří na komerčním základě. V současné době, na prahu třetího desetiletí 21. století, je v provozu kolem stovky center na území všech osídlených světadílů a spektrum léčených diagnóz je natolik široké, že je vhodnější specifikovat spíše oblasti, v nichž částicová terapie vhodná a přínosná není (viz dále v části V – Protonová radioterapie na území ČR v evropském a světovém kontextu).

1.5 TECHNOLOGIE ČÁSTICOVÉ RADIOTERAPIE – ZÁKLADNÍ POJMY

Pro objasnění řady klinických aspektů PRT a orientaci v referovaných výsledcích terapie je vhodné stručně popsat technologii ozařování. Z hlediska klinika mají některé fyzikální a technické detaily na průběh a efekty radioterapie zásadní vliv a bazální orientace v technologii je nezbytná.

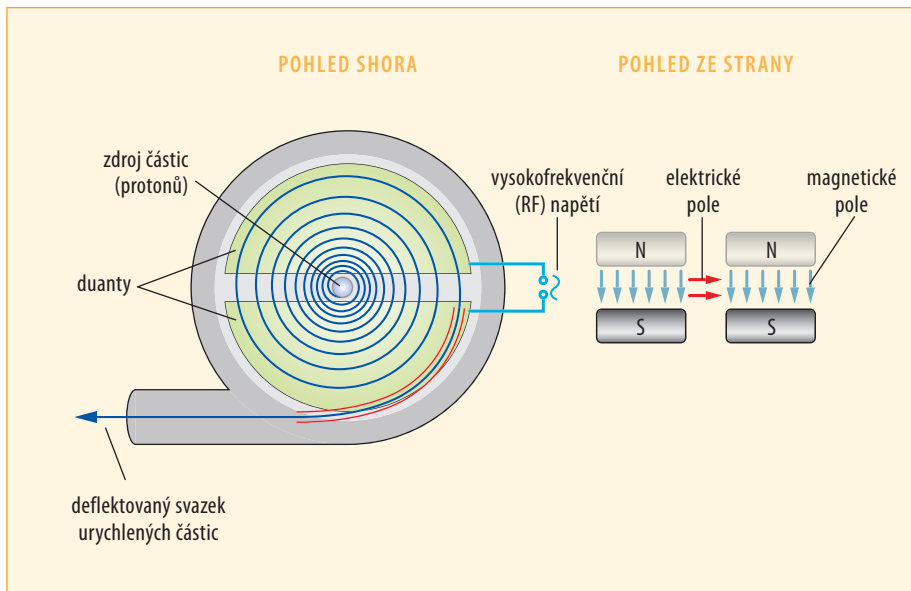
1.5.1 Zdroje záření, částic

K dosažení cílů pod povrchem do cca 20 cm je třeba těžké částice urychlovat na vysoké energie, minimálně 200 MeV. Zdroje záření jsou proto podstatně složitější, rozměrnější a ekonomicky nákladnější ve srovnání se zdroji fotonového záření. To je mimo jiné další příčina, proč byl rozvoj částicové radioterapie podstatně pomalejší než rozvoj radioterapie fotonové a prošel více než třicetiletou periodou do zřízení prvního pracoviště pro rutinní terapii. V současné době se užívají dva typy zdrojů – cyklotron a synchrotron. V nové generaci pak supravodivý cyklotron a synchrotron. Detailní popis těchto přístrojů nepřísluší této publikaci. Proto je uveden pouze základní princip zdroje.

Cyklotron

V cyklotronu (obr. 1.4, 1.5) jsou částice – protony – injektovány do centra dvou polokruhových komor tvaru D – „duantů“. Tyto komory jsou umístěny mezi póly magnetu. Na styčné (rovné) straně jsou otevřené. Mezi komorami je střídavé elektrické napětí, jehož frekvence spadá do radiofrekvenční oblasti (1–110 MHz), proto název „radiofrekvenční (RF) napětí“. Injektovaná částice při svém náboji následuje sinusoidu napětí a střídavě přechází mezi duanty. Vlivem magnetického pole kolmého na pohyb mezi duanty se dráha částice zakřivuje a má spirální odstředivý tvar.

Doba přechodu mezi duanty – úhlová rychlost – je konstantní (daná frekvencí napětí) a při rostoucím poloměru roste dráhová rychlost. Při každém přechodu mezi duanty je urychlována napětím několika tisíc voltů. Když spirální dráha dosáhne okraj duantu, je odkloněna elektrostatickým deflektorem [12]. Duanty nemusí být nutně pouze dva, např. některé přístroje výrobce IBA mají elektrody čtyři (pak již nevyhovuje termín „duanty“). V tomto přístroji mají protony cca 1000 oběhů do dosažení energie 230 MeV. Při každém oběhu jsou urychlovány napětím cca 60 kV [13]. Proces urychlování je kontinuální (ne pulzní), pro terapii je extrahován kontinuální svazek, což zajišťuje vyšší dávkový příkon. Energie je ale fixní. Vzhledem k požadované hloubce dostupnosti dávky se obvykle cyklotron konstruuje na výstupní energii 230–250 MeV. Při potřebě nižší energie (u menší hloubky cílového objemu) je nutné použití „degraderu“, tzn. protonový svazek prochází různě silnou vrstvou polykarbonátu. Při tom se ztrácí významný podíl částic (0–98 %), podle síly vrstvy. Ztráta je spojena i s produkcí sekundárních neutronů.



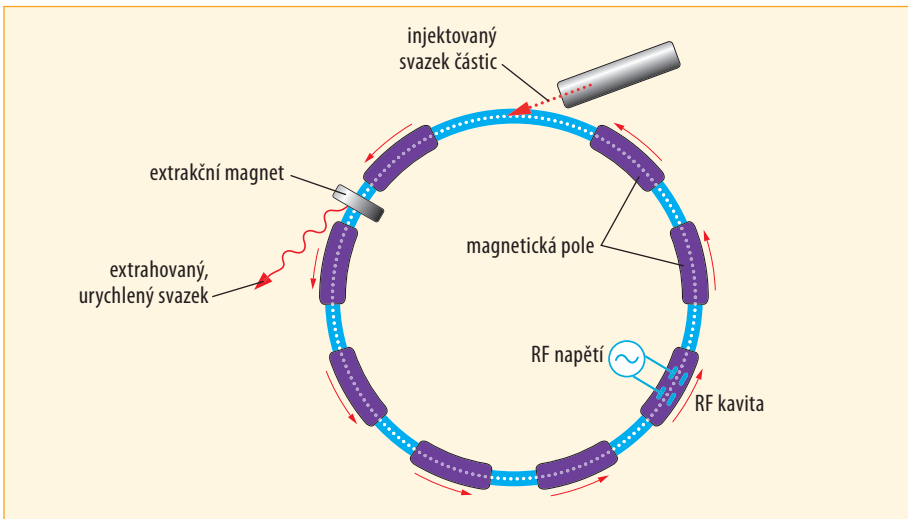
Obr. 1.4 Schéma cyklotronu



Obr. 1.5 Cyklotron Proteus 235 firmy IBA v PTC Praha

Synchrotron

V synchrotronu (obr. 1.6) se částice také pohybují po kruhové dráze, ale s konstantním poloměrem. Přístroj má proto tvar kruhového „tunelu“ – orbitu, do něž se injektují částice. Částice jsou urychlovány elektrickým polem, jehož napětí se mění po sinusoidě o frekvenci spadající do radiofrekvenční oblasti, a označuje se proto jako radiofrekvenční pole (RF pole). Na kruhové dráze je umístěna RF kavita (jedna nebo více), v níž protony polem procházejí. Frekvence pole se zvyšuje s rostoucí energií částic (proto název synchrotron). Zároveň se zajišťuje zakřivení dráhy magnetickými poli, jejichž síla také roste. Ty zajišťují i deflexi dráhy částic do výstupního kanálu vertikálně nebo horizontálně po dosažení cílové energie a extrakci částic. Protony se injektují s energií 2–7 MeV a urychlují na energii kolem 250 MeV [14]. Synchrotron produkuje protonový svazek pulzně. Cyklus zahrnující injektáž protonů, akceleraci a extrakci trvá cca 1,8–2,2 sekundy. Puls zahrnuje na výstupu cca 2×10^{10} protonů, což odpovídá 2,2sekundovému cyklu a dávkovému příkonu 1,5 Gy/min v poli 9×9 cm. Pulzní režim je dobře využitelný při ozařování v režimu gatingu [15] (viz dále). Synchrotron se nyní využívá převážně pro urychlování jader, převážně ^{12}C , „carbon ion“, případně ^4He , ^{16}O . Princip funkce synchrotronu při urychlování jader je stejný jako při urychlování protonů, rozdíl je především v technických parametrech. Průměr dráhy je podstatně větší (20 m vs. 6,8 m) vzhledem k trojnásobné magnetické rigiditě uhlíkových jader a hmotnost magnetických dipólů je podstatně vyšší [16]. Výhoda synchrotronu spočívá v možnosti využívat kontinuální spektrum energií, není nutné využívat degrader. V synchrotronu lze i střídat urychlované částice, např. protony a uhlíková jádra. Proti cyklotronu poskytuje v pulzním režimu menší dávkový příkon. U protonů je omezen do 1×10^{11} částic každé dvě sekundy [13]. Ekonomická náročnost synchrotronu je vyšší.



Obr. 1.6 Schéma synchrotronu



Obr. 1.7 Transportní systém protonového svazku v PTC Praha

1.5.2 Transportní systém

Od zdroje cyklotronu nebo synchrotronu se částice vedou do ozařoven transportním systémem, který tvoří vakuové trubice rozvádějící svazek částic do příslušných ozařoven. Součástí systému jsou magnetická pole, jimiž svazek v pravidelných intervalech prochází a která předchází jeho rozptylování (vlivem stejného náboje všech částic) – „fokuse“ svazku (obr. 1.7). Částice opouštějí zdroj vysokou rychlostí, cca dvě třetiny rychlosti světla, a proto je při velkém poloměru dráhy částic (řádově v metrech) celý systém rozměrný. Obvyklá konfigurace pracoviště má jeden zdroj a více ozařoven. Svazek je dostupný vždy jen na jedné ozařovně.

1.5.3 Metodika aplikace

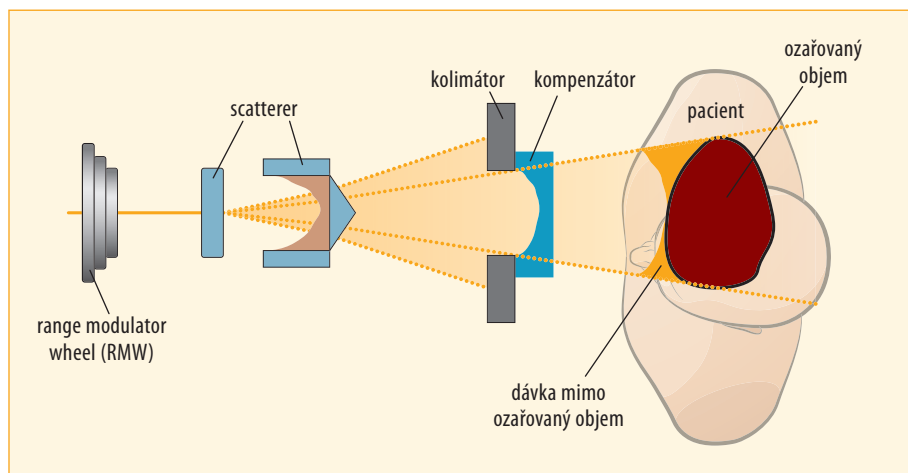
Významnou část ozařovacího přístroje představuje systém zajišťující geometrii svazku ve třech rozměrech prostoru (x , y , z) a v čase – „beam nozzle“ (obr. 1.8). Čeština jednoznačný termín nemá a je lépe užívat terminologii anglickou. Systém má dva základní koncepty – „passive scattering“ (pasivní rozptyl) a „spot scanning“ (scanování tužkového svazku). *(Zde má čeština i další termíny možná trochu úsměvné. Běžně se neužívají – „rozptylování“, resp. „rozmetání“. V komunikaci fyziků a radiačních onkologů jednoznačně převládá terminologie anglická.)*

V konceptu **scatteringu** (obr. 1.9) se dávka aplikuje do celé trojrozměrné struktury (cílového objemu) simultánně. Úzký svazek se rozptyluje průchodem přes materiál o vysokém protonovém (atomovém) čísle. Protony se vychylují vlivem srážek z dráhy a svazek se rozšiřuje. V laterálních rozměrech x , y (kolmých na dráhu svazku) se svazek



Obr. 1.8 „Beam nozzle“ v PTC Praha pro ozařování metodou scanningu

formuje blokem, kolimátorem, individuálně tvořeným podle tvaru objemu. Hloubkový rozměr se formuje individuálním kompenzátorem z materiálu o nízkém atomovém čísle, který snižuje energii svazku individuálně podle tvaru cílového objemu ve směru z (podle vzdálenosti objemu od zdroje v příslušných bodech objemu). Tvar, resp. síla (tloušťka) kompenzátoru je nepřímo úměrná vzdálenosti cílového objemu od zdroje (tvar



Obr. 1.9 Diagram scatteringu (oblast dávky lze „tvarovat“ do komplikované geometrie, ale prozářený objem má vždy ve směru šíření svazku stejný rozměr)