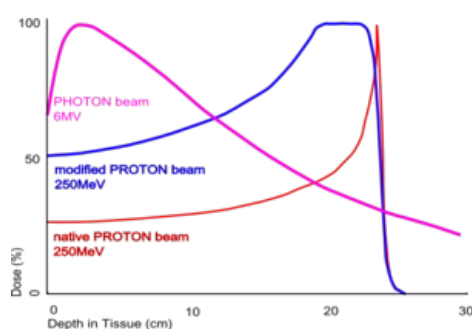


# Protonová terapie

**Protonová terapie** je druh radioterapie vyvíjený pro léčbu onkologických onemocnění. Hlavní výhodou protonové terapie by mělo být **lepší zacílení** předávané energie na nádor, **menší poškození okolní tkáně** a tím i menší vedlejší účinky než u běžné (fotonové) radioterapie. Korpuskulární charakter protonů na rozdíl od fotonů způsobuje, že protony předávají tkáním před nádorem relativně málo energie a po předání maxima své energie na zaměřené místo (Braggův vrchol) se prakticky zastavují. To by mělo dovolovat použití větší dávky záření a zvýšit pravděpodobnost likvidace nádoru. Uvedené výhody by měly být největší při ozařování nádorů v blízkosti citlivých struktur (nádory mozku, krku, očí, slinivky břišní, jater, nebo prostaty). Do jaké míry protonová terapie skutečně naplní uvedená očekávání, je stále předmětem výzkumu; dosavadní výsledky jsou kontroverzní<sup>[1]</sup>.

Výroba protonů vyžaduje cyklotron či synchrotron a další velmi nákladná zařízení. Jelikož je Braggův vrchol široký jen několik milimetrů, je potřeba protony rozptýlit, aby pokryly celé ložisko. Toho se docílí pomocí pomůcek (rozptylovací filtry, modulační kotouče, kompenzátory), které jsou rovněž velmi nákladné. První pokusy s protonovou terapií začaly v padesátých letech 20. století, rozsáhlejší výzkum se rozběhl až na přelomu 20. a 21. století.

## Fyzikální podstata



Braggův vrchol je označen červenou křivkou pro nádor v hloubce 25 cm. Růžová křivka označuje rozložení ozáření při konvenčním ozařování.

Protonové záření je označení radiace způsobené proudem protonů, jedná se tedy o korpuskulární záření. Protony jsou kladně nabitě částice, jejichž náboj je roven  $+1e$ , a mají nenulovou klidovou hmotnost. Díky těmto jejich fyzikálním vlastnostem je protonový svazek v určitých případech léčby výhodnější než konvenční radioterapie fotony. Zdrojem protonů je vodík, zdrojem protonového svazku pak urychlovač částic. Svazek nemá téměř žádný boční rozptyl a je možné ho velmi přesně zacílit a přizpůsobit tvaru nádoru. Pronikavost svazku se pohybuje mezi zářením  $\alpha$  a  $\beta$ . Při vstupu do tkáně a dalším průchodu předávají urychlené protony jen malé množství své energie, zhruba 30 %. Jadernými reakcemi a srážkami s jádry a atomovými elektrony protony ztrácí rychlost a jejich ionizační účinky sílí. Maximální radiační dávku předají tkáni těsně před koncem doletu v oblasti tzv. **Braggova vrcholu** (Bragg peak), tkáň zde absorbuje přibližně 70 % energie svazku. Dosah svazku, tedy hloubka Braggova vrcholu, je přesně určen vstupní energií protonů, kterou lze regulovat, právě v závislosti na hloubce nádorového ložiska (až 30 cm). Po vydání veškeré energie se částice zastaví a dál v letu nepokračují, tím pádem

nejsou tkáně za nádorem ozařováním poškozeny.

Svazkem protonů chápeme soubor nabitých částic pohybujících se po blízkých dráhách, který má ohraničené příčné rozměry. Pro jeho přípravu se v protonové terapii využívají urychlovač – cyklotron, případně jeho varianta synchrociklotron. Jejich úlohou je zvýšit kinetickou energii nabitých částic na požadovanou úroveň a sjednotit jejich dráhy, aby vznikl jednotný paprsek. Jde o kruhové (cyklické) urychlovače. V porovnání s lineárním urychlovačem je možné využít menšího urychlovacího napětí. Princip urychlení částic v cyklotronu spočívá v oběhu částic po kruhových dráhách – částice tak získá mnohem větší energii, než by jí byla přidělena při jediném lineárním přeletu trubicí. Energie protonů se pohybuje v rozmezí 70 – 230 MeV. V urychlovacích zařízeních je nastavitelná pro různé typy nádorů, například u nádoru oka postačuje energie protonů přibližně 70 MeV. V případě, že je urychlovač schopen udělit částici energii kolem 300 MeV, může být využit i k protonové tomografii (<https://cs.wikipedia.org/wiki/Tomografie>)

Proud protonů procházející tkání působí přímou ionizací a excitací molekul a atomů tkáně. Touto ionizací dochází k poškození molekul DNA a to buď přímo nebo nepřímo (ionizací dojde ke vzniku volných radikálů a ty mohou reagovat s molekulami DNA a způsobit poškození). Buňky mají reparační mechanismy, které jsou schopny vzniklá poškození DNA opravit. U nádorových buněk jsou tyto mechanismy narušeny a nádorové buňky pak nemají dostatečnou schopnost opravy DNA. To činí nádorové buňky citlivější vůči ozařování. Z toho lze usoudit, že cílem terapie je způsobit dostatečné poškození DNA nádorových buněk, aby tyto zanikly nebo se přestaly dělit. Tohoto efektu není nutně dosaženo jedním ozářením, ale poškození se mohou kvůli snížené reparační schopnosti nádorových buněk kumulovat.

## Technické provedení

**Protonový ozařovač** je poměrně nákladné a složité zařízení. Jeho vývoj je úzce spjat s vývojem cyklotronů, které jsou nejběžnějším způsobem tvorby urychleného svazku protonů pro potřebu ozařování.

Většina dnešních moderních přístrojů se skládá ze tří základních částí:

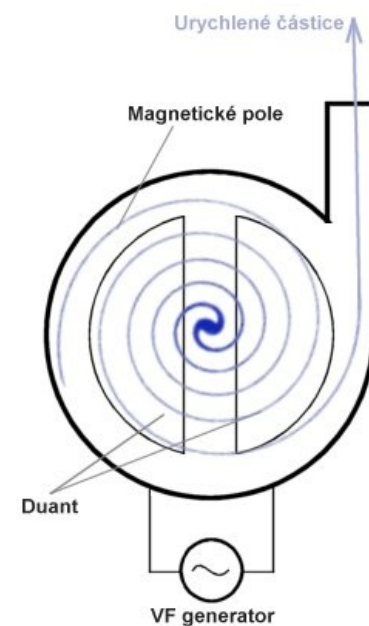
- Cyklotron
- Systém transportu a energetické modulace částic
- Ozařovací tryska (nozzle)

Samotný protonový ozařovač doplňují technická řešení jednotlivých protonových center. Velmi důležitou roli hrají zejména:

- Diagnostické přístroje (např. CT, MRI)
- Ozařovny

## Cyklotron

Cyklotron je **cyklický vysokofrekvenční urychlovač nabitých částic** (neurychluje např. neutrony, protože nemají náboj). Obsahuje dvě duté polokruhové **elektrody – duanty**, silný elektromagnet a zdroj vysokofrekvenčního napětí. Duanty jsou natočeny otvory proti sobě, mezi sebou však mají prostor. Do tohoto prostoru jsou vystřeleny částice (v našem případě protony), které jsou urychleny vysokofrekvenčním elektrickým polem (o **napětí 10kV - 1000kV**<sup>[1]</sup> (<https://sk.wikipedia.org/wiki/Cyklotron%C3%B3n>)) do doby, než vstoupí do duantu. Duanty působí jako **Faradayovy klece**, takže v nich na částice nepůsobí elektrické pole. Působí na ně jen pole magnetické, které je orientováno kolmo na směr jejich pohybu. Magnetické pole zakřivuje pohyb částic - zapříčiňuje kruhové zakřivení. V dutinách duantů částice urychlovány nejsou, jsou pouze usměrňovány. Pohyb protonů je urychlen pouze v prostoru mezi duanty. Částice cyklicky procházejí systémem duant 1 – mezera mezi duanty – duant 2 – mezera atd. Postupem času nabírají rychlost a zvětšuje se poloměr dráhy. Při dosažení maximální rychlosti se částice dostávají k okraji cyklotronu, odkud jsou speciálními vychylovacími magnety usměrněny do **transportního systému** protonového ozařovače. Svazek protonů může při maximální rychlosti (přibližně 60% rychlosti světla) dosáhnout kinetickou energii až **230 MeV**<sup>[2]</sup> (<https://www.ptc.cz/cs/protonove-centrum/technologie-a-diagnostika/cyklotron/>). Rychlost i energie svazku částic jsou před vstupem do transportního systému konstantní.



## Systém transportu a energetické modulace částic

K transportu protonů dochází ve vakuové trubici, ve které je paprsek protonů (za pomoci elektromagnetů) zaostřován a ohýbán směrem do terapeutické místnosti. Jelikož v cyklotronu vznikají i částice o jiné než požadované energii je zapotřebí modulace svazku, ke které u novějších přístrojů dochází precizním upravením magnetického pole cívek na cestě vakuovou trubicí a u starších typů se používá rotačních modulátorů (mechanické oddělení) zamezujících postupu protonům s jinou než danou rychlostí.<sup>[3]</sup> (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832068/>) <sup>[4]</sup> (<http://discovermagazine.com/2014/oct/14-precision-vs-profits>)

## Ozařovací tryska

**Ozařovací tryska** (nozzle) je velmi složité zařízení, které stojí až na samém konci procesu vyzáření protonového svazku. Jelikož nádory, které jsou objektem léčby protonovým ozařovačem, mají určitý objem a zpravidla nepravidelný tvar, i princip vyzáření protonů se musel modifikovat. Ke komplexnímu pokrytí tumoru je svazek potřeba rozšířit do dvou směrů – laterálně a distálně, přičemž ozařování se provádí z více úhlů. Protonová centra jsou vybavena univerzálními tryskami, které musí obsahovat fixní rozptylový filtr a sekundární rozptylový filtr, které se starají o rozptýlení svazků. Chybět nesmí ani modulační kotouč, který má na starost rozdělení svazků do určitých energických intervalů, aby došlo k zasažení nádoru v celé jeho hloubce. Další části, které slouží ke korektnímu vyzáření, jsou skenovací magnety, kompenzátor a clona. Momentálně existují dva typy těchto zařízení, a to trysky pracující na principu pasivního rozptylu svazku a trysky založené na principu aktivního skenování.<sup>[5]</sup> (<https://www.ptc.cz/cs/protonove-centrum/technologie-a-diagnostika/trysky/>)

## Ozařovny

**Trysky** se nacházejí v místnostech – ozařovnách. Nejčastěji se vyskytují dva typy ozařoven – se **svazkem pevným (Fixed beam treatment rooms)** a se **svazkem pohyblivým (Gantry treatment rooms)**<sup>[6]</sup> (<https://iba-worldwide.com/proton-solutions>). V ozařovně s pohyblivým svazkem je nádor ozařován pohyblivými tryskami z několika úhlů. Svazky protonů se protínají v izocentrickém bodě, orientovaném v místě nádoru. Ozařovny s pevným svazkem mají trysku pevně ukotvenou, modulovaná je pouze poloha pacienta. Speciálním typem ozařovny je například ozařovna na oční nádory. Pacient má hlavu upevněnou v křesle a pohyby trysky jsou synchronizovány s jemnými pohyby oční bulvy.<sup>[7]</sup> (<https://www.ptc.cz/cs/protonove-centrum/technologie-a-diagnostika/ozařovny/>)

## Indikace

Využití protonové terapie se zkouší především u nádorů, které se nacházejí v blízkosti citlivých struktur. Za nejvhodnější se zatím protonová terapie považuje u mnohých nádorů dětského věku, dle některých recentních studií však nepřináší terapeutické výhody proti standardním přístupům<sup>[2]</sup>. Dále bývá protonová terapie doporučována při léčbě očních melanomů, chondromů a chondrosarkomů. Pro mnoho dalších typů nádorů byly publikovány slibné výsledky, vycházejí však ze studií s malými počty pacientů<sup>[1]</sup>.

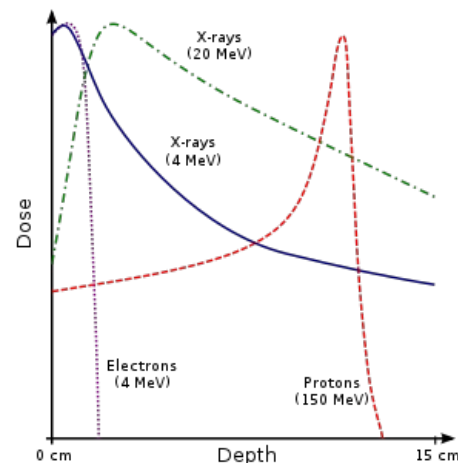
## Srovnání s konvenčním ozařováním

Protonové ozařování a konvenční radioterapie se liší v efektivitě zacílení na dané místo v těle člověka. Obecně platí, že ke zničení buněk je potřeba co největší dávka ozáření v co nejkratším čase. Maximální dávka ozáření, která může být použita v konkrétním případě, se odvíjí od možnosti poškození okolní zdravé tkáně.

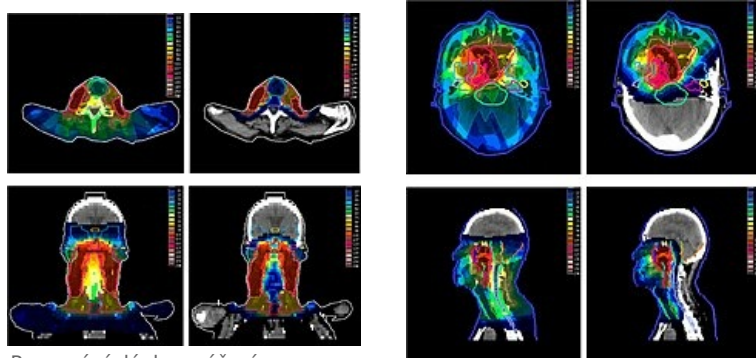
Konvenční radioterapie předává největší dávku záření už při vstupu do tkáně. V cílené oblasti je pak dávka střední a dál je předávána menší dávka. Dalo by se říci, že dávka plynule klesá směrem od zdroje. Ozáření zdravých tkání má za následek vedlejší účinky léčby. Ty mají vliv na celkový stav těla, kvalitu života a s tím i rychlost uzdravení.

Při protonové terapii se při vstupu do tkáně předá asi 20–30 % energie, do cílené oblasti 70–80 % [8] (<https://www.ptc.cz/cs/protonova-lecba/prednosti-protonove-lecby/>) energie. Cílení je možné s milimetrovou přesností. Tkáň za cílenou oblastí je ozářena velmi málo. Konstrukce ozařovačů a plánování terapie umožňuje ozařovat i složité tvarované oblasti s vysokou přesností.

Na základě výše zmíněného lze předpokládat, že při protonové terapii je možno do cílené oblasti dodat několikanásobně vyšší energii, než je možné při použití konvenčních metod ozařování. Radiační zátěž okolních tkání je při tom relativně nízká. To by mělo být výhodné zvláště v případech, kdy je cílená oblast v blízkosti tkání velmi citlivých na ozáření (sliznice zažívacího a močového traktu, lymfatická tkáň, kostní dřeň, pohlavní žlázy, tkáň vyvíjejícího se organismu dětí). Pro potvrzení tohoto předpokladu však prozatím chybí dostatečně silná data<sup>[3]</sup> a někteří autoři upozorňují, že vzhledem k různé povaze záření nelze při odhadování účinků protonového záření nekriticky vycházet ze zkušeností s fotonickou léčbou<sup>[1]</sup>



Srovnání křivek průchodu jednotlivých druhů záření tkáněmi v závislosti na hloubce



Porovnání dávky ozáření konvenční (vlevo) a protonovou (vpravo) radioterapií (1)

Porovnání dávky ozáření konvenční (vlevo) a protonovou (vpravo) radioterapií (2)

Přednosti protonové léčby (<https://www.ptc.cz/cs/protonova-lecba/prednosti-protonove-lecby/>), video s popisem ([https://www.youtube.com/watch?feature=player\\_embedded&v=mAATrIRkBUM](https://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=mAATrIRkBUM))

## Vývoj oboru

Protonová terapie je v současné době považována za novinku v léčbě nádorových onemocnění, nicméně myšlenku, používat protony k léčebnému využití, vyslovil americký fyzik Robert R. Wilson, Ph.D již v roce 1946, kdy se podílel na výstavbě Harvardského cyklotronu (The Harvard Cyclotron Laboratory).

V roce 1948 Berkely Radiation Laboratory provedla obsáhlou studii o protonech, a potvrdila domněnky R. Wilsona. O několik let později – v roce 1954 zde byly protony poprvé použity k léčbě pacientů. V této laboratoři dosahovaly protony kinetické energie 100 MeV. Úspěchy se v roce 1958 podařilo zopakovat i u pacientů ve Švédsku v Uppsale – protony zde mohly dosáhnout kinetické energie 185 MeV, Harvardský cyklotron ošetřil prvního pacienta až v roce 1961. Tento cyklotron byl sice uveden do provozu v roce 1949 a měl být schopen urychlit protony natolik, že jejich kinetická energie měla dosahovat až 160 MeV, nicméně kvůli technickým potížím často dosáhla jen 95 – 110 MeV. Plné funkčnosti dosáhl cyklotron až o 6 let později.

Léčba ve fyzikálních laboratořích ale byla limitována jen na několik míst na těle, protože urychlovače nebyly primárně stavěny k léčbě pacientů. Částice neměly dost vysokou energii na to, aby dokázaly léčit i nádory, které se nacházely hlouběji v těle. Během sedmdesátých let se tedy výzkum zaměřil na vývoj dokonalejších cyklotronů, výrazně tomu pomohlo sestavení dokonalejších počítačů koncem sedmdesátých let. Velká část technologií, které se dnes považují za standardní součást protonové terapie, vznikly mezi lety 1970 – 1990.

V roce 1990 byl v Loma Linda University, Kalifornie, otevřen první urychlovač, který se nacházel přímo v nemocnici, čímž bylo zajištěno zkvalitnění péče o pacienty.

Rozdíl v tom, jaké nádory centrum léčí, jsou tedy hlavně způsobeny tím, jak moc je daný cyklotron schopen protony urychlit (zvýšit jejich kinetickou energii). Protony s menší kinetickou energií nejsou schopny pronikat tak hluboko do tkání, proto se mohou používat jen k terapii nádorů, které se nacházejí blíže k povrchu těla (například nádory očí).

## Evropa

Jedno z prvních center postavených v Evropě byl Paul Scherrer institut ve Švýcarsku, otevřený v roce 1984, nicméně se specializoval pouze na nádory očí. V roce 1991 bylo otevřeno Centre de protonthérapie de l'Institut Curie v Orsay, které léčí pacienty s různými druhy nádorů. Po roce 2000 se dramaticky zvýšil počet protonových center, souvisí to s nárůstem počtu soukromých firem, které se zabývají vývojem nových cyklotronů. Do této doby byl výzkum financován především ze státních nebo univerzitních peněz.

Centra v Evropě	Maximální dosažitelná kinetická energie (MeV)	Co léčí	Rok vzniku	Země	Web
The Clatterbridge Cancer Centre	62	Pouze nádory očí	1989	Velká Británie	<a href="http://www.ccotrust.nhs.uk">http://www.ccotrust.nhs.uk</a>
Centre de protonthérapie de l'Institut Curie	235	Nádory očí, hlavy a některé nádory na páteři. U dětských pacientů také některé druhy nádorů hrudníku a břicha.	1991	Francie	<a href="https://curie.fr/liste/centre-de-protontherapie">https://curie.fr/liste/centre-de-protontherapie</a>
Centre Antoine Lacassagne	63	Pouze nádory očí.	1991	Francie	<a href="http://www.centreantoinelacassagne.org/">http://www.centreantoinelacassagne.org/</a>
Paul Scherrer Institut	250	Nádory očí, hlavy a některé nádory na páteři. Některé nádory u dětí.	1984	Švýcarsko	<a href="https://www.psi.ch/protontherapy/">https://www.psi.ch/protontherapy/</a>
Instytut Fizyki Jądrowej PAN	60	Nádory oční koule	2009	Polsko	<a href="https://www.ifj.edu.pl/ccb/radioterapia/">https://www.ifj.edu.pl/ccb/radioterapia/</a>
Rinecker Proton Therapy Center	250	Nádory plic, jater, jícnu, hltanu, hlavy, očí, slinivky, prostaty, gynekologické nádory, nádory kostí	2009	Německo	<a href="https://www.rptc.de/de/">https://www.rptc.de/de/</a>
ISL	250	Nádory očí	1998	Německo	<a href="http://www.helmholtz-berlin.de/isl">http://www.helmholtz-berlin.de/isl</a>
Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen	230	Nádory hlavy, páteře a oblasti pánve	2013	Německo	<a href="https://www.wpe-uk.de">https://www.wpe-uk.de</a>
Proton Therapy Centre Prague	230	Nádory ležící v oblasti páteře a v oblasti baze lební, nádory oka, prostaty, hlavy a krku, plic	2012	Česká republika	<a href="https://www.ptc.cz/cs/">https://www.ptc.cz/cs/</a>

### Plánovaná centra

V současné době je v plánu postavit v Evropě dalších 12 protonových center pro klinické účely. Činnost těchto center koordinuje Proton Therapy Cooperative Group, která doporučuje budovat jedno protonové centrum pro potřeby přibližně 10 mil. obyvatel. Jedno nové centrum by se mělo posavit v: Rakousku, Německu, Rusku, Itálii, Polsku, Švédsku, Francii, Slovensku a čtyři centra jsou plánována v Nizozemí.

## Náklady

Protonová léčba využívá na rozdíl od tradičních forem ozařování proud protonů. I když využívá stejný princip výroby paprsků jako konvenční metoda, při protonové léčbě lze distribuci energie protonů nasměrovat. Proto je cena této terapie více než dvakrát vyšší než při fotonové metodě. Konkrétní hodnoty se ovšem odvíjí od regionu, přístrojů a příspěvků zdravotních pojišťoven. Cena za nákup všech vyžadovaných přístrojů se může vyšplhat velice vysoko. Například cena cyklotronu se pohybuje okolo 2 miliard korun českých.<sup>[4]</sup>

## Odkazy

### Použita literatura

- NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA, et al. *Medicínská biofyzika*. 1 (dotisk 2013) vydání. Praha : Grada Publishing, 2005. 524 s. ISBN 978-80-247-1152-2.
- JONGEN, Yves. *REVIEW ON CYCLOTRONS FOR CANCER THERAPY*. Příspěvek na konferenci CYCLOTRONS AND THEIR APPLICATIONS. INTERNATIONAL CONFERENCE. 19TH 2010. (CYCLOTRONS 2010). Lanthou, China. 6-10 September 2010. Dostupné také z <<https://accelconf.web.cern.ch/accelconf/Cyclotrons2010/papers/frm1cio01.pdf>>.
- WILSON, Richard. *A Brief History of the Harvard University Cyclotrons* [online]. ©2003. [cit. 2014-27-12]. <<http://wilsonweb.physics.harvard.edu/cyclotron/history.html>>.
- GRAFFMAN, S., A. BRAHME a B. LARSSON. Proton radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans. *Strahlentherapie*. 1985, roč. 1985, vol. 161, no. 12, s. 764-70, ISSN 0039-2073. PMID: 3001977 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3001977>).
- PREUSS, Paul. *Berkeley Lab History : 1940's Forging a National Laboratory System in a Time of Peril* [online]. [cit. 2014-12-27]. <<http://history.lbl.gov/1940s/>>.



- Proton Therapy Center. *Clinical proton centres being built and planned centres* [online]. [cit. 2014-12-27]. <<https://www.ptc.cz/cs/en/proton-therapy/proton-therapy-around-the-world/clinical-proton-centres-being-built-and-planned-centres/>>.

## Reference

1. MOHAN, Radhe a David GROSSHANS. Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017, roč. ?, vol. 109, s. 26-44, ISSN 0169-409X. DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006 (<http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.addr.2016.11.006>).
2. LEROY, Roos, Nadia BENAHMED a Frank HULSTAERT. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2016, roč. 1, vol. 95, s. 267-278, ISSN 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025 (<http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ijrobp.2015.10.025>).
3. TERASAWA, T., T. DVORAK a S. IP, et al. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med*. [online]. 2009, vol. 151, no. 8, s. 556-65, dostupné také z <<http://annals.org/aim/fullarticle/745053/systematic-review-charged-particle-radiation-therapy-cancer>>. ISSN 1539-3704.
4. LAYTON, Julia. *Is proton therapy better than traditional radiation for cancer treatment?* [online]. HowStuffWorks, [cit. 2017-01-05]. <<https://health.howstuffworks.com/medicine/modern-technology/proton-therapy2.htm>>.