

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA JADERNÁ A FYZIKÁLNĚ INŽENÝRSKÁ
KATEDRA DOZIMETRIE A APLIKACE IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ
PRAHA 1 - STARÉ MĚSTO, BŘEHOVÁ 7 - PSČ 115 1
Tel: 224 358 236 Fax: 224 811 074

Studie

Problematika protonové terapie

Vypracoval:

**Tomáš Čechák
Tereza Hanušová**

Listopad 2016

1 Obsah

1. Úvod.....	6
2. Historie PT	8
3. PT ve světě	13
3.1 Pracoviště PT ve světě	13
3.2 Odborné společnosti a projekty zabývající se PT.....	14
4. Principy PT, způsoby ozařování.....	17
4.1 Principy PT	17
4.2 Způsoby ozařování	19
4.3 Jednotlivé diagnózy	22
4.3.1 Nádory hlavy a krku.....	25
4.3.2 Oční nádory.....	26
4.3.3 Nádory plic.....	27
4.3.4 Rakovina prsu	28
4.3.5 Lymfomy.....	29
4.3.6 Gastrointestinální nádory	29
4.3.7 Sarkom retroperitonea.....	31
4.3.8 Adenokarcinom prostaty	31
4.3.9 Karcinom děložního hrdla.....	32
4.3.10 Dětské nádory	32
4.3.11 Reiradiace	33
4.4 Shrnutí	33
5. Srovnávací studie. PT a klasická radioterapie.....	34
6. PT v České republice.....	39
7. Radiační ochrana v PT	41
8. Novinky v PT Kongres PTCOG 55.....	45
9. Závěr.....	47
10. Literatura	50
11. Přílohy	64
11.1 Příloha 1	64
<i>Klinická protonová centra v provozu</i>	<i>64</i>
11.2 Příloha 2	66
<i>Klinická protonová centra ve výstavbě a plánovaná centra</i>	<i>66</i>
11.3 Příloha 3	68
11.4 Příloha 4	69

Seznam zkratek

ASTRO	American Society for Radiation Oncology
CERN	European Organization for Nuclear Research
CNAO	Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica
CT	Computed Tomography
ČMI	Český metrologický institut
ČOS	Česká onkologická společnost
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
EBM	Evidence Based Medicine
ENLIGHT	European Network for LiGht ion Hadron Therapy
ENTERVISION	European training network in digital medical imaging for radiotherapy
ENVISION	European NoVel Imaging Systems for ION therapy
FERMILAB	Fermi National Accelerators laboratory
FZÚ AVČR	Fyzikální ústav AV ČR
HIMAC	Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba
HIT	Heidelberg Ionenstrahl Therapiezentrum
HTA	Health Technology Assessment
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
IMPT	Intensity Modulated Proton Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IPVZ	Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví
KDAIZ FJFI ČVUT	Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření, FJFI ČVUT v Praze
KEK	High Energy Accelerator Research Organisation
KOC	Komplexní onkologické centrum
LEAR	Low Energy Antiproton Ring
LHC	Large Hadron Collider
MR	Nuclear Resonance
NAPT	The National Association for Proton Therapy
NIRS	The National Institute of Radiological Sciences
NPC	National Proton Conference
NRAG	National Radiotherapy Advisory Group
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
PARTNER	Particle Training Network for European Radiotherapy
PET	Positron Emission Tomography
PMRC	Proton Medical Research Centre
PT	Proton Therapy
PTC	Proton Therapy Centre
PTCOG	Particle Therapy Co-Operative Group
QALY	Quality Adjusted Life Year
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SROBF	Společnost radiační onkologie, radiologie a biofyziky
TLD	Termoluminiscenční dozimetr
ÚJF AV	Ústav jaderné fyziky, Akademie věd ČR
ULICE	Union of Light Ion Centres in Europe
ÚTEF ČVUT	Ústav teoretické a experimentální fyziky ČVUT v Praze

VMAT
VZP
WPT

Volumetric Modulated Arc Therapy
Všeobecná zdravotní pojišťovna
Willingness to pay

Seznam obrázků

Obr. 1 Robert R. Wilson.....	8
Obr. 2 Nejdůležitější mezníky v historii Loma Linda University Center [7].....	10
Obr. 3 Protonová terapie ve světě a nejdůležitější mezníky [9].....	11
Obr. 4 Počet center pro hadronovou terapii, které byly v provozu v jednotlivých letech a výhled do roku 2018 [13]	13
Obr. 5 Křivka procentuální hloubkové dávky protonového svazku [29].....	18
Obr. 6 Rozšířený Braggův peak a porovnání s hloubkovou dávkovou křivkou fotonů [30] ...	18
Obr. 7 Technika rozptylovaného svazku [30]	20
Obr. 8 Technika skenovaného svazku [30]	21
Obr. 9 Srovnání IMRT fotonové techniky (A) a protonového ozařovacího plánu (B) [3].	22
Obr. 10 Pražské protonové centrum	40
Obr. 11 Cyklotron a ozařovací hlavice s robotickým stolem [28]	40
Obr. 12 Pole záření v ozařovně modelované metodou Monte Carlo a návrh geometrie ozařovny.	41

Seznam tabulek

Tab. 1 První laboratoře, zabývající se protonovou terapií [6].....	9
Tab. 2 Predikce počtu pacientů, kteří ročně podstoupí radioterapii.....	37
Tab. 3 Celkový počet léčených pacientů v PTC Praha	40
Tab. 4 Neutronové dávky vybraným orgánům odhadnuté metodou Monte Carlo od třípolové rozptylované techniky pro ozáření plic do dávky 72 Gy [162, 163].....	42

1. Úvod

Protonová terapie představuje nový směr radioterapie, kdy místo fotonů používáme těžké nabitě částice, protony.

Ionizující záření, konkrétně rentgenovy paprsky, byly poprvé použity nejen v radiodiagnostice, ale i v radioterapii už v roce 1896 [1]. Rentgenky a radionuklidové zdroje, které se začaly později používat, byly postupně nahrazovány lineárními urychlovači. V méně rozvinutých zemích a v některých aplikacích, např. v brachyterapii se radionuklidové zdroje využívají dodnes. Vývoj externí radioterapie pokračoval zaváděním metod umožňujících co nejpřesněji ozářit cílový objekt a přitom tkáň mimo cílový objekt ozářit minimálně. Používá se tzv. konformní radioterapie, kdy svazek fotonů, respektive několik svazků, jsou kolimovány tak, aby cílový objem byl ozářen s předem definovaným lemem a zároveň s co možná nejmenším ozářením zdravých tkání. Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT-Intensity Modulated Radiation Therapy) mění nejen tvar ozařovaného pole, ale také intenzita svazku záření. Je nutné uvést, že pokroky v radioterapii úzce souvisí se zdokonalováním zobrazovacích metod CT, PET, MR.

V roce 1946 publikoval Robert Wilson hypotézu, že použití protonového svazku by umožnilo zvýšit energii deponovanou do tumoru a minimalizovat ozáření okolních tkání [2]. Experimenty provedené v Lawrence Berkeley laboratoři tento názor potvrdily. Robert Wilson se později stal jedním ze zakladatelů a prvním ředitelem Fermilabu a výzkumy prováděné v této laboratoři byly pro rozvoj protonové terapie velmi přínosné. Protony a těžké nabitě částice obecně mají jinou hloubkovou distribuci dávky než fotony. Většinu energie předávají tkáni na konci své dráhy v tzv. Braggově píku. Mají také konečný dolet, to znamená, že tkáň v hloubce větší než je dolet není ozářena. To představuje ve srovnání s použitím fotonů nespornou výhodu. Umožňuje to minimalizovat ozáření okolních zdravých tkání, a soustředit většinu energie v cílovém objemu. Názorně je to vidět na obrázku uvedeném v kapitole 4 [3]. Zpočátku bylo možné ozařovat pouze povrchové nádory, protože urychlovače nabitých částic, které byly tehdy k dispozici, neumožňovaly urychlit protony na dostatečnou energii. K produkci vysokoenergetických protonů s energiemi kolem 250 MeV, potřebujeme výkonný urychlovač, nejčastěji cyklotron a práce s takto urychlenými protony je značně náročná. Celé zařízení vychází potom výrazně draž než ozařovací zařízení pro fotonovou terapii s maximální energií 18 MeV.

Když v roce 2013 navštívil tehdejší ministr zdravotnictví Leoš Heger CERN, ředitel CERNu prof. Rolf - Dieter Heuer ve svém úvodním a uvítacím projevu podtrhl význam terapie těžkými nabitými částicemi. Nevíme, zda měl informace o problémech, které tehdy Protonové centrum v ČR mělo, nicméně celé jeho vstoupení vyznělo jako výrazná podpora terapie nabitými částicemi. O použití protonů se zmínil jen velmi stručně s tím, že CERN se v minulosti použitím protonů v radioterapii zabýval, nicméně v současné době (2013) je použití protonů považováno v CERNu za rutinní metodu. Těžkým iontům je v CERNu ještě věnována pozornost, jejich použití se stává podle prof. Heuera také rutinní záležitostí. Potom se prof. Heuer věnoval použití antiprotonů, částic antihmoty, v radioterapii. Antiprotony umožňují deponovat do cílového objemu dávky mnohonásobně vyšší než částice hmoty, ať už protony nebo těžké ionty. Exkurze pak byla věnována mimo urychlovače LHC a detektoru ATLAS také urychlovači umožňujícímu produkovat antiprotony a zařízení na výrobu atomů antivodíku. Pomineme-li skutečnost, že zmíněný urychlovač LEAR nemá dostatečnou luminozitu, tj. počet antiprotonů, které produkuje za jednotku času, zdaleka neumožňuje realizovat terapeutickou dávku, je použití antiprotonů v radioterapii jistě zajímavá myšlenka, její praktická realizace je v dohledné době málo pravděpodobná. Několik měsíců po návštěvě ministra Hegera a jeho doprovodu v CERNu byla v ČR ustavena nová vláda s novým ministrem zdravotnictví a tak celá akce neměla na situaci kolem protonové terapie v ČR patrně žádný dopad.

V současné době umírá v ČR na diagnózy označené jako novotvary okolo 25 % osob a okolo 80 000 osob nově onemocní. Z nich je cca 32% léčeno ozařováním. I když je to vysoké číslo, v řadě evropských zemích a v USA je toto číslo podstatně vyšší. Např. u nádorů plic je tento rozdíl až dvojnásobný. V USA se předpokládá, že ročně onemocní rakovinou okolo 1,6 milionu osob, z nichž cca 2/3 budou léčeny některou z radioterapeutických technik. Lze předpokládat, že počet radioterapeutických pracovišť bude v ČR vzrůstat a bude vzrůstat kapacita současných onkologických center. Zároveň se uplatňují i u nás nové a moderní techniky ozařování. Mimo dnes již klasických modalit IMRT, IGRT se začíná uplatňovat i tomoterapie a Cyber knife. K těmto novým technikám radioterapie lze přiřadit i ozařování těžkými nabitými částicemi, které se ve světě v posledních letech začíná prosazovat, i když počet pacientů léčených touto technikou je dosud malý.

Podle údajů PTCOG bylo ve světě do konce roku 2015 ozářeno těžkými nabitými částicemi okolo 131 000 pacientů, z toho 60 000 v posledních pěti letech. Počet ozářených

jinými těžkými nabitými ionty, převážně Ionty C se pohybuje kolem 23 000, z nichž většina byla ozářena na japonských pracovištích [4].

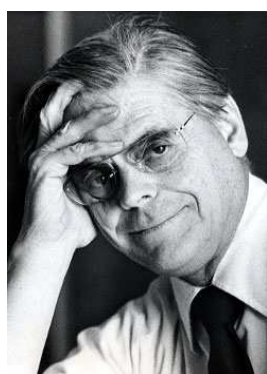
Od roku 2013 funguje Proton Therapy Czech i v Praze na Bulovce. Počet pacientů, kteří byli v PTC ozářeni, postupně rostl až na současných 611, za prvních 9 měsíců roku 2016 [5].

V současné době probíhá jak ve světě, tak v ČR diskuze, kdy je protonová terapie pro pacienty výhodnější než klasická fotonová terapie, pro které diagnózy je zvláště vhodná a kdy se vyplatí akceptovat relativně vysoké náklady na přístrojové vybavení a jeho provoz. Tato diskuze probíhá i v ČR.

Cílem předložené studie je podat, v souladu se zadáním:

1. Informace o historii oboru, existenci a aktivitách odborných společností a institucí,
2. Souhrnný celosvětový přehled existujících pracovišť,
3. Výhody a nevýhody protonové terapie ve srovnání s jinými radioterapeutickými metodami, hodnocení účinnosti protonové terapie,
4. Zhodnotit informace zajímavé z hlediska radiační ochrany,
5. Podat informace o činnosti a prováděné léčbě v Proton Therapy Center Czech s.r.o.

2. Historie PT



Myšlenku použít nabité částice v radioterapii publikoval R. R. Wilson (obr. 1) v roce 1946 [2]. Tato publikace je považována za počátek historie protonové terapie, i když „pamětníci“ zmiňují, že na toto téma diskutoval konstruktér cyklotronu E. Lawrence se svým bratrem Johnem už v roce 1935. John Lawrence byl lékař a zajímaly ho možné aplikace urychlovačů v medicíně. R. R. Wilson (1913- 2000) je považován za otce protonové terapie.

Obr. 1 Robert R. Wilson

Robert R. Wilson byl zakladatelem Fermilabu a jeho dlouholetým ředitelem a na cyklotronu v Berkeley proměřil hloubkové profily dávky v tkáni s významným nárůstem dávky na konci dráhy protonu, v tzv. Braggově píku. Ten objevil o padesát let dříve W. Bragg u alfa částic. Je zajímavé, že Wilson ve své pionýrské publikaci diskutoval převážně

použití protonů, zmiňuje se ale i o použití alfa částic a uhlíkových iontů. V roce 1954 byl v Berkeley ozářen protony první pacient. V roce 1957 tam byly k ozařování použity alfa částice a v roce 1975 jádra Ne. Ozařováním protony se začaly zabývat postupně další laboratoře. Jsou uvedeny v tab. 1 [6]. Šlo vesměs o fyzikální laboratoře a ozařovací podmínky měly daleko k ideálu. Nicméně v Harward Cyclotron Laboratory, vybavené 160 MeV cyklotronem, bylo ozářeno do roku 2002, kdy byl cyklotron vyřazen z provozu, 9000 pacientů.

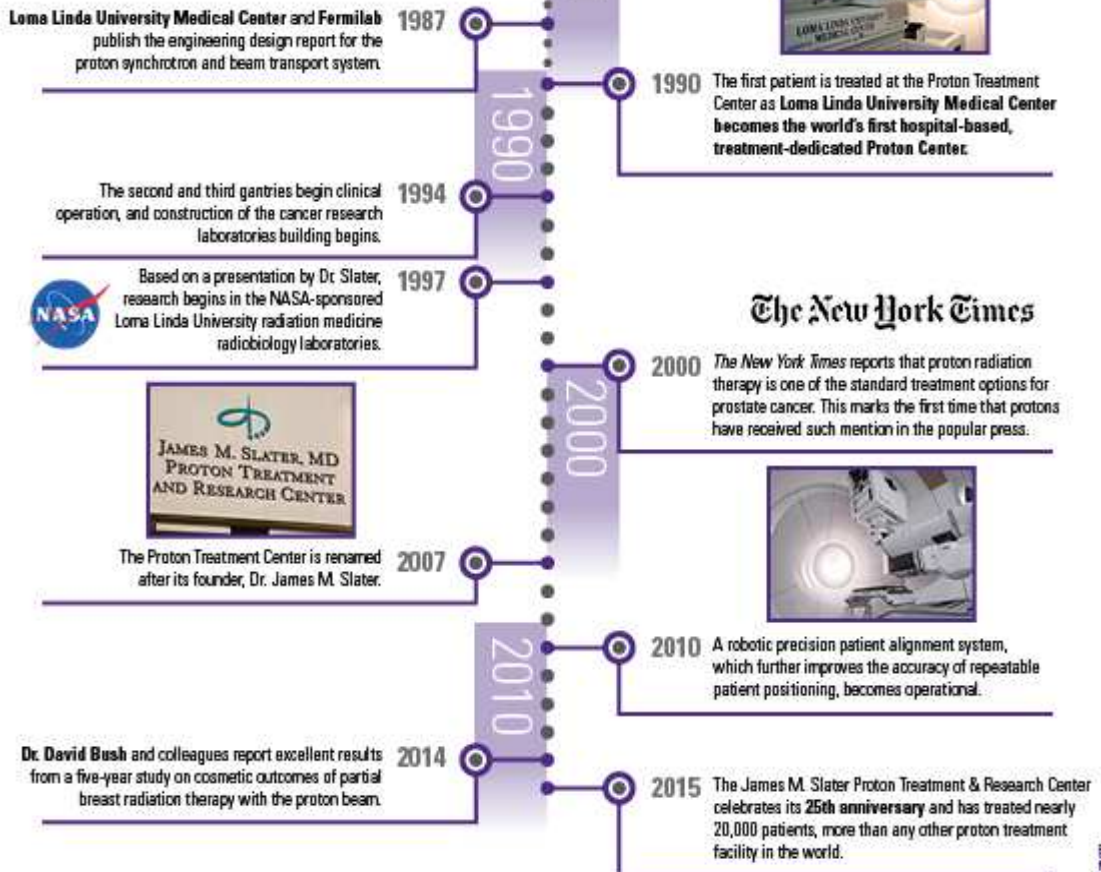
Laboratoř	Země	Rok
Lawrence Berkeley Laboratory	USA	1954
Uppsala	Švédsko	1957
Harward Cyclotron Laboratory	USA	1961
Dubna	SSSR	1964
Moskva	SSSR	1969
Chiba	Japonsko	1979
Tsukuba	Japonsko	1983
Paul Scherrer Institute	Švýcarsko	1984

Tab. 1 První laboratoře, zabývající se protonovou terapií [6]

V roce 1989 bylo ve Velké Británii otevřeno první specializované medicínské pracoviště v Clatterbridge Centre for Onkology, vybavené nízkoenergetickým cyklotronem, určené k terapii očních nádorů. První komplexní nemocniční ozařovací centrum pro protonovou terapii bylo vybudováno v Loma Linda University Center v Kalifornii. Centrum bylo vybudováno v úzké spolupráci s laboratoří Fermilab, kde byl vyroben i urychlovač protonů. První pacient byl ozářen v roce 1990. Vznik tohoto pracoviště měl pro rozvoj protonové terapie zásadní význam. Proto jsou na obr. 2 uvedeny nejdůležitější mezníky v jeho historii [7].

Milestones:

The history of the Proton Treatment and Research Center at Loma Linda University Cancer Center



1-800-PROTONS | www.protons.com

MANY STRENGTHS. ONE MISSION.
A Seventh-day Adventist Organization

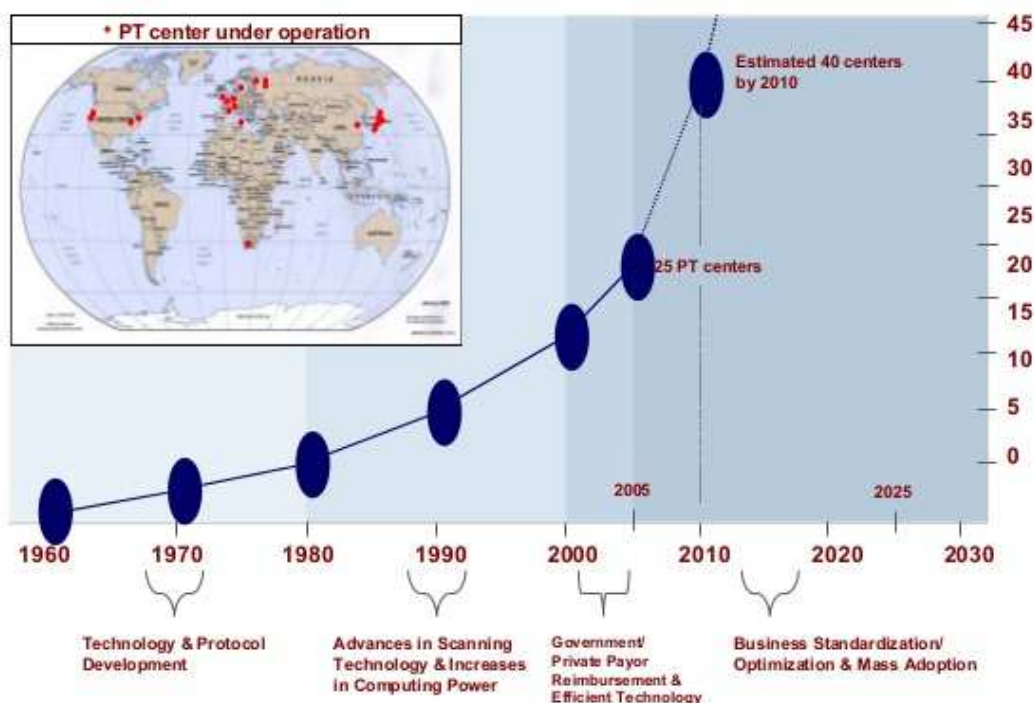


Obr. 2 Nejdůležitější mezníky v historii Loma Linda University Center [7]

Velká pozornost protonové terapii byla věnována i v Japonsku. V Tsukubě byly zahájeny klinické studie v roce 1983 s použitím synchrotronu z High Energy Accelerator Research Organisation (KEK) [8]. V letech 1983 – 2000 tam bylo ozářeno 700 pacientů. V roce 2000 bylo vybudováno Proton Medical Research Center (PMRC) a do roku 2007 zde bylo ozářeno dalších 1746 pacientů.

Po roce 2000 začal počet center zabývajících se protonovou terapií narůstat a v současné době je jich v provozu 65 [4].

Proton Therapy Worldwide...



Penn Medicine

Obr. 3 Protonová terapie ve světě a nejdůležitější mezníky [9]

S protonovou terapií úzce souvisí radioterapie používající těžké nabití ionty He, C, Ne a další těžké ionty. Od roku 1975 - 1993 byla tato metoda zkoumána a využívána v Lawrenceově laboratoři v Berkeley. Po ukončení činnosti urychlovače BEVALAC v Berkeley (1993) se těžiště výzkumu na tomto poli přeneslo do Japonska. V NIRS (the National Institute of Radiological Sciences) v prefektuře CIBA byl vybudován urychlovač HIMAC, který umožnil ozářit od roku 1994 více než 8000 pacientů. V roce 2009 začal pracovat urychlovač těžkých iontů v Heidelbergu a v roce 2012 bylo uvedeno do provozu

centrum CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) v italské Pavii. V současné době jsou v provozu dvě centra v Číně a tři v Japonsku. Pro řadu diagnóz dává terapie těžkými nabitými ionty ještě lepší výsledky, než protonová terapie, je ale finančně náročnější.

V České republice začala být protonové terapii věnována větší pozornost po roce 1990. V roce 1992 byla ČR přijata do CERNU, což umožnilo českým fyzikům podílet se na projektech v CERNu. V roce 2002 byl v CERNu zahájen projekt ENLIGHT, (The European Network for LiGht ion Hadron Therapy), na kterém se začali podílet pracovníci FZÚ AVČR. O projektu ENLIGHT bude zmínka v kapitole 3.2.

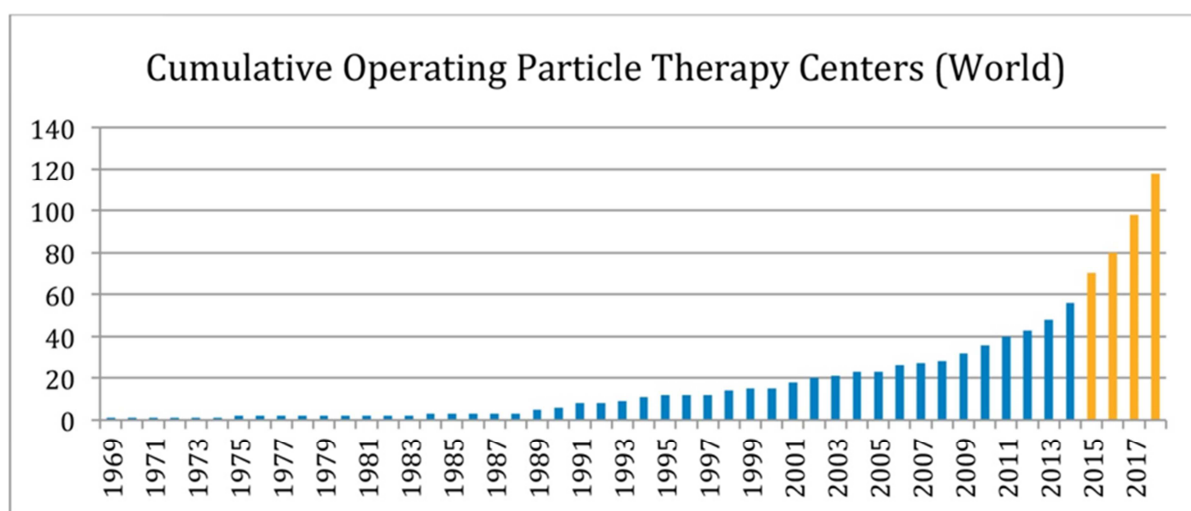
V roce 2002 byla v ČR publikována studie: „Onkologické centrum s hadronovou terapií“, která shrnovala tehdejší stav a možnosti protonové terapie v ČR a uváděla návrh na vybudování onkologického centra vybaveného buď isochronním cyklotronem nebo synchrotronem produkujícím protony o energii do 235 MeV [10]. Autoři počítali s 5 ozařovacími místnostmi, z nichž by 2 byly vybaveny otočným portálovým rozvodem (gantry systém). Předpokládalo se, že tento typ ozařování by ročně využívalo 1000 – 1200 pacientů. Náklady na výstavbu byly odhadnuty na 2,1 mld. Kč. Vzhledem k tomu, že v té době nebyla v ČR ani zdaleka dobudována síť onkologických center s lineárními urychlovači, stále bylo využíváno 29 kobaltových ozařovačů a 18 ozařovačů s ^{137}Cs , byly úvahy o stavbě protonového centra předčasné. Ve stejné době vypracoval předseda výboru SROBF, předseda výboru ČOS a přednosta Katedry radioterapie IPVZ k projektu protonového centra v ČR zamítavé stanovisko, které bylo zdůvodněno stavem vybavení radioterapie v ČR [11]. Toto stanovisko nesouviselo s teoretickými úvahami pracovníků AV ČR, některých zdravotnických zařízení a vysokých škol, ale se snahami vybudovat v ČR protonové centrum financované soukromým kapitálem, o kterém se v této době začalo diskutovat. Nakonec bylo takovéto Protonové centrum vybudováno, přes skeptické a zamítavé stanovisko části odborné veřejnosti. V roce 2012 bylo Proton Therapy Centre Czech s.r.o. dokončeno a začalo s léčbou pacientů.

3. PT ve světě

3.1 Pracoviště PT ve světě

V současné době je ve světě 65 zařízení, zabývajících se protonovou terapií a jejich počet stále vzrůstá. Obrázek 4 ukazuje nárůst počtu pracovišť ve světě a počet pracovišť, s jejichž spuštěním se počítá do konce roku 2017 [12]. Přesnější data jsou uvedena v přílohách. V Příloze 1 je přehled klinických protonových center v provozu [13]. Příloha 2 uvádí protonová centra ve výstavbě a plánovaná centra [14]. Pokud bude vývoj pokračovat dosavadním tempem, počet protonových center se v nejbližších 5 letech zdvojnásobí. Např. Holandsko staví v současné době 4 protonová centra, Holland PTC v Delftu by mělo být uvedeno do provozu už v roce 2017.

Tabulky uvedené v příloze 1 a 2 poskytují poněkud zkrslující informace. Zahrnují jak zařízení, která vznikla ve fyzikálních ústavech, kde byl k dispozici vhodný urychlovač, a kde byly ozářeny relativně malé počty pacientů tak medicínské komplexy stavěné od začátku s cílem provádět protonovou respektive hadronovou terapii. První z takovýchto center bylo Univerzitní centrum Loma Linda v Kalifornii. V příloze 3 je proto uveden přehled ozářených pacientů v jednotlivých zařízeních do roku 2011 [15] a v příloze 4 jsou poslední data z konce roku 2015 [4]. Některá pracoviště se ovšem v minulosti specializovala na ozařování očních tumorů. V těchto případech je energie částic použitých při terapii výrazně nižší než při ozařování cílových objemů v těle pacienta.



Obr. 4 Počet center pro hadronovou terapii, které byly v provozu v jednotlivých letech a výhled do roku 2018 [13]

Z uvedených statistických dat vyplývá, do konce roku 2015 byla hadronová terapie použita pro 154097 pacientů. Z toho 131134 pacientů bylo ozářeno protony a 19376 uhlíkovými ionty. Zbytek pacientů byl ozářen jiným typem iontů, eventuálně piony, s kterými se v devadesátých letech také experimentovalo.

Medraysintell zpracovává každoročně publikaci:“ Proton Therapy World Market Report“ [16]. Za zmínku stojí, že 250 stránková studie je k dispozici za 3500 EUR a obsahuje úplný přehled trhu v oblasti protonové terapie a terapie uhlíkovými ionty a profily výrobců a vývojových pracovišť těchto zařízení. Závěry obsažené v publikaci z roku 2015:

- Trh pro protonovou terapii dosáhne v roce 2019 poprvé 1 miliardu \$
- Počet ozařoven stoupne ze 141 v roce 2014 na 330 v roce 2019
- Od roku 2000 do roku 2014 je průměrná míra růstu nákladů na protonovou terapii (Therapy devices market) 15 % ročně. Růst se v posledních letech zrychluje a v období od roku 2010 – 2014 je 22% ročně.
- V současné době existuje 15 organizací zabývajících se výrobou nebo vývojem zařízení pro protonovou terapii. Předpokládá se, že v roce 2019 bude 70% trhu pokrývat 5 firem, včetně IBA a Varian.
- Autoři předpokládají, že do roku 2030 bude hadronovou terapií léčeno 300- 600 000 pacientů na světě.

3.2 Odborné společnosti a projekty zabývající se PT

Na rozvoj protonové terapie mají velký vliv mezinárodní i národní organizace a společnosti, které se touto problematikou zabývají. K nejdůležitějším patří ENLIGHT (European Network for Light Ion Hadrontherapy) [17], organizace založená v CERNU už v roce 2002. Na jeho práci se podílí v současné době okolo 300 vědců z 20 zemí, z pracovišť, které se hadronovou terapií zabývají. Klade si za cíl propojit komunity onkologů, fyziků, biologů a inženýrů, které se této problematice věnují a koordinovat výzkum v oblasti hadronové terapie.

Jako konkrétní cíle si ENLIGHT klade:

- Porozumět biologickým mechanismům, které mají vliv na reakci nádorové tkáně na ozáření těžkými ionty

- Vyvinout inovativní techniky a nástroje k zlepšování léčby a šetření zdravé tkáně
- Rozšířit klinický výzkum a zavést u skupiny evropských pacientů léčbu podle společných protokolů
- Zorganizovat evropskou vzdělávací platformu

Pod hlavičkou ENLIGHT je organizována řada projektů zabývajících se vývojem protonové terapie. V posledních letech jde o projekty: PARTNER, ULICE, ENVISION a ENTERVISION.

Např.: Projekt PARTNER (A Particle Training Network for European Radiotherapy) je vzdělávací síť pro radioterapii v Evropě [18]. Byla založena jako reakce na kritickou potřebu posílení výzkumu v oblasti iontové terapie a školení odborníků v rychle se rozvíjející oblasti hadronové terapie. Vědecký projekt ENVISION se zabývá on line sledováním dávek během radioterapie a přesnými testy kvality, spojenými s rozvojem nových diagnostických metod, umožňujících přesné stanovení cílového objemu [19].

U sítě ENLIGHT jde o interdisciplinární, nadnárodní iniciativu, jejímž primárním cílem je školení výzkumných pracovníků, kteří budou pomáhat zlepšovat celkovou účinnost iontové terapie v léčbě rakoviny a podpořit klinický, biologický a technický pokrok v této oblasti na celoevropské úrovni,

Na práci organizace ENLIGHT se podílí několik odborníků z FZÚ AV ČR, bohužel zatím vážne komunikace mezi skupinou z FZÚ a českou komunitou, která se protonovou terapií v ČR reálně zabývá.

NAPT (The National Association for Proton Therapy) byla založena v roce 1990 ve Spojených státech a označuje se jako hlas protonové komunity (v USA) [20]. Vzhledem k tomu, že je v současné době v USA 24 fungujících protonových center a 11 dalších ve výstavbě lze NAPT považovat trochu jako profesní organizaci. Slouží jako informační centrum pro pacienty, lékaře a poskytovatele zdravotní péče, na univerzitách, v akademických lékařských centrech a v nemocnicích. Stará se o kontakt s Kongresem USA a o kontakty se zpravodajskými médii. Nicméně konference, které NAPT pořádá, jsou špičkové ve svém oboru. Nejbližší NPC (National Proton Conference) bude 6. - 9. 3. 2017 v Orlando na Floridě.

PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group) je nezisková organizace pro odborníky zabývající se terapií protony, lehkými a těžkými ionty [21].

Posláním PTCOG je podporovat vědu, technologie a praktickou klinickou aplikaci terapie částic, s cílem zlepšit léčbu rakoviny s použitím nejvyšších možných standardů v radiační terapii. PTCOG podporuje lepší a další vzdělávání a podporuje globální aktivity v oblasti hadronové radioterapie. Podporuje pořádání specializovaných mezinárodních konferencí, včetně vědeckých setkání a vzdělávacích seminářů. Byla založena v roce 1985. Výroční Konference PTCOG 55, pořádaná v Praze 22. - 28. května 2016 byla pořádána touto organizací. Bližší údaje o konferenci jsou uvedeny v kapitole 8.

Protonovou terapií se zabývají i organizace, které se zabývají radioterapií obecně. Např. EFOMP (European Federation of Organisation For Medical Physics) uvádí na svých stránkách informace o kurzu: 5th "International Training Course on Carbon-Ion Radiotherapy (ITCCIR)2016", organizovaného Association for Nuclear Technology in Medicine in Japan. Kurz se koná 28. 11. – 3. 12. 2016 v Chibě v Japonsku diskutována bude mimo jiné přednáška s finanční efektivitě terapie uhlíkovými ionty [22],.

Přední organizací s mimořádným významem pro celou radioterapeutickou komunitu a pro radioterapii vůbec je ASTRO (American Society for Radiation Oncology) <https://www.astro.org/home/> [23].

ASTRO je organizace mající více než 10 500 členů z celého světa. Za cíl si klade:

- Poskytovat vzdělávání a celoživotní profesní rozvoj při efektivním využívání ionizujícího záření v radioterapii.
- Zveřejňovat informace z vědecké praxe v radiační onkologii.
- Prostřednictvím výzkumu v radiační onkologii zlepšovat klinické výsledky v radioterapii.
- ASTRO bude organizace zastupující radiační onkology z profesního hlediska
- ASTRO bude vytvářet rámec pro poskytování vysoce kvalitní zdravotní péče všem pacientům.

ASTRO vydává 3 špičkové časopisy” Radiation Oncology, Advances in Radioation Oncology and PRO – Practical Radiation Oncology, pořádá studie hodnotící význam

a úspěšnost jednotlivých metod v radioterapii a v rámci její činnosti vznikla hojně citovaná studie o protonové terapii: Evaluation of Proton Beam Therapy [24].

Do rozvoje a výzkumu v oblasti hadronové terapie jsou zapojeni i výrobci hardwaru, velmi aktivní je IBA, <https://iba-worldwide.com/proton-therapy> [25], <https://iba-worldwide.com/proton-therapy/why-proton-therapy> a dále jednotlivá zařízení, která hadronovou terapii provozují. Jejich stránky slouží často i k propagaci jednotlivých pracovišť.

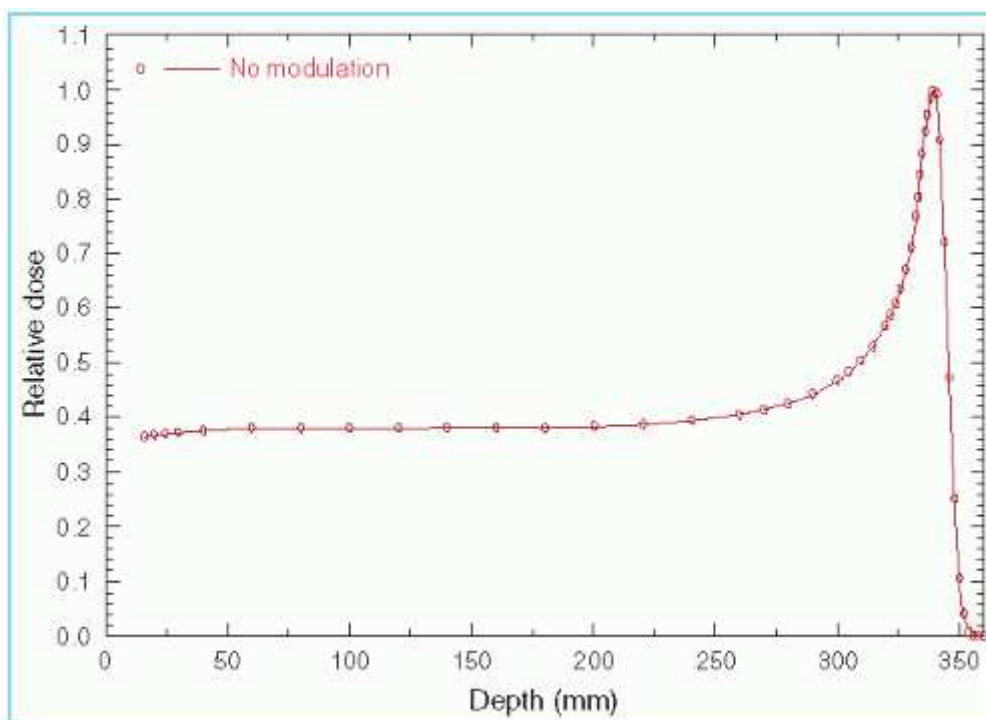
Špičkové stránky má HIT (Heidelberg Ionenstrahl Therapiezentrum), které na svých stránkách uvádí přehled jednotlivých studií prováděných na tomto pracovišti s velmi podrobnými daty pro výběr pacientů [26]. Autoři velmi podrobně uvádějí všechna kritéria pro výběr pacientů. Např. u pacientů zařazených do studie pro léčení nádoru jater musí být vzdálenost okraje nádoru minimálně 1cm od okraje střevní kličky. <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/PROMETHEUS-01.124877.0.html?&L=0&MP=116785-124299> [27].

Aktivní v této oblasti je i PTC Prague, <http://www.ptc.cz/> [28].

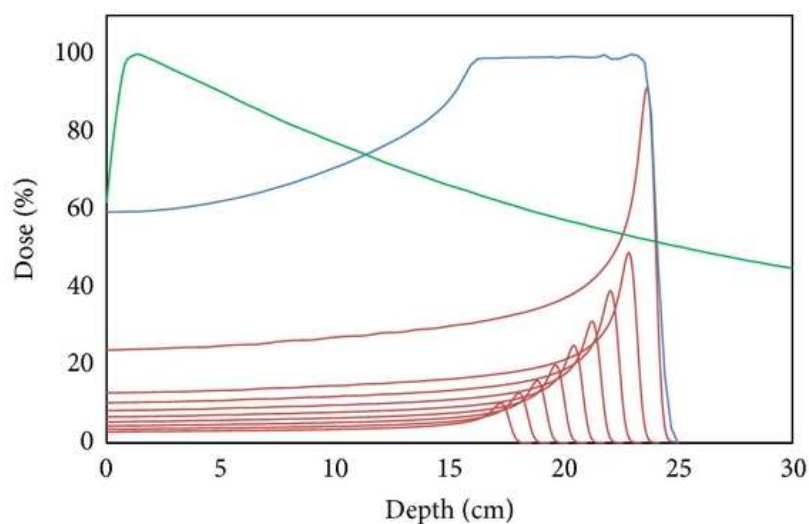
4. Principy PT, způsoby ozařování

4.1 Principy PT

Výhody protonové léčby jsou založeny na fyzikálních vlastnostech protonového svazku, které jsou odlišné od fotonového. Křivka hloubkové dávky vykazuje plateau a Braggův pík – viz obr. 5. Svazek tak deponuje maximum své energie na konci dráhy a za Braggovým píkem dávka rychle klesá. Nelze říci, že by byla nulová, protože zde vznikají sekundární částice, ale spád dávky je nesrovnatelně strmější než u fotonů. Na vstupu svazku pak jsou dávky nižší oproti maximu o cca 10 až 50 % v rozsahu používaných energií. Zde však nelze výhodu tvaru hloubkové křivky využít úplně, neboť potřebujeme sčítat svazky s různým dosahem, abychom vytvořili rozšířený Braggův pík, který pokryje cílový objem v celém jeho rozsahu do hloubky. Šířka nerozšířeného Braggova píku jsou jednotky milimetrů, širší je pro vyšší energie, jelikož svazek pronikne do větší hloubky a na své dráze se více rozptýlí. Při vytváření rozšířeného Braggova píku jsou váhy jednotlivých dílčích píků voleny tak, aby rozšířený svazek ve výsledku vytvořil homogenní plateau – viz obr. 6.



Obr. 5 Křivka procentuální hloubkové dávky protonového svazku [29]



Obr. 6 Rozšířený Braggův peak a porovnání s hloubkovou dávkovou křivkou fotonů [30]

Technologický princip protonového centra je následující. Zdroj protonů má podobu dutého válečku. Termoemisí se v něm uvolňují elektrony, vytvářejí elektronový oblak (plazma), ve kterém se ionizují atomy vodíku. Uvolněné protony jsou odváděny do cyklotronu, kde jsou urychleny na fixní energii (v případě protonového centra v Praze 230 MeV). Po vyvedení urychlených protonů z urychlovače je svazek veden vakuovým kanálem

k tzv. degraderu. Degradér představuje sadu uhlíkových filtrů o různé tloušťce umístěných na otočném karuselu. Nastavením degraderu se definuje maximální hodnota energie. V případě protonového centra v Praze lze nastavením degraderu získat svazek v rozsahu energií 100 – 226 MeV, což odpovídá dosahu 7,7 – 32,6 cm ve tkáni. Protonový svazek je dále veden soustavou magnetických čoček (dvojice kvadrupólů otočených vůči sobě o 90° - každý kvadrupól fokusuje jen v jednom směru). Svazek je tak vyveden do jedné z ozařoven. V pražském centru jsou připraveny čtyři, v jedné chvíli tedy může pracovat pouze jedna z nich, pak se musí svazek přepnout. Koncovým prvkem je mohutné gantry, které nese ohýbací magnety pro ohyb svazku směrem k pacientovi v ozařovně. Prvky nacházející se přímo v ozařovně budou popsány v následující sekci.

4.2 Způsoby ozařování

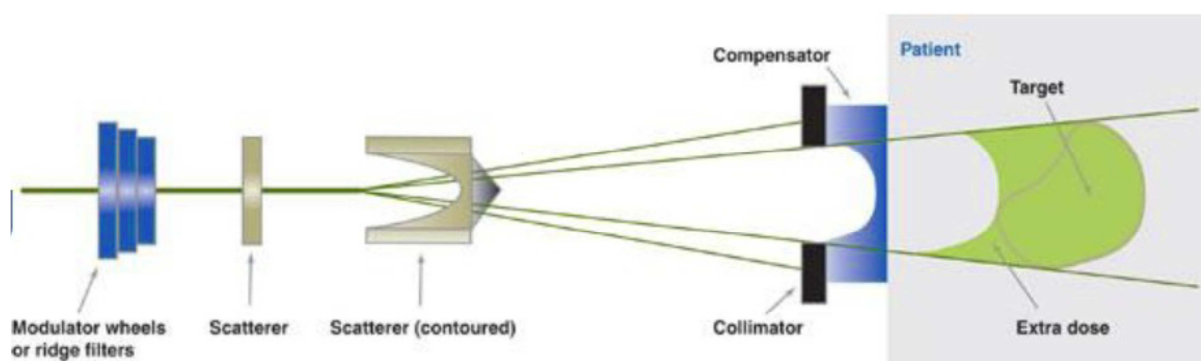
Z klinického hlediska se možné indikace pro protonovou terapii ve své podstatě neliší od indikací pro fotonovou terapii. Rozdíl bude pouze v tom, jakým způsobem léčbu realizovat. U protonové terapie mnohem více záleží na znehybnění ozařované oblasti a přesné znalosti dosahu protonového svazku, abychom byli schopni využít výhodu Braggova píku, který strmě klesá ve své distální části. Větší důraz se proto klade i na přesnost kalibrace CT snímků pro plánování léčby. Častou kontraindikací je tedy přítomnost kovových implantátů v ozařované oblasti, která u fotonů nepředstavuje tak velký problém. Jedná se například i o zubní plomby nebo ortodontická rovnátka. Pacienti často před léčbou podstupují jejich odstranění. U protonové terapie je mnohem častěji potřeba průběžně vytvářet nové ozařovací plány pro daného pacienta (tzv. re-planning) na základě kontrolního CT, pokud se prokáže změna anatomie pacienta (např. úbytek na váze) nebo změna velikosti nádoru. Je také potřeba zajistit vhodným způsobem gating u dýchacích pohybů. Typickou indikací pro protonovou léčbu už v počátcích byly oční nádory, nejčastěji uveální melanomy, které jsme schopni ozářit i nižší energií.

Z hlediska techniky ozáření se na rozdíl od fotonové terapie obvykle používá menší počet polí pro pokrytí cílového objemu. Díky fyzikální podstatě protonového svazku není tak nutné sčítat dávku z mnoha směrů uvnitř nádoru, abychom zde získali maximum dávky a šetřili více zdravou tkáň na výstupní straně svazku. Na vstupní straně svazku se sice také využívá výhoda Braggova píku, není zde ale tak výrazná, protože pro pokrytí ozařovaného objemu potřebujeme použít rozšířený Braggův pík a sčítat několik tužkových svazků za

sebou. Některé techniky dokonce k pokrytí cílového objemu nepoužívají přímo Braggův pík, ale oblast plata před ním, takže Braggův pík se pak nachází jakoby vně těla.

Z hlediska modulace svazku můžeme techniku ozařování rozdělit do dvou skupin – rozptylované svazky (pasivní technika - passive scattering) a rozmítané tužkové svazky (dynamické skenování – spot scanning). V obou případech se jedná o snahu rozšířit tenký tužkový svazek do celé ozařované oblasti.

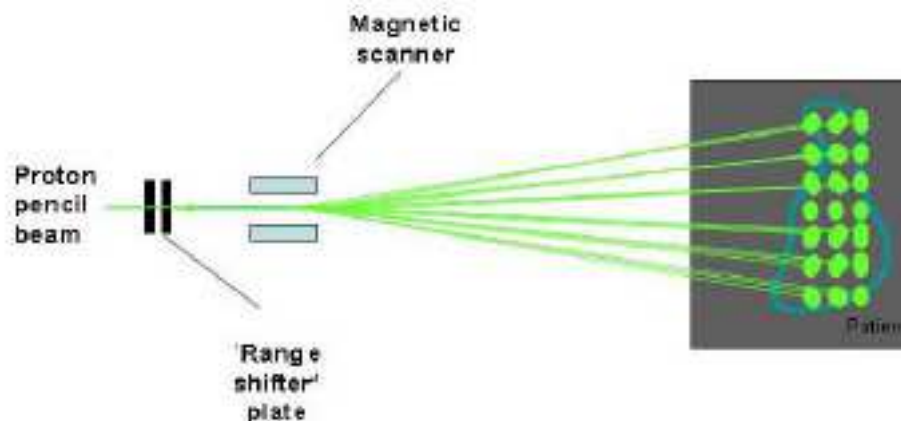
Rozptylované svazky se realizují pomocí rozptylujícího materiálu, tzv. scatterer. Existuje buď jednoduchý rozptyl – single scattering, nebo dvojný rozptyl – double scattering. Na začátek je do svazku umístěn degrader a poté modulátor nebo ridge filter sloužící k energetické modulaci svazku, neboť dle energie má pak svazek různý dosah ve tkáni. Následuje jedna nebo dvě rozptylovací fólie, které mají za úkol svazek rozšířit do stran, na konci je pak individuálně vyrobený kolimátor, který definuje velikost pole, a kompenzátor, který zajišťuje vytvarování svazku podle tvaru distálního konce cílového objemu – viz obr. 7.



Obr. 7 Technika rozptylovaného svazku [30]

Rozmítané (skenované) svazky jsou novější technikou, která se také používá v protonovém centru v Praze. Pro energetickou modulaci je také potřeba degrader, modulátor či ridge filter, ale není už potřeba individuálně vyrábět kolimátor a kompenzátor. Místo pasivního rozptylovacího prvku je svazek do strany vychylován magnety a dodržení tvaru cílového objemu se realizuje tak, že jsou doručovány jednotlivé spoty do vybraného místa – viz obr. 8. Postupuje se od distálního konce cílového objemu, jakmile je ozářena jedna rovina, změní se energie (dosah) svazku a je ozařována další rovina blíže ke zdroji. Již doručenou dávku s předchozího kroku lze zohlednit při plánování. Uživatel si také volí vzdálenost jednotlivých spotů, jinak probíhá plánování inverzně, podobně jako u techniky IMRT (fotonová

radioterapie s modulovanou intenzitou svazku). Proto se tato technika také označuje jako IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy). Pro snížení nejistoty doručení dávky kvůli pohybu orgánů se zde používá režim zvaný dose wash, kdy se cílový objem ozařuje opakovaně vždy 1/10 celkové dávky.

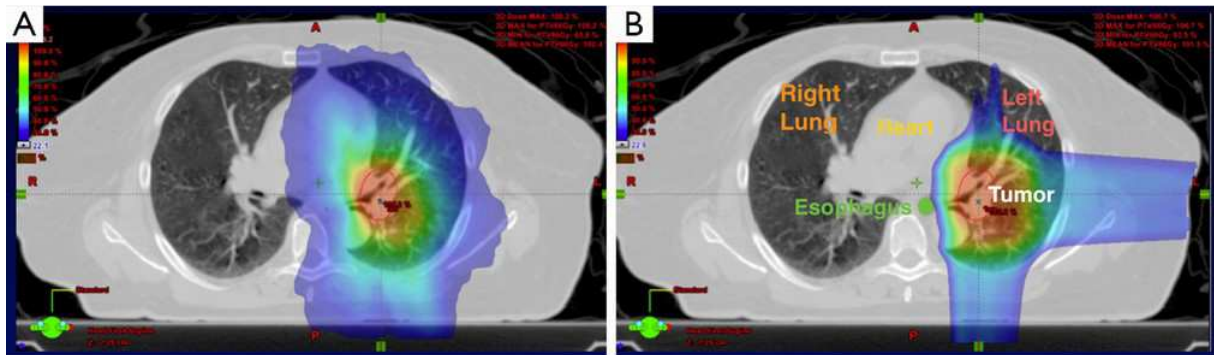


Obr. 8 Technika skenovaného svazku [30]

Prvky pro rozptyl nebo rozmítání svazku jsou umístěné v tzv. nozzle (jakési hlavici protonového ozařovače) přímo v ozařovně. Dále jsou v něm umístěny monitorovací ionizační komory a monitor pozice tužkového svazku na vstupu (stripová ionizační komora). Na konci nozzle je tzv. snout, který slouží pro vkládání kolimačních apertur nebo kompenzátorů. Dále do něj lze vložit range shifter (deska z plexiskla), který potřebujeme, pokud se chceme dostat pod nižší nominální energii – v Praze 100 MeV.

Plánování léčby probíhá u skenovaných svazků inverzně, podobně jako u radioterapie s modulovanou intenzitou svazku. Uživatel může volit rozstup jednotlivých spotů v jednotlivých rovinách a rozstup jednotlivých rovin směrem do hloubky (layer spacing). Vzdálenost jednotlivých rovin si však určuje sám plánovací systém, uživatel pouze definuje tloušťku vrstev cílového objemu. U rozptylovacích technik se dávková distribuce vypočte pouze relativně a absolutní hodnoty se pak musí dopočítat podle naměřených údajů s individuální kolimací a kompenzátorů pro jednotlivá pole. Ke každému léčebnému plánu tedy je nutné provést časově náročná měření. A to i u skenovací techniky, kde stejně jako u fotonové IMRT je nutné provést verifikaci plánu. Zde je možné měřit v jednotlivých vrstvách, obvykle je jich několik. Rozdíl oproti fotonovému plánování je v kalibraci CT snímků. Plánovací systém potřebuje znát nikoliv převodní křivku mezi CT čísly nebo

Hounsfieldovými jednotkami a relativní elektronovou hustotou, ale místo elektronové hustoty pracuje s relativní brzdou schopností. V neposlední řadě je při předepisování léčebné dávky či frakcionace potřeba brát v úvahu vyšší relativní biologickou účinnost protonů oproti fotonům. Odhadovaná hodnota je 1,1 (tedy protony jsou 1,1 krát účinnější), ale tato hodnota je stále předmětem radiobiologického výzkumu. Na obr. 9 je příklad srovnání protonové techniky s technikou IMRT.



Obr. 9 Srovnání IMRT fotonové techniky (A) a protonového ozařovacího plánu (B) [3].

4.3 Jednotlivé diagnózy

Následující text si klade za cíl shrnout dosavadní klinické zkušenosti s protonovou terapií ve světě na základě dostupné literatury, a to pro jednotlivé diagnózy, a závěrem diskutovat, zda jsou již zkušenosti dostatečné pro doporučení či zamítnutí protonové léčby.

Dříve, než byly známy výsledky klinického nebo dozimetrického hodnocení léčby, byly identifikovány následující výhody protonové terapie oproti jiným dostupným technikám:

- Snížení integrální dávky a tím snížení rizika radiačně indukované kancerogeneze [31]
- Snížení radiačně indukovaných kardiovaskulárních rizik [31]
- Nové indikace ke kurativní radioterapii v případech, kdy to dříve nebylo možné kvůli objemu nádoru a toxicitě léčby - např. sarkomy retroperitonea [31]
- Možnost eskalace dávky, tím zlepšení lokální kontroly a zvýšení celkového přežití [31]
- Možnost eskalace dávky a léčba radiorezistentních nádorů
- Hypofrakcionace a tím nejen zlepšení kvality života pacienta, ale i nižší ekonomické náklady na léčbu
- Obecně menší toxicita léčby

Výše zmíněné teoretické benefity bylo a stále je potřeba ověřovat na reálných pacientech.

Účinnost protonové terapie a její výhody a nevýhody oproti fotonovým technikám lze hodnotit na několika úrovních. První z nich jsou dozimetrické studie, které srovnávají léčebné plány pouze z hlediska dávkově-objemových histogramů, rozložení izodózních křivek nebo celkové integrální dávky a z těchto údajů vyvozují potenciální benefit některé modalit. U nových či nestandardních technologií, kterými nebylo léčeno dostatečné množství pacientů pro získání spolehlivých výsledků klinických studií, je to jedna z mála možností, jak potenciální benefity prokázat. Připomeňme, že podobným nedostatkem trpí i jiné novější a méně používané ozařovací techniky. Naprostá většina publikovaných výsledků ukazuje nadřazenost protonového svazku nad fotonovým díky jeho fyzikálním vlastnostem, jako je maximální depozice energie až na konci dráhy a rychlý spád dávky za Braggovým peakem. Je však nutné mít na paměti, že většinou jsou tyto studie prováděny v komerčních plánovacích systémech, které neberou v úvahu dávku od sekundárních neutronů generovaných jak v materiálech vně pacienta, tak v samotném pacientovi. Další nejasností je potom radiobiologické hledisko, vyšší radiobiologická účinnost protonového svazku a otázka ekvivalence frakcionačních režimů. Plánovací studie také neříkají nic o přesnosti, s jakou lze daný typ léčby doručit. U protonového svazku hraje významnou roli jeho dosah a přesné umístění distálního konce Braggova píku do požadované části tkáně. Nejistoty tedy u protonového svazku budou vznikat především u pohyblivých orgánů, jejichž pohyb nelze z fyziologických důvodů omezit. Nakonec je důležité poznamenat, že výsledky dozimetrických studií nelze paušálně zobecnit, jelikož anatomie každého jedince je velmi individuální.

Na další úrovni je možné (a nutné) protonovou léčbu hodnotit na základě klinických studií. Publikovaných výsledků lze najít velké množství pro různé diagnózy. Vznikly rovněž rešeršní práce, které dosud publikovanou literaturu shrnují [31 - 37]. Největší množství výsledků bylo dosud získáno pro oční nádory (nejčastěji uveální melanom), nádory hlavy a krku (především chordomy a chondrosarkomy), ale také pro nádory prostaty. Nalezneme i publikace, které se zabývají méně častými lokalitami, jako jsou nádory štítné žlázy [38, 39] nebo metastázy v játrech [40]. Metodická kvalita publikovaných studií se však značně liší. Jde většinou o studie retrospektivní na relativně velkém nebo i relativně malém vzorku pacientů. Zatím chybí dostatečné množství kvalitních randomizovaných prospektivních studií, a to u všech léčených diagnóz. Publikací, které by přímo srovnávaly protonovou léčbu se

standardní léčbou fotonovou, ať už s konformní radioterapií, IMRT nebo VMAT technikou, není až tak velké množství a jde často jen o dozimetrické studie. Zatímco závěry některých systematických studií fáze II již byly publikovány, výsledky studií fáze III a IV zatím chybí. Množství studií fáze III teprve probíhá, jak se lze přesvědčit v databázi www.clinicaltrials.gov. Obecně se klinické studie častěji zaměřují na srovnání fotonové a protonové léčby pro stejný frakcionační režim nebo stejnou celkovou dávku, ale neuvažují možnost eskalace dávky u protonové terapie.

V neposlední řadě je potřeba si uvědomit, že data získaná v minulosti se týkají pasivních rozptylovacích technik, zatímco novější IMPT techniky pomocí skenovaného tužkového svazku slibují lepší konformitu i klinické výsledky léčby. Počátky protonové terapie se odehrávaly ve výzkumných zařízeních, která nebyla primárně určena pro léčbu pacientů, čemuž odpovídalo jejich vybavení i kvalifikace personálu. Lze předpokládat, že data získaná z novějších pracovišť čistě klinicky zaměřených se budou od těchto dřívějších lišit.

Na základě dosud získaných poznatků se odborníci i odborné společnosti pokusily definovat diagnózy vhodné pro protonovou terapii [41-43]. Důležitým dokumentem je Proton Beam Therapy Model Policy z roku 2014 od americké společnosti ASTRO (American Society for Radiation Oncology), který se zabývá otázkou, za jakých podmínek má být protonová terapie hrazena z pojištění, čili v jakých případech je její indikace odůvodněná [41]. Skupina ASTRO's Emerging Technologies Committee také za tímto účelem provedla rozsáhlou rešerši a vydala dokument zabývající se jednotlivými nádorovými lokalitami a způsoby jejich léčby, kde kriticky hodnotí léčbu protonovou vzhledem k ostatním možnostem [32]. Jedná se však o sběr dat do konce roku 2009, což je vzhledem k rychlému vzestupu této modality poměrně dávno a jejich závěry by bylo potřeba aktualizovat. Zmíněná literatura naznačuje vhodnost protonové léčby zejména v těchto případech:

1. Oční nádory, nitrooční melanomy
2. Nádory uložené ve spodině lebeční (chordomy, chondrosarkomy)
3. Primární nebo metastatické nádory páteřního kanálu, v případě, že mícha již byla dříve ozářena nebo by nemohl být dodržen toleranční dávkový limit
4. Primární hepatocelulární karcinomy léčené v hypofrakcionačním režimu
5. Primární nebo benigní nádory u dětí, v odůvodněných případech i paliativní léčba

6. Obecně ty případy, které vyžadují eskalaci dávky kvůli lepší lokální kontrole nádoru a tato není umožněna překročením tolerančních dávek na kritické orgány u fotonové techniky
7. Případy, u kterých je vzhledem ke zdravotnímu stavu nutná hypofrakcionace – asi 6 % všech radioterapeutických indikací
8. Pacienti, u kterých je nutné snížit riziko sekundární rakoviny na minimum – asi 16 % všech radioterapeutických indikací

V následujícím textu se pokusíme nastínit teoretické výhody protonové terapie u jednotlivých diagnóz a zároveň uvést dostupné výsledky klinického hodnocení, které teoretické předpoklady potvrzují. Níže vyjmenované lokality tedy korespondují s výše uvedenými a/nebo s těmi, pro které je dostupná publikovaná literatura.

4.3.1 Nádory hlavy a krku

Protonová léčba přináší potenciálně lepší šetření kritických orgánů, což je u této lokality velkým přínosem, protože dávky potřebné k dosažení lokální kontroly nádorů hlavy a krku jsou vyšší než toleranční limity kritických orgánů v této oblasti. Ty navíc leží často v bezprostřední blízkosti ozařovaného objemu. Kromě přesažení kritických dávek na sledované orgány dochází často vlivem záření k neurokognitivním poruchám, které jsou dočasné nebo trvalé (což platí především u dětí). Lepší šetření slinných žláz, míchy, mozkového kmene, struktur spodiny lebeční, jícnu a laryngu bylo prokázáno komparativními plánovacími studii srovnáním IMPT s IMRT technikami a Tomoterapií [42-46]. Co se týká klinických důkazů, Frank et al. [47] publikoval možnost protonové terapie v kombinaci s chemoterapií v režimu po 2,12 Gy na frakci do celkové dávky 70 Gy s úplnou odezvou na léčbu v 93,3 % případů (z 15 sledovaných pacientů) při mediánu sledování 28 měsíců. Xerostomie jako hlavní nežádoucí účinek se vyskytla u všech, nejhůř však grade 3. Dále publikovali [48] výsledky IMPT léčby u 50 pacientů s karcinomem orofaryngu, kde nebyla zaznamenána žádná komplikace grade 4 a 5 a přežití bez známek onemocnění bylo 94 % s mediánem sledování 25 měsíců. V případě nasofaryngeálního karcinomu dokazují dozimetrické studie ve srovnání s IMRT [49, 50] a VMAT [51] technikou lepší výsledky protonové terapie především ve smyslu menšího objemu ozářeného středními a nízkými dávkami. Pro maligní nádory nosních dutin bylo prokázáno rešerší publikovaných výsledků [52], že protonová terapie zajišťuje oproti fotonové větší pravděpodobnost přežití bez recidivy. Důležitá rešeršní publikace v této oblasti je také [53]. Shrnuje, že časné výsledky

klinických studií karcinomů nosních dutin naznačují lepší účinnost protonové léčby jak z hlediska lokální kontroly nádoru, tak i radiační toxicity. Weber et al. [54] hodnotil výsledky skenovací protonové techniky na 151 pacientech s chordomem a 71 pacientech s chondrosarkomem s celkovým sedmiletým přežitím 81,7 % a u většiny pacientů bez high grade toxicity. Chordomy jsou také historicky jednou z nejčastějších diagnóz léčenou protony. Také další studie ukazují [55 – 57], že lokální kontrola se u těchto pacientů blíží 80 %, což je lepší výsledek, než v případě fotonové léčby. Další pracoviště, používající protony v kombinaci s fotony nebo jen samotnou protonovou léčbu [58 – 60] přisuzují tyto lepší výsledky lepší schopnosti protonů doručit do cílového objemu vyšší dávky. Zenda et al. [61] publikovali výsledky pro 32 pacientů léčených pro melanom nosních dutin s tříletým celkovým přežitím 46,1 %, přičemž nejčastější příčinou úmrtí byly vzdálené metastázy. I v případě meningeomů bylo dosaženo tříleté lokální kontroly u 91,7 – 100 % případů s toxicitou grade 3 a vyšší jen u 0 - 12,5 % pacientů [55, 62].

4.3.2 Oční nádory

Nejvíce evidence o protonové terapii máme právě u očních melanomů. Metody léčby jsou u očních nádorů různé a mohou vyústit až v úplnou enukleaci oka. Snahou však je při léčbě zachovat oko a nejlépe i zrak. Z radioterapie přichází v úvahu buď brachyterapie, která je však nepoužitelná u hlouběji uložených velkých ložisek, nebo externí terapie, nejlépe protonovým svazkem. V literatuře byly publikovány tisíce případů léčby protonovou terapií [32]. Dosavadní výsledky prokázaly 95% lokální kontrolu nádoru a zachování oka v 90 % případů [63 – 67]. Poměrně nedávno byla publikována rešeršní práce [68], která shrnuje 14 původních článků i několik dřívějších rešeršních prací. I zde jsou zmiňovány podobné závěry, konkrétně pětiletá lokální kontrola více než 90 % (přičemž podobné procento platí i po 10 a 15 letech) a nutnost enukleace oka po pěti letech pouze v 7 – 10 % případů. Dále uvádí pětileté přežití bez metastáz a nádorově specifické přežití od 75 do 90 %. Zdůrazňuje, že v novějších studiích je dosahováno lepších výsledků než ve starších, což se dá díky lepší zkušenosti s tímto typem terapie očekávat. Navíc uvádí, že 60 – 70 % pacientů po protonové terapii mělo sice zhoršenou ostrost zraku, ale stále zachovanou hodnotu vyšší než 20/200.

4.3.3 Nádory plic

3.3.3.1 *Nemalobuněčné plicní nádory*

Plicní karcinomy patří k nejčastějším letálním malignitám. U inoperabilních nádorů tohoto typu je radioterapie používána samostatně (stádium I) nebo v kombinaci s chemoterapií (stádium III). Pro stádium IV je radioterapie používána jako paliativní léčba. Nejčastější toxicitou je pneumonitida a esofagitida [32]. Zde může mít protonová terapie přínos v lokální kontrole nádoru [69] díky nižším dávkám na kritické orgány [70 – 74]. Především je zde velká výhoda fyzikálních vlastností protonů, kdy velké objemy zdravé plicní tkáně nemusí být ozářeny nízkými výstupními dávkami. Randomizovaná studie skupiny RTOG 0617, která srovnávala fotonovou léčbu celkovými dávkami 60 a 74 Gy překvapivě zaznamenala častější úmrtí ve vysokodávkové skupině. Vysvětluje to důležitý prognostický faktor – vyšší střední dávka na srdce [75], kde protonová léčba slibuje lepší výsledky podle retrospektivních studií [73, 74]. Protonová terapie může snížit také radiační zátež kostní dřeně a zachovat tak imunitní funkce organismu, které se ukázaly být důležitým prognostickým faktorem u tohoto typu nádoru [76]. Důležitou otázkou při ozařování této lokality protony jsou dýchací pohyby. Je důležité používat buď některou z technik gatingu nebo pomocí 4D CT identifikovat pouze pacienty s malým rozsahem pohybu nádoru do 5 mm [44]. Plicní tkáň dokonce respiračními pohyby mění mírně svoji hustotu, což však z hlediska dosahu protonového svazku může hrát roli. Dlouhodobé výsledky na skupině 134 pacientů s mediánem sledování 4,7 let ukázaly, že medián přežití u pacientů ve stádiu III byl 30,4 měsíců a pouze v jednom případě toxicita grade 4 [77]. Podobně slibné výsledky udávají [78] a [79], kdy tříleté celkové přežití sledované na skupinách 50 a 70 pacientů bylo po řadě 87,9 % a 76,7 %. Záleží ovšem také na tom, zda byl nádor umístěn centrálně nebo periferně. Poslední, prospektivní studie, která srovnává 3D konformní radioterapii, IMRT a protonovu radioterapii v kombinaci s chemoterapií, uvádí, že pacienti po protonové léčbě pociťovali méně závažné symptomy než po léčbě fotonové, ač obdrželi vyšší léčebnou dávku [80]. Při hypofrakčním režimu u plicních nádorů časného stádia byla u malého počtu pacientů prokázána lokální kontrola 80 - 90 % [81 – 84]. Na druhou stranu v jiné publikaci [85] nebyl nalezen rozdíl mezi stereotaktickou fotonovou radioterapií a protonovou terapií.

3.3.3.2 *Pleurální mezoteliomy*

V případě pleurálního mezoteliomu se obvykle používá adjuvantní radioterapie pro dozáření zbytků neresekovaného nádoru. Je potřeba dávka 50 - 60 Gy, která je těžko

doručitelná z důvodu současného ozáření ostatní zdravé plicní tkáně [86]. Studie [87] ukázala, že protonová terapie mnohem lépe šetří ipsilaterální plíci, ledviny a játra. Existuje nedávno publikovaná práce [88], která se zabývá neoadjuvantní fotonovou terapií do dávky 25 Gy v pěti frakcích. Třileté přežití bylo 84 %, ale toxicita grade 3 nedovolila eskalovat dávku do vyšších hodnot, což by protonová léčba umožnila.

4.3.4 Rakovina prsu

Radioterapeutická léčba se zde uplatňuje hlavně v adjuvantním režimu. U této lokality záleží, zda se jedná i o postižení lymfatických uzlin, nebo zda stačí použít techniku dvou tangenciálních polí. V obou případech je však limitujícím kritickým orgánem plíce, u levostranného postižení také srdce, jelikož se zde mohou projevit velmi pozdní kardiovaskulární potíže, a také riziko vzniku sekundárního nádoru především v oblasti kontralaterálního prsu. Poslední dva faktory se budou u jednotlivých pacientek velmi lišit v závislosti na věku a individuální anatomii. Protonová terapie může významně zredukovat výstupní dávku do druhého prsu a pomoci také snížit střední dávku na srdce. Na druhou stranu nevýhodou pro protonovou terapii u této lokality jsou dýchací pohyby. Již byly publikovány výsledky, které mluví o výrazném snížení rizika vzniku sekundárních malignit u mladých pacientek oproti fotonové terapii [89] i o zmenšení celkového ozářeného objemu tkáně [90]. Dozimetrická studie [90] prokazuje snížení dávek na kritické orgány oproti fotonové terapii. U 10 pacientek bylo provedeno srovnání protonových plánů s IMRT technikou a výsledkem bylo snížení střední dávky na srdce u protonů [91]. Srovnat léčbu lze i s Tomoterapií, která sice není pro nádory prsu primárně určena, ba naopak je spíše méně vhodná, ale na pracovišti Tomoterapie v ČR představují nádory prsu jednu z nejčastějších ozařovaných lokalit. Studie [92] zahrnuje zároveň i srovnání s VMAT technikou a z těchto tří možností z hlediska dávkové distribuce vychází nejlépe právě protonová terapie. V současné době probíhá studie (NCT01758445 - www.clinicaltrials.gov) zaměřená především na kardiovaskulární toxicitu a vznik sekundárních malignit u pacientek s postižením lymfatických uzlin ozařovaných protonovou terapií. Dalším problémem v této lokalitě bývá výrazná reakce na kůži. Podle klinických výsledků [93] nebyla u protonové terapie pozorována toxicita na kůži grade 3 a vyšší, přestože se nepředpokládá, že snížení dávky na kůži je benefitem protonové terapie. Třicet pacientek s postižením lymfatických uzlin bylo sledováno v publikaci [94] s následujícím výsledkem: 71,4 % dermatitida grade 2, 28,6 % esofagitida grade 2 a jedna komplikace grade 3 s obdobím sledování větším než 3 měsíce.

4.3.5 Lymfomy

Hodgkinův lymfom je typický pro mladé pacienty a zároveň lze počítat s úplným vyléčením ve většině případů díky kombinaci chemoterapie s radioterapií do poměrně nízkých dávek 20 – 30 Gy. Přestože jde o nízké dávky, u mladých pacientů hraje větší roli potenciální riziko vzniku radiačně indukovaných sekundárních nádorů a kardiovaskulární toxicita. Rizikovými orgány v této oblasti jsou plíce, mícha, srdce, u žen také prsní tkáň. Existují dozimetrické studie i časná klinická evidence mluvící ve prospěch protonové terapie, jednak z důvodu lepšího šetření kritických orgánů, jednak kvůli nevhodnosti použití IMRT techniky u mladých pacientů z důvodu velkého objemu zdravé tkáně ozářené malými dávkami [95 – 101]. Nejmenší počet ztracených let lze podle [96] dosáhnout protonovou technikou. Jednou z publikovaných prací je [101], která sledovala 15 pacientů s různým stádiem Hodgkinova lymfomu. Třiletého přežití bez relapsu onemocnění bylo dosaženo u 87 % pacientů a navíc bez akutní či pozdní toxicity grade 3 (nehematologické toxicity). Dokonce i u non-Hodgkinova lymfomu byly publikovány výsledky na skupině 11 pacientů léčených protonovou terapií v kombinaci s chemoterapií [102]. Bylo dosaženo dvouleté lokální kontroly v 91 % případů (medián sledování 38 měsíců).

4.3.6 Gastrointestinální nádory

U gastrointestinálních tumorů se radioterapie používá dvěma různými způsoby. Jednak jako neoadjuvantní nebo adjuvantní léčba v případech, kde jde o chirurgické odstranění nádoru a o potřebu doručit nižší dávku záření (do 45 Gy) pro předoperační zmenšení jeho velikosti nebo naopak pro dozáření mikroskopických zbytků po chirurgii. V těchto případech lze těžko upřednostňovat protonovou léčbu před fotonovou. V ostatních případech, kdy je radioterapie primární léčbou (hepatocelulární karcinomy, karcinom jícnu a slinivky), by opět dávalo smysl dosáhnout lepšího šetření okolních tkání a eskalace dávky pomocí protonů.

3.3.6.1 Játra

Pro hepatocelulární karcinom existuje poměrně dost dat. Dozimetrické studie [103] naznačují lepší šetření kritických orgánů (zdravá část jater, ledviny, srdce, žaludek, duodenum) protonovou terapií. Ve studiích [104 – 113] bylo pomocí protonové terapie dosaženo 70 – 85% lokální kontroly nádoru. Inoperabilní pacienti s touto diagnózou mívají poměrně závažné komorbidity [33] a metodou léčby je zde například stereotaktická radioterapie, se kterou lze dosáhnout až 90% lokální kontroly nádoru [114, 115]. Ta však není

použitelná pro velké nádory nebo specifické anatomické situace. Protonová terapie zde umožnila dodat vyšší dávku do cílového objemu, aniž by se zhoršila toxicita pro játra [116]. Publikace [117] se zabývá 19 pacienty se závažnou cirhózou, kteří byli ozařováni až do dávek 72 Gy bez toxicity grade 3 – 5. Podobný výsledek pro 21 pacientů se závažnými komorbiditami léčenými dávkou 73 Gy udává publikace [118], dvouleté přežití zde bylo 62 %. Jiná studie s podobnou skupinou pacientů a strategií léčby [119] dosáhla dvouleté kontroly nádoru 87 %.

Jedna studie [40] uvádí také výsledky pro 140 pacientů léčených pro metastázy v játrech (primárně se jednalo o kolorektální karcinom a karcinom slinivky). Někteří pacienti z této skupiny byli léčeni kurativně, jiní paliativně a pětileté přežití v této skupině bylo 24 %.

3.3.6.2 Jícen

Řada publikací se týká karcinom jícnu. Dozimetrické studie [120 – 123] prokazují zásadní snížení zátěže některých kritických orgánů – srdce, plic, ledvin a jater. Na skupině 19 pacientů byla vyzkoušeno navýšení dávky oproti klasickému postupu při fotonové terapii z 50,4 Gy na 78 Gy, přičemž toxicita zůstala podobná, jak byla historicky publikována u fotonové léčby [124]. Navíc pětiletá lokální kontrola zde byla 84,4 %. Další studie se 40 pacienty ozařovanými dávkou 64 – 70 Gy a konkomitantní chemoterapií [125] skončila s výsledkem: nejvyšší stádium toxicity 2 a nádorově-specifické přežití 66 %. Retrospektivní srovnání léčby 25 pacientů pomocí protonové techniky a 19 pacientů pomocí fotonové techniky do celkové dávky 60 Gy [123] dopadlo velmi dobře ve prospěch protonů. Zatímco u fotonové techniky bylo 21 % toxicity stádia 3 až 5, u protonové skupiny ani jeden případ. Nyní probíhá klinická studie fáze III, která srovnává IMRT a protonovou techniku při ozařování do stejných dávek u pacientů s rakovinou žaludku a jícnu [33] NCT01512589.

3.3.6.3 Adenokarcinom slinivky

U adenokarcinomu slinivky bývá často nutné ozařování postižených lymfatických uzlin. Pacient tak může z protonové léčby vytěžit lepší šetření kritických orgánů, jimiž jsou ledviny, játra a tenké střevo. Ukazují to dozimetrické studie srovnávající protony s IMRT technikou [126, 127]. Neoadjuvantní protonová terapie s vysokými dávkami na frakci (5 Gy do celkové dávky 25 Gy) v kombinaci s Xelodou byla vyzkoušena skupinou Hong et al. [128]. Protonová terapie by mohla přispět také k možnosti ozařovat do vyšších dávek a zlepšit tak celkové přežití u pacientů s inoperabilním karcinomem slinivky. Výsledky klinické studie

LAP-07 fáze III, která srovnává různé kombinace chemoterapie s fotonovou radioterapií [129] totiž ukázaly minimální efekt této léčby z hlediska celkového přežití. Nyní probíhá několik studií (viz databáze www.clinicaltrials.gov), z nichž jedna studie fáze II je zaměřena na inoperabilní karcinom slinivky a jeho ozáření vysokou dávkou 59,4 Gy (NCT00685763) a druhá studie fáze II na adjuvantní léčbu (NCT01553019). Předběžné výsledky publikoval Nichols et al. [130]. Jednalo se o léčbu v kombinaci s chemoterapií u 22 pacientů, kteří obdrželi celkovou dávku 50,4 – 59,4 Gy a toxicita grade 2 se objevila pouze u 3 pacientů.

3.3.6.4 Rektum a anus

Pro rektální karcinomy a léčbu protonovou terapií existuje velmi málo evidence. Několik dozimetrických studií naznačuje možnost lepšího šetření tenkého střeva protonovou terapií [131], ač rozdíl není statisticky významný, a jedná se hlavně o nízké dávky [132]. Publikace [133] mluví také o výrazném snížení ozáření kostní dřeně. U pacientů by pak mohla být lépe tolerována chemoterapie. V oblasti anu ukazuje práce [134], že protonovou terapií lze dosáhnout lepšího šetření tenkého střeva, kostní dřeně i zevních genitálií.

4.3.7 Sarkom retroperitonea

Retroperitoneální sarkomy jsou většinou objemné nádory o velikosti 10 – 20 cm a často není možná jejich úplná resekce [33]. Proto se přistupuje k adjuvantní nebo neoadjuvantní radioterapii, ovšem s konvenčními technikami nelze doručit dávku vyšší než 50 – 54 Gy, která je většinou nedostatečná [135]. Existují dozimetrické studie [33], které dokazují, že protonová terapie umožní snížit dávky na tenké střevo, játra a ledviny [136] a potenciálně tak ozařovat do vyšších dávek. Nedávná studie [137] to také prokázala ve srovnání s technikou IMRT. Protonovou technikou bylo možné doručit dávku 70 Gy, zatímco fotonovou technikou pouze 50 – 54 Gy.

4.3.8 Adenokarcinom prostaty

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších maligních onemocnění u mužů, vedle rakoviny kůže. IMRT technika, která se pro tuto lokalitu nejčastěji používá, poskytuje velmi dobrou lokální kontrolu i dobré šetření kritických orgánů - močový měchýř, rektum, střevo nebo hlavice femurů, tedy i přijatelnou míru toxicity. Díky tomu, že se jedná o jedno z nejrozšířenějších onemocnění, bylo v literatuře publikováno také nejvíce dat o protonové léčbě. Jednak se používá jako doplňující alternativa pro boost k fotonové technice, jednak

samostatně. V obou případech poskytuje léčba dobrou lokální kontrolu i nízkou toxicitu [32]. Výhoda protonů může být v nižší integrální dávce a tedy nižším riziku vzniku sekundárních malignit a také v možnosti zkrátit frakcionační režim. Na druhou stranu u protonového ozařování může více vadit pohyb prostaty během ozařování. V nízkých a středních dávkách umožňuje protonová terapie podle dozimetrických studií [32] a [138, 139] lepší šetření kritických orgánů, pro rektum bylo publikováno I srovnání Tomoterapie s protony [140]. U skenované protonové techniky to pak lze očekávat i ve vyšších dávkách. Otázkou je však srovnání externích ozařovacích technik s intersticiální brachyterapií prostaty, které by mělo mluvit ve prospěch brachyterapie, ta je schopna dosáhnout téměř nulové dávky na kritické orgány [140]. Dle mezinárodních srovnávacích studií [32] zatím není jasné, jestli protonová technika má nějaké výhody oproti fotonové právě pro tuto lokalitu a je potřeba větší množství kvalitních klinických studií. Lékaři v Proton Therapy Center Czech v Praze však upozorňují na lepší kvalitu života po léčbě hodnocenou pacienty, a to především v sexuální oblasti.

4.3.9 Karcinom děložního hrdla

Pro tuto diagnózu jsou zatím dostupné převážně dozimetrické studie. Podle [141] lze protonovým boostem lépe šetřit orgány trávícího a vylučovacího ústrojí v porovnání s VMAT technikou. U karcinomu cervixu má však své místo pro boost i brachyterapie, která podle dosavadní evidence poskytuje nejlepší lokální kontrolu ze všech technik [142]. Pokud je však potřeba ozářit větší oblast poškozených lymfatických uzlin, mohla by zde mít protonová terapie své místo kvůli lepšímu šetření tenkého střeva [137]. Byly publikovány také klinické výsledky na souboru 25 pacientů [143], kde srovnávali protonový a fotonový boost při celkové léčebné dávce 86 Gy. Výsledkem bylo desetileté celkové přežití ve 100 % případů a pětiletá lokální kontrola 89 % pro pacientky se stadiem IIB. Pro stadium IVA to bylo 61 % a 40 %.

4.3.10 Dětské nádory

Léčba radioterapií má u dětí, kromě všech nežádoucích efektů platných pro dospělé pacienty, řadu dalších nevýhod. Je to růst a rozvoj měkkých tkání, kostí a nervů, na jehož výsledek má radioterapie vliv [144]. Kromě toho je u dětí větší pravděpodobnost, že se nežádoucích účinků léčby, a to i těch velmi pozdních, dožijí. Nejčastějším nádorem u dětí je nádor mozku, který představuje více než 50 % dětských solidních nádorů [32]. Záření má na vývoj mozku vliv, a to větší u mladších dětí [145]. Celkově menší integrální dávka a lepší

šetření zdravých struktur především v oblasti za Braggovým píkem zde tedy bude hrát ještě významnější roli. Pro případ orbitálního rhabdomyosarkomu byly dosaženy výborné výsledky – 85% lokální kontrola – a šetření jak ipsilaterálních, tak kontralaterálních optických struktur v porovnání s dříve zaznamenanými pozdními efekty fotonové terapie v téže populaci [146]. McDonald et al. [147] publikoval slibné výsledky při léčbě ependymomů, kdy lze s protonovou terapií šetřit kochleu, hypothalamy a temporální laloky. U pacientů přeživších rakovinu v dětském věku a léčených v té době radioterapií představují sekundární malignity nejčastější příčinu mortality [32]. Existuje publikace, která srovnává kohortu 1450 pacientů ve věku 56 let (medián), kteří byli ozařováni protony v širokém rozmezí let 1974 – 2001, s příslušnou kohortou ze SEER databáze (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program). U pacientů ozařovaných protony byla incidence sekundárních malignit 6,4 %, u druhé skupiny 12 %. Přitom u 15 dětských pacientů z první skupiny se sekundární malignita neobjevila ani v jednom případě. ASTRO publikace (z roku 2012) [32] uvádí, že u mozkových pediatrických nádorů má protonová terapie svoje místo, už pokud vezmeme v úvahu vlastnosti protonového svazku a jeho benefity. V oblastech mimo centrální nervový systém podle [32] však zatím neexistuje dostatek evidence, aby primárně doporučovali protonovou terapii.

4.3.11 Reiradiace

Problémem při nutnosti reiradiace již dříve ozářené lokality je nemožnost doručit kurativní dávku v plné výši kvůli přesazení limitních dávek na kritické orgány. Protonová terapie v mnoha případech umožnila doručení mnohem vyšších dávek než by bylo přípustné s fotonovým svazkem. Publikace [148] uvádí 16 pacientů s chordomem, kde dvouletá lokální kontrola byla 85 % a celkové přežití 80 %; publikace [149] 31 pacientů s plicním karcinomem, jednoletým celkovým přežitím 47 % a přežitím bez progresu onemocnění 28 %, přičemž 3 pacienti měli toxicitu grade 4. Publikace [150] se zabývá mozkovými nádory, uvádí 26 pacientů s mediánem celkového přežití 18,3 měsíců a 2 případy s radionekrózou.

4.4 Shrnutí

Jak je vidět na základě výše zpracované rešerše literatury, současná evidence nemluví o tom, že by protonová terapie měla horší výsledky než fotonová. V některých případech je srovnatelná a použití protonů je diskutabilní (např. adenokarcinom prostaty), v některých případech je u protonové terapie potřeba dbát na větší přesnost v plánování a doručení léčby

(lokality s pohybem orgánů), ve většině případů však bylo s protonovou terapií dosaženo lepších výsledků. Problémem je, že dosud chybí výsledky kvalitních klinických studií fáze III a vyšší, jelikož rozvoj technologií je rychlejší, než doba potřebná k ukončení takové studie. To je ovšem v radioterapii problémem všech nových technik. V současné době probíhá výběr pacientů vhodných pro protonovou léčbu na základě mezinárodních doporučení [11], na základě evidentních fyzikálních výhod protonového svazku nebo na základě vyhotovení srovnávacích léčebných plánů s nejlepší dostupnou fotonovou terapií.

Protonová terapie se ve světě velmi dynamicky vyvíjí. Vyvíjí se ale i fotonová terapie. K jednotlivým diagnózám existuje v současné době celá řada studií, v této kapitole je jich zohledněna pouze část. Problém je, že dosažené výsledky závisí na řadě parametrů, které je z materiálů obtížné vyčíst, nebo které tam nejsou vůbec uvedeny. Výjimku tvoří velmi precizně popsané podmínky pro výběr pacientů ve studiích Heidelberg Ionenstrahl Therapiezentrum [27]. Je např. přesně popsána velikost a poloha nádoru vůči poloze ostatních orgánů v těle pacienta. Srovnávat výsledky jednotlivých studií a výsledky jednotlivých ozařovacích modalit je proto velmi složité. Shrnout celou problematiku protonové terapie se v posledních letech pokusilo několik pracovišť, jak v Čechách, tak v zahraničí. Takto zpracované výsledky jsou uvedeny v kapitole 5.

5. Srovnávací studie. PT a klasická radioterapie

V 2013 byla vypracována v České republice v Institutu pro zdravotní ekonomiku a technology assessment o.p.s. (IHETA) studie: “Protonová terapie při léčbě nádorových onemocnění“, označená jako HTA (Health Technology Assessment) Report [151]. Ve stejné době zadala VZP Masarykově universitě v Brně vypracovat studii na téma: “Hodnocení nákladové efektivity protonové terapie v systému zdravotní péče ČR ve srovnání se standardně používanými metodami radioterapie“ [152]. Výsledky obou studií se diametrálně liší.

Studie vypracovaná v Institutu pro zdravotní ekonomiku a technology assessment o.p.s. (IHETA) je založena na zpracování 233 studií, z nichž autoři nakonec vybrali pro systematické hodnocení 199 studií. Hodnocení účinnosti terapie provedli pro následující diagnózy: oční nádory, nádory u dětí, nádory CNS, karcinom prostaty, karcinom plic, gastrointestinální nádory, nádory hlavy a krku, tumory pánve, sarkomy a karcinomy prsu. To jsou hlavní diagnózy, které jsou v souvislosti s použitím protonové terapie diskutovány.

Autoři provedli kalkulaci současných nákladů pro moderní způsoby fotonové terapie v základních diagnózách a kalkulovali očekávané náklady pro protonovou terapii pro shodné skupiny pacientů. Bylo provedeno zhodnocení nákladů a přínosů pro dvě modelové indikace, pro dětský meduloblastom a pro karcinom prostaty.

Autoři použili ve své studii ukazatel QALY (Quality Adjusted Life Year- rok života ve vztahu k jeho kvalitě) Ukazatel QALY se používá k určení efektivnosti nové testované terapie nebo se porovnává jeden léčebný postup s jiným. Proti použití tohoto parametru lze vznést samozřejmě výhrady, jak budeme porovnávat krátký život v dobré kvalitě s dlouhým životem s řadou omezení. Závisí samozřejmě i na individualitě pacienta. Nicméně je to jedno z kritérií, kterými lze hodnotit přínosy léčby.

Autoři na závěr konstatují, že protonová terapie má potenciál vyšší lokální kontroly nádoru při nižším výskytu nežádoucích účinků. Nicméně publikované závěry jsou zatím heterogenní a stojí na nekontrolovaných klinických studiích. Zároveň konstatují, že se protonová terapie velmi rychle vyvíjí a dochází u ní ke snižování nákladů. Proto je nutné v rámci HTA hodnocení neustále aktualizovat a hodnotit poměr mezi přínosy a náklady na léčbu.

Na studii zpracovávané na Masarykově universitě v Brně, od října 2013 do února 2014, se podílelo 15 špičkových odborníků. Dvanáct z nich bylo pracovníky Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně, Farmakologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Kliniky dětské onkologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Dalšími třemi členy týmu byli profesor Jiří Petera, předseda SROPFu, profesor Vlastimil Válek, člen výboru České radiologické společnosti a profesor Pavel Šlampa, člen výboru SROBF a předseda Akreditační komise Ministerstva zdravotnictví ČR pro radiační onkologii a člen Vědecké rady České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Výsledky studie byly široce publikovány jak v odborném tak v běžném tisku. Studie byla zpracována s využitím struktury tzv. Core HTA modelu. Jeho jednotlivé prvky hodnotí protonovou terapii komplexně, podle dosažených klinických výsledků, jejich případných negativních účinků a předpokládaných ekonomických nákladů při zavedení do klinické praxe. Autoři diskutují i sociální a právní aspekty. Autoři docházejí k závěru, že pro většinu diagnóz nejsou k dispozici přesvědčivé závěry o výhodách protonové terapie, ve srovnání se

standartními metodami léčby. Odvolávají se na doporučení odborné společnosti ASTRO, které konstatuje, že dostupná data týkající se účinnosti protonové terapie, nepodporují její využití u většiny diagnóz. U hepatocelulárních karcinomů a karcinomu prostaty konstatují, že účinnost protonové terapie je dostatečně prokázána, ale neexistují důkazy, že by přinášela lepší výsledky než fotonová terapie. Jako jediné přínosné označují autoři diagnózy: oční melanom [7,8], chordom [9,10] a dětské nádory CNS [11,12]. V těchto případech se uplatňuje hlavní přednost metody – vysoká přesnost zacílení protonového svazku, který předá největší část své energie přesně v určeném místě, tedy v nádoru samotném. Za nádorem klesá energetická hodnota svazku k nule. Tkáně ležící za nádorem ve směru pohybu částic jsou tedy na rozdíl od konvenční radioterapie velmi dobře chráněny. Protože současná technologie umožňuje ozařovat protonovým svazkem z mnoha směrů a záření lze dobře modulovat (IMPT – Intensity Modulated Proton Therapy), je možné zcela ochránit před poškozením životně důležité orgány v těsné blízkosti nádoru. Ani u jmenovaných diagnóz sice nejsou k dispozici data té nejvyšší úrovně z hlediska EBM (Evidence Based Medicine), nicméně vzhledem k tomu, že u takto vzácných onemocnění je realizace randomizovaných klinických studií prakticky nemožná, nelze je v praxi ani požadovat [13]. Z tohoto důvodu považujeme klinická data potvrzující účinnost a bezpečnost protonové terapie u těchto typů nádorového onemocnění za dostatečná. Poměr rizika a přínosu terapie je nakloněn ve prospěch využití nové technologie. Autoři studie konstatují, že pracovali pouze se studii s klinickými výsledky, teoretické práce a fyzikální modely neuvažovali. Studie s nejvyšší hierarchií důkazů dle EBM se v případě protonové terapie nevyskytují. Autoři dále provedli posouzení klinické účinnosti a bezpečnosti, hodnocení nákladů a přímých ekonomických dopadů a hodnocení sociálních a morálních norem ve vztahu k porovnávaným zdravotnickým intervencím.

Na základě výše uvedených dat vypracovali autoři analýzu počtu pacientů, u nichž lze uvažovat o indikaci protonové terapie. Vyplývá z nich, že pokud by k protonové terapii byli indikováni všichni pacienti, kteří podstupují radioterapii v rámci léčby diagnóz sledovaných v této HTA studii, dosáhl by jejich počet více než šesti tisíc. Omezíme-li tento výběr pouze na diagnózy, u nichž má protonová léčba největší opodstatnění podle zahraničních studií i autorů HTA studie (melanom oka, chordom a dětské nádory CNS), dojdeme k údaji 26 pacientů za rok.

Diagnóza	Predikce počtu pacientů, kteří podstoupí radioterapii (ročně)
Karcinom prostaty - lokalizovaný	2954
Nemalobuněčný karcinom plic	1340
Nádory hlavy a krku	1279
Nádory CNS	483
Dětské nádory (novotvaru pacientů do 15 let)	57
- Z toho nádory CNS)	16
ZN oka a očních adnex (C69)	10
- Z toho melanom oka	6
Chordom	4
Celkově melanom oka+chordom+dětské nádory CNS	26
CELKEM	6127

Tab. 2 Predikce počtu pacientů, kteří ročně podstoupí radioterapii

Tento výsledek 26 pacientů za rok byl uveden v odborném i denním tisku a použit jako argument o zbytečnosti tak nákladného zařízení, jako je PTC.

Na závěr autoři konstatují, že u vybraných diagnóz (chordom, melanom oka, dětské nádory CNS), kde lze protonovou terapii akceptovat jako nejvhodnější léčebnou modalitu, by indikace měla být posuzována s tím, že by pacient nebyl doporučen k tomuto typu léčby pouze na základě vážných důvodů. U dalších potenciálně vhodných typů onkologických onemocnění, jako jsou zhoubné nádory CNS, hlavy a krku apod., lze v individuálních případech protonovou terapii také indikovat, zde by ale naopak měly existovat vážné a nezpochybnitelné důvody pro doporučení léčby. U ostatních diagnóz mohou odpověď na přínos protonové terapie přinést pouze rozsáhlé randomizované klinické studie. KOC, který zná klinický stav pacienta nejlépe, stejně jako jeho předchozí terapii a benefity, které mu protonová terapie může přinést.

- SROBF protonovou terapii ve své koncepci rozvoje oboru radiační onkologie zmiňuje pouze v oblasti výzkumu a počítá s jejím zavedením do klinického využívání až po dobudování moderní sítě konvenční radioterapie
- Hrazení této terapie může být tedy posuzováno jako v rozporu se Zákonem o veřejném zdravotním pojištění, pokud odborné společnosti rozporují, že existují důkazy o účinnosti nové technologie.

V České republice byly tedy zpracovány dvě studie, obě založené na metodě HTA, které docházejí k zcela rozdílným výsledkům. V této souvislosti lze ještě uvést, že odhady o potřebě protonové terapie provedené v jiných evropských zemích jsou výrazně vyšší, než udávají čeští autoři. Tak např. francouzská studie odhaduje počet pacientů vhodných pro protonovou terapii na 5950 ročně [153]. Počet obyvatel Francie je cca 70 milionů, to odpovídá cca 850 pacientům v ČR.

Existují ale i nižší odhady. Národní poradní skupina pro radioterapii (National Radiotherapy Advisory Group – NRAG) ve Velké Británii publikovala data, podle kterých by terapii protony potřebovalo 8 – 31 pacientů na milion obyvatel [153].

Podobné studie, které se snaží hodnotit protonovou terapii komplexně existují i v zahraničí.

V ČR je často citovaná studie, kterou vypracovala ASTRO (American Society for Radiation Oncology) a která se pokouší zhodnotit perspektivy protonové terapie [24]. Autoři v jejím závěru konstatují, že jsou optimisté, co se týče dalšího vývoje, nicméně současná data neposkytují dostatek důkazů k tomu, aby bylo možno protonovou terapii doporučit. Výjimkou jsou nádory na plicích, hlavě a krku a gastrointestiální nádory mimo hepatocelurárního karcinomu. U hepatocelurárního karcinomu a karcinomu prostaty jsou důkazy o efektivitě léčby protonovou terapií, ale ne důkazy, že přináší lepší výsledky než fotonová terapie. U dětských CNS nádorů publikovaná data potvrzují, že protonová terapie poskytuje lepší výsledky, než fotonová, zároveň ale uvádějí, že k jednoznačnému doporučení protonové terapie není dostatek dat. Pro kraniospinální ozáření dětských pacientů jsou protony z dozimetrického hlediska výhodnější, ale k ověření bude potřeba ještě více klinických dat. Pro velké oční melanomy a chordomy autoři studie věří, že je dostatek důkazů k tvrzení, že protony poskytují lepší výsledky. Autoři v závěru doporučují, aby byl pro všechny diagnózy dále prováděn klinický výzkum.

Health Care Authority ve Washingtonu vypracovala v roce 2014 studii nazvanou “Proton beam Therapy – Final Evidence report“ [154]. Autoři se věnují i finanční stránce využití protonové terapie. Protonová terapie je samozřejmě i v amerických podmínkách dražší. Závisí to na jednotlivých diagnózách, ale např. při operaci prostaty je rozdíl 70%. Jinak autoři uvádějí středně velký zdravotní benefit u očních nádorů a menší zdravotní benefit

u mozkových nádorů dospělých a nádorů dětí. Autoři se odvolávají na nedostatečné nebo neexistující randomizované studie, které bude nutné provést.

Podobně skeptická je studie vypracovaná v Ludwig Boltzman Institut ve Vídni v roce 2013 s názvem Hadronentherapie: Protonen und Kohlenstoff-Ionen [155]. MedAustron je ve studii prezentován jako výzkumný projekt. V závěru autoři konstatují, že přínos hadronové terapie je podle kritérií medicíny založené na důkazech spíše malý (nur sehr moderat), nicméně připouštějí, že hadronová terapie je na teoretické rovině vysoce přijatelná.

Také Německá společnost pro radioonkologii (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie/ DEGRO) publikovala v roce 2015 studii s názvem: „Stanovisko k protonové terapii v Německu“ [156].

Ve studii jsou uvedeny diagnózy, které by měly být léčeny protony. Jsou to:

- Cévní kožní melanom a melanom duhovky.
- Chordomy a chondrosarkomy.
- Dětské tumory.
- Těžce léčitelné tumory, u kterých není při klasické radioterapii dávka od fotonů na okolní orgány přijatelná.
- Těhotné ženy, u kterých protonová terapie výrazně sníží dávku na plod.

U ostatních diagnóz je nutno zvážit, zda přínos protonové terapie ve srovnání s moderní vysoce přesnou fotonovou terapií vyváží zvýšené náklady.

6. PT v České republice

Výstavba pražského protonového centra začala v květnu 2009, cyklotron byl přivezen v dubnu 2011 a v březnu 2012 bylo provedeno první ozařování. Povolení ke klinickému provozu dostalo PTC 29. 11. 2012 a první pacient byl ozařen 12. 12. 2012 [5].

Zdrojem protonů je cyklotron IBA. Protony jsou urychleny na energii 233 MeV. Součástí systému je zařízení pro transport svazku vybavené kvadrupólovými magnety, gantry a ozařovací hlavice. Energie protonů může být snížena průchodem vrstvou uhlíku (degrader). Svazek je potom rozveden do jednotlivých ozařoven. PTC disponuje 3 ozařovkami vybavenými rotujícími gantry a jednou s pevným svazkem.



Obr. 10: Pražské protonové centrum

Počet ozářených pacientů postupně narůstal na 86 v roce 2013, 239 v roce 2014, 394 v roce 2015 a konečně 611 za prvních 9 měsíců roku 2016. V tabulce 3 jsou uvedeny léčení pacienti dle diagnózy.

Ozařovaná oblast	Počet léčených pacientů M/Ž
prostata	850/0
CNS	55/74
ORL	67/46
děti	52/47
lymfomy	41/24
Prsa	0/12

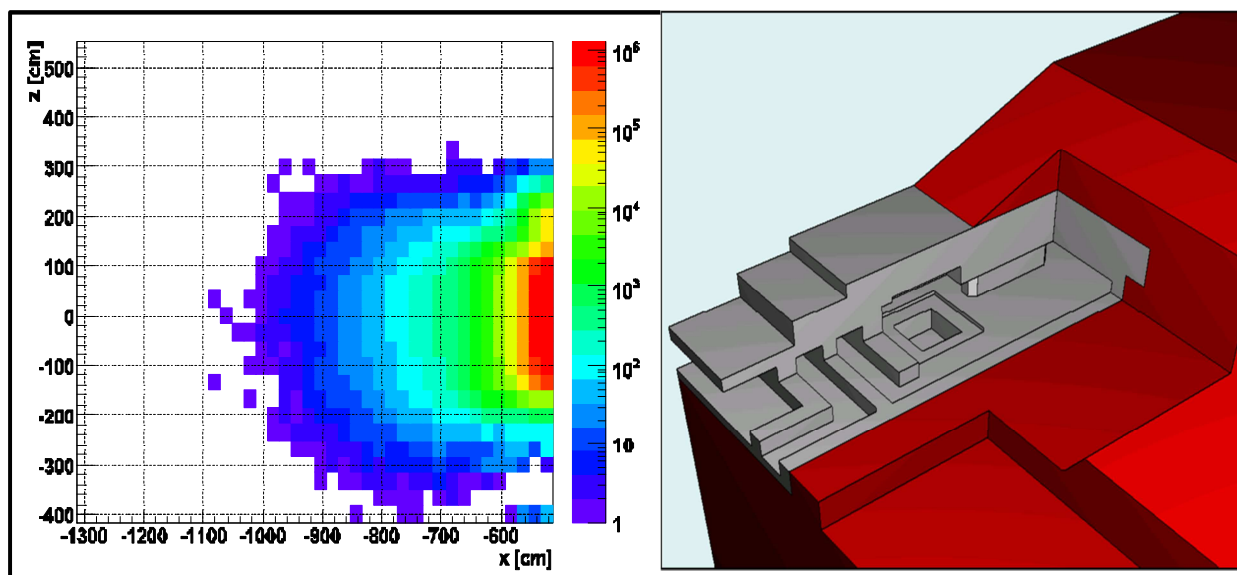
Tab. 3 Celkový počet léčených pacientů v PTC Praha



Obr. 11 Cyklotron a ozařovací hlavice s robotickým stolem [28]

Obrázek 11 znázorňuje cyklotron a ozařovací hlavici s robotickým stolem [28]. Cyklotron v PTC je nejenergetičtější zdroj IZ na území ČR a jako takový poskytuje možnost provádět experimenty v radiobiologii, výzkumu detektorů samozřejmě také v různých projektech souvisejících s protonovou terapií. PTC tak spolupracuje s ÚJF AV, ČMI, ÚTEF ČVUT v Praze a KDAIZ FJFI ČVUT v Praze na problémech souvisejících např. se stanovením dávky ve skenovaném svazku, vývoji 3D plastových dozimetrů a na ozařování buněčných kultur.

Za zmínku stojí, že při stavbě PTC byly prováděny výpočty a ověřování stínících vlastností navrhovaných geometrických uspořádání ozařoven Na KDAIZ FJFI ČVUT v Praze. [157, 158]. Viz obr. 12.



Obr. 12 Pole záření v ozařovně modelované metodou Monte Carlo a návrh geometrie ozařovny.

7. Radiační ochrana v PT

Protonový svazek používaný k léčbě má známé vlastnosti, které jsou proměřeny při zadávání modelu svazku do plánovacího systému a z hlediska radiační ochrany personálu a dávek pro pacienta nepředstavuje problém. Nevěnuje se ale tolik pozornosti sekundárním částicím vznikajícím při ozařování, které jednak přispívají k dávce ve tkáních pacienta, jednak by měly být brány v úvahu při optimalizaci radiační ochrany na pracovišti. Jsou to především špatně měřitelné neutrony, dále okamžité gama fotony. Energie neutronů vznikajících v protonové ozařovně mají poměrně velký rozsah, od tepelných až po rychlé neutrony, takže výběr vhodného rutinního monitoru neutronů je obtížný. Nabízí se např. komerčně dostupné proporcionální počítače nebo rem-počítače, ale ukazuje se [159], že ne všechny dávají

správnou odezvu. Konkrétně tzv. rem-counter – většinou proporcionální počítače obklopené nějakým moderujícím materiálem - podhodnocují prostorový dávkový ekvivalent [160] až 4x [159], protože nesprávně detekují vyšší energetickou složku neutronového spektra, především pokud je jako moderátor použit pouze polyetylen.

Kromě jiného může docházet k aktivaci některých částí ozařovny, především těžkých materiálů, jako jsou například individuálně vyráběné kolimátory pro jednotlivé pacienty, které pak zůstávají radioaktivní po poměrně dlouhou dobu od použití [161]. Než radioaktivita klesne pod uvolňovací úroveň (v závislosti na legislativě v dané zemi), trvá to řádově několik měsíců [161]. Kromě toho vznikají neutrony i v samotné tkáni pacienta, čemuž nelze nijak zabránit. Tabulka 4 uvádí na ukázkou odhad orgánových dávek z publikace [162, 163], která rozlišuje dávky od neutronů vznikajících v materiálech ozařovny a v samotném pacientovi.

Orgán	Neutronová dávka – neutrony vznikající v pacientovi [mGy]	Neutronová dávka – neutrony vznikající v beamline [mGy]
Červená kostní dřeň	28	16
Tlusté střevo	0	4
Plíce (mimo ozařovanou oblast)	39	34
Žaludek	0	20
Močový měchýř	0	3
Prsa	1	24
Játra	1	32
Jícen	2	29
Štítná žláza	1	32
Mozek	0	12
Ledviny	0	19
Slezina	0	22

Tab. 4 Neutronové dávky vybraným orgánům odhadnuté metodou Monte Carlo od třípolové rozptylované techniky pro ozáření plíc do dávky 72 Gy [162, 163].

Řada prací [159, 164, 165] se zabývá měřením spekter, většinou pomocí Bonnerových sfér nebo Bonnerových sfér z rošířeným dosahem (kvůli pokrytí vyšších energií v neutronovém spektru – rozšíření je dosaženo zahrnutím kovového materiálu) a vhodného detektoru uvnitř (TLD, stopový detektor, proporcionální počítač plněný ^3He). Jiní simulují neutronová spektra pomocí metody Monte Carlo a výsledky případně srovnávají s experimentálním měřením [166, 167]. Simulací lze předpovídat i vznik neutronů ve tkáni ozařované protonovým svazkem [167]. Několik autorů se pokusilo vymyslet i analytický

model, pomocí kterého by se daly odhadnout dávky od sekundárních neutronů [168 - 170]. Takové analytické modely by měly být pokud možno srovnatelné se simulčními metodami. Bohužel většina prací se týká dříve používaných rozptylovacích technik, kde je teoreticky vznik sekundárních částic významnější než u novější skenovací techniky. Tou se však zatím zabývá omezené množství publikací [164]. Výsledky průzkumu neutronových spekter se shodují v několika závěrech:

- 1) Neutronové spektrum má jak pomalou, tak rychlou složku [159, 165].
- 2) Charakter neutronových spekter, ať už jde o neutrony vznikající v hlavici či přímo v pacientovi, závisí na energii i na směru primárního protonového svazku, produkce neutronů je kvadratickou funkcí energie primárních protonů, více neutronů je generováno protony s vyšší energií [159, 166, 167].
- 3) Neutrony jsou vyzařovány pod malými úhly vzhledem ke směru primárního svazku, dosáhnou tak snadno k pacientovi a budou mít vliv na dávku ve tkáních [164, 166].
- 4) Největší množství neutronů je generováno na počátku dráhy protonového svazku ve fantomu/pacientovi a dále jejich počet klesá s minimem v oblasti Braggova píku [164].
- 5) Vznik neutronů velmi závisí na konkrétním pracovišti a jeho parametrech (materiálech nacházejících se v ozařovně, geometrii...) [162, 171].

Znalost neutronového spektra v ozařovně je důležitá kvůli rozhodnutí jaké detektory pro jejich měření použít. Některé práce se zaměřují na určení ekvivalentních dávek v orgánech či prostorového dávkového ekvivalentu [168, 172, 173]. Většinou se zabývají pouze neutrony mimo ozařovací pole, jelikož přímo v ozařovacím poli sekundární částice tolik nevadí.

Zajímavé závěry zde vyvodili autoři [173], kteří použili simulaci Monte Carlo pro ozáření nádorů mozku dospělých i dětských pacientů a stanovili ekvivalentní dávky pro 48 orgánů od sekundárních neutronů vznikajících v hlavici i v těle pacienta:

- Neutronové dávky mimo ozařovací pole jsou menší než dříve naměřené fotonové dávky u IMRT techniky
- Čím mladší pacient, tím vyšší dostane ekvivalentní dávky (kvůli jeho menší velikosti) - u dětí tedy tyto nežádoucí dávky představují větší problém
- Odhadli, že po sérii protonové radioterapie do 70 Gy ve 30 frakcích dostane pacient dávku odpovídající až 30 CT vyšetřením

- Čím větší ozařovací pole je použito, tím menší jsou neutronové dávky, také rychle klesají se vzdáleností od zdroje

Velmi podobné výsledky publikovali také [171]. Jak již bylo řečeno v úvodu, dají se rozlišit neutronové dávky v důsledku interakcí primárního svazku v materiálech ozařovny a v pacientovi. Práce [174] uvádí, že k ekvivalentním dávkám výrazněji přispívají neutrony vznikající v pacientovi, kdežto k efektivní dávce neutrony vznikající v nozzlu. Uvažovali referenčního pacienta zářeného pro nádor prostaty a dávky stanovovali pomocí antropomorfního fantomu a Monte Carlo modelu. Efektivní dávku od doprovodného záření na jednotku terapeutické dávky odhadli na 5,5 mSv/Gy, kdežto ekvivalentní dávka v rizikových orgánech se snižuje se vzdáleností od izocentra a je v rozmezí 12 a 1,9 mSv/Gy od močového měchýře po jícn. Fotony k ekvivalentním dávkám podle této práce přispívají méně než 15 %. Když však srovnáme výsledky různých prací, zjistíme, že odhadované neutronové dávky se značně liší [162]. Záleží totiž jak na použité dozimetrické technice, tak na geometrii a materiálech konkrétní ozařovny. Orientačně však lze mluvit o ekvivalentních dávkách od doprovodného záření v jednotkách mSv/Gy pro rizikové orgány u různých diagnóz [174, 175]. Najdeme však i výsledky jako 155 mSv/Gy u malých dětských pacientů [171].

Řada prací se zabývá také vznikem sekundárních neutronů přímo v range modulátoru a optimalizací jeho návrhu pro snížení těchto dávek [176, 177]. Práce [176] shrnuje, že nejvíce neutronů vzniká právě v range modulátoru, ale k dávce pacientovi nejvíce přispívají neutrony vznikající v individuálně vyrobeném kolimátoru, jelikož ten je pacientovi nejbliž. Autoři [177] dospěli k celkem logickému závěru, že ekvivalentní dávka od neutronů roste s tloušťkou range modulátoru. V těchto publikacích se jedná o pasivní rozptylovací techniku. U aktivního skenování, kde v cestě tenkému protonovému svazku nestojí nic než případný range-shifter, bylo zjištěno, že největší množství neutronů vzniká právě v něm. Range-shifter se vkládá na konec dráhy svazku v nozzlu a slouží jako build-up pro posunutí dosahu blíže k povrchu pacienta. Bez použití range-shifteru je tužkový svazek téměř bez neutronů [164], v porovnání s pasivně rozptýleným svazkem.

Některí autoři se zabývají okamžitými fotony gama, které ve tkáni vznikají interakcí protonů s jádry. Protože charakteristické okamžité gama záření silně koreluje s dávkovým rozložením v doručeném SOBP, mohly by mít také své využití, a to ke kontrole správnosti ozáření [178]. Autoři této práce také uvádějí, že spektra okamžitých gama fotonů se výrazně

liší pro různé tkáně a relativní intenzita charakteristického gama záření je úměrná relativnímu zastoupení daného prvku ve tkáni.

Protože jednou z hlavních výhod protonové terapie oproti fotonové má být menší objem zdravé tkáně ozářené nízkými dávkami, což je spojeno s menším rizikem vzniku sekundárních nádorů, je potřeba se ptát, jaký vliv na to mají vznikající neutrony, se kterými plánovací systém nepočítá, ale jsou považovány za vysoce karcinogenní [162]. Jedna práce podrobně pojednává o riziku vzniku sekundární rakoviny u pacientů s nádory mozku [179]. U žen je dle [179] největší riziko pro rakovinu prsu, u mužů pro leukémii, u obou pohlaví pro štítnou žlázu.

8. Novinky v PT Kongres PTCOG 55

PTCOG je zkratkou pro Particle Therapy Cooperative Group a jedná se o hlavní mezinárodní odbornou společnost sdružující odborníky z oblasti hadronové radioterapie. Sem patří lékaři, radiologičtí fyzici, radiobiologové, radiologičtí asistenti, sestry, vědečtí pracovníci, inženýři, ale i regulační orgány a legislativní odborníci. V rámci své činnosti každoročně již 55 let PTCOG pořádá setkání celé komunity, jejíž poslední ročník (22. až 28. května 2016) se konal v protonovém centru v Praze. Na začátku je obvykle na programu několikadenní výuková sekce následovaná vědeckou konferencí. Tématem tohoto ročníku bylo „Částicová terapie: Jaká evidence je potřeba pro klinický standard“.

Vědecké příspěvky se zabývaly několika hlavními tématy [180]. V klinické oblasti to byla následující. U klinických příspěvků je v závorce vždy uveden počet ústních prezentací k danému tématu:

- Protonová terapie u dětí (6)
- Protonová terapie v oblasti hlavy a krku (6)
- Protonová terapie v oblasti genitourinárního (močopohlavního) systému (6)
- Protonová terapie pro karcinom prsu (3)
- Protonová terapie u gastrointestinálních nádorů (3)
- Protonová terapie v oblasti CNS, oka, sarkomů a lymfomů (14)
- Protonová terapie v oblasti plic (6)

Ve fyzikálně-technické oblasti se jednalo o tato témata, jejichž zastoupení podle počtu ústních prezentací bylo celkem rovnoměrné:

- Obrazem řízená protonová terapie a plánování léčby
- Zavádění do provozu a přejímací zkoušky, výpočet dávky, optimalizace
- Adaptivní radioterapie a problematika doručení dávky
- 4D zobrazování a léčba
- Dozimetrie a zajišťování jakosti

Radiobiologická sekce byla rozdělena na dvě podsekce:

- Relativní biologická účinnost
- Různá témata

Celkem se sešlo 85 ústních přednášek a 361 posterů. Pro srovnání, v roce 2013 byly publikovány abstrakty k 75 přednáškám a 315 posterům. V roce 2013 programová komise identifikovala tyto důležité oblasti [181]:

- Radioterapie řízená obrazem a příslušné workflow
- Pokroky v plánování
- Pohybující se cílové objemy
- Protonová terapie u dětí
- Evidence-based částicová terapie

Tedy většina témat zůstává aktuální i dnes. Stále nevyřešená otázka radiobiologické účinnosti protonového svazku (či jiných lehkých iontů) ve srovnání s fotony si v letošním ročníku konference zasloužila samostatnou sekci. Kromě protonové terapie u dětí byly v roce 2013 všechny klinické příspěvky shrnuty do dvou podtémat Radiační onkologie a Evidence-based částicová terapie. Nebyly ještě děleny podle jednotlivých diagnóz a dohromady byly publikovány abstrakty jen k 15 ústním sdělením. Je tedy vidět, že s rozvojem protonové a obecně částicové terapie ve světě za poslední roky je postupně získáváno dostatečné množství léčených pacientů pro relevantní klinické závěry pro konkrétní onemocnění.

Letošní příspěvky ve fyzikální oblasti se zabývaly velmi různorodými tématy, např. měřeními okamžitých fotonů gama, stanovením NTCP parametrů, rozsáhlou problematikou rozmítané techniky, např. rescanningem, či verifikací dosahu měřeními okamžitých fotonů gama. Některé příspěvky se také zabývaly protonovým CT. V oblasti plánování jde především o robustnost plánů, heterogenity ozařované oblasti, řešení dýchacích pohybů

a adaptivní radioterapii či algoritmy pro plánování IMPT techniky. V radiobiologii je velmi aktuální správný odhad relativní biologické účinnosti protonového svazku, jejíž znalost je nutná pro správné předepisování léčby v návaznosti na zkušenosti s fotonovou terapií. V klinické oblasti se rozrostlo množství sledovaných diagnóz a přibývají také příspěvky pojednávající o výsledcích skenovacích technik.

9. Závěr

Na hodnocení protonové terapie lze aplikovat dva přístupy. První vychází z fyzikálních vlastností protonového svazku. Křivka procentuální hloubkové dávky má pro protony zcela jiný průběh než pro fotony. Oblast před ozařovaným cílovým objemem je při použití protonů ozářena daleko nižší dávkou, než v případě, kdy použijeme fotony. Oblast za koncem Braggova píku není ozářena vůbec. Zpracujeme-li ozařovací plány pro ozáření protony dostaneme ve většině případů prokazatelně lepší výsledky, než v případě fotonové terapie. Z těchto důvodů by měla protonová (respektive i hadronová) terapie přinášet pro lokalizované nádory lepší výsledky než použití fotonů. Tolik fyzikální přístup.

Lékaři přistupují k výsledkům léčby a tedy i protonové radioterapii podle principu medicíny založené na důkazech. Zajímají je výsledky léčby a to při léčení onkologicky nemocných někdy i za dlouhou dobu (pětiletá nebo i delší doba přežití). Za důkaz úspěšnosti léčby se považuje srovnání dvou skupin pacientů léčených dvěma různými postupy, kdy jeden postup poskytuje prokazatelně lepší výsledky. Za výhodu se považuje, jsou-li do skupin testované osoby vybírány náhodně a výběr splňuje požadavky randomizovaných studií.

Právě nedostatek těchto randomizovaných studií je využíván jako argument proti protonové terapii. Např. v citované studii pracovníků Masarykovy university je uvedeno: „Pracovali jsme pouze se studiiemi s klinickými výsledky. Teoretické práce a fyzikální modely jsme neuvažovali“ [182].

Problém je, že při rychlém vývoji v radioterapii a v hadronové terapii zvlášť mohou být výsledky po zhodnocení studie už zastaralé. Ozařovací postupy se od jejího zadání už změnilly. Některé komplikace při léčbě radioterapií se mohou projevit po relativně dlouhé době. Roli hrají i vedlejší účinky léčby, které se do výsledků studií nemusí zahrnovat, ale které mohou výrazně ovlivnit kvalitu pacientova života. Problematika hodnocení QALY (Quality-adjusted life year – rok života v plné kvalitě) byla zmiňována v kapitole 5.

Diskutovat lze i použití parametru WTP (willingness to pay – ochota platit), což se může týkat jak jedince, tak celé společnosti. Může se ale ukázat, že výrazně dražší léčba může přinést dlouhodobé zvýšení QALY a snížení nákladů na další ošetření a že se nakonec vyplatí.

Za hlavní výhody protonové terapie ve srovnání s ostatními radioterapeutickými metodami lze považovat:

1. Snížení dávky mimo cílový objem ve zdravé tkáni, a tím snížení vedlejších účinků
2. Zvýšení dávek v nádoru a tím případně zlepšení terapeutického účinku
3. Kratší a tím méně nákladný způsob ozařování.

Používání protonové terapie přináší řadu otázek, na které bychom měli hledat odpověď. Samozřejmě je srovnávání protonové terapie s fotonovou terapií, pro kterou existuje velké množství klinických dat (účinek/vedlejší účinek, kvalita života, délka života). Je nutno diskutovat, kdy budou dodatečné výdaje a dodatečné náklady oprávněné.

Německá společnost pro radioonkologii (DEGRO) v již citované studii shrnuje okruhy otázek [157], kterým by se měl výzkum v rámci hadronové terapie zabývat:

- Existuje tzv. Model založený na jednotlivých indikacích (Modellbasierte Indikationsstellung), který je platným nástrojem k zhodnocení protonové terapie pro jednotlivé pacienty a studijní skupiny. Tento Model založený na jednotlivých indikacích byl vyvinut v Holandsku a další evropské země ho nyní přijaly k plánování národních kapacit pro protonovou terapii. Pro pacienty nebo pro skupiny pacientů (class solution) bude vypracován srovnávací plán pro protonovou a fotonovou terapii. Na základě modelů účinku dávky v daném objemu je určena odpovídající normální reakce tkáně na fotonovou terapii a vypočteno riziko relevantních vedlejších účinků pro protonovou terapii. Překročí-li toto procento částku danou národním koncensem, je protonová terapie pro pacienta nebo populaci pacientů považovaná za vhodnou k indikaci a k provedení. Během a po protonové terapii je vyhodnocována definovaná normální tkáňová toxicita a zaznamenávána v databázích, s cílem rozvíjet a evaluovat použité modely. Tím vznikne vědecký systém, založený na důkazech, který umožní vypracovat studie k jednotlivým indikacím, k zabezpečení jakosti, k stanovení cen a plánování kapacit.

- Mohou nízké dávky v normálních tkáních snížit vedlejší účinky tak razantně, že terapie s vysokými dávkami může být zaměřena na rezistentní nádory?
- Umožní nízké dávky ve zdravých tkáních aplikovat ozařování pouze v několika frakcích s vysokou dávkou (hypofractionalita)?
- Vede snížení dávky u zdravých tkání při protonové terapii k měřitelnému snížení rizika sekundární indukce nádoru? Kterých skupin pacientů se to týká?
- Za jakých situací má protonová léčba smysl i při paliativní léčbě?
- Může být toxicita chemoterapie u kombinovaných léčebných protokolů snížena nasazením protonové terapie?
- Jaká je pozice protonů při použití nových metod "cílené léčby" (targeted therapies)? Může být přesnější definice biologické účinnosti protonové terapie a zároveň fotonové a elektronové terapie, pro něž existují také určité rozdíly, využita k přesnějšímu stanovení ozařovacího plánu?
- Jaké technické inovace protonové terapie jsou vhodné a pravděpodobně povedou ke zlepšení přesnosti při léčbě? Např. přímé měření dosahu částic v pacientovi.

Je samozřejmě otevřena řada dalších otázek od technických a radiobiologických, čistě medicínských až po ekonomické a etické. Na všechny tyto otázky musíme hledat odpovědi.

Protonová terapie by měla sloužit všem pacientům, pro které je tento typ ozáření vhodný.

10. Literatura

1. LEDERMAN, M. The early history of radiotherapy: 1895–1939. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981, 7, 639–648.
2. WILSON, R.: Radiological use of fast protons. *Radiology*, 1946, 47, 487–491.
3. HUAN, G., R. DOMINGOS a G. FANTINE. Can proton beam therapy be clinically relevant for the management of lung cancer? *Translational Cancer Research*. 2015, 4(4). DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2015.08.15.
4. *Particle Therapy Co-Operative Group* [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: https://www.ptcog.ch/archive/patient_statistics/Patientstatistics-updateDec2015.pdf.
5. VONDRÁČEK, V.: Čtyři roky protonové terapie v ČR, In: *Dětenický experiment – Studentská konference radiologické fyziky 2016: Sborník abstraktů*. Praha: ČVUT FJFI KDAIZ. Říjen 2016.
6. History of Proton Radiation Therapy. *Loma Linda University* [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <https://protons.com/proton-advantage/history-proton-radiation-therapy>
7. *Proton Therapy Today*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://www.proton-therapy-today.com/where-to-get-pt/>
8. *Tsukuba University Hospital*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://www.medical-excellence-japan.org/en/hospital/009/index.html>
9. HAHN, S., M., Proton Therapy, Penn medicine, 2013, [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://www.slideshare.net/DrVijayAnandReddy/hahn-proton-talk-cancer-ci-2013-stephen-m-hahn>
10. LOKAJÍČEK, M. et al.: Onkologické centrum s hadronovou terapií, FZÚ AV 2002
11. Vyjádření SROBF a ČOZ k protonovému centru, str. 9 – 12, Zpravodaj SROBF 1/2004
12. *Particle Therapy Co-Operative Group* [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-planning-stage>
13. Operating Clinical Proton Centers. *Proton Therapy Center*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://www.proton-cancer-treatment.com/proton-therapy/proton-therapy-around-the-world/operating-clinical-proton-centres/>
14. Clinical Proton Centers Being Built and Planned Centers. *Proton Therapy Center*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://www.proton-cancer-treatment.com/proton-therapy/proton-therapy-around-the-world/clinical-proton-centres-being-built-and-planned-centres/>
15. *Particle Therapy Co-Operative Group* [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: https://www.ptcog.ch/archive/patient_statistics/Patientstatistics-updateMay2011.pdf
16. Goethals, P. E. a R. Zimmermann. Proton Therapy – World Market Report and Directory. *Medraysintell*, [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: http://medraysintell.com/attachments/File/Proton_Therapy_Market_Report_and_Directory_2016_Presentation.pdf
17. *ENLIGHT*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://enlight.web.cern.ch/>
18. *ENLIGHT*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://enlight.web.cern.ch/projects/partner>
19. *ENLIGHT*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://enlight.web.cern.ch/projects/envision>
20. *The National Association for Proton Therapy*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://www.proton-therapy.org/>
21. *Particle Therapy Co-Operative Group* [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <https://www.ptcog.ch/>

22. 5th International Training Course on Carbon-Ion Radiotherapy (ITCCIR) 2016. *EFOMP*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://www.efomp.org/index.php/component/search/?searchword=CHIBA&searchphrase=all>
23. *ASTRO*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <https://www.astro.org/home/>
24. *ASTRO: Evaluation of Proton Beam Therapy*, 2009
25. *IBA – Proton Therapy*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <https://iba-worldwide.com/proton-therapy>
26. Klinische Studien in der Ionentherapie. *Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT)* [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Klinische-Studien.124299.0.html>
27. PROMETHEUS-01 Studie. *Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT)* [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/PROMETHEUS-01.124877.0.html?&L=0&MP=116785-124299>
28. *Proton Therapy Center*. [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://www.ptc.cz/protonove-centrum/prohlidka-centra/>
29. Proton Beam Therapy. *Radiology Key* [online]. [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <http://radiologykey.com/proton-beam-therapy/>
30. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/389048/fig1/>; <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/opinion/42793>
31. DOYEN, J., P.-Y. BONDIAU, K. BÉNÉZÉRY, et al. État des lieux et perspectives de la protonthérapie. *Cancer/Radiothérapie*. 2015, **19**(3), 211-219. DOI: 10.1016/j.canrad.2014.12.010. ISSN 12783218.
32. ALLEN, Aaron M., Todd PAWLICKI, Lei DONG, et al. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiotherapy and Oncology*. 2012, **103**(1), 8-11. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.02.001. ISSN 01678140.
33. DOYEN, Jérôme, Alexander Tuan FALK, Vincent FLOQUET, Joël HÉRAULT a Jean-Michel HANNOUN-LÉVI. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2016, **43**, 104-112. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.12.007. ISSN 03057372.
34. KABARRITI, Rafi, Daniel MARK, Jana FOX, Shalom KALNICKI a Madhur GARG. Proton therapy for the treatment of pediatric head and neck cancers: A review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015, **79**(12), 1995-2002. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.10.042. ISSN 01655876. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165587615005492>
35. DIONISI, Francesco, Lamberto WIDESOTT, Stefano LORENTINI a Maurizio AMICHETTI. Is there a role for proton therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma? A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2014, **111**(1), 1-10. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.02.001. ISSN 01678140.
36. RAMAEKERS, Bram L.T., Madelon PIJLS-JOHANNESMA, Manuela A. JOORE, Piet VAN DEN ENDE, Johannes A. LANGENDIJK, Philippe LAMBIN, Alfons G.H. KESSELS a Janneke P.C. GRUTTERS. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: Comparing photons, carbon-ions and protons. *Cancer Treatment Reviews*. 2011, **37**(3), 185-201. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.08.004. ISSN 03057372.
37. NOËL, G. a D. ANTONI. Protonthérapie. *Cancer/Radiothérapie*. 2016, **20**(6-7), 508-512. DOI: 10.1016/j.canrad.2016.06.003. ISSN 12783218.

38. PARIKH, Rahul R., Ryan RHOME, Eugen HUG, Henry TSAI, Oren CAHLON, Brian CHON a Anuj GOENKA. Adjuvant Proton Beam Therapy in the Management of Thymoma: A Dosimetric Comparison and Acute Toxicities. *Clinical Lung Cancer*. 2016, , -. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.05.019. ISSN 15257304.
39. VOGEL, Jennifer, Abigail T. BERMAN, Liyong LIN, et al. Prospective study of proton beam radiation therapy for adjuvant and definitive treatment of thymoma and thymic carcinoma: Early response and toxicity assessment. *Radiotherapy and Oncology*. 2016, **118**(3), 504-509. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.003. ISSN 01678140.
40. FUKUMITSU, Nobuyoshi, Toshiyuki OKUMURA, Daichi TAKIZAWA, et al. Proton beam therapy for metastatic liver tumors. *Radiotherapy and Oncology*. 2015, **117**(2), 322-327. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.09.011. ISSN 01678140.
41. AMERICAN SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY (ASTRO). *Proton Beam Therapy Model Policy*. 2014. <https://www.astro.org/Daily-Practice/Reimbursement/Model-Policies/Model-Policies/>
42. STUSCHKE, Martin, Andreas KAISER, Jehad ABU-JAWAD, Christoph PÖTTGEN, Sabine LEVEGRÜN a Jonathan FARR. Re-irradiation of recurrent head and neck carcinomas: comparison of robust intensity modulated proton therapy treatment plans with helical tomotherapy. *Radiation Oncology*. 2013, **8**(1), 93-. DOI: 10.1186/1748-717X-8-93. ISSN 1748-717x.
43. VAN DE WATER, Tara A., Antony J. LOMAX, Hendrik P. BIJL, Marije E. DE JONG, Cornelis SCHILSTRA, Eugen B. HUG a Johannes A. LANGENDIJK. Potential Benefits of Scanned Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Advanced Photon Therapy With Regard to Sparing of the Salivary Glands in Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2011, **79**(4), 1216-1224. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.012. ISSN 03603016.
44. JAKOBI, Annika, Anna BANDURSKA-LUQUE, Kristin STÜTZER, et al. Identification of Patient Benefit From Proton Therapy for Advanced Head and Neck Cancer Patients Based on Individual and Subgroup Normal Tissue Complication Probability Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2015, **92**(5), 1165-1174. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.031. ISSN 03603016.
45. VAN DER LAAN, Hans Paul, Tara A. VAN DE WATER, Heleen E. VAN HERPT, et al. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta Oncologica*. 2013, **52**(3), 561-569. DOI: 10.3109/0284186X.2012.692885. ISSN 0284-186x.
46. KANDULA, Shravan, Xiaorong ZHU, Adam S. GARDEN, et al. Spot-scanning beam proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck malignancies: A treatment planning comparison. *Medical Dosimetry*. 2013, **38**(4), 390-394. DOI: 10.1016/j.meddos.2013.05.001. ISSN 09583947.
47. FRANK, Steven J., James D. COX, Michael GILLIN, et al. Multifield Optimization Intensity Modulated Proton Therapy for Head and Neck Tumors: A Translation to Practice. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2014, **89**(4), 846-853. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.019. ISSN 03603016.
48. FRANK, S, A GARDEN, M ANDERSON, et al. SU-E-T-529: Is MFO-IMPT Robust Enough for the Treatment of Head and Neck Tumors? A 2-Year Outcome Analysis Following Proton Therapy On the First 50 Oropharynx Patients at the MD Anderson Cancer Center. *Medical Physics*. 2015, **42**(6), 3457-3457. DOI: 10.1118/1.4924891. ISSN 0094-2405.

49. LIU, S.W., Li, J.M., Chang, J.Y., Yu, J.M., Chen, Q., Jiang, Q.A., Mu, X.K., Zhao, M.H., Tian, Y. & Wei, Q.L. 2010, "A treatment planning comparison between proton beam therapy and intensity-modulated x-ray therapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma", *Journal of X-Ray Science and Technology*, 18 (4), 443-450. DOI: 10.3233/XST-2010-0265.
50. TAHERI-KADKHODA, Zahra, Thomas BJÖRK-ERIKSSON, Simeon NILL, Jan J WILKENS, Uwe OELFKE, Karl-Axel JOHANSSON, Peter E HUBER a Marc W MÜNTER. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiation Oncology*. 2008, **3**(1), 4-. DOI: 10.1186/1748-717X-3-4. ISSN 1748-717x.
51. WIDESOTT, Lamberto, Alessio PIERELLI, Claudio FIORINO, et al. Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Helical Tomotherapy in Nasopharynx Cancer: Planning Comparison and NTCP Evaluation. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2008, **72**(2), 589-596. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.065. ISSN 03603016.
52. PATEL, Samir H, Zhen WANG, William W WONG, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2014, **15**(9), 1027-1038. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70268-2. ISSN 14702045.
53. MENDENHALL, Nancy P., Robert S. MALYAPA, Zhong SU, Daniel YEUNG, William M. MENDENHALL a Zuofeng LI. Proton therapy for head and neck cancer: Rationale, potential indications, practical considerations, and current clinical evidence. *Acta Oncologica*. 2011, **50**(6), 763-771. DOI: 10.3109/0284186X.2011.590147. ISSN 0284-186x.
54. WEBER, Damien C., Robert MALYAPA, Francesca ALBERTINI, et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2016, **120**(1), 169-174. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.05.011. ISSN 01678140.
55. GUDJONSSON, O., E. BLOMQUIST, G. NYBERG, et al. Stereotactic Irradiation of Skull Base Meningiomas with High Energy Protons. *Acta Neurochirurgica*. 1999-9-22, 141(9), 933-940. DOI: 10.1007/s007010050399. ISSN 0001-6268.
56. AUSTIN-SEYMOUR, Mary, John MUNZENRIDER, Michael GOITEIN, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *Journal of Neurosurgery*. 1989, 70(1), 13-17. DOI: 10.3171/jns.1989.70.1.0013. ISSN 0022-3085.
57. HABRAND, Jean-Louis, Ralf SCHNEIDER, Claire ALAPETITE, et al. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2008, 71(3). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.043. ISSN 03603016.
58. DELANEY, Thomas F., Norbert J. LIEBSCH, Francis X. PEDLOW, et al. Phase II Study of High-Dose Photon/Proton Radiotherapy in the Management of Spine Sarcomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2009, 74(3), 732-739. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.058. ISSN 03603016.
59. HOCH, Benjamin L., Gunnlaugur P. NIELSEN, Norbert J. a ROSENBERG. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2006, 30(7). DOI: 10.1097/01.pas.0000209828.39477.ab. ISSN 0147-5185.
60. NOËL, Georges, Loic FEUVRET, Valentin CALUGARU, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncologica*. 2009, 44(7), 700-708. DOI: 10.1080/02841860500326257. ISSN 0284-186x.
61. ZENDA, Sadamoto, Tetsuo AKIMOTO, Masashi MIZUMOTO, Ryuichi HAYASHI, Satoko ARAHIRA, Toshiyuki OKUMURA a Hideyuki SAKURAI. Phase II study of proton beam therapy as a

- nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiotherapy and Oncology*. 2016, **118**(2), 267-271. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.10.025. ISSN 01678140.
62. WEBER, Damien C, Antony J LOMAX, Hans PETER RUTZ, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiotherapy and Oncology*. 2004, **71**(3), 251-258. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.011. ISSN 01678140.
63. MUNZENRIDER, John E., Lynn J. VERHEY, Evangelos S. GRAGOUDAS, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: Local recurrence after proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1989, **17**(3), 493-498. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90099-0. ISSN 03603016.
64. MUNZENRIDER, J E, E S GRAGOUDAS, J M SEDDON, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: probability of eye retention after proton treatment. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1988, **15**(3), 553-8.
65. GRAGOUDAS, E a A MARIELANE. Uveal Melanoma: Proton Beam Irradiation. *Ophthalmology Clinics of North America*. 2005, **18**(1), 111-118. DOI: 10.1016/j.ohc.2004.08.002. ISSN 08961549.
66. DENDALE, Rémi, Livia LUMBROSO-LE ROUIC, Georges NOEL, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut–Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2006, **65**(3), 780-787. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.020. ISSN 03603016.
67. COURDI, A, J P CAUJOLLE, J D GRANGE, et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1999, **45**(1), 5-11
68. VERMA, V. a M.P. MEHTA. Clinical Outcomes of Proton Radiotherapy for Uveal Melanoma. *Clinical Oncology*. 2016, **28**(8), e17-e27. DOI: 10.1016/j.clon.2016.01.034. ISSN 09366555.
69. PRTRIDGE, Mike, Mónica RAMOS, Angela SARDARO a Michael BRADA. Dose escalation for non-small cell lung cancer: Analysis and modelling of published literature. *Radiotherapy and Oncology*. 2011, **99**(1), 6-11. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.02.014. ISSN 01678140.
70. GOMEZ, D. R., a J. Y. Chang. Accelerated dose escalation with proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2014, **6**(4), 348-355. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.07.
71. CHANG, Joe Y., Xiaodong ZHANG, Xiaochun WANG, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non–small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2006, **65**(4), 1087-1096. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.052. ISSN 03603016.
72. Nichols, R. C., Huh, S. H., Hoppe, B. S., Henderson, R. H., Li, Z., Flampouri, S., Mendenhall, N. P. (2011). Protons safely allow coverage of high-risk nodes for patients with regionally advanced non-small-cell lung cancer. *Technology in Cancer Research and Treatment*, **10**(4), 317-322.
73. BERMAN, Abigail T, Boon-Keng Kevin TEO, Derek DOLNEY, Samuel SWISHER-MCCLURE, Kambiz SHAHNAZI, Stefan BOTH a Ramesh RENGAN. An in-silico comparison of proton beam and IMRT for postoperative radiotherapy in completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology*. 2013, **8**(1), 144-. DOI: 10.1186/1748-717X-8-144. ISSN 1748-717x.
74. NICHOLS, R. Charles, Soon N. HUH, Randal H. HENDERSON, et al. Proton Radiation Therapy Offers Reduced Normal Lung and Bone Marrow Exposure for Patients Receiving Dose-Escalated Radiation Therapy for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Dosimetric Study. *Clinical Lung Cancer*. 2011, **12**(4), 252-257. DOI: 10.1016/j.clc.2011.03.027. ISSN 15257304.

75. BRADLEY, Jeffrey D, Rebecca PAULUS, Ritsuko KOMAKI, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015, **16**(2), 187-199. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0. ISSN 14702045.
76. BRAHMER, Julie, Karen L. RECKAMP, Paul BAAS, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015, **373**(2), 123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627. ISSN 0028-4793.
77. NGUYEN, Quynh-Nhu, Ngoc Bui LY, Ritsuko KOMAKI, et al. Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II-III inoperable non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2015, **115**(3), 367-372. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.014. ISSN 01678140.
78. HATAYAMA, Yoshiomi, Tatsuya NAKAMURA, Motohisa SUZUKI, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of High-Dose Proton Beam Therapy for Peripheral Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2015, , -. DOI: 10.1016/j.clc.2015.11.013. ISSN 15257304.
79. KANEMOTO, Ayae, Toshiyuki OKUMURA, Hitoshi ISHIKAWA, et al. Outcomes and Prognostic Factors for Recurrence After High-Dose Proton Beam Therapy for Centrally and Peripherally Located Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2014, **15**(2), e7-e12. DOI: 10.1016/j.clc.2013.11.002. ISSN 15257304.
80. WANG, Xin Shelley, Qiuling SHI, Loretta A. WILLIAMS, et al. Prospective Study of Patient-Reported Symptom Burden in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Proton or Photon Chemoradiation Therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016, **51**(5), 832-838. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.316. ISSN 08853924.
81. NIHEI, Keiji, Takashi OGINO, Satoshi ISHIKURA a Hideki NISHIMURA. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2006, **65**(1), 107-111. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.031. ISSN 03603016.
82. HATA, Masaharu, Koichi TOKUUYE, Kenji KAGEI, et al. Hypofractionated High-Dose Proton Beam Therapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Preliminary Results of A Phase I/II Clinical Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2007, **68**(3), 786-793. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.063. ISSN 03603016.
83. BUSH, D A, J D SLATER, R BONNET, G A CHEEK, R D DUNBAR, M MOYERS a J M SLATER. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest*. 1999, **116**(5), 1313-9.
84. BUSH, David A., Jerry D. SLATER, Brion B. SHIN, Gregory CHEEK, Daniel W. MILLER a James M. SLATER. Hypofractionated Proton Beam Radiotherapy for Stage I Lung Cancer. *Chest*. 2004, **126**(4), 1198-1203. DOI: 10.1378/chest.126.4.1198. ISSN 00123692.
85. GRUTTERS, Janneke P.C., Alfons G.H. KESSELS, Madelon PIJLS-JOHANNESMA, Dirk DE RUYSSCHER, Manuela A. JOORE a Philippe LAMBIN. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2010, **95**(1), 32-40. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.003. ISSN 01678140.
86. CHI, Alexander, Zhongxing LIAO, Nam P. NGUYEN, Carol HOWE, Daniel GOMEZ, Si Young JANG a Ritsuko KOMAKI. Intensity-Modulated Radiotherapy After Extrapleural Pneumonectomy in the Combined-Modality Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011, **6**(6), 1132-1141. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182199819. ISSN 15560864.

87. LORENTINI, S., M. AMICHETTI, L. SPIAZZI, S. TONOLI, S.M. MAGRINI, F. FELLIN a M. SCHWARZ. Adjuvant intensity-modulated proton therapy in malignant pleural mesothelioma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2012, **188**(3), 216-225. DOI: 10.1007/s00066-011-0038-3. ISSN 0179-7158.
88. CHO, B.C. John, Ron FELD, Natasha LEIGHL, et al. A Feasibility Study Evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: The "SMART" Approach for Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014, **9**(3), 397-402. DOI: 10.1097/JTO.000000000000078. ISSN 15560864.
89. CHUNG, Christine S., Torunn I. YOCK, Kerrie NELSON, Yang XU, Nancy L. KEATING a Nancy J. TARBELL. Incidence of Second Malignancies Among Patients Treated With Proton Versus Photon Radiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2013, **87**(1), 46-52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.030. ISSN 03603016.
90. MACDONALD, Shannon M, Rachel JIMENEZ, Peter PAETZOLD, et al. Proton radiotherapy for chest wall and regional lymphatic radiation; dose comparisons and treatment delivery. *Radiation Oncology*. 2013, **8**(1), 71-. DOI: 10.1186/1748-717X-8-71. ISSN 1748-717x.
91. LIN, Lilie L., Sabina VENNARINI, Andreea DIMOFTE, et al. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. *Acta Oncologica*. 2015, **54**(7), 1032-1039. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1011756. ISSN 0284-186x.
92. FAGUNDES, M.A., M. PANKUCH, W. HARTSELL, et al. Cardiac-Sparing Postmastectomy Proton Radiation Therapy for Women With Stage III, Loco-Regional, Breast Cancer: A Dosimetric Comparison Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2013, **87**(2), S245-. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.637. ISSN 03603016.
93. MACDONALD, Shannon M., Sagar A. PATEL, Shea HICKEY, et al. Proton Therapy for Breast Cancer After Mastectomy: Early Outcomes of a Prospective Clinical Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2013, **86**(3), 484-490. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.038. ISSN 03603016.
94. CUARON, John J., Brian CHON, Henry TSAI, et al. Early Toxicity in Patients Treated With Postoperative Proton Therapy for Locally Advanced Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2015, **92**(2), 284-291. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.005. ISSN 03603016.
95. MARALDO, M. V., N. P. BRODIN, M. C. AZNAR, I. R. VOGELIUS, P. MUNCK AF ROSENSCHOLD, P. M. PETERSEN a L. SPECHT. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*. 2013, **24**(8), 2113-2118. DOI: 10.1093/annonc/mdt156. ISSN 0923-7534.
96. HOPPE, B S, S FLAMPOURI, J LYNCH, W SLAYTON, R ZAYDEN, Z LI a N P MENDENHALL. Improving the therapeutic ratio in Hodgkin lymphoma through the use of proton therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2012, **26**(5), 456-9, 462-5.
97. HOPPE, Bradford S., Stella FLAMPOURI, Zhong SU, et al. Effective Dose Reduction to Cardiac Structures Using Protons Compared With 3DCRT and IMRT in Mediastinal Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2012, **84**(2), 449-455. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.034. ISSN 03603016.
98. HOPPE, Bradford S., Stella FLAMPOURI, Zhong SU, et al. Consolidative Involved-Node Proton Therapy for Stage IA-IIIB Mediastinal Hodgkin Lymphoma: Preliminary Dosimetric Outcomes From a Phase II Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2012, **83**(1), 260-267. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1959. ISSN 03603016.

99. HOPPE, Bradford S., Romaine C. NICHOLS, Randal H. HENDERSON, et al. Erectile function, incontinence, and other quality of life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger. *Cancer*. 2012, **118**(18), 4619-4626. DOI: 10.1002/cncr.27398. ISSN 0008543x.
100. ANDOLINO, David L., Ted HOENE, Lu XIAO, Jeffrey BUCHSBAUM a Andrew L. CHANG. Dosimetric Comparison of Involved-Field Three-Dimensional Conformal Photon Radiotherapy and Breast-Sparing Proton Therapy for the Treatment of Hodgkin's Lymphoma in Female Pediatric Patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2011, **81**(4), e667-e671. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.061. ISSN 03603016.
101. HOPPE, Bradford S., Stella FLAMPOURI, Robert ZAIDEN, et al. Involved-Node Proton Therapy in Combined Modality Therapy for Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase 2 Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2014, **89**(5), 1053-1059. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.029. ISSN 03603016.
102. SACHSMAN, Suzanne, Stella FLAMPOURI, Zuofeng LI, James LYNCH, Nancy P. MENDENHALL a Bradford S. HOPPE. Proton therapy in the management of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2015, **56**(9), 2608-2612. DOI: 10.3109/10428194.2015.1014364. ISSN 1042-8194.
103. WANG, Xiaochun, Sunil KRISHNAN, Xiaodong ZHANG, et al. Proton Radiotherapy for Liver Tumors: Dosimetric Advantages Over Photon Plans. *Medical Dosimetry*. 2008, **33**(4), 259-267. DOI: 10.1016/j.meddos.2007.04.008. ISSN 09583947.
104. HATA, Masaharu, Koichi TOKUUYE, Shinji SUGAHARA, et al. Proton Beam Therapy for Aged Patients With Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2007, **69**(3), 805-812. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.016. ISSN 03603016.
105. HATA, Masaharu, Koichi TOKUUYE, Shinji SUGAHARA, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer*. 2005, **104**(4), 794-801. DOI: 10.1002/cncr.21237. ISSN 0008-543x.
106. HATA, Masaharu, Koichi TOKUUYE, Shinji SUGAHARA, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. *Cancer*. 2006, **107**(3), 591-598. DOI: 10.1002/cncr.22039. ISSN 0008-543x.
107. HATA, Masaharu, Koichi TOKUUYE, Shinji SUGAHARA, et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Patients with Severe Cirrhosis. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2006, **182**(12), 713-720. DOI: 10.1007/s00066-006-1564-2. ISSN 0179-7158.
108. HASHIMOTO, Takayuki, Koichi TOKUUYE, Nobuyoshi FUKUMITSU, et al. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2006, **65**(1), 196-202. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.043. ISSN 03603016.
109. FUKUMITSU, Nobuyoshi, Shinji SUGAHARA, Hidetsugu NAKAYAMA, et al. A Prospective Study of Hypofractionated Proton Beam Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2009, **74**(3), 831-836. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.073. ISSN 03603016.
110. OHARA, Kiyoshi, Toshiyuki OKUMURA, Hiroshi TSUJI, et al. Radiation tolerance of cirrhotic livers in relation to the preserved functional capacity: Analysis of patients with hepatocellular carcinoma treated by focused proton beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1997, **38**(2), 367-372. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00587-1. ISSN 03603016.

111. NAKAYAMA, Hidetsugu, Shinji SUGAHARA, Mari TOKITA, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2009, **115**(23), 5499-5506. DOI: 10.1002/cncr.24619. ISSN 0008543x.
112. 27 SUGAHARA, Shinji, Yoshiko OSHIRO, Hidetsugu NAKAYAMA, et al. Proton Beam Therapy for Large Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2010, **76**(2), 460-466. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.030. ISSN 03603016.
113. SUGAHARA, Shinji, Hidetsugu NAKAYAMA, Kuniaki FUKUDA, et al. Proton-Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Associated with Portal Vein Tumor Thrombosis*. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2009, **185**(12), 782-788. DOI: 10.1007/s00066-009-2020-x. ISSN 0179-7158.
114. THANDASSERY, Ragesh B., Usha GOENKA a Mahesh K. GOENKA. Role of Local Ablative Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014, **4**, S104-S111. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.03.046. ISSN 09736883.
115. SANUKI, Naoko, Atsuya TAKEDA and Etsuo KUNIEDA. Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2014, **20**(12), 3100-. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3100. ISSN 1007-9327.
116. TORAMATSU, Chie, Norio KATO, Shinichi SHIMIZU, et al. What is the appropriate size criterion for proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma? A dosimetric comparison of spot-scanning proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy. *Radiation Oncology*. 2013, **8**(1), 48-. DOI: 10.1186/1748-717X-8-48. ISSN 1748-717x.
117. HATA, Masaharu, Koichi TOKUUYE, Shinji SUGAHARA, et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Patients with Severe Cirrhosis. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2006, **182**(12), 713-720. DOI: 10.1007/s00066-006-1564-2. ISSN 0179-7158.
118. HATA, Masaharu, Koichi TOKUUYE, Shinji SUGAHARA, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. *Cancer*. 2006, **107**(3), 591-598. DOI: 10.1002/cncr.22039. ISSN 0008-543x.
119. SUGAHARA, Shinji, Yoshiko OSHIRO, Hidetsugu NAKAYAMA, et al. Proton Beam Therapy for Large Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2010, **76**(2), 460-466. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.030. ISSN 03603016.
120. LING, Ted, Jerry SLATER, Prashanth NOOKALA, Rachel MIFFLIN, Roger GROVE, Anh LY, Baldev PATYAL a Gary YANG. Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Proton and 3D Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for Reducing Perioperative Cardiopulmonary Complications in Esophageal Cancer Patients. *Cancers*. 2014, **6**(4), 2356-2368. DOI: 10.3390/cancers6042356. ISSN 2072-6694.
121. ZHANG, Xiaodong, Kuai-le ZHAO, Thomas M. GUERRERO, et al. Four-Dimensional Computed Tomography–Based Treatment Planning for Intensity-Modulated Radiation Therapy and Proton Therapy for Distal Esophageal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2008, **72**(1), 278-287. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.014. ISSN 03603016.
122. WELSH, James, Daniel GOMEZ, Matthew B. PALMER, et al. Intensity-Modulated Proton Therapy Further Reduces Normal Tissue Exposure During Definitive Therapy for Locally Advanced Distal Esophageal Tumors: A Dosimetric Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2011, **81**(5), 1336-1342. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.2001. ISSN 03603016.
123. MAKISHIMA, H., H. ISHIKAWA, T. TERUNUMA, et al. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram

- analysis. *Journal of Radiation Research*. 2015, **56**(3), 568-576. DOI: 10.1093/jrr/rrv001. ISSN 0449-3060.
124. MIZUMOTO, Masashi, Shinji SUGAHARA, Toshiyuki OKUMURA, et al. Hyperfractionated Concomitant Boost Proton Beam Therapy for Esophageal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2011, **81**(4), e601-e606. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.041. ISSN 03603016.
125. Ishikawa, H., Hashimoto, T., Moriwaki, T., Hyodo, I., Hisakura, K., Terashima, H., Sakurai, H. Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Research*. 2015, **35**(3), 1757-1762.
126. NICHOLS, Romaine C., Soon N. HUH, Karl L. PRADO, et al. Protons Offer Reduced Normal-Tissue Exposure for Patients Receiving Postoperative Radiotherapy for Resected Pancreatic Head Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2012, **83**(1), 158-163. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.045. ISSN 03603016.
127. BOUCHARD, Myriam, Richard A. AMOS, Tina M. BRIERE, Sam BEDDAR a Christopher H. CRANE. Dose escalation with proton or photon radiation treatment for pancreatic cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2009, **92**(2), 238-243. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.015. ISSN 01678140.
128. HONG, Theodore S., David P. RYAN, Darrell R. BORGER, et al. A Phase 1/2 and Biomarker Study of Preoperative Short Course Chemoradiation With Proton Beam Therapy and Capecitabine Followed By Early Surgery for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2014, **89**(4), 830-838. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.034. ISSN 03603016.
129. HUGUET, Florence, Pascal HAMMEL, Dewi VERNEREY a et al. Impact of chemoradiotherapy (CRT) on local control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. In: *Journal of Clinical Oncology: 2014 ASCO Annual Meeting*. 2014, **32**:5s (suppl; abstr 4001).
130. NICHOLS, R. Charles, Thomas J. GEORGE, Robert A. ZAIDEN, et al. Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity. *Acta Oncologica*. 2013, **52**(3), 498-505. DOI: 10.3109/0284186X.2012.762997. ISSN 0284-186x.
131. TATSUZAKI, H, M M URIE a C G WILLETT. 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1992, **22**(2), 369-74.
132. ISACSSON, U, A MONTELIUS, B JUNG a B GLIMELIUS. Comparative treatment planning between proton and X-ray therapy in locally advanced rectal cancer. *Radiotherapy & Oncology*. 1996, **41**(3), 263-72.
133. Colaco, R. J., Nichols, R. C., Huh, S., Getman, N., Ho, M. W., & Li, Z. Protons offer reduced bone marrow, small bowel, and urinary bladder exposure for patients receiving neoadjuvant radiotherapy for resectable rectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2014, **5**, 3-8.
134. Ojerholm, E., Kirk, M. L., Thompson, R. F., Zhai, H., Metz, J. M., & Both, S. Pencil-beam scanning proton therapy for anal cancer: A dosimetric comparison with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol*. 2015, 1-9.
135. CHOI, A. H., J. S. BARNHOLTZ-SLOAN a J. A. KIM. Effect of radiation therapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma: a propensity score-adjusted SEER analysis. *Annals of Oncology*. 2012, **23**(9), 2449-2457. DOI: 10.1093/annonc/mdr616. ISSN 0923-7534.

136. SWANSON, Erika L., Daniel J. INDELICATO, Debbie LOUIS, Stella FLAMPOURI, Zuofeng LI, Christopher G. MORRIS, Nitesh PARYANI a Roelf SLOPSEMA. Comparison of Three-Dimensional (3D) Conformal Proton Radiotherapy (RT), 3D Conformal Photon RT, and Intensity-Modulated RT for Retroperitoneal and Intra-Abdominal Sarcomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2012, **83**(5), 1549-1557. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.014. ISSN 03603016.
137. SCHNEIDER, R.A., V. VITOLO, F. ALBERTINI, T. KOCH, C. ARES, A. LOMAX, G. GOITEIN a E.B. HUG. Small bowel toxicity after high dose spot scanning-based proton beam therapy for paraspinal/retroperitoneal neoplasms. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2013, **189**(12), 1020-1025. DOI: 10.1007/s00066-013-0432-0. ISSN 0179-7158.
138. WEBER, Damien C., Thomas ZILLI, Jean Paul VALLEE, Michel ROUZAUD, Raymond MIRALBELL a Luca COZZI. Intensity Modulated Proton and Photon Therapy for Early Prostate Cancer With or Without Transperineal Injection of a Polyethylen Glycol Spacer: A Treatment Planning Comparison Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2012, **84**(3), e311-e318. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.028. ISSN 03603016.
139. TROFIMOV, Alexei, Paul L. NGUYEN, John J. COEN, et al. Radiotherapy Treatment of Early-Stage Prostate Cancer with IMRT and Protons: A Treatment Planning Comparison. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2007, **69**(2), 444-453. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.018. ISSN 03603016.
140. WIDESOTT, Lamberto, Alessio PIERELLI, Claudio FIORINO, et al. Helical Tomotherapy vs. Intensity-Modulated Proton Therapy for Whole Pelvis Irradiation in High-Risk Prostate Cancer Patients: Dosimetric, Normal Tissue Complication Probability, and Generalized Equivalent Uniform Dose Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2011, **80**(5), 1589-1600. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.005. ISSN 03603016.
141. CLIVIO, Alessandro, Anne KLUGE, Luca COZZI, Christhardt KÖHLER, Oliver NEUMANN, Eugenio VANETTI, Waldemar WLODARCZYK a Simone MARNITZ. Intensity Modulated Proton Beam Radiation for Brachytherapy in Patients With Cervical Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2013, **87**(5), 897-903. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.08.027. ISSN 03603016.
142. HAN, Kathy, Michael MILOSEVIC, Anthony FYLES, Melania PINTILIE a Akila N. VISWANATHAN. Trends in the Utilization of Brachytherapy in Cervical Cancer in the United States. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2013, **87**(1), 111-119. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033. ISSN 03603016.
143. KAGEI, Kenji, Koichi TOKUUYE, Toshiyuki OKUMURA, Kiyoshi OHARA, Yoshiyuki SHIOYAMA, Shinji SUGAHARA a Yasuyuki AKINE. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2003, **55**(5), 1265-1271. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)04075-0. ISSN 03603016.
144. EMAMI, B, J LYMAN, A BROWN, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1991, **21**(1), 109-22.
145. MULHERN, R. K., S. L. PALMER, T. E. MERCHANT, et al. Neurocognitive Consequences of Risk-Adapted Therapy for Childhood Medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, **23**(24), 5511-5519. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.703. ISSN 0732-183x.
146. YOCK, Torunn, Robert SCHNEIDER, Alison FRIEDMANN, Judith ADAMS, Barbara FULLERTON a Nancy TARBELL. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: Clinical outcome and a

- dosimetric comparison with photons. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2005, **63**(4), 1161-1168. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.052. ISSN 03603016.
147. MACDONALD, Shannon M., Sairos SAFAI, Alexei TROFIMOV, et al. Proton Radiotherapy for Childhood Ependymoma: Initial Clinical Outcomes and Dose Comparisons. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2008, **71**(4), 979-986. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.065. ISSN 03603016.
148. MCDONALD, Mark W., Okechuckwu R. LINTON a Mitesh V. SHAH. Proton Therapy for Reirradiation of Progressive or Recurrent Chordoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2013, **87**(5), 1107-1114. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.038. ISSN 03603016.
149. MCAVOY, Sarah A., Katherine T. CIURA, Justin M. RINEER, et al. Feasibility of proton beam therapy for reirradiation of locoregionally recurrent non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2013, **109**(1), 38-44. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.014. ISSN 01678140.
150. MIZUMOTO, M., T. OKUMURA, E. ISHIKAWA, et al. Reirradiation for recurrent malignant brain tumor with radiotherapy or proton beam therapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2013, **189**(8), 656-663. DOI: 10.1007/s00066-013-0390-6. ISSN 0179-7158.
151. Kruntorádová ,K., Doležal, P., Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění, HTA Report, iHET2013
152. Burger, M., et al.: Role a postavení protonové terapie v standardech současné protinádorové léčby ČR na bázi modelu komplexního posuzování zdravotnických technologií (HTA Core Model). Brno: Masarykova univerzita, 2014. Dle <http://www.tribune.cz/clanek/33307>
153. <https://www.google.cz/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=nrag+report+radiotherapy+2007>
154. Health Care Authority – ICER: Proton Beam Therapy, Washington 2014
155. Wild, C., Hintringer, K., Narath, M., Hadronentherapie: Protonen and Kohlenstoff-Ionen. Eine Übersicht: Refundierungsstatus, Evidenz und Forschungsstand. LBI-HTA-Projektbericht Nr.:74-2013. Wien: Ludwig- Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
156. DEGRO: Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland, 2015
157. Urban, T.; Klusoň, J. Shielding Calculation for the Proton Therapy Center in Prague, Czech Republic. *Radioprotection*. 2012, **47**(4), 583 - 597. ISSN 0033-8451.
158. Urban, T. Analýza stínění ozařovny s očním paprskem v PTC Praha. *Bezpečnost jaderné energie*. 2012, **20**(7/8), 227 - 230. ISSN 1210-7085.
160. FARAH, J., V. MARES, M. ROMERO-EXPÓSITO, et al. Measurement of stray radiation within a scanning proton therapy facility: EURADOS WG9 intercomparison exercise of active dosimetry systems. *Medical Physics*. 2015, **42**(5), 2572-2584. DOI: 10.1118/1.4916667. ISSN 0094-2405.
161. TROMPIER, F., S. DELACROIX, I. VABRE, F. JOUSSARD a J. PROUST. Secondary exposure for 73 and 200 MeV proton therapy. *Radiation Protection Dosimetry*. 2006, **125**(1-4), 349-354. DOI: 10.1093/rpd/ncm154. ISSN 0144-8420.
162. CESANA, Alessandra, Egidio MAURO a Marco SILARI. Induced radioactivity in a patient-specific collimator used in proton therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2010, **268**(13), 2272-2280. DOI: 10.1016/j.nimb.2010.03.004. ISSN 0168583x.
163. BRENNER, David J. a Eric J. HALL. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. *Radiotherapy and Oncology*. 2008, **86**(2), 165-170. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.12.003. ISSN 01678140.

164. JIANG, Hongyu, Brian WANG, X George XU, Herman D SUIT a Harald PAGANETTI. Simulation of organ-specific patient effective dose due to secondary neutrons in proton radiation treatment. *Physics in Medicine and Biology*. 2005, **50**(18), 4337-4353. DOI: 10.1088/0031-9155/50/18/007. ISSN 0031-9155.
165. VYKYDAL, Z., M. KRÁLÍK, J. ŠOLC, J. VILÍMOVSKÝ a V. VONDRÁČEK. Angular distribution of neutron spectral fluence around phantom irradiated with high energy protons. *Radiation Measurements*. 2016, **92**, 1-7. DOI: 10.1016/j.radmeas.2016.06.002. ISSN 13504487.
166. AMGAROU, K., R. BEDOGNI, C. DOMINGO, A. ESPOSITO, A. GENTILE, G. CARINCI a S. RUSSO. Measurement of the neutron fields produced by a 62MeV proton beam on a PMMA phantom using extended range Bonner sphere spectrometers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2011, **654**(1), 399-405. DOI: 10.1016/j.nima.2011.07.027. ISSN 01689002.
167. RIAZI, Zafar, Hossein AFARIDEH a Rasoul SADIGHI-BONABI. Influence of ridge filter material on the beam efficiency and secondary neutron production in a proton therapy system. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2012, **22**(3), 231-240. DOI: 10.1016/j.zemedi.2012.06.001. ISSN 09393889.
168. ASGHAR MOWLAVI, Ali, Maria ROSA FORNASIE a Mario DE DENARO. Calculation of energy deposition, photon and neutron production in proton therapy of thyroid gland using MCNPX. *Applied Radiation and Isotopes*. 2011, **69**(1), 122-125. DOI: 10.1016/j.apradiso.2010.08.014. ISSN 09698043.
169. FARAH, J., A. BONFRATE, L. DE MARZI, A. DE OLIVEIRA, S. DELACROIX, F. MARTINETTI, F. TROMPIER a I. CLAIRAND. Configuration and validation of an analytical model predicting secondary neutron radiation in proton therapy using Monte Carlo simulations and experimental measurements. *Physica Medica*. 2015, **31**(3), 248-256. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.01.017. ISSN 11201797.
170. ANFEROV, V. Analytic estimates of secondary neutron dose in proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2010, **55**(24), 7509-7522. DOI: 10.1088/0031-9155/55/24/008. ISSN 0031-9155.
171. ZHANG, Rui, Angélica PÉREZ-ANDÚJAR, Jonas D FONTENOT, Phillip J TADDEI a Wayne D NEWHAUSER. An analytic model of neutron ambient dose equivalent and equivalent dose for proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2010, **55**(23), 6975-6985. DOI: 10.1088/0031-9155/55/23/S01. ISSN 0031-9155.
172. SAYAH, R, J FARAH, L DONADILLE, et al. Secondary neutron doses received by paediatric patients during intracranial proton therapy treatments. *Journal of Radiological Protection*. 2014, **34**(2), 279-296. DOI: 10.1088/0952-4746/34/2/279. ISSN 0952-4746.
173. ZIEBELL, A.L., B. CLASIE, A. WROE, et al. Solid state diode – Ionization chamber method for measuring out-of-field neutron dose in proton therapy. *Radiation Measurements*. 2011, **46**(12), 1638-1642. DOI: 10.1016/j.radmeas.2011.05.022. ISSN 13504487.
174. ZACHARATOU JARLSKOG, Christina, Choonik LEE, Wesley E BOLCH, X George XU a Harald PAGANETTI. Assessment of organ-specific neutron equivalent doses in proton therapy using computational whole-body age-dependent voxel phantoms. *Physics in Medicine and Biology*. 2008, **53**(3), 693-717. DOI: 10.1088/0031-9155/53/3/012. ISSN 0031-9155.
175. FONTENOT, Jonas, Phillip TADDEI, Yuanshui ZHENG, Dragan MIRKOVIC, Thomas JORDAN a Wayne NEWHAUSER. Equivalent dose and effective dose from stray radiation during passively scattered proton radiotherapy for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*. 2008, **53**(6), 1677-1688. DOI: 10.1088/0031-9155/53/6/012. ISSN 0031-9155.

176. ATHAR, Basit S a Harald PAGANETTI. Neutron equivalent doses and associated lifetime cancer incidence risks for head. *Physics in Medicine and Biology*. 2009, **54**(16), 4907-4926. DOI: 10.1088/0031-9155/54/16/005. ISSN 0031-9155.
177. PÉREZ-ANDÚJAR, Angélica, Wayne D NEWHAUSER a Paul M DELUCA. Neutron production from beam-modifying devices in a modern double scattering proton therapy beam delivery system. *Physics in Medicine and Biology*. 2009, **54**(4), 993-1008. DOI: 10.1088/0031-9155/54/4/012. ISSN 0031-9155.
178. POLF, Jerimy C a Wayne D NEWHAUSER. Calculations of neutron dose equivalent exposures from range-modulated proton therapy beams. *Physics in Medicine and Biology*. 2005, **50**(16), 3859-3873. DOI: 10.1088/0031-9155/50/16/014. ISSN 0031-9155.
179. POLF, J C, S PETERSON, G CIANGARU, M GILLIN a S BEDDAR. Prompt gamma-ray emission from biological tissues during proton irradiation: a preliminary study. *Physics in Medicine and Biology*. 2009, **54**(3), 731-743. DOI: 10.1088/0031-9155/54/3/017. ISSN 0031-9155.
180. ZACHARATOU JARLSKOG, Christina a Harald PAGANETTI. Risk of Developing Second Cancer From Neutron Dose in Proton Therapy as Function of Field Characteristics, Organ, and Patient Age. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2008, **72**(1), 228-235. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.069. ISSN 03603016.
181. Proceedings to the 55 Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG). *International Journal of Particle Therapy*: Summer 2016, Vol. 3, No. 1, pp. 71-276.
182. Proceedings to the 52 Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG). *International Journal of Particle Therapy*: Summer 2014, Vol. 1, No. 1, pp. 44-322.
183. Burger, M. et al.: Health Technology Assessment - Protonová terapie v ČR

31. Přílohy

11.1 Příloha 1

Klinická protonová centra v provozu

Severní Amerika

- Willis Knighton Proton Therapy Cancer Center, Shreveport
- Scripps Proton Therapy Center, San Diego
- Provision Center for Proton Therapy, Knoxville
- ProCure Washington, Seattle
- Scripps Proton Therapy Center, San Diego, CA
- NPTC, MGH, Boston
- ProCure Oklahoma
- ProCure Illinois
- LLUMC, California
- U of California, Davis
- Midwest Proton Radiation Institute
- M.D. Anderson Proton Therapy Center, Houston, TX
- University of Florida Proton Therapy Institute, Jacksonville
- Hampton University Proton Therapy Institute, Hampton, VA
- The Roberts Proton Therapy Center, Pennsylvania
- IU Health PTC, Bloomington
- CDH Proton Center, Warrenville
- ProCure Proton Therapy Center, New Jersey
- S. Lee Kling PTC, Barnes Jewish Hospital, St. Louis

Evropa

- Proton Therapy Center Czech
- CPO, Orsay, France

- CAL, Nice, France
- PSI, Switzerland
- Catania, Italy
- CNAO, Pavia, Italy
- APSS, Trento, Italy
- Biophysics and Therapy Center, GSI, Darmstadt, Germany
- HMI Berlin
- PTC, Uniklinikum Dresden, Germany
- HIT, Heidelberg, Germany
- Clatterbridge Centre for Oncology
- ClatterBridge collaboration with the CASIM project
- Rinecker Proton Therapy Center, Munich, Germany
- WPE, Essen, Germany
- Ion Beam Therapy Center, Heidelberg, Germany
- Svedberg Laboratory, Uppsala, Sweden
- Gatchina Medicine Radiation Facility (PNPI), St.Petersburg, Russia
- JINR, Dubna, Russia
- ITEP, Moscow, Russia
- Centre Antoine Lacassagne, Nice, France

Asie

- SPHIC, Shanghai, China

- Tsukuba, Japan - PMRC
- Hyogo Ion Beam Medical Centre, Japan
- Aizawa Hospital PTC, Nagano, Japan
- HIMAC, Chiba, Japan
- WERC, Wakasa Bay, Japan
- GHMC, Gunma Univ Heavy Ion Med Center, Japan
- Wanjie Proton Therapy Center, Zibo, China
- Shizuoka, Japan
- NCC, Kashiwa, Japan
- HIBMC, Hyogo, Japan
- STPTC, Koriyama-City, Japan
- MPTRC, Ibusuki, Japan
- Fukui Prefectural Hospital PTC, Fukui City, Japan
- Nagoya PTC, Nagoya City, Aichi, Japan
- SAGA-HIMAT, Tosu, Japan
- NCC Ilsan South Korea

Afrika

- iThemba Labs, South Africa

11.2 Příloha 2

Klinická protonová centra ve výstavbě a plánovaná centra

Evropa

- PMHPTC, Protvino, Russia
- Hospital No.63 PTC, Moscow
- CMHPTC, Ruzomberok
- DCPT, Aarhus, Denmark
- Skandion Clinic, Uppsala
- PTC Dresden, Dresden
- Med-Austron, Wienerneustadt, Austria
- IFJ PAN, Krakow, Poland
- Holland PTC, Delft, Netherlands
- UMGPTC, Groningen, Netherlands
- APTC Amsterdam, Netherlands
- PTC, Maastricht, Netherlands
- Centre Antoine Lacassagne, Nice
- PTC Zürichobersee, Galgenen, Switzerland
- PTC UCLH, London, United Kingdom
- The Christie Proton Therapy Center, Manchester, United Kingdom

Severní Amerika

- Northern Illinois PT Res.Institute, W. Chicago, IL
- ProCure Michigan, Detroit
- ProCure Florida
- Mayoclinic Rochester MN
- Mayoclinic Phoenix Arizona
- Robert Wood Johnson, New Brunswick, NJ
- MD Anderson, Orlando, FL
- First Coast Oncology, Jacksonville, FL
- Oklahoma University, Oklahoma City, OK
- McLaren PTC, Flint, MI
- Maryland Proton Treatment Center, Baltimore, MD
- UH Sideman Cancer Center, Case Medical Center, Cleveland, OH
- Emory Proton Therapy Center, Atlanta, GA
- Texas Center for Proton Therapy, Irvin, TX
- St Jude Red Frog Events Proton Therapy Center, Memphis, TN
- Dallas Proton Treatment Center, Dallas, TX
- Proton Institute of New York, NY
- Atlantic Health System, New Jersey, NY
- Lombardi Comprehensive CC, Georgetown Univ., Washington, DC

Asie

- HITFil, Lanzhou
- Rui Jin Hospital, Jiao Tong University, Shanghai
- Chang Gung Memorial Hospital, Taipei
- National Taiwan University CC, Taipei
- SJFH, Beijing
- Fudan University CC, Shanghai, China
- PBTC, Hokkaido Univ. Hospital, Sapporo, Japan
- Aizawa Hospital PTC, Nagano, Japan
- Hakuhokai Group Osaka Proton Therapy Clinic, Osaka

- Tsuyama Chuo Hospital PTC, Okayama, Japan
- i-Rock, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan
- King Fahad Medical City PTC, Riyadh, Saudi Arabia
- Samsung Proton Center, Seoul, South Korea

- KIRAMS, Busan, South Korea
- Apollo Hospitals PTC, Chennai, India
- Proton Therapy Hospital, Mumbai, India

Australie

- Proton Therapy Australia Pty Ltd

11.3 Příloha 3

Hadron Therapy Patient Statistics (data received per May 2011; PTCOG50)

Patient Statistics (for the facilities out of operation):

WHERE		WHAT	FIRST PATIENT	LAST PATIENT	PATIENT TOTAL	
Belgium	Louvain-la-Neuve	p	1991	1993	21	ocular tumors only
Canada	Vancouver (TRIUMF)	π^-	1979	1994	367	ocular tumors only
Germany	Darmstadt (GSI)	C-ion	1997	2009	440	
Japan	Tsukuba (PMRC, 1)	p	1983	2000	700	
Japan	Chiba	p	1979	2002	145	ocular tumors only
Japan	WERC	p	2002	2009	62	
Russia	Dubna (1)	p	1967	1996	124	
Sweden	Uppsala (1)	p	1957	1976	73	
Switzerland	Villigen PSI (SIN-Piontron)	π^-	1980	1993	503	
Switzerland	Villigen PSI (OPTIS 1)	p	1984	2010	5458	ocular tumors only
CA., USA	Berkeley 184	p	1954	1957	30	
CA., USA	Berkeley	He	1957	1992	2054	
CA., USA	Berkeley	ion	1975	1992	433	
IN., USA	Bloomington (MPRI, 1)	p	1993	1999	34	ocular tumors only
MA., USA	Harvard	p	1961	2002	9116	
NM., USA	Los Alamos	π^-	1974	1982	230	
					19790 Total	
					thereof	2054 He
						1100 pions
						440 C-ions
						433 other ions
						15763 protons

Patient Statistics (for the facilities in operation end of 2010):

WHERE		WHAT	FIRST PATIENT	PATIENT TOTAL	DATE OF TOTAL	
Canada	Vancouver (TRIUMF)	p	1995	152	Dec-10	ocular tumors only
China	Wanjie (WPTC)	p	2004	1078	Dec-10	
China	Lanzhou	C ion	2006	126	Dec-10	
England	Clatterbridge	p	1989	2021	Dec-10	ocular tumors only
France	Nice (CAL)	p	1991	4209	Dec-10	ocular tumors only
France	Orsay (CPO)	p	1991	5216	Dec-10	4245 ocular tumors
Germany	Berlin (HMI)	p	1998	1660	Dec-10	ocular tumors only
Germany	Munich (RPTC)	p	2009	446	Dec-10	
Germany	HIT, Heidelberg	C ion	2010	400	Dec-10	estimate; has to be confirmed
Germany	HIT, Heidelberg	p	2010	40	Dec-10	estimate; has to be confirmed
Italy	Catania (INFN-LNS)	p	2002	174	Mar-09	ocular tumors only
Japan	Chiba (HIMAC)	C ion	1994	5497	Aug-10	
Japan	Kashiwa (NCC)	p	1998	772	Dec-10	
Japan	Hyogo (HIBMC)	p	2001	2382	Nov-09	
Japan	Hyogo (HIBMC)	C ion	2002	638	Nov-09	
Japan	Tsukuba (PMRC, 2)	p	2001	1849	Dec-10	
Japan	Shizuoka	p	2003	986	Dec-10	
Korea	Ilsan, Korea	p	2007	648	Dec-10	
Russia	Moscow (ITEP)	p	1969	4246	Dec-10	
Russia	St. Petersburg	p	1975	1362	Dec-10	
Russia	Dubna (JINR, 2)	p	1999	720	Dec-10	
South Africa	iThemba LABS	p	1993	511	Dec-09	
Sweden	Uppsala (2)	p	1989	1000	Dec-10	
Switzerland	Villigen PSI, incl OPTIS2	p	1996	772	Dec-10	47 ocular tumors
CA., USA	UCSF - CNL	p	1994	1285	Dec-10	ocular tumors only
CA., USA	Loma Linda (LLUMC)	p	1990	15000	Jan-11	
IN., USA	Bloomington (MPRI, 2)	p	2004	1145	Dec-10	
MA., USA	Boston (NPTC)	p	2001	4967	Dec-10	
TX, USA	Houston	p	2006	2700	Dec-10	about 500 with scanning
FL, USA	UFPTI Jacksonville	p	2006	2679	Dec-10	
OK, USA	Oklahoma City (ProCure PTC)	p	2009	21	Dec-09	
IL, USA	CDH Warrenville	p	2010		Oct-10	
					64702 Total	
					thereof	6661 C-ions
						58041 protons

Total for all facilities (in operation and out of operation):

2054 He
1100 pions
7101 C-ions
433 other ions
73804 protons
84492 Grand Total

11.4 Příloha 4

Particle Therapy Patient Statistics (per end of 2015)

(Data collected by the Particle Therapy Co-Operative Group)

COUNTRY	WHERE		PARTICLE	FIRST (-LAST) PATIENT	PATIENT TOTAL	DATE OF TOTAL
	SITE					
Belgium	Louvain-la-Neuve		p	1991 (-1993)	21	1993
Canada	Vancouver (TRIUMF)		π^-	1979 (-1994)	367	1994
Canada	Vancouver (TRIUMF)		p	1995	185	Dec-15
Czech Rep.	Prag (PTCCZ)		p	2012	780	Dec-15
China	Wanjie (WPTC)		p	2004	1078	Dec-15
China	Lanzhou		C-ion	2006	213	Dec-15
China	Shanghai (SPHIC)		p	2014	76	Dec-15
China	Shanghai (SPHIC)		C-ion	2014	149	Dec-15
England	Clatterbridge		p	1989	2813	Dec-15
France	Nice (CAL)		p	1991	5478	Dec-15
France	Orsay (CPO)		p	1991	7560	Dec-15
Germany	Darmstadt (GSI)		C-ion	1997 (-2009)	440	2009
Germany	Berlin (HMI)		p	1998	2750	Dec-15
Germany	Munich (RPTC)		p	2009	2725	Dec-15
Germany	HIT, Heidelberg		p	2009	1187	Dec-15
Germany	HIT, Heidelberg		C-ion	2009	2086	Dec-15
Germany	WPE, Essen		p	2013	366	Dec-15
Italy	Catania (INFN-LNS)		p	2002	350	Dec-15
Italy	Pavia (CNAO)		p	2011	195	Dec-15
Italy	Pavia (CNAO)		C ion	2012	591	Dec-15
Italy	Trento (APSS)		p	2014	92	Dec-15
Japan	Chiba		p	1979 (-2002)	145	2002
Japan	Tsukuba (PMRC, 1)		p	1983 (-2000)	700	2000
Japan	Chiba (HIMAC)		p	1994	138	Dec-15
Japan	Chiba (HIMAC)		C ion	1994	10486	Dec-15
Japan	Kashiwa (NCC)		p	1998	1560	Dec-14
Japan	Hyogo (HIBMC)		p	2001	5024	Dec-15
Japan	Hyogo (HIBMC)		C ion	2002	2366	Dec-15
Japan	WERC		p	2002 (-2009)	62	2009
Japan	Tsukuba (PMRC, 2)		p	2001	4502	Dec-15
Japan	Shizuoka (PTCC)		p	2003	1873	Dec-15
Japan	Koriyama-City (STPTC)		p	2008	2797	Dec-14
Japan	Gunma (GHMC)		C ion	2010	1909	Dec-15
Japan	Ibusuki (MMRI)		p	2011	1654	Dec-15
Japan	Fukui City (Prefectural Hospital)		p	2011	646	Mar-15
Japan	Nagoya (Nagoya PTC)		p	2013	1095	Dec-15
Japan	Tosu (Saga-HIMAT)		C ion	2013	1136	Dec-15
Japan	Nagano (Aizawa PTC)		p	2014	1	Oct-14
Poland	Krakow (IFJ PAN)		p	2011	128	Dec-15
Russia	Dubna (1)		p	1967 (-1996)	124	1996
Russia	Moscow (ITEP)		p	1969	4368	Dec-15
Russia	St. Petersburg		p	1975	1386	Dec-12
Russia	Dubna (JINR, 2)		p	1999	1122	Dec-15
South Africa	Capetown (iThemba LABS)		p	1993	524	Dec-15

Martin Jermann, Secretary of PTCOG, September 2016 (Copyright @ PTCOG)

South Korea	Ilsan, Seoul (KNCC)	p	2007	1781	Dec-15
South Korea	Seoul (Samsung PTC)	p	2015	4	Dec-15
Sweden	Uppsala (1)	p	1957 (-1976)	73	1976
Sweden	Uppsala (2)	p	1989 (-2014)	1431	2014
Sweden	Uppsala (The Skandion Clinic)	p	2015	32	Dec-15
Switzerland	Villigen PSI (Piotron)	π^-	1980 (-1993)	503	1993
Switzerland	Villigen PSI (OPTIS 1)	p	1984 (-2010)	5458	2010
Switzerland	Villigen-PSI, incl OPTIS2	p	1996	2242	Dec-15
USA, CA.	Berkeley 184	p	1954 (-1957)	30	1957
USA, CA.	Berkeley	He	1957 (-1992)	2054	1992
USA, NM.	Los Alamos	π^-	1974 (-1982)	230	1982
USA, CA.	Berkeley	ions	1975 (-1992)	433	1992
USA, MA.	Harvard (HCL)	p	1961 (-2002)	9116	2002
USA, CA.	Loma Linda (LLUMC)	p	1990	18362	Dec-14
USA, IN.	Bloomington (MPRI, 1)	p	1993 (-1999)	34	1999
USA, CA.	UCSF - CNL	p	1994	1839	Dec-15
USA, MA.	Boston (NPTC)	p	2001	8358	Dec-15
USA, IN.	Bloomington (IU Health PTC)	p	2004 (-2014)	2200	2014
USA, TX.	Houston (MD Anderson)	p	2006	6631	Dec-15
USA, FL.	Jacksonville (UFPTI)	p	2006	6107	Dec-15
USA, OK.	Oklahoma City (ProCure PTC)	p	2009	2079	Dec-15
USA, PA.	Philadelphia (UPenn)	p	2010	3376	Dec-15
USA, IL.	CDH Warrenville	p	2010	2316	Dec-15
USA, VA.	Hampton (HUPTI)	p	2010	1399	Dec-15
USA, NY.	New Jersey (ProCure PTC)	p	2012	1862	Dec-15
USA, WA.	Seattle (SCCA ProCure PTC)	p	2013	844	Dec-15
USA, MO.	St. Louis (S. Lee King PTC)	p	2013	270	Dec-15
USA, TN.	Knowville (Provision Center)	p	2014	856	Dec-15
USA, CA.	San Diego (Scripps PTC)	p	2014	400	Dec-15
USA, LA.	Shreveport (Willis Knighton)	p	2014	151	Dec-15
USA, FL.	Jacksonville (Ackerman CC)	p	2015	140	Dec-15
USA, MN.	Rochester (Mayo PBTC)	p	2015	186	Mar-16
USA, NJ.	Brunswick (Laurie PC)	p	2015	50	Dec-15
USA, TX.	Irving (Texas Center for PT)	p	2015	1	Dec-15
USA, TN.	Memphis (St. Jude PTC)	p	2015	1	Dec-15
Total of all facilities (in and out of operation):		He		2054	1957-1992
		Pions		1100	1974-1994
		C-ions		19376	1994-2015
		Other ions		433	1975-1992
		Protons		131134	1954-2015
		Grand Total		154097	1954-2015

Martin Jermann, Secretary of PTCOG, September 2016 (Copyright @ PTCOG)