

Onkologické centrum s hadronovou radioterapií

(úvodní studie)

M. Lokajíček, P. Kunderát, J. Sedlák
Fyzikální ústav Akademie věd ČR

K. Prokeš, H. Honová, L. Judas, B. Konopásek, P. Mareš, L. Petruželka
Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze
a Všeobecné fakultní nemocnice

F. Spurný, J. Štursa
Ústav jaderné fyziky Akademie věd ČR

P. Řepa
Matematicko-fyzikální fakulta Univerzity Karlovy v Praze

J. Vaňásek
Radioterapeutické oddělení Nemocnice Pardubice

T. Čechák
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze

Duben 2002

Fyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8

Abstrakt

Nádorová onemocnění představují jednu z hlavních příčin úmrtí ve vyspělých zemích. Při včasné diagnostice lze přibližně 45% těchto onemocnění vyléčit, a to především pomocí chirurgie a radioterapie, případně kombinací obou metod. Asi v 5% případů se uplatňuje také chemoterapie, často ve spojení s oběma předcházejícími postupy.

Podíl úspěšné léčby je možné v současnosti zvýšit přibližně o dalších 10%. Jedná se především o solidní nádory ležící v těsné blízkosti důležitých orgánů, kdy nelze aplikovat chirurgické metody a konvenční radioterapeutické postupy nevedou k likvidaci nádorového ložiska bez nepřijatelného poškození okolních orgánů. Tyto nádory však lze úspěšně léčit ozařováním svazky urychlených protonů nebo lehkých iontů. Ve vyspělých zemích se proto začínají budovat onkologická centra, která využívají odpovídající zařízení. Příslušné přípravné práce už byly vykonány i v naší republice.

V této studii je shrnut současný stav a možnosti léčby nádorových onemocnění u nás i ve světě. Jsou zde uvedeny přednosti tzv. hadronové radioterapie, založené na využití urychlovačů protonů nebo iontů. Je popsán stav přípravných prací vykonaných v ČR a podán návrh na vybudování příslušného onkologického centra s patřičným urychlovačem. Kapacita tohoto centra by měla činit 1000 až 1200 pacientů ročně.

Přehled hlavních předností hadronové terapie i problémů s touto metodou spojených poskytuje základní část studie. Podrobnější vysvětlení některých aspektů lze nalézt v jednotlivých přílohách. Předkládaná studie by měla sloužit především odborné veřejnosti a zodpovědným představitelům jako podklad při rozhodování o definitivním projektu příslušného zařízení.

Obsah

Návrh onkologického centra s hadronovým urychlovačem	7
A. Výskyt nádorových onemocnění a úspěšnost jejich léčby	7
B. Radioterapie nádorových onemocnění	8
C. Hadronová radioterapie	9
D. Využívání hadronové terapie v současnosti	11
E. Přípravná činnost v ČR	11
F. Urychlovač hadronů	12
G. Rozvod hadronových svazků – gantry	13
H. Ozařovací postup	14
I. Monitorování a dozimetrie hadronových terapeutických svazků	14
J. Zařízení s hadronovými svazky pro ČR	15
K. Ekonomické zhodnocení projektu	15
L. Závěr	16
Seznam příloh	17
Příloha 1: Nádorová onemocnění a možnosti jejich léčby	18
Výskyt nádorových onemocnění	18
Léčba nádorových onemocnění	19
Význam radioterapie při léčbě nádorových onemocnění	20
Radioterapie v ČR	21
Příloha 2: Možnosti léčby pomocí urychlených hadronů	23
Interakce těžkých nabitých částic s prostředím	23
Rozptyl svazku a skenování ložiska	23
Klinický význam konformace předávané dávky	25
Hadronová terapie ve světovém měřítku	28
Klinické využití hadronové terapie	32
Příloha 3: Frakcionované ozařování a kumulativní radiobiologický účinek	36
Eradikace nádoru a tolerance zdravých tkání	36
Kumulativní biologický účinek při frakcionovaném ozařování	37
Příloha 4: Radiobiologický mechanismus v jednotlivých buňkách	40
Křivky přežití - základní charakteristika inaktivačního účinku	40
Faktory ovlivňující biologický účinek záření	41

Radiobiologický mechanismus	42
Modely radiobiologického mechanismu	43
Závěr	45
Příloha 5: Urychlovače protonů a iontů pro radioterapii nádorových onemocnění	46
1. Základní klinické požadavky	46
2. Ozařování pomocí protonů a iontů	47
3. Typ urychlovače	48
4. Urychlovač pro navrhované centrum	49
5. Závěr	53
Příloha 6: Specializovaný synchrotron PRAMES pro lékařské účely	55
Příloha 7: Monitorování a dozimetrie hadronových svazků	62
A. Systém monitorování a diagnostiky svazku v synchrotronu a transportních trasách	62
B. Dozimetrie radioterapeutických hadronových svazků	64
Příloha 8: Předběžný odhad finančních nákladů	69

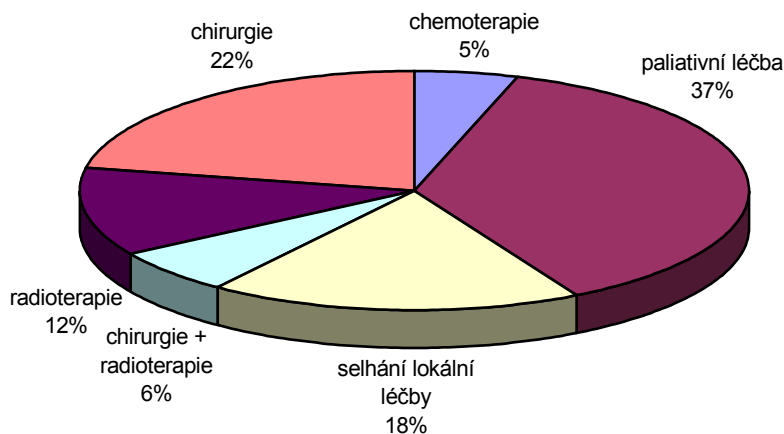
Návrh onkologického centra s hadronovým urychlovačem

A. Výskyt nádorových onemocnění a úspěšnost jejich léčby

Nádorová onemocnění jsou druhou hlavní příčinou úmrtí jak v evropském měřítku, tak i v České republice. Jejich počet má přes všechny snahy o prevenci stále vzrůstající tendenci. Podle studií WHO (World Health Organization) lze očekávat, že v nejbližších letech bude ve vyspělých zemích postižen tímto onemocněním během svého života každý třetí občan.

V České republice je každoročně odhaleno téměř 60.000 nových případů nádorových onemocnění. Zhoubné novotvary jsou příčinou úmrtí přibližně 28.000 osob ročně (tedy cca 25% všech úmrtí). Celkem u nás žije téměř 285 tisíc osob, u kterých byl novotvar zjištěn.

Podle evropských statistik se v současné době daří vyléčit přibližně 45% všech pacientů, u nichž bylo nádorové onemocnění diagnostikováno; viz obrázek 1. Vyléčením se přitom rozumí pětileté přežití bez příznaků této choroby. Podle statistických údajů je v cca 58% případů nádorový proces v době jeho diagnostikování v lokalizovaném stadiu a při léčbě se uplatňují především chirurgické a radioterapeutické postupy. Chirurgickým odstraněním nádoru se daří vyléčit 22%, pomocí radioterapie 12% a kombinací obou metod 6% všech diagnostikovaných onemocnění. Zbylých 5% úspěšné léčby je výsledkem chemoterapie, případně v kombinaci s dalšími dvěma metodami. U 18% pacientů dochází k selhání lokální léčby. U cca 37% onemocnění (diagnostikovaných v pozdějším stadiu) je pacientům poskytována paliativní léčba, která sice nevede k vyléčení, ušetří však pacienta větších bolestí a často umožní i dlouhodobé pokračování aktivního způsobu života.



obrázek 1: Úspěšnost léčby nádorových onemocnění

Podrobnější statistická data o nádorových onemocněních a zastoupení jednotlivých druhů léčby ve světovém měřítku a v ČR uvádí Příloha 1.

V současné době postupně narůstá podíl úspěšné léčby, a to především zásluhou radioterapie (tato metoda je popsána v odstavci B). Zvyšuje se přesnost ozáření nádorového ložiska při léčbě konvenčními způsoby ozařování (záření gama, elektrony) a začíná se využívat tzv. hadronová terapie, tj. léčba pomocí urychlených

protonů či lehkých iontů. Hadronová terapie umožňuje přesné ozáření nádorového ložiska s minimálním poškozením okolních zdravých tkání, což je nezbytné pro ozařování neoperabilních nádorových ložisek, která se nacházejí v těsné blízkosti kritických tkání značně citlivých vůči záření. Odhaduje se, že podíl úspěšné léčby lze pomocí hadronové terapie zvýšit o dalších nejméně 10%. Základní důvody pro využití hadronové terapie jsou shrnuty v odstavci C, podrobněji se významu a možnostem této metody věnuje Příloha 2.

B. Radioterapie nádorových onemocnění

Radioterapie se podobně jako chirurgie používá s úspěchem při kurativní léčbě nádorových onemocnění v lokalizovaném stadiu. U pokročilejších stadií se ionizující záření, případně v kombinaci s chemoterapií, využívá jako paliativní prostředek.

V současné době se radioterapie podílí (samostatně či v kombinaci s chirurgií) na úspěšné léčbě 18% všech nádorových onemocnění, tedy 40% vyléčených případů. Podíl radioterapie na léčbě nádorových onemocnění v lokalizovaném stadiu se přitom v blízké budoucnosti nepochybně zvýší, a to jak z důvodu využití nových radioterapeutických metod, tak i v souvislosti s tím, že při zavádění nových diagnostických procedur a screeningových metod bude více nádorových onemocnění odhaleno již v iniciálním stadiu, kdy jsou metody radioterapie velmi účinné a zcela nepostradatelné.

Cílem radioterapie je likvidace nádorového ložiska při co nejmenším současném poškození okolních zdravých tkání. Do cílové oblasti je nutno zavést tzv. kanceroletální dávku¹ a nepřekročit přitom toleranční dávku okolních zdravých tkání, jejichž ozáření se prakticky nikdy nelze zcela vyhnout. V klinické praxi je proto nutné nalézt mezi těmito dvěma protichůdnými požadavky optimální kompromis.

Poškození zdravých tkání lze významně snížit především tím, že se nádorové ložisko ozařuje z více směrů. Celkové radiační zatížení okolních zdravých tkání se sice někdy i zvýší, rozdělí se však na větší oblast. Výrazně se tak snižuje pravděpodobnost, že v některém orgánu dojde k překročení příslušné toleranční dávky a ke vzniku komplikací.

Ke snížení účinku na zdravé tkáně významně přispívá i frakcionované ozařování, kdy se celková dávka rozdělí do většího počtu frakčních dávek, které se aplikují přibližně v denních intervalech zpravidla po dobu tří až pěti týdnů. Tento postup využívá příznivého poměru tzv. kumulativního biologického účinku na nádorovou tkáň a na tkáň zdravou, která má větší regenerační schopnost. Podrobněji o problému kumulativního účinku a o podmínkách týkajících se optimalizace ozařovacího postupu pojednává Příloha 3.

Radioterapie nádorových onemocnění je založena na schopnosti ionizujících částic inaktivovat (usmrtit) jednotlivé buňky. Buňkám (jejich jádrům) je při ozáření předána určitá energie, která vede k jejich poškození. Mnohá takto vzniklá poškození je buňka schopna opravit, některá však vedou k jejímu zničení.

¹ Dávka je podíl energie předané určitému hmotnostnímu elementu dané látky a hmotnosti tohoto elementu.

Pravděpodobnost buněčné inaktivace vzrůstá s energií předávanou jednotlivým buňkám. Pro různé druhy buněk může být tato pravděpodobnost značně rozdílná.

Biologický účinek na buňku daného typu závisí kromě předané dávky ještě na dalších faktorech, z nichž za nejdůležitější lze označit tzv. lineární přenos energie (linear energy transfer – LET): inaktivační účinek na jednotlivé buňky je tím větší, čím více energie předávají částice ozařovacího svazku tkáni na jednotku délky své dráhy. Dalším důležitým faktorem je tzv. kyslíkový poměr: inaktivační účinek je nižší, pokud buňka obsahuje menší množství molekulárního kyslíku. Tento rozdíl se však postupně zmenšuje pro záření s vyšším lineárním přenosem energie.

Aby bylo možné plně využít možností radioterapie a rozhodnout o její optimální aplikaci, je nutné znát všechny zákonitosti, které se při radiobiologickém mechanismu uplatňují. Týká se to jak účinku na jednotlivá buněčná jádra, tak i celkového účinku na příslušnou ozařovanou tkáň či organismus. Důležitost těchto poznatků dále vzrůstá, mají-li se radioterapeutické postupy kombinovat s chemoterapií, k čemuž v praxi poměrně často dochází.

Podrobnější popis a vysvětlení radiobiologického mechanismu a hlavních charakteristik inaktivačního účinku obsahuje Příloha 4.

C. Hadronová radioterapie

V konvenční radioterapii se využívá ozařování pomocí fotonových nebo elektronových svazků, jejichž zdrojem bývají kobaltové zářiče či lineární urychlovače. Nejvíce energie je těmito částicemi předáváno tkáním ležícím na povrchu těla nebo těsně pod ním, viz obrázek 2: s rostoucí hloubkou průniku do tkáně dochází u fotonů po mírném počátečním nárůstu k exponenciálnímu poklesu předávané energie. Místa ležící před cílovou oblastí jsou jednotlivými svazky ozářena zpravidla více než vlastní ložisko. Určité radiační zátěže jsou vystavena i místa ležící za cílovou oblastí. Ozařováním z více směrů lze vliv těchto nepříznivých skutečností snížit, avšak pouze do určité míry. Pro mnohé nádory ležící v těsné blízkosti kritických orgánů vede radioterapie konvenčními svazky k vysokému riziku nepřipustného poškození těchto struktur, takže ji nelze úspěšně aplikovat.

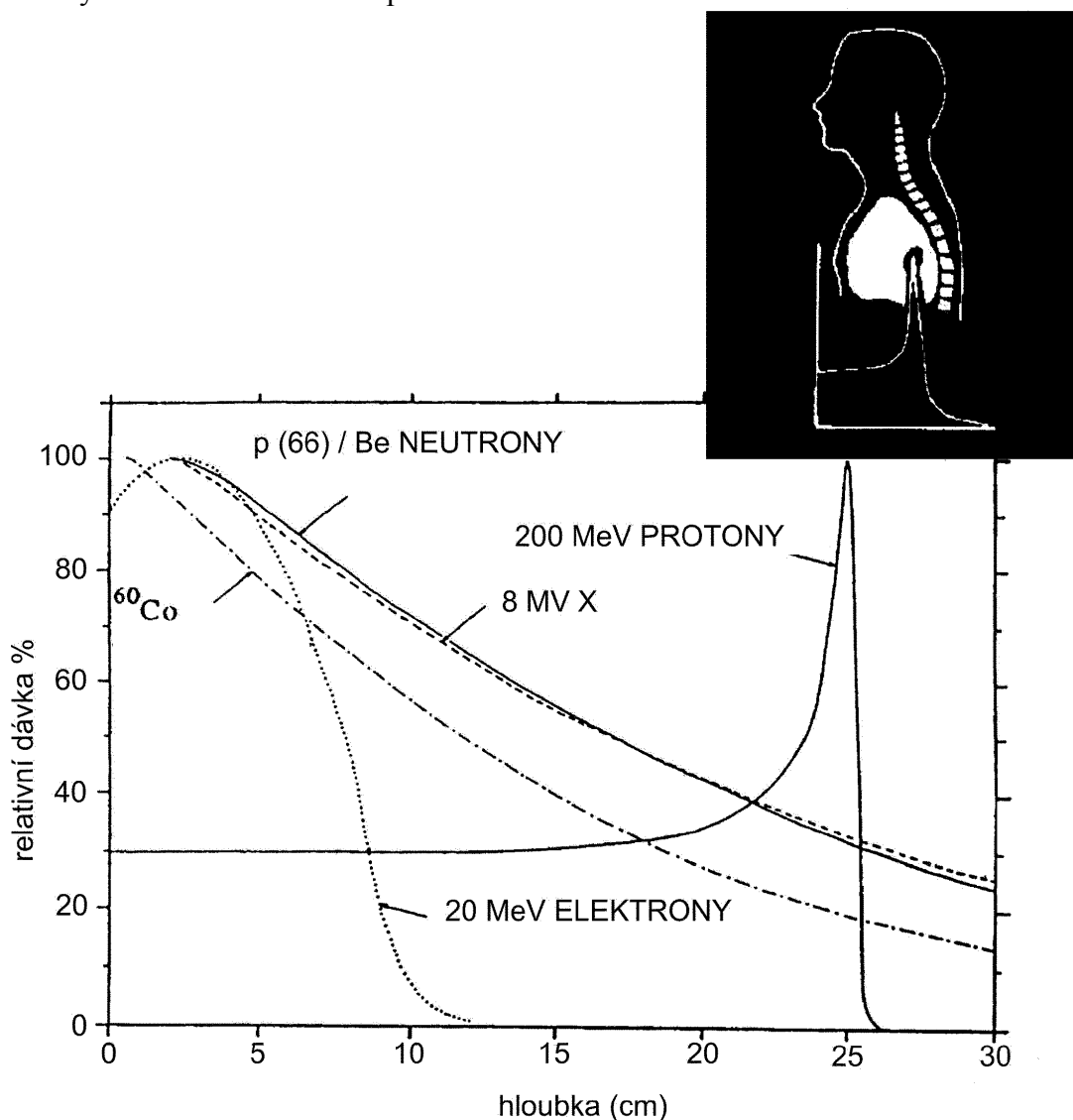
Naproti tomu předávají protony a lehké ionty (nabitě hadrony²) největší část své energie v úzké oblasti tzv. Braggova vrcholu (angl. Bragg peak), viz obrázek 2. Tkáně ležící před tímto maximem jsou zasaženy výrazně menší dávkou, tkáně ležící za oblastí doběhu částic nejsou vystaveny prakticky žádné radiační zátěži. Protony i lehké ionty jsou navíc charakterizovány minimálním bočním rozptylem. Díky fyzikálním vlastnostem těchto částic lze oblast maximální předávané dávky velmi přesně vymezit.

Poloha Braggova maxima v dané látce je dána energií částic. Jeho šířka bývá často značně menší než rozměr nádoru. Použitím speciálních absorpčních filtrů lze tuto úzkou oblast rozšířit do požadovaných rozměrů tak, aby pokrývala celé nádorové ložisko (tzv. pasivní rozptyl svazku). Alternativní možností je ozáření

² Jako hadrony se ve fyzice označují částice, které interagují tzv. silnou interakcí. V našem případě se jedná o protony, neutrony a lehké ionty, tedy částice α (ionty He), ionty Li, Be, B, C, O a další.

cílové oblasti ostrým Braggovým maximem meandrovitým způsobem (tzv. aktivní skenování).³

Základní výhodou hadronové radioterapie je možnost umístit oblast maximální předávané energie do nádorového ložiska a přesněji ji přizpůsobit jeho tvaru. Díky tomu lze zvýšit ložiskovou dávku a tím výrazně zvýšit pravděpodobnost lokální kontroly nádoru (jeho eradikace), aniž by došlo ke zvýšení zátěže okolních tkání a zvýšenému riziku vzniku komplikací. Podobně jako v konvenční radioterapii se i zde využívá ozařování z více polí a frakcionované ozařování.



obrázek 2: Křivky hloubkových dávek pro různé druhy záření, které jsou používány k ozařování nádorových onemocnění.

Ionty vykazují v oblasti Braggova maxima ve srovnání s protony vyšší hustotu ionizace, tedy vyšší hodnotu lineárního přenosu energie. To vede ke zvýšené biologické účinnosti při stejné dávce a současně ke snížení nepříznivého kyslíkového poměru. Proto se předpokládá, že např. ionty uhlíku by mohly být

³ Tyto techniky jsou blíže popsány v Příloze 2.

v některých případech, zejména pro hypoxické nádory resistantní vůči konvenčnímu záření, léčebně výhodnější než protony. Tyto závěry však nejsou zatím dostatečně klinicky potvrzeny. Příslušný výzkum probíhá na pracovištích HIMAC (Japonsko) a GSI (Německo). Využití lehkých iontů je ve srovnání s protonovými svazky technicky náročnější a náklady na urychlování a rozvod částic jsou vyšší. Otázce klinického využití lehkých iontů je v současné době věnována značná pozornost, blíže je tato problematika diskutována v Příloze 5.

Přednostmi hadronové terapie a otázkami spojenými s technickou realizací této metody se podrobněji zabývá Příloha 2.

D. Využívání hadronové terapie v současnosti

Hadronová terapie představuje již osvědčený způsob léčby nádorových onemocnění. Do roku 2001 bylo ve světě léčeno svazky nabitých částic více než 35.000 pacientů, z toho pomocí protonů přes 30.000 osob.

Léčba těchto pacientů probíhala z větší části na zařízeních postavených pro fyzikální výzkum, na kterých byly teprve dodatečně provedeny potřebné úpravy, aby mohla být využívána též pro radioterapeutické účely. Přestože docházelo k nejrůznějším kompromisům mezi možnostmi stávajících zařízení a potřebami radioterapie, výsledky jednoznačně prokázaly přednosti tohoto způsobu ozařování pro určité typy nádorových onemocnění. V případě protonových svazků byl již získán dostatek klinických zkušeností, svazky lehkých iontů představují metodu, která je dosud spíše ve výzkumném stadiu. Výsledky dosahované pomocí léčby hadronovými svazky jsou ve všech případech přinejmenším srovnatelné s konvenčním ozařováním, pro řadu typů a lokalizací nádorových onemocnění jsou ovšem výrazně lepší. Tento způsob terapie je úspěšný v mnoha případech, kdy nelze použít chirurgický postup a léčba konvenčním zářením selhává. Jako příklad výhodného použití protonové terapie lze uvést léčbu nádoru base lební typu chordoma, kdy při terapii pomocí konvenčního záření činí pětileté přežití 35 – 40%, zatímco při použití protonové terapie 61 – 82%.

Od roku 1990 je v provozu první ryze medicínské centrum pro protonovou terapii ve městě Loma Linda (Kalifornie, USA), jehož ozařovny již prošlo více než 6600 pacientů. Obdobné zařízení využívající svazky iontů bylo v roce 1993 uvedeno do provozu v japonské Chibě (Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba, HIMAC). Do provozu jsou uváděna medicínská centra NPTC v Bostonu (USA) a ve městech Tsukuba (protonové svazky) a Hyogo (protony i ionty) v Japonsku. Budováno je dalších asi 25 středisek v různých částech světa. Bližší informace obsahuje Příloha 2.

E. Přípravná činnost v ČR

ČR patří ke státům, které se na využití moderních radioterapeutických metod začaly připravovat již před mnoha lety. Ve druhé polovině 70. let vznikla mezioborová pracovní skupina „Využití ionizujících částic v léčbě nádorových onemocnění“. V posledním desetiletí se její činnost uskutečňovala na základě dohody mezi Fyzikálním ústavem Akademie věd ČR a 1. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy. Podíleli se však na ní odborní pracovníci z celé řady dalších

pracovišť. Skupina sledovala situaci v daném oboru a systematicky připravovala vhodné podmínky pro aplikaci nových metod u nás.

Předmětem zájmu této skupiny byla kromě terapie pomocí urychlených protonů nebo iontů i tzv. neutronová záchytová terapie. Při tomto léčebném postupu se do vhodné chemické sloučeniny, která se přednostně akumuluje v nádorové tkáni, zabuduje izotop bóru ^{10}B . Nádorové ložisko se pak ozáří svazkem termálních či epitermálních neutronů. Ty jsou zachycovány bórem za vzniku jaderných fragmentů s velmi krátkým doběhem. Energie je tak předána prakticky pouze příslušné nádorové buňce. Tato metoda je v současnosti používána pro léčbu mozkových nádorů typu glioma; dosud je ve stadiu pečlivých lékařských testů. ČR se řadí k pěti státům, v nichž se již klinické testy provádějí. Na aplikaci se podílí Nemocnice Na Homolce, Onkologická klinika 1.LF UK a VFN, Ústav jaderného výzkumu a Ústav jaderné fyziky AV ČR.

Také v oblasti terapie využívající urychlených protonů a iontů koordinovala tato pracovní skupina činnost, která se rozvíjela na různých pracovištích. Byla vypracována řada dílčích studií, v nichž byly shrnuty příslušné poznatky. V roce 1996 byla zahájena příprava projektu protonového synchrotronu, který by vyhovoval parametrům potřebným pro léčebné využití. Základní studie byla dokončena v roce 2000. Mezitím byl dokončen také evropský projekt synchrotronu PIMMS, který umožňuje urychlovat protony i další ionty. Spolu s komerčně dostupným cyklotronem belgické firmy IBA a synchrotronem americké firmy Optivus je tedy v současné době k dispozici několik variant, z nichž je nutno pro navrhované onkologické centrum vybrat optimální zařízení, a to na základě pečlivého technického, léčebného i ekonomického zhodnocení. Toto posouzení musí kromě vlastního urychlovače uvážit i rozvod protonových (iontových) svazků do ozařovacích kabin a další otázky týkající se vlastního ozařovacího postupu. O těchto aspektech se postupně zmiňují následující odstavce.

F. Urychlovač hadronů

Centrální jednotkou příslušného onkologického centra využívajícího hadronovou terapii je urychlovač protonů nebo lehkých iontů, např. iontů helia (částic alfa), lithia nebo uhlíku. Jejich energie musí být dostatečná k tomu, aby bylo možné příslušné Braggovo maximum umístit do nádorového ložiska, které se může nacházet i ve značné hloubce pod povrchem pacientova těla. Pro protony činí potřebná energie 220 až 250 MeV, v případě iontů je požadovaná energie na nukleon poněkud vyšší.

Tuto energii lze částicím dodat pomocí lineárního urychlovače, cyklotronu nebo synchrotronu. Jednotlivé typy urychlovačů se od sebe značně liší principem činnosti i svými vlastnostmi. Při výběru typu urychlovače je nutné zvážit jak hlediska radiobiologická a léčebná, ke kterým patří zejména požadavky na intenzitu svazku částic, možnost dostatečně jemné volby energie částic v široké oblasti hodnot či nároky na provozní spolehlivost, tak hlediska ekonomická, tedy rozměry urychlovače a jeho pořizovací a provozní náklady.

Lineární urychlovače zcela vyhovují léčebným i radiobiologickým požadavkům. Pro požadované energie částic jsou ale poměrně rozměrné a jejich pořizovací i provozní náklady jsou vysoké. Proto se prakticky nepoužívají.

Cyklotron je i při energii protonů 250 MeV poměrně kompaktním urychlovačem s jedním magnetem. Pořizovací i provozní náklady cyklotronu jsou oproti ostatním typům nižší. Z principiálních důvodů se však z cyklotronu mohou urychlené částice vyvádět pouze při maximální hodnotě energie, částice s nižší energií z něj vyvést nelze. Extrahovaný svazek částic má navíc značné příčné rozměry a je rozbíhavý. Tyto skutečnosti ztěžují manipulaci s vyvedeným svazkem a velice omezují možnost použití metody aktivního skenování⁴ při ozařování nádorového ložiska. Pro urychlování lehkých iontů na požadované energie se pak cyklotron stává prakticky nepoužitelným kvůli velkému rozměru a především hmotnosti magnetu.

Synchrotron umožňuje urychlovat jak protony, tak lehké ionty za použití týchž magnetů, ve stejné fokusující soustavě. Dovoluje dosahovat požadované intenzity svazku urychlovaných částic, umožňuje měnit energii po krocích o velikosti přibližně 0,5 MeV. Je provozně jednoduchý a spolehlivý. Jeho nevýhodou je poněkud větší rozměr, zejména pro urychlování iontů, a s tím spojené vyšší pořizovací náklady než v případě cyklotronu.

Komerčně jsou dostupné cyklotrony, které vyrábí belgická firma IBA. Lineární urychlovače ani synchrotrony pro uvedený rozsah energií a druhů urychlovaných částic zatím komerčně dostupné nejsou. První specializovaný protonový synchrotron, určený pro lékařské účely, ale neumožňující ozařování pomocí metody aktivního skenování, byl postaven v univerzitním lékařském středisku v Loma Linda v USA. Specializovaný lékařský synchrotron urychlující lehké ionty je v provozu v japonské Chibě. Na vypracování projektu komerčně dostupného protonového synchrotronu v současné době pracuje americká firma Optivus Technology.

V letech 1996 – 2000 byla ve spolupráci Fyzikálního ústavu AV ČR, Spojeného ústavu jaderných výzkumů v Dubně a nadace Onkologie 2000 vypracována studie specializovaného protonového synchrotronu pro medicínské použití PRAMES (Prague Medical Synchrotron). Pod patronací Evropské organizace pro jaderný výzkum CERN byl mezitím vypracován projekt synchrotronu PIMMS (Proton and Ion Medical Machine Study), určený především pro urychlování protonů a iontů uhlíku. Tento projekt bude využit několika evropskými onkologickými centry, jejichž výstavba se připravuje.

Srovnání zmíněných variant urychlovačů je věnována Příloha 5. Projekt PRAMES je podrobněji popsán v Příloze 6.

G. Rozvod hadronových svazků – gantry

Částice s potřebnou energií jsou po extrakci z urychlovače přiváděny transportní trasou do léčebných kabin. Jeden urychlovač může být využit pro postupné ozařování ve třech až pěti kabinách, z nichž alespoň dvě by měly být vybaveny portálovým otočným rozvodem svazku (tzv. gantry systémem). Toto zařízení umožní otáčet svazek částic prakticky o 360° kolem pacienta a ozařovat nádorové ložisko z různých úhlů podobně jako u konvenčního ozařování. Systém gantry je technicky velmi náročným zařízením a již v případě protonů je jeho pořizovací cena takřka srovnatelná s cenou samotného synchrotronu.

⁴ Princip a výhody této metody jsou uvedeny v Příloze 2.

H. Ozařovací postup

Svazky urychlených protonů a iontů umožňují předat potřebnou dávku do příslušné cílové oblasti tkáně s přesností přibližně 1 mm. Aby se této možnosti dalo plně využít, je nutno se stejnou přesností určit nejen polohu nádorového ložiska v těle pacienta, ale i zajistit přesnou lokalizaci této oblasti vzhledem k celému ozařovacímu zařízení.

Přesná poloha nádorového ložiska se zpravidla stanoví na základě vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MR). Vytvoří se trojrozměrný digitální obraz cílové oblasti a jejího okolí a definuje se poloha vzhledem k některým význačným anatomickým bodům nebo značkám na těle pacienta. Stanoví se rovněž poloha okolních kritických orgánů, jejichž radiační zatížení je nutno co nejvíce omezit. Vypracuje se ozařovací plán, který zajistí, aby se do nádorového ložiska vpravila potřebná dávka a v žádném z okolních orgánů nedošlo k překročení tolerančních dávek (Příloha 3). V případě potřeby se zhotoví i individuální pomůcky pro modulaci jednotlivých ozařovacích svazků (Příloha 2).

Při vlastním ozařování musí být pozice pacientova těla fixována. K tomu se používají např. individuálně připravené matrace, ve kterých je pacient uložen, nebo speciální masky pro imobilizaci hlavy podobně jako u konvenční radioterapie. Kontrola přesného uložení pacienta se provádí pomocí laserových paprsků zaměřených na různé značky nebo anatomické body, případně se provádí i ověření pozice pomocí kontrolních rentgenových snímků.

Vlastní ozařování pacienta po jeho pečlivém uložení v ozařovací kabině trvá zpravidla několik málo minut, zatímco fixaci pacienta před ozařováním je třeba věnovat alespoň 10 až 20 minut v závislosti na poloze a typu nádoru. Celková doba potřebná k tomu, aby se aplikovala jedna ozařovací frakce, činí tedy 15 až 30 minut.

Ozařuje se zpravidla frakcionovaně jako v případě konvenční radioterapie. Celková doba léčby trvá při ozařování protonovými svazky přibližně tři až pět týdnů, u iontů může být tato doba poněkud kratší. V některých případech, kdy je třeba ozářit též větší okolní oblast, se hadronová léčba kombinuje s konvenčními postupy.

I. Monitorování a dozimetrie hadronových terapeutických svazků

Pro optimální využití možností hadronové radioterapie je nutné, aby dávka, která je pacientovi skutečně aplikována, souhlasila s dávkou předepsanou podle příslušného ozařovacího plánu. V průběhu ozařovacího procesu je proto nezbytné jak pečlivé monitorování kvality svazku, tedy sledování jeho polohy, profilu, energie, homogenity a dalších parametrů, tak také měření dávky předávané pacientu v reálném čase, aby bylo možné ukončit ozařování ihned po dosažení předepsané dávky. Pro monitorování a dozimetrii svazku jsou používány zejména ionizační komory a polovodičové a termoluminiscenční dozimetrie.

O problematice monitoringu a dozimetrie hadronových terapeutických svazků blíže pojednává Příloha 7.

J. Zařízení s hadronovými svazky pro ČR

Na základě zkušeností získaných ve světě lze stanovit, pro jaké diagnózy či lokalizace nádorových onemocnění jsou svazky hadronů prakticky nepostradatelné, tj. kdy je pravděpodobnost úspěšného zvládnutí choroby bez vzniku komplikací při použití ostatních léčebných metod velmi malá. Do této skupiny patří například některé nádory očí, lební baze, páteře a jejího nejbližšího okolí, mozku, hypofýzy nebo obličejové části hlavy.

Potřebná kapacita navrhovaného onkologického centra, určená na základě příslušné epidemiologické analýzy, jejíž závěry obsahuje Příloha 2, činí 1000 – 1200 pacientů ročně. Pro tyto pacienty u nás v současné době neexistuje vyhovující možnost kurativní léčby, hadronová terapie představuje v podstatě jedinou léčebnou variantu. Z této kapacity vycházejí i níže uváděné ekonomické odhady.

Podklady pro rozhodnutí o volbě konkrétního urychlovače pro navrhované onkologické centrum obsahuje Příloha 5. Na základě skutečností uvedených v této příloze pokládají autoři studie za nejvhodnější variantu synchrotron PIMMS, který umožňuje urychlovat jak protony, tak i lehké ionty. Připojením k tomuto projektu a k evropskému výzkumnému projektu ENLIGHT se navíc otevírají široké možnosti evropské spolupráce a rozvoje radioterapeutického oboru u nás.

K. Ekonomické zhodnocení projektu

V této části uvádíme velmi hrubý orientační odhad finančních nákladů tohoto projektu. Podrobněji je diskusi ekonomických parametrů věnována Příloha 8. Celková výše finančních nákladů na výstavbu navrhovaného onkologického centra značně závisí na tom, která z uvedených variant bude pro jeho realizaci vybrána. Lze předpokládat, že jednotlivé varianty budou v nejbližší budoucnosti předloženy k posouzení odborné i laické veřejnosti a teprve poté bude vybráno optimální řešení. Následující odhady se týkají centra na bázi projektu PIMMS.

Cena kompletního radiačně onkologického pracoviště s hadronovou terapií, které obsahuje pět ozařovacích místností, z nichž dvě jsou vybaveny otočným portálem a jedna je experimentální, činí přibližně 2,1 mld. Kč. Předpokládá se přitom, že navrhované centrum bude navazovat na stávající standardně vybavená radiačně onkologická pracoviště. V případě, že by toto centrum bylo budováno zcela samostatně bez návaznosti na jiná lékařská zařízení, je nutno počítat s cenou úměrně vyšší. Takto koncipované pracoviště umožní po svém dokončení ozařovat až 1200 pacientů za rok (2 pacienti za hodinu na každou léčebnou místnost).

Orientační odhad ročních provozních nákladů celého komplexu včetně odpisů činí 200 mil. Kč. Vycházíme-li z této částky, bude činit cena léčby jednoho pacienta cca 170 až 200 tisíc Kč. Započteme-li pořizovací náklady onkologického centra, dosáhne tato cena přibližně 400 tisíc Kč. Tato částka je poněkud nižší než srovnatelné odhady připravené na zahraničních pracovištích, a to zejména v důsledku nižších platů a cen za hospitalizaci a ubytování v ČR.

Vzhledem k vyšší úspěšnosti léčby svazky hadronů oproti svazkům konvenčním je možno očekávat i nemalou úsporu nynějších nutných výdajů spojených s následnou léčbou primárně neúspěšně léčených pacientů, u kterých se objevily recidivy onemocnění.

L. Závěr

Hadronová terapie představuje léčebnou metodu, která umožňuje zvýšit úspěšnost léčby nádorových onemocnění až o 10%. Z analýz uvedených v této studii vyplývá, že v České republice by byla hadronová terapie vhodnou či dokonce jedinou metodou léčby pro přibližně 1000 až 1200 pacientů ročně. Z tohoto údaje vychází i potřebná kapacita navrhovaného onkologického centra. Z možných variant realizace technologické části centra se autorům studie jako nejvýhodnější jeví projekt synchrotronu PIMMS. Orientační odhad pořizovacích nákladů příslušného zařízení činí 2,1 mld. Kč, odhad provozních nákladů pak 200 mil. Kč ročně.

Seznam příloh

Příloha 1

Nádorová onemocnění a možnosti jejich léčby

Příloha 2

Možnosti léčby pomocí urychlených hadronů

Příloha 3

Frakcionované ozařování a kumulativní radiobiologický účinek

Příloha 4

Radiobiologický mechanismus v jednotlivých buňkách

Příloha 5

Urychlovače protonů a iontů pro radioterapii nádorových onemocnění

Příloha 6

Specializovaný synchrotron PRAMES pro lékařské účely

Příloha 7

Monitorování a dozimetrie hadronových svazků

Příloha 8

Předběžný odhad finančních nákladů

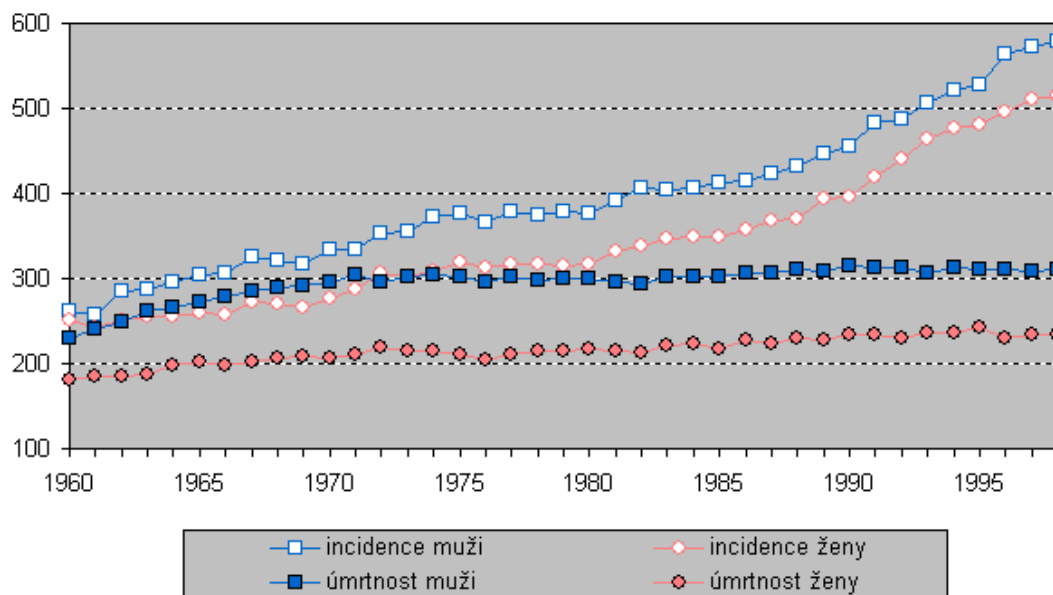
Příloha 1: Nádorová onemocnění a možnosti jejich léčby

Nádorová onemocnění jsou po kardiovaskulárních onemocněních druhou hlavní příčinou úmrtí, a to jak v evropském či světovém měřítku, tak i v ČR. Ve vyspělých zemích bude podle studií WHO (World Health Organization) v nejbližších letech tímto typem onemocnění postižen již každý třetí občan.

Výskyt nádorových onemocnění

V České republice je v současné době každoročně diagnostikováno více než 58.000 nových případů nádorového onemocnění. Ročně na tato onemocnění umírá téměř 28.000 pacientů, což je cca 25% všech úmrtí.

Vývoj incidence a úmrtnosti na zhoubné novotvary v letech 1960 – 1998 v ČR zachycuje obrázek 3.



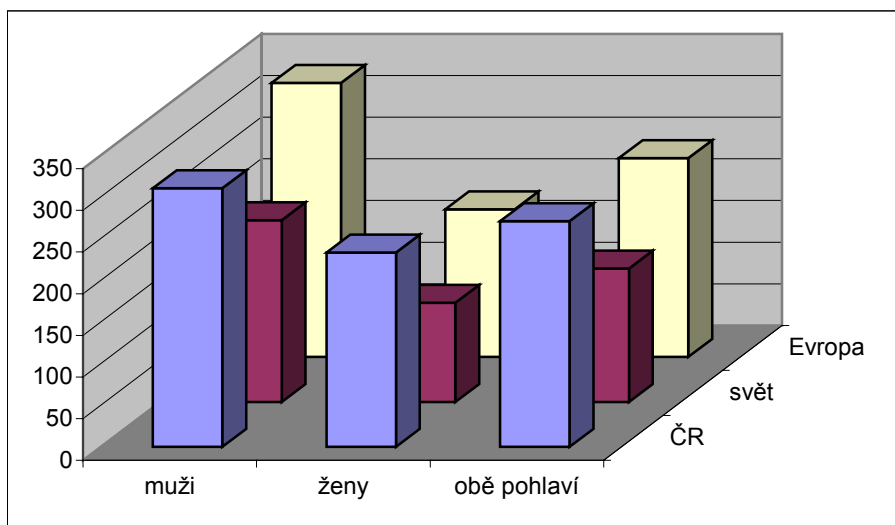
obrázek 3: Vývoj incidence a úmrtnosti na zhoubné novotvary v ČR v letech 1960 – 1998, přepočteno na sto tisíc obyvatel; viz [1].

Z grafu je zcela zřetelně vidět rostoucí trend výskytu nádorových onemocnění jak u mužů, tak i u žen, zatímco úmrtnost rostla ve sledovaném období u obou pohlaví jenom velice mírně. Do určité míry se zde projevuje i pokrok v diagnostických metodách, kdy zřejmě dochází k časnějšímu zachytu nádorových onemocnění a tím i k efektivnější léčbě. V jejím důsledku roste počet vyléčených pacientů, resp. pacientů dlouhodobě přežívajících, byť i s příznaky choroby.

K velmi často se vyskytujícím nádorovým onemocněním patří zhoubné novotvary plic (u mužů cca 5000, u žen cca 1200 nových případů ročně), prsu (téměř 5000 případů) a pro obě pohlaví kolorektální zhoubné novotvary (dohromady u obou pohlaví přes 7000 případů ročně); jsou uvedeny údaje za rok 1998, viz [1].

Nejčastěji se vyskytujícím zhoubným novotvarem v ČR je diagnóza „Jiný zhoubný novotvar kůže“ (C44). Počet těchto případů přesahuje 10 tisíc ročně, jejich letalita je však nízká.

Statistická data zachycující mortalitu nádorových onemocnění u mužů a u žen v ČR, v Evropě i ve světovém měřítku uvádí obrázek 4. Opět se jedná o údaje za rok 1998 podle [1]. Kromě rozdílů v prevenci a životním stylu se zde pravděpodobně projevuje i vliv včasného zachytu nádorových onemocnění a kvality poskytované péče.



obrázek 4: Úmrtnost na zhoubné novotvary (na 100.000 obyvatel); viz [1].

Léčba nádorových onemocnění

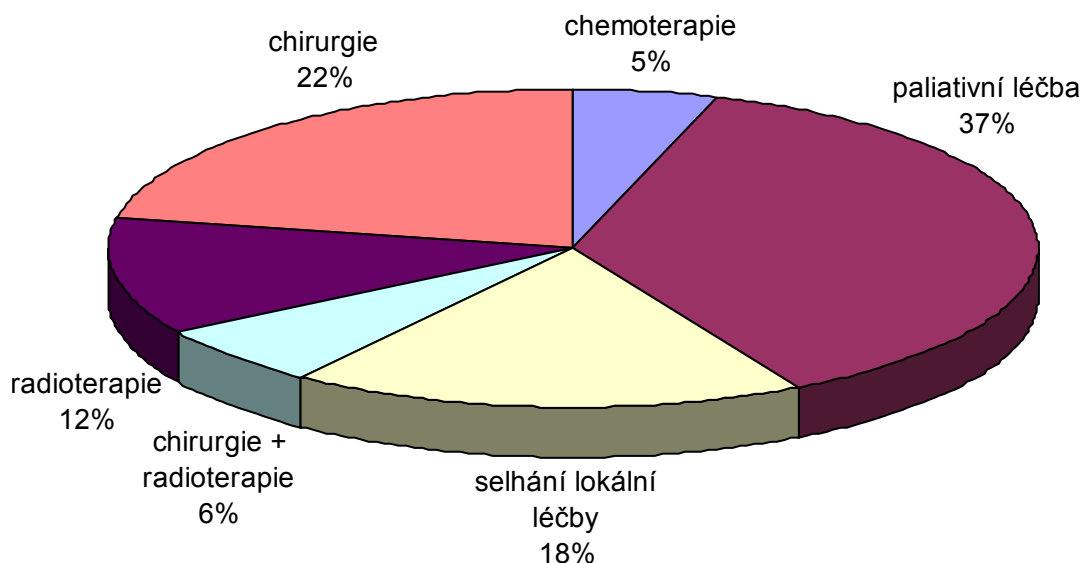
V současné době se podle evropských statistik daří vyléčit přibližně 45% případů nádorového onemocnění, viz obrázek 5. To znamená, že tito pacienti přežívají bez známek onemocnění minimálně po dobu pěti let.

Největší podíl na úspěšné léčbě, cca 22% všech diagnostikovaných případů těchto onemocnění, má chirurgické odstranění nádorového ložiska. Znamená to, že chirurgický postup byl použit přibližně u poloviny vyléčených pacientů.

Druhou hlavní metodou úspěšné léčby je radioterapie. Principem této metody je ozáření nádorového ložiska, které vede ke zničení zde přítomných nádorových buněk, a ve svém důsledku k likvidaci primárního patologického ložiska. Pomocí radioterapeutických postupů se daří léčit 12% diagnostikovaných novotvarů, dalších 6% pak kombinací ozařování a chirurgie. Radioterapie je tak součástí úspěšné léčby u 18% všech diagnostikovaných případů, neboli se podílí na 40% úspěšně zvládnutých případů.

Přibližně 5% diagnostikovaných onemocnění (tedy desetina úspěšně léčených případů) se daří léčit především chemoterapií, někdy i v kombinaci s dalšími modalitami léčby, které se používají pro pokročilejší stadia choroby. Cílem chemoterapie je prostřednictvím nejrůznějších chemických látek, které napadají klíčová místa buněčného cyklu, zabránit nekontrolovanému růstu nádorových buněk.

U cca 37% všech pacientů se v době diagnózy jedná o generalizované onemocnění, které je možno léčit jen paliativně. Přibližně 58% pacientů však přichází k lékaři v raném stadiu choroby, kdy je toto onemocnění ještě v lokalizované podobě. Vzhledem k výše uvedené úspěšnosti léčby to znamená, že u 18% všech pacientů se sice jedná o lokalizované onemocnění, avšak lokální či loko-regionální léčba u nich selhává.



obrázek 5: Podíl jednotlivých modalit léčby zhoubných novotvarů ve světovém měřítku (podle [2,3]).

V dlouhodobém časovém horizontu lze podíl úspěšné léčby zvýšit zavedením nových diagnostických a screeningových metod. Ty povedou k tomu, že větší část těchto onemocnění bude odhalena již v časně fázi, kdy je větší pravděpodobnost jejich úspěšného zvládnutí. Výrazné zvýšení úspěšnosti léčby lze očekávat také od zlepšení kvality léčby lokalizovaných onemocnění, a to jak důslednou kontrolou úrovně poskytované péče, tak využíváním nových způsobů ozařování u nádorů lokalizovaných v blízkosti kritických orgánů a u nádorů resistantních vůči konvenčnímu ozařování.

Význam radioterapie při léčbě nádorových onemocnění

Ve vyspělých zemích podstupuje zhruba 50 – 60% pacientů léčbu zářením (i v kombinaci s chirurgickým zásahem nebo chemoterapií) jako součást primární léčby. U pokročilejších stadií onemocnění je radioterapie používána jako vysoce efektivní a finančně méně náročný prostředek pro ulehčení potíží vyvolaných bolestivými metastatickými ložisky. Celkový počet pacientů, u kterých se použije radioterapie v průběhu onemocnění, potom činí ve vyspělých zemích až 80%.

Naproti tomu je v ČR radioterapie součástí primární léčby jen u cca 25% pacientů. Její možnosti tedy pravděpodobně nejsou dostatečně využity. V současné

době jsou u nás věnovány značné finanční prostředky na paliativní cytostatickou léčbu, zatímco není možné zajistit mnohem menší finanční objem na zabezpečení kvalitní radioterapie, která je v mnohých případech potenciálně kurativní léčebnou metodou. Struktura využívaných finančních prostředků tak neodpovídá léčebným možnostem jednotlivých modalit.

Jak jsme již uvedli v předchozí části, u cca 18% pacientů je sice onemocnění lokalizované, lokální léčba však u nich selhává. Určitou část takto neúspěšně léčených pacientů tvoří ty případy, kdy v okamžiku příchodu k lékaři nebylo současnými diagnostickými prostředky možno rozpoznat, zda se jedná o lokalizované či generalizované onemocnění. Větší skupinu těchto pacientů však tvoří ti pacienti, u kterých se nádorové ložisko nachází v blízkosti kritických zdravých struktur, jejichž poškození nelze připustit. Chirurgické postupy jsou v takových případech jen obtížně použitelné a při aplikaci konvenční radioterapie není možné vpravit do oblasti nádorového ložiska dávku dostatečnou k jeho likvidaci (tzv. kanceroletální dávku), ale pouze dávku nižší, což má za následek vznik lokální recidivy se všemi dalšími neblahými následky. Právě pro tuto skupinu pacientů představuje vhodný léčebný postup hadronová radioterapie, která je předmětem této studie. Tato metoda umožňuje lépe uzpůsobit oblast maximální předávané dávky tvaru nádorového ložiska, takže výrazně snižuje pravděpodobnost poškození okolních tkání. Odhaduje se, že využití hadronové radioterapie přinese zvýšení podílu úspěšné léčby přibližně o 10%.

Radioterapie v ČR

Bazální péči v oblasti radioterapie v ČR v současné době zabezpečuje cca 30 pracovišť. K zajištění profesionální úrovně radioterapeutické léčby s maximálním využitím špičkových ozařovacích technik pro všechny pacienty přispívá Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, zejména Onkologická společnost a Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky (SROBF).

Úroveň jednotlivých pracovišť je značně rozdílná, od špičkových pracovišť na vysoké mezinárodní úrovni až po pracoviště s vybavením ze sedmdesátých let. Podle koncepce SROBF budou stávající pracoviště rozdělena podle kvality poskytované péče do několika kategorií od středisek poskytujících špičkovou kurativní terapii až po pracoviště, jež budou moci nabídnout pouze terapii paliativní. Každé pracoviště musí být vybaveno tak, aby v dané kategorii mohlo poskytovat terapii na požadované úrovni a v souladu s požadavky Státního ústavu pro jadernou bezpečnost (SÚJB) a tzv. „atomového zákona“. To bude samozřejmě vyžadovat určité finanční prostředky na obnovu starých ozařovacích přístrojů, resp. dalšího vybavení sloužícího k zajištění kvality léčby, jako jsou plánovací systémy, simulátory, dozimetrické přístroje atd.

Do této koncepce plně zapadá i centrum s hadronovými svazky. Mezi jednotlivými pracovišti by dále mělo být vybudováno výkonné informační spojení, které by umožnilo začlenit náš radiačně onkologický systém do celoevropské či celosvětové sítě onkologických pracovišť. Prostřednictvím tohoto informačního systému by pak bylo možno konzultovat o jednotlivých pacientech a konkrétního pacienta umístit na takové pracoviště, kde mají pro daný případ nejlepší vybavení a

nejvíce zkušeností. Bude tím rovněž možné zajistit, aby veškeré investice směřující do technického vybavení radioterapie v ČR byly efektivně využívány.

Reference

- [1] Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, <http://www.uzis.cz/>
- [2] A.J.M.Vermoken, F.A.T.M.Schermer (ed.), Towards Coordination of Cancer Research in Europe, Amsterdam – Oxford – Washington DC – Tokyo, IOS Press 1994
- [3] U.Amaldi, M.Silari (ed.), The TERA Project and the Centre for Oncological Hadrontherapy, INFN-LNF, Frascati 1995

Příloha 2: Možnosti léčby pomocí urychlených hadronů

V této příloze jsou podrobněji uvedeny výhody radioterapie využívající svazky urychlených hadronů. Je zde popsán proces předávání energie prostředím, možnosti modulace svazku a přizpůsobení oblasti předávané dávky tvaru nádorového ložiska. Klinický význam dokumentují snímky z terapeutických plánovacích systémů. Příloha se dále věnuje současnému využití hadronové terapie ve světovém měřítku, zmiňuje nejčastější diagnózy, pro které je tato metoda používána, a uvádí závěry příslušné epidemiologické studie pro Českou republiku.

Interakce těžkých nabitých částic s prostředím

Těžké nabitě částice (protony, alfa částice a další ionty) při průchodu prostředím ztrácejí svoji energii především prostřednictvím srážek s elektrony vázanými v molekulách ozařovaného prostředí. Pro protony nemají v terapeuticky využívané oblasti energií (přibližně 50 až 250 MeV) reakce s atomovými jádry významný vliv. Tyto reakce je však zapotřebí vzít v úvahu pro lehké ionty, například ionty uhlíku. Často při nich dochází ke vzniku sekundárních částic, které podstatně ovlivňují proces předávání energie nabitých částic prostředí.

Interakce nabitých částic s prostředím je velmi dobře popsána pomocí Betheho – Blochovy teorie. Tato teorie popisuje nejen ztráty energie⁵, ale i boční rozptyl částice a její doběh.

Rozložení předávané energie podél dráhy příslušné částice zachycuje obrázek 2 v základní části studie. Tvar této tzv. Braggovy křivky je hlavní principiální výhodou nabitých částic z pohledu jejich terapeutického využití, zvláště ve srovnání s konvenčně používanými fotony, které jsou při průchodu prostředím tlumeny exponenciálně, tedy nejvíce energie odevzdávají krátce po proniknutí do těla pacienta. Těžké nabitě částice naproti tomu odevzdávají během průchodu prostředím relativně velmi malou část své energie, zatímco většinu energie předávají až těsně před koncem své dráhy. Doběh těchto částic je navíc velmi dobře vymezen.⁶

Nabitě hadrony dále oproti částicím používaným při konvenčním ozařování téměř nepodléhají bočnímu rozptylu, procházejí tkání prakticky v přímém směru.

Rozptyl svazku a skenování ložiska

Oblast předávané dávky je možné již z výše uvedených principiálních důvodů vymezit u hadronových svazků mnohem lépe než u svazků fotonů či elektronů.

⁵ Tyto ztráty popisuje tzv. brzdná schopnost S/p , tj. průměrná ztráta energie při průchodu látkovým prostředím na jednotku dráhy částice, přepočtená na jednotkovou hustotu prostředí. Přibližně lze říci, že tato veličina je nepřímo úměrná druhé mocnině rychlosti částice, těsně před jejím zastavením tedy velmi prudce narůstá. Teoretické vztahy a tabelované hodnoty lze nalézt např. v [1].

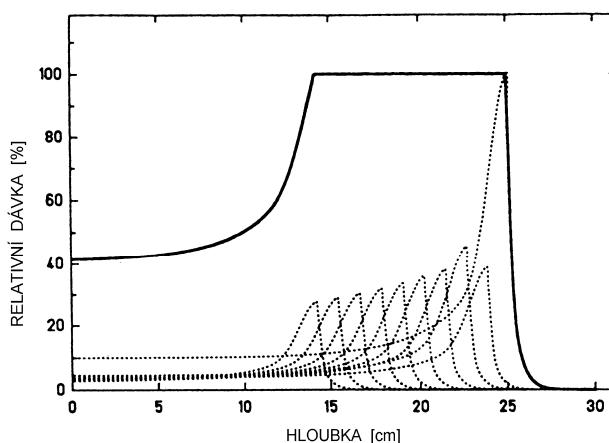
⁶ V případě lehkých iontů je i za jejich doběhem odevzdávána ozařovanému prostředí určitá energie fragmenty, které vznikají jadernými reakcemi. Boční rozptyl iontů při průchodu prostředím je však nižší než u protonů. Lze dosáhnout poněkud lepšího vymezení oblasti předávané dávky. Některé experimentální výsledky upozorňují na další zvýšení biologické účinnosti lehkých iontů, které je způsobeno vyšší ionizační hustotou; blíže v Příloze 4. Značnou nevýhodou iontů je větší technická náročnost celého zařízení, která se promítá do velikosti a ceny všech komponent.

Navíc se jedná o nabité částice a je jim tedy možné pomocí urychlovačů udělit takovou energii, která odpovídá potřebné hloubce průniku prostředím (tkání). Pomocí magnetů lze dále měnit směr svazku těchto částic, kolimovat svazek atd.

Poloha Braggova vrcholu, ve kterém dochází k předávání největší části energie, je v daném prostředí určena energií dopadajících částic: Částice s vyšší energií pronikají tkání do větší hloubky. Vloží-li se do dráhy svazku otočný klínovitý či schodovitý disk (obrázek 6), jsou částice procházející jeho jednotlivými úseky rozdílným způsobem brzděny, pronikají tedy do rozdílné hloubky tkáně. Celkový rozšířený Braggův vrchol je pak dán složením dílčích maxim, jak schematicky zachycuje obrázek 7. Použitím disku o vhodné tloušťce tak lze rozšířit původně úzkou oblast maxima předávané energie na potřebné rozmezí hloubek podle polohy a rozměru nádoru.



obrázek 6: Stupňovité disky pro hloubkové rozšíření svazku (Harvard Cyclotron Laboratory, USA)



obrázek 7: Rozšířené Braggovo maximum

V bočním směru, tedy ve směru kolmém na směr dráhy částice, se pro vymezení průřezu svazku podle nepravidelného tvaru nádoru používají kolimátory (obrázek 8), individuálně vyrobené pro každého pacienta a pro každé ozařovací pole. K přizpůsobení oblasti ozáření podle zadní stěny nádoru jsou využívány speciální kompenzátory (viz obrázek 8).

Výše popsaná technika úpravy tvaru a doběhu svazku se nazývá pasivní modulací.



obrázek 8: Kolimátory a kompenzátory, používané pro uzpůsobení oblasti ozařování podle tvaru nádoru (Harvard Cyclotron Laboratory, USA)

Principiálně výhodnější postup představuje metoda aktivního skenování nádorového ložiska. Při této metodě je objem ložiska meandrovitým způsobem projížděn úzkým svazkem částic v několika rovnoběžných rovinách. S ozařováním se začíná v rovině nejvzdálenější od povrchu těla pacienta. Po ozáření jedné roviny se změní energie svazku částic a ozařuje se další rovina, bližší k povrchu pacientova těla. Tloušťka jednotlivých rovin je dána v podstatě velikostí příčného průřezu nemodifikovaného, tedy úzkého Braggova vrcholu. Při ozařování mělké vrstvy je vždy započtena dávka, která již byla tkáni předána při průchodu svazku částic pro ozařování hlouběji uložených vrstev. Postupně je tak ozářen celý cílový objem. Lze dosáhnout značné homogenity rozložení absorbované dávky. Princip této metody ilustruje obrázek 9.

Při použití pasivní či aktivní techniky modulace svazku nejsou tkáně ležící za cílovou oblastí vystaveny prakticky žádné dávce. Poměrně malá je i zátěž tkání před touto oblastí, zvláště v případě aktivního skenování, které umožňuje přizpůsobit i přední a boční okraj oblasti ozáření podle tvaru nádorového ložiska. Výrazného snížení zátěže okolních tkání lze podobně jako v konvenční radioterapii dosáhnout kombinací ozáření z více polí.

Prozatím jediné fungující zařízení pro aktivní skenování spojené s možností ozařování z různých směrů (gantry systém) je v provozu v Paul Scherrer Institute (PSI) ve švýcarském Villigenu, viz obrázek 10. Ačkoli takováto zařízení zatím nejsou součástí klinicky zaměřených pracovišť využívajících hadronovou terapii, nově plánovaná centra s nimi počítají. Řešení příslušných technických problémů je v současnosti věnováno značné úsilí.



obrázek 9: Princip aktivního skenování nádorového ložiska [2].



obrázek 10: Léčebná místnost v PSI s hlavicí gantry systému pro aktivní skenování ložiska.

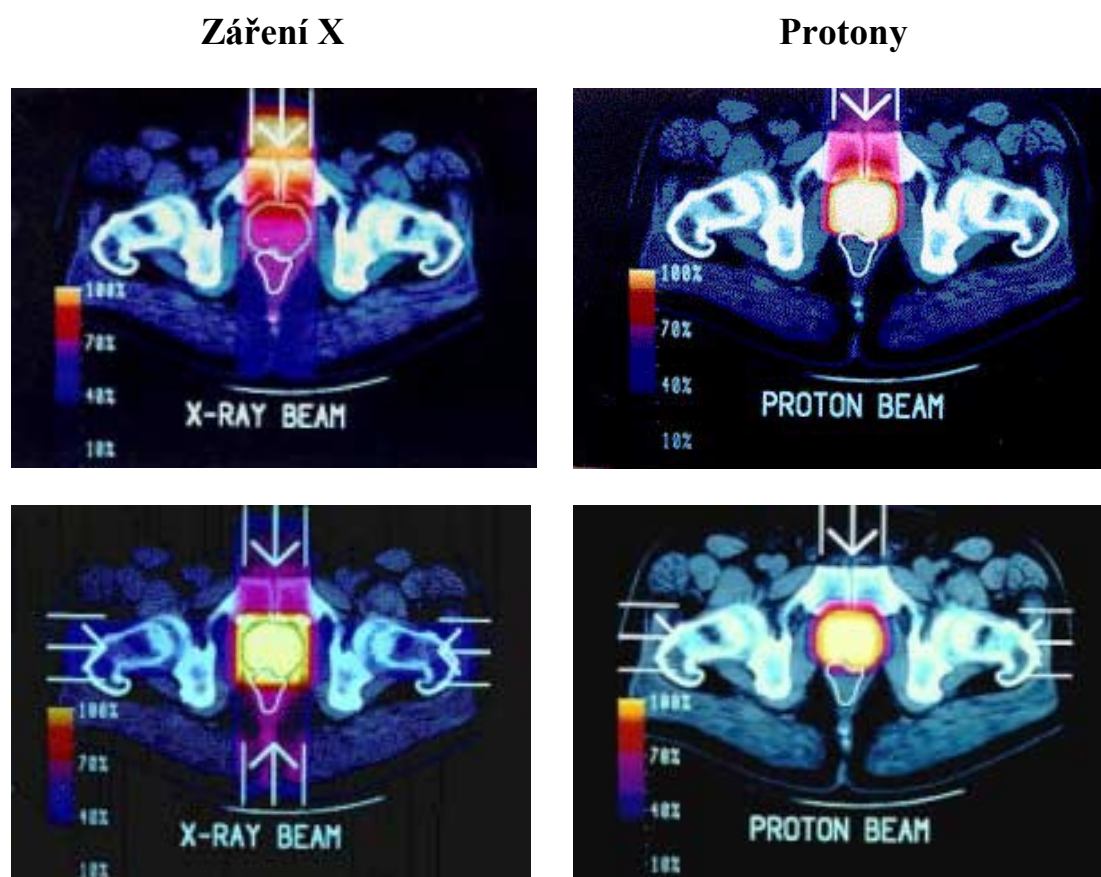
Klinický význam konformace předávané dávky

Díky maximálnímu možnému přizpůsobení oblasti předávané dávky tvaru cílové oblasti lze výrazně zvýšit rozdíl mezi dávkami v oblasti nádorového ložiska a

v oblasti okolních zdravých tkání. Při stejné úrovni zatížení okolní zdravé tkáně je tak možné značně zvýšit dávku, která je aplikována do oblasti nádorového ložiska, a tedy výrazně zvýšit pravděpodobnost lokální kontroly nádorového onemocnění, respektive lze při dané dávce v cílové oblasti omezit zatížení okolních zdravých tkání, a tedy významně snížit riziko vzniklých komplikací. V klinické praxi je pochopitelně nutné mezi oběma přístupy hledat vhodný kompromis (Příloha 3).

Další výhodou urychlených protonů a zejména lehkých iontů je jejich vyšší biologická účinnost oproti konvenčnímu záření, která je dána jejich vyšší ionizační hustotou. V důsledku toho se také nepříznivý kyslíkový efekt uplatňuje pouze ve snížené míře (Příloha 4).

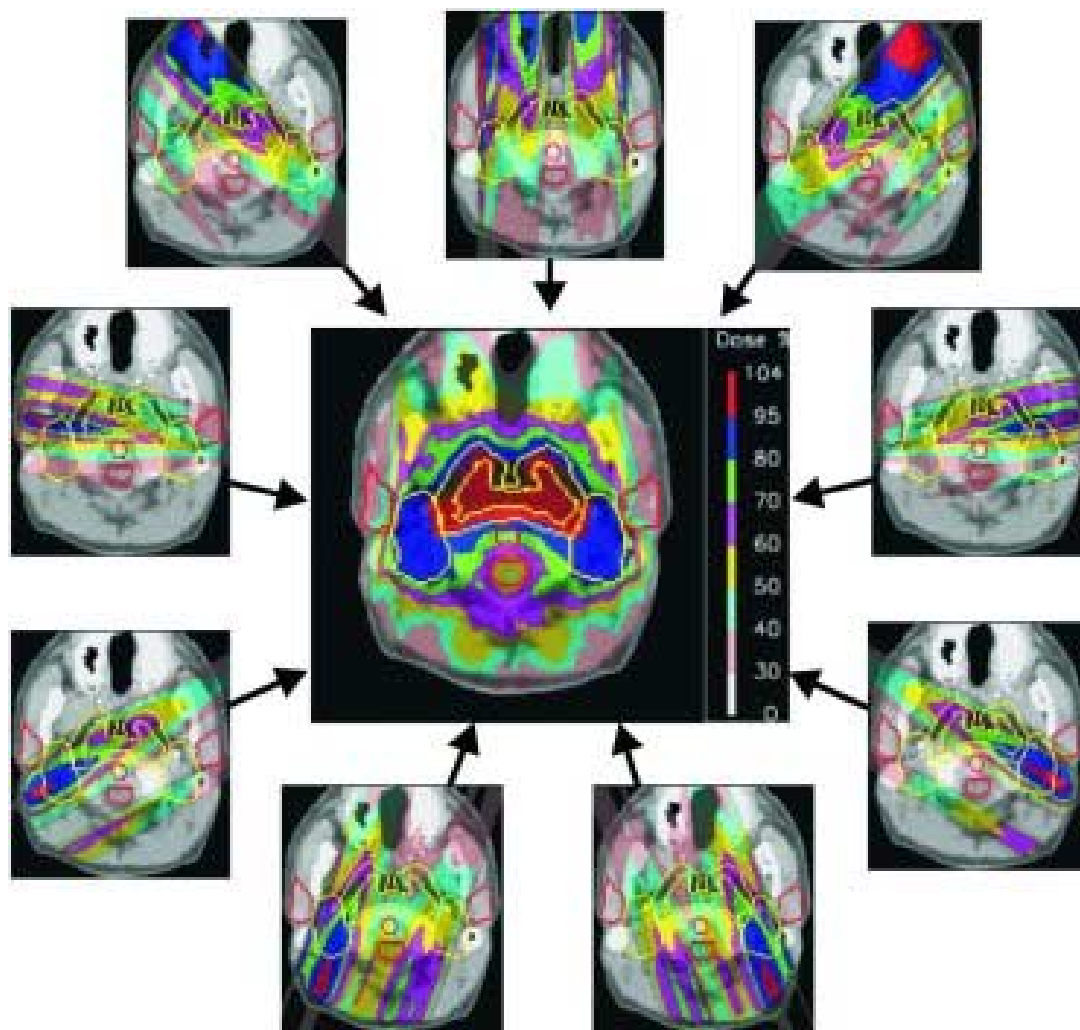
Možnost umístění oblasti maxima předávané dávky do oblasti nádorového ložiska a přizpůsobení požadovanému tvaru dokumentuje obrázek 11 na příkladu karcinomu prostaty, jehož léčba představuje jednu z důležitých indikací hadronové terapie. Pro porovnání je zde ukázáno i rozložení dávek při použití konvenčního záření X ze stejných ozařovacích polí.



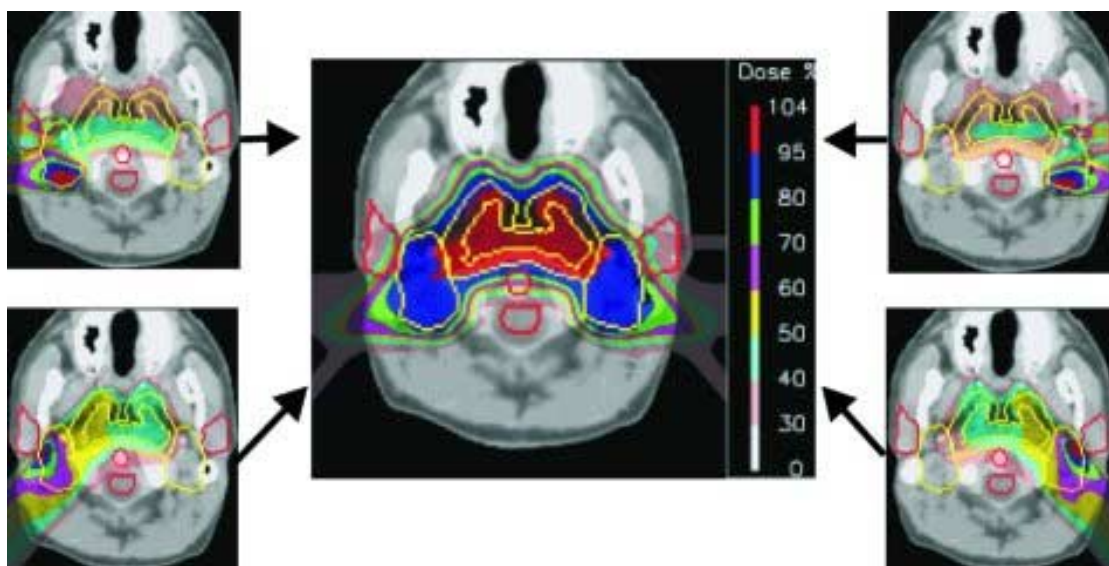
obrázek 11: Karcinom prostaty – srovnání konvenčního záření X a protonových svazků při ozařování jedním a čtyřmi, resp. třemi poli [3].

Následující obrázky umožňují srovnání nejmodernější dostupné metody pro ozařování fotonovými svazky, kterou je metoda intenzitně modulované radioterapie (IMRT), a protonové terapie s využitím aktivního skenování. Jedná se o nádor nosohltanu, sekundární cílovou oblastí jsou napadené lymfatické uzliny (na obrázcích ohraničeny žlutě). Kritickými orgány je mozkový kmen a průšší žlázy

(vymezeny červeně). Metoda IMRT umožňuje díky uzpůsobení ozařované oblasti podle požadovaného tvaru významně šetřit tyto citlivé orgány, viz obrázek 12. Protonová terapie umožňuje ještě dokonalejší konformaci této oblasti, obrázek 13, a to již s menším počtem ozařovacích polí. Jak mozkový kmen, tak příušní žlázy jsou maximálně šetřeny. Nedochází také k celkovému ozáření mozku jako při IMRT (kdy je mozek zatížen 30 – 60% ložiskové dávky, viz stupnice v pravé části výsledného obrázku). Zátěž okolních zdravých tkání je tak výrazně snížena.



obrázek 12: Příklad plánování léčby pomocí metody IMRT využívající fotonové svazky. Složením 9 polí lze získat vysoce konformní rozložení dávky, které šetří oblast mozkového kmene [2].



obrázek 13: Intenzitně modulovaná terapie s protonovými svazky. Složením 4 polí lze dosáhnout lepšího rozložení dávky. Zatížení okolních tkání je tak výrazně redukováno [2].

Hadronová terapie ve světovém měřítku

Hadronová terapie je osvědčenou metodou léčby nádorových onemocnění. Počty pacientů léčených nabitými částicemi v jednotlivých centrech shrnuje tabulka 1.⁷ Do června 2001 bylo tímto způsobem léčeno již více než 34.000 pacientů, z toho pomocí protonů téměř 30.000 osob. Protonová terapie tak představuje klinicky ověřenou léčebnou modalitu. Terapie pomocí lehkých iontů je dosud spíše předmětem výzkumu a vývoje.

Tabulka 1: Statistika pacientů léčených ve světě nabitými částicemi (červenec 2001) [4]

Pracoviště	Místo	Druh nabitých částic	Datum první léčby	Datum poslední léčby	Celkový počet pacientů	Datum odečtu
Berkeley 184	USA	p	1954	— 1957	30	
Berkeley	USA	He	1957	— 1992	2054	Červen 91
Uppsala	Švédsko	p	1957	— 1976	73	
Harvard	USA	p	1961		8906	Červenec 01
Dubna	Rusko	p	1967	— 1974	84	
Moskva	Rusko	p	1969		3414	Červen 01
Los Alamos	USA	π^-	1974	— 1982	230	
St. Petersburg	Rusko	p	1975		1029	Červen 98
Berkeley	USA	lehké ion.	1975	— 1992	433	Červen 91
Chiba	Japonsko	p	1979		133	Duben 00
TRIUMF	Kanada	π^-	1979	— 1994	367	Prosinec 93
PSI (SIN)	Švýcarsko	π^-	1980	— 1993	503	
PMRC, Tsukuba	Japonsko	p	1983		700	Červenec 00

⁷ V této tabulce jsou uvedeny statistické údaje o všech pacientech léčených nabitými částicemi včetně záporných mesonů π^- . Z teoretického hlediska se mesony π^- jeví pro léčbu nádorových onemocnění dosti perspektivně, ukázalo se však, že se s nimi nemůže v rutinní klinické praxi počítat.

PSI (72 MeV)	Švýcarsko	p	1984	3360	Červenec 00
Dubna	Rusko	p	1987	88	Květen 01
Uppsala	Švédsko	p	1989	236	Červen 00
Clatterbridge	Anglie	p	1989	1033	Prosinec 00
Loma Linda	USA	p	1990	6174	Červen 01
Louvain-la-Neuve	Belgie	p	1991 – 1993	21	
Nice	Francie	p	1991	1590	Červen 00
Orsay	Francie	p	1991	1894	Leden 01
N.A.C.	Jižní Afrika	p	1993	398	Leden 01
MPRI	USA	p	1993	34	Prosinec 99
UCSF - CNL	USA	p	1994	284	Červen 00
HIMAC, Chiba	Japonsko	lehké ion.	1994	917	Červen 01
TRIUMF	Kanada	p	1995	57	Červen 00
PSI (200 MeV)	Švýcarsko	p	1996	72	Prosinec 00
G.S.I Darmstadt	SRN	lehké ion.	1997	84	Červen 01
Berlín	SRN	p	1998	166	Prosinec 00
NCC, Kashiwa	Japonsko	p	1998	75	Květen 01
Hyogo	Japonsko	p, (ionty)	2001	1	Červen 01

Celkem bylo pomocí nabitých částic léčeno v uvedeném období 34440 pacientů, z toho pomocí protonů 29852, lehkých iontů 3488 a pionů 1100 osob.

Na základě vynikajících výsledků, které byly navíc často dosaženy na pracovištích, jež nebyla konstruována jako radioterapeutická zařízení, bylo přistoupeno k výstavbě specializovaných medicínských center s hadronovou terapií. V současné době jsou v provozu lékařská zařízení v americkém městě Loma Linda a v japonské Chibě, do provozu je uváděno centrum v Bostonu (USA).

V kalifornském Loma Linda University Medical Center je plně pro terapeutické účely k dispozici synchrotron dodávající protony s energií 40 až 250 MeV. Středisko je v provozu od října 1990. Do června 2001 v něm bylo léčeno přes 6100 pacientů. Centrum je vybaveno třemi ozařovny s otočným rozvodem svazku (gantry systém, obrázek 14) a jedním fixním svazkem. Pro ozařování je používána metoda pasivního rozptylu. Ozařování s pomocí aktivního skenování nádorového ložiska je na tomto pracovišti předmětem intenzivní práce. V současné době je v tomto centru léčeno 140 pacientů denně, typický pacient je ozařován ve 25 frakcích, tedy po dobu pěti týdnů. Doba potřebná pro ozáření jednoho pacienta v jedné frakci se pohybuje mezi 15 a 30 minutami, podle typu nádoru a počtu použitých polí.



obrázek 14: Gantry v kalifornském centru LLUMC

Bohatými zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění pomocí protonových svazků disponuje i tým lékařů bostonské Massachusetts General Hospital (MGH). Tyto zkušenosti byly získány v Harvard Cyclotron Laboratory (HCL), kde bylo od roku 1961 léčeno více než 8700 pacientů, tedy nejvíce ze všech světových zařízení. HCL je původně experimentální fyzikální laboratoř pro jaderný výzkum. Používá se zde cyklotron z roku 1952 (obrázek 15), který je po modernizaci zdrojem protonů o

energii 160 MeV. Svazek je rozváděn do dvou místností, je využíván pro ozařování očních nádorů (obrázek 16) i nádorů uložených v hloubce (obrázek 17), pro které se používá metoda pasivního rozptylu svazku. Pro jednotlivé pacienty jsou individuálně vyráběny kolimátory a kompenzátory vymezující oblast ozáření (obrázek 8). Samozřejmou součástí celého ozařovacího řetězce je i kontrolní a bezpečnostní systém.



obrázek 15: Cyklotron v Harvard Cyclotron Laboratory (HCL)



obrázek 16: Místnost pro ozařování očních nádorů, HCL



obrázek 17: Místnost pro ozařování hluboce uložených nádorů, HCL

Na základě zkušeností získaných s protonovou terapií v HCL bylo v Bostonu přistoupeno k výstavbě lékařského centra Northeast Proton Therapy Center (NPTC) při nemocnici MGH. Toto centrum je zařízením pro čistě medicínské použití, dodavatelem zařízení je firma IBA. Zdrojem protonových svazků je konvenční cyklotron dodávající částice s energií 230 MeV (obrázek 18). Na potřebnou energii jsou pak případně zpomaleny pomocí grafitového klínu (obrázek 19).



obrázek 18: Cyklotron v centru NPTC



obrázek 19: Grafitový klín pro zbrzdění částic



obrázek 20: Transportní trasy svazku

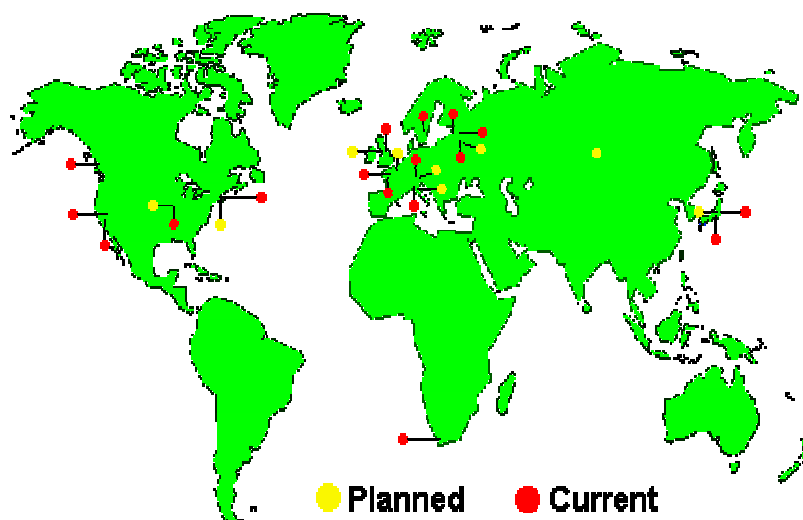
Svazek je rozváděn transportními trasami (obrázek 20) do tří místností. Dvě z nich jsou vybaveny tzv. gantry systémem pro otočný rozvod svazku, který umožňuje ozařování pacienta prakticky z libovolného směru (obrázek 21). Používá se zde pasivní technika modulace svazku. Ve třetí místnosti se využívá fixní horizontální svazek pro léčbu očních nádorů. Součástí střediska je i experimentální místnost.

V listopadu 2001 ohlásilo toto středisko zahájení léčby prvních pacientů.

obrázek 21: Léčebná místnost s hlavicí gantry systému v centru NPTC, Boston. Gantry systém umožňuje ozařovat pacienta z nejrůznějších úhlů.



V různých částech světa je plánována výstavba dalších asi 25 pracovišť, viz obrázek 22. Tabulka 2 obsahuje bližší údaje spolu se stavem příprav v jednotlivých centrech.



obrázek 22: Geografické znázornění stávajících pracovišť s hadronovou terapií (většinou přebudovaná fyzikálně výzkumná pracoviště) a pracovišť ve výstavbě, jež jsou věnována od samého počátku výhradně léčbě nádorových onemocnění.

Tabulka 2: Navržená zařízení pro léčbu pomocí svazků protonů nebo iontů (červenec 2001) [4]

PRACOVISTĚ	MÍSTO	TYP	PLÁN	POZNÁMKA
INFN-LNS, Catania	Itálie	p	2001	70 MeV; 1 místnost, pevný horiz. svazek
NPTC (MGH Harvard)	USA	p	2001	230 MeV cyklotron; 2 gantry + 2 horiz.
NAC, Faure	Jižní Afrika	p	2001	nová léčebná místnost se svazkem 30° od vertikály
Tsukuba	Japonsko	p	2001	270 MeV; 2 gantry; 2 pevné; stavba dokončena
Wakasa Bay	Japonsko		2002	víceúčelový urychlovač, stavba dokončena 1998
Bratislava	Slovensko	p, ionty	2003	72 MeV cyklotron; + BNCT, produkce radionuklidů
IMP, Lanzhou	Čína	C-Ar ionty	2003	ionty C 900 MeV/u; klin. léčba; biol. výzkum; bez gantry
Shizuoka Cancer Center	Japonsko		2003	synchrotron 230? MeV; 2 gantry; 1 horiz. svazek
Rinecker, Mnichov	Německo	p	2003	4 gantry, 1 pevný svazek, 230 MeV, skenovací svazky
CGMH	Taiwan	p	2001?	250MeV synchrotron/230MeV cyklotron; 3 gantry, 1 pevný svazek
Erlangen	Německo	p	2002?	4 místnosti, některé s gantry
CNAO	Itálie	p, ionty	2004?	synchrotron; 2 gantry; 1 pevný svazek; 1 exp. míst.
M.D.Anderson Cancer Center	USA	p	2004?	235MeV cyklotron, 3 gantry, 1 fixní + 1 exp. svazek
Heidelberg	Německo	p, ionty	2005?	2 proton. gantry; 1 iontové gantry; 1 pevný svazek p; 1 pevný svazek iontů; 1 exp.míst.
AUSTRON	Rakousko	p, ionty	?	
Peking	Čína	p	?	250 MeV synchrotron
Střední Itálie	Itálie	p	?	cyklotron; 1 gantry; 1 pevný svazek
Clatterbridge	Anglie	p	?	230MeV cyklotron, součást projektu CASIM
TOP project ISS Řím	Itálie	p	?	70 MeV linac; rozšířit na 200 MeV?
3 projekty v Moskvě	Rusko	p	?	320 MeV; kompaktní, asi bez gantry
Krakov	Polsko	p	?	60 MeV protonový svazek
Proton Development	USA	p	?	300 MeV protony; terapie & litografie
PTCA, IBA	USA	p	?	několik center na území USA

Klinické využití hadronové terapie

Na pracovištích, která již rutinně používají protonové svazky k léčbě nádorových onemocnění, probíhá celá řada klinických experimentů, které mají za úkol nalézt ty lokality a histologické typy nádorového onemocnění, při jejichž léčbě by protonové svazky zcela jednoznačně a statisticky významně měly lepší terapeutické výsledky, a proto by měly být použity namísto současného konvenčního ozařování.

V případě lehkých iontů se vzhledem k vyšším hodnotám lineárního přenosu energie předpokládá, že by mohly být u některých typů či lokalit nádorového onemocnění z klinického hlediska výhodnější než protony. Na základě radiobiologických experimentů se očekává, že použitím lehkých iontů bude možné

dosáhnout eradikace u některých typů nádorů, které jsou resistantní vůči konvenčnímu ozařování. Tyto závěry se zdají být ve shodě s předběžnými léčebnými výsledky. Otázka klinického využití lehkých iontů je proto v současné době předmětem intenzivního výzkumu.

Na základě výsledků zmiňovaných klinických testů je v následující části proveden odhad počtu pacientů, pro které by hadronová terapie přinesla podstatné zvýšení efektivity léčby. Tyto pacienty je možno rozdělit do následujících čtyř skupin:

Kategorie A: Nádorová ložiska uložená poblíž kritických orgánů. Ve většině případů nelze aplikovat chirurgické postupy. Konvenční radioterapeutické metody nedostačují k likvidaci nádorového ložiska. Svazky protonů a iontů jsou v podstatě jedinou možností, jak zavést do cílové oblasti radikální dávku a nepoškodit přitom okolní zdravé struktury. Dosažené výsledky jsou zcela jednoznačné, přednosti hadronové terapie byly již u těchto lokalizací prokázány.

Jedná se o nádory lební baze, páteře a jejího nejbližšího okolí, nádory mozku, hypofýzy a obličejové části hlavy, některé nádory očí.

V ČR by se v této kategorii jednalo o cca 200 pacientů ročně.

Kategorie B: Nádorová ložiska, u nichž dosahujeme s konvenční radioterapií určité, dosti vysoké pravděpodobnosti vyléčení. Díky hadronovým svazkům však bude možno zavést do cílové oblasti vyšší dávku, čímž by se měla snížit pravděpodobnost výskytu recidiv a zvýšit pravděpodobnost vyléčení. Tato oblast není prozatím zpracována na dostatečně velkých souborech pacientů, v současné době probíhají v této oblasti klinické experimenty. Nicméně pro následující lokality nádorového onemocnění se přínos hadronové terapie považuje již takřka za prokázaný.

Jedná se o nádory prostaty, rekta, štítné žlázy, čípku děložního, nitrobráší sarkomy, nádory slinné žlázy apod.

V ČR by se jednalo o výběr z cca až 2.500 pacientů ročně.

Kategorie C: Nádorová ložiska, jejichž léčba vyžaduje ozáření velkých objemů, ve kterých se předpokládá diseminace nádorových buněk. V těchto případech bude hadronová terapie použita jako doplňková, cílená na menší objem vlastního makroskopického ložiska (tzv. boost). Přínos v této oblasti není zatím jednoznačně prokázán a bude vyžadovat zhodnocení terapeutických výsledků u větší skupiny pacientů.

V ČR by se v této kategorii mohlo jednat o výběr z dalších cca 3.000 pacientů.

Kategorie D: Do této kategorie patří lokálně pokročilé nádory s méně příznivou prognózou. Paliativní ozařování s konvenčními zdroji záření nepřináší uspokojivé výsledky. Je oprávněný předpoklad, že s pomocí hadronové terapie bychom mohli dosáhnout lepších léčebných výsledků (např. ca. pankreatu).

V ČR by se mohlo jednat o výběr z dalších cca 2.000 pacientů.

V této souvislosti je nutno uvést i rozsáhlou skupinu pacientů s nenádorovým onemocněním, s tzv. arteriovenosními (A – V) malformacemi. Počet těchto pacientů je obtížné odhadovat.

S pomocí klinických studií, které v současné době ve světě probíhají, bude možno stanovit, ve kterých případech je efektivita léčby svazky protonů, případně iontů podstatně vyšší než při použití konvenčního záření a kde by mělo být použití těchto svazků prioritní. Současné statistické údaje z různých pracovišť například ukazují, že terapie očních nádorů svazky protonů je co do přežití pacientů minimálně stejně úspěšná jako chirurgické metody založené na enukleaci (vynětí) oka. Schopnost vidění je navíc ve většině případů zachována. V některých státech se tato terapie pravděpodobně brzy stane standardem pro tento typ onemocnění. Jiným příkladem jsou chordomy a chondrosarkomy spodiny lebeční, u kterých je pomocí protonové terapie dosahováno oproti konvenčnímu záření X přibližně dvojnásobného podílu pacientů, kteří přežívají dobu pěti let bez známek onemocnění.

Například v již zmíněném centru NPTC v Bostonu budou na základě zkušeností z Harvard Cyclotron Laboratory využívány protonové svazky pro léčbu následujících lokalizací či typů nádorového onemocnění: chordomy a chondrosarkomy, meningiomy, nádory hrudní a bederní páteře, některé nádory u dětí, nádory prostaty, choroidální melanomy, retinoblastomy, maligní nádory očníce, arteriovenosní malformace či nádory nosních dutin. Lékařský tým nemocnice MGH dále plánuje zavést klinické postupy pro následující lokality: nosohltan, karcinomy rekta, meduloblastomy, hepatocelulární karcinomy či sarkomy měkkých tkání u dětí.

Na základě získaných vědomostí a zkušeností s hadronovými svazky se v současné době odhaduje, že jedno zařízení vybavené 4 až 5 ozařovacími kabinami by mohlo pokrýt potřeby spádové oblasti čítající cca 5 milionů obyvatel. Tyto údaje je nutno považovat za předběžné a mohou být upravovány na základě klinických experimentů. Před několika lety se ještě odhadovalo, že jedno zařízení se svazky hadronů by mohlo pokrýt požadavky spádové oblasti čítající 10 mil. obyvatel. Jenom v Evropě by bylo zapotřebí přibližně 100 takových zařízení.

Reference:

- [1] Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles. ICRU Report 49, ICRU 1993.
- [2] E. Pedroni, Europhysics News (2000) 31, č. 6.
- [3] Optivus Technology, prezentace firmy, PowerPoint (cd)
- [4] PARTICLES 28 (2001), <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/hcl/ptles.htm>
- [5] Informace o hadronové terapii na internetu, stránky jednotlivých center:
<http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/hcl/>,
<http://brain.mgh.harvard.edu:100/hcl>
Northeast Proton Therapy Center:
<http://www.mgh.harvard.edu/depts/nptc/nptc.htm>
LLUMC, Kalifornie: <http://www.llu.edu/proton>
University of California, Davis:

<http://crocker.ucdavis.edu/cnl/research/eyet.htm>
 Midwest Proton Radiation Institute:
<http://www.iucf.indiana.edu/MPRI/index.html>
 National Association for Proton Therapy: <http://www.proton-therapy.org>
 TRIUMF, Kanada; protony:
http://www.triumf.ca/welcome/proton_thrpy.html
 TRIUMF, Kanada; piony: http://www.triumf.ca/welcome/pion_trtmt.html
 CPO, Orsay, Francie:
http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/bondiau/CPO_base/cpo_base.htm
 PSI, Švýcarsko: <http://www.psi.ch/>
 Nadace TERA, Itálie: <http://www.tera.it>
 Catania, Itálie: <http://192.135.37.191/catana/>
 GSI Darmstadt, Německo: <http://www.gsi.de>
 The Svedborg Laboratory, Švédsko: <http://www.tsl.uu.se>
 Clatterbridge Centre for Oncology, Velká Británie:
<http://synaptic.mvc.mcc.ac.uk/simulators.html>
 Projekt CASIM, Velká Británie: <http://www.casim.ac.uk>
 Rinecker Proton Therapy Center, Mnichov, Německo: <http://www.rptc.de>
 ITEP, Moskva, Rusko: <http://www.protontherapy.itep.ru>
 Tsukuba, Japonsko - PMRC: <http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp/index.html>
 HARIMAC, Hyogo, Japonsko:
http://www.hibmc.shingu.hyogo.jp/ENGLISH/HIBMC_home.html
 HIMAC, Chiba, Japonsko: <http://www.nirs.go.jp/ENG/particl.htm>
 NAC, Jižní Afrika: <http://medrad.nac.ac.za/index.htm>

Příloha 3: Frakcionované ozařování a kumulativní radiobiologický účinek

Nádorové buňky se vyznačují tím, že začaly nekontrolovaně a neomezeně proliferovat (množit se). Jejich zvětšující se počet narušuje postupně činnost příslušného tělesného orgánu a ohrožuje život člověka. Jak již bylo uvedeno v hlavní části, je cílem radioterapie zničit nádorové ložisko při co nejmenším poškození okolních zdravých buněk.

Úspěšné léčebné ozařování musí tedy splnit dvě základní podmínky. Všechny nádorové buňky musejí být inaktivovány, anebo musí být alespoň jejich počet snížen tak, aby se plně uplatnil imunitní systém. Na druhé straně nesmí ozáření okolních zdravých tkání překročit tzv. toleranční dávku, tj. nesmí dojít k jejich neopravitelnému poškození. Těmito dvěma protichůdnými požadavky se budeme podrobněji zabývat v této příloze.

Kromě ozařování z více polí, kdy je radiační zátěž zdravých tkání rozložena na větší oblast a tím zátěž jednotlivých orgánů snížena, se ke zmenšení účinku na zdravou tkáň používá frakcionované ozařování. Vhodně zvoleným frakcionačním schématem se dosahuje výhodného poměru mezi výsledným účinkem na zdravou a nádorovou tkáň, jak již bylo zmíněno v odstavci B základní části studie. Frakcionovaný léčebný postup lze charakterizovat celkovou aplikovanou dávkou D , celkovou ozařovací dobou T a počtem jednotlivých frakčních dávek N , do nichž byla celková dávka rozdělena. Většina ozařovacích postupů spočívá v aplikaci 5 frakčních dávek v týdnu při celkové ozařovací době 3 až 5 týdnů. Jednotlivé dílčí dávky jsou pak zpravidla aplikovány v průběhu několika minut.

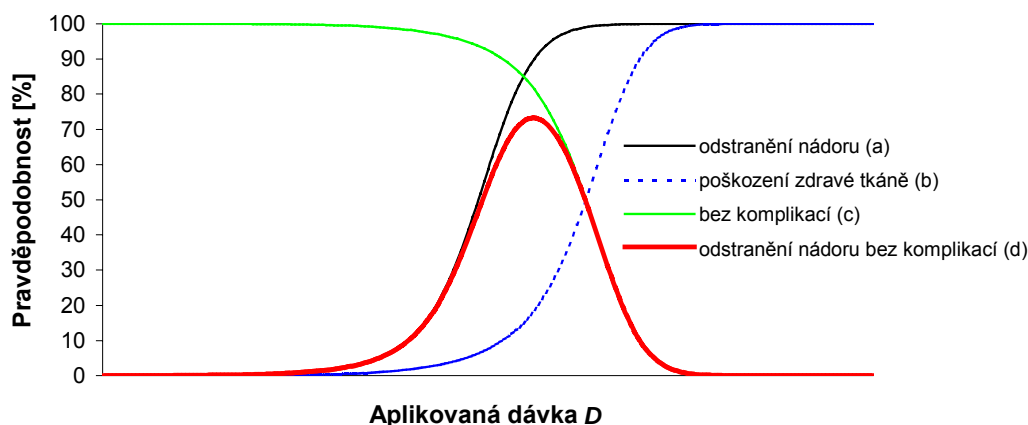
Eradikace nádoru a tolerance zdravých tkání

Při dané celkové ozařovací době T a daném počtu frací N bude pravděpodobnost eradikace nádorových buněk vzrůstat s celkovou dávkou D . Závislost dané pravděpodobnosti na této dávce znázorňuje křivka (a), obrázek 23. Současně s dávkou D aplikovanou v oblasti nádorového ložiska roste i pravděpodobnost trvalého poškození zdravých tkání, jež vykazuje obdobnou závislost. Znázorňuje-li křivka (b) pravděpodobnost poškození nejcitlivější tkáně v okolí, reprezentuje křivka (c) pravděpodobnost, že se při aplikaci dávky D neobjeví žádné komplikace.

Pravděpodobnost, že léčba bude úspěšná, je pak dána součinem pravděpodobností znázorněných křivkami (a) a (c), což znázorňuje křivka (d). Je zřejmé, že volba dávky D je velmi omezená, má-li odpovídat maximální pravděpodobnosti úspěšné léčby. V podstatě je nutno ji volit tak, aby poškození zdravých tkání nepřesáhlo určitou únosnou (toleranční) hladinu, což má někdy za následek, že se do cílové oblasti nepodaří zavést kanceroletální dávku a dochází ke vzniku recidivy.

Na vzájemnou polohu křivek (a) a (b) mohou mít ovšem vliv další charakteristiky frakcionačního režimu, tj. celková ozařovací doba T a počet frací N . Pravděpodobnost úspěšné léčby bude vzrůstat, jestliže bude vzdálenost mezi těmito dvěma křivkami větší. Na vzájemnou polohu křivek (a) a (b) má také vliv druh

použitého záření. Jak již bylo zdůrazněno, v některých případech nádorového onemocnění se úspěšnost léčby výrazně zvyšuje při použití záření s vyšším lineárním přenosem energie (LET).



obrázek 23: Růst pravděpodobnosti eradikace nádoru a ireparabilního poškození zdravých tkání v závislosti na aplikované dávce; optimalizace léčebného ozařování.

Pro vyhodnocení kumulativního účinku na jednotlivé tkáně se používají různé matematické modely, s jejichž pomocí je možné stanovit optimální ozařovací postupy za různých podmínek. O těchto matematických modelech se zmíníme v následující části této přílohy.

Kumulativní biologický účinek při frakcionovaném ozařování

Při léčebném ozařování se jedná o makroskopický účinek, který lze charakterizovat pozorovatelnými změnami na příslušné tkáni. Tyto změny se projevují s menším nebo větším zpožděním po skončení ozařování. Jejich velikost může ovšem poměrně složitě záviset na všech třech veličinách (D , T , N), které charakterizují příslušný frakcionační režim.

Protože rozdíly ve velikosti makroskopického účinku není možno jednoduše vyjádřit v číselné stupnici, určují se při různých frakcionačních schématech hodnoty celkové dávky D , které vedou ke stejnému účinku, neboli tzv. isoefektivní dávky. V polovině 20. stol. se dospělo k přesvědčení, že při vzrůstajícím počtu frakcí N (a úměrně s tím narůstající celkovou dobou ozařování T) se isoefektivní dávka zvětšuje mocninným způsobem (v logaritmickém měřítku tedy lineárně, viz obrázek 24). Z experimentálních závislostí stanovených v té době pro kožní nádory a poškození kůže vyšel v r. 1969 Ellis, který navrhl používat pro určení isoefektivní dávky formuli

$$D = NSD \cdot N^{\nu} \cdot T^{\tau}, \quad (1)$$

kde doporučil koeficient $\nu = 0,22$ pro zdravou i nádorovou tkáň a $\tau = 0,11$ pro zdravou, respektive $\tau = 0$ pro nádorovou tkáň. Konstantní veličina NSD (nominální standardní dávka) charakterizovala velikost příslušného kumulativního účinku. Představovala dávkový ekvivalent, jímž by se stejného makroskopického účinku dosáhlo při aplikaci celkové dávky v jedné frakci. Při volbě numerických hodnot exponentů ν a τ vycházel Ellis z předpokladu, že rozdíl mezi zdravou a nádorovou tkání spočívá ve zvýšené proliferační schopnosti zdravých tkání. Později byly

numerické hodnoty voleny speciálně pro každý druh tkáně. Z takto modifikované Ellisovy formule se při hodnocení kumulativního biologického účinku vycházelo prakticky téměř 20 let.

Rovnice (1) reprezentuje zcela formální vztah mezi veličinami, které charakterizují příslušná frakcionační ozařovací schémata vedoucí ke stejnému makroskopickému účinku. Tento účinek se projevuje vždy s určitým zpožděním po skončení ozařování, které může být podle druhu poškozených buněk v řádu dnů, týdnů nebo i měsíců. Ukázalo se, že tento účinek je v podstatě určen podílem buněk, které byly v průběhu celého ozařovacího cyklu inaktivovány [1]. Makroskopické poškození lze tedy dát do přímé souvislosti s křivkami přežití pro jednotlivé frakční dávky $d = D/N$.

Z frakcionačních dat pro zdravé tkáně vyplývá, že podíl přežívajících buněk $S(D, T, N)$ nezávisí na celkové době ozařování T , je-li tato doba kratší než 10 dní. V takovém případě lze psát

$$S(D, N) = s^N(d) = e^{-N \sigma(d)}, \quad (2)$$

kde $s(d) = \exp(-\sigma(d))$ představuje podíl přežívajících buněk pro jednotlivé frakční dávky, neboli příslušnou křivku přežití. Funkce $\sigma(d)$ představuje tvar křivky přežití v semilogaritmickém grafu, jak se obvykle křivky přežití graficky znázorňují (Příloha 4).

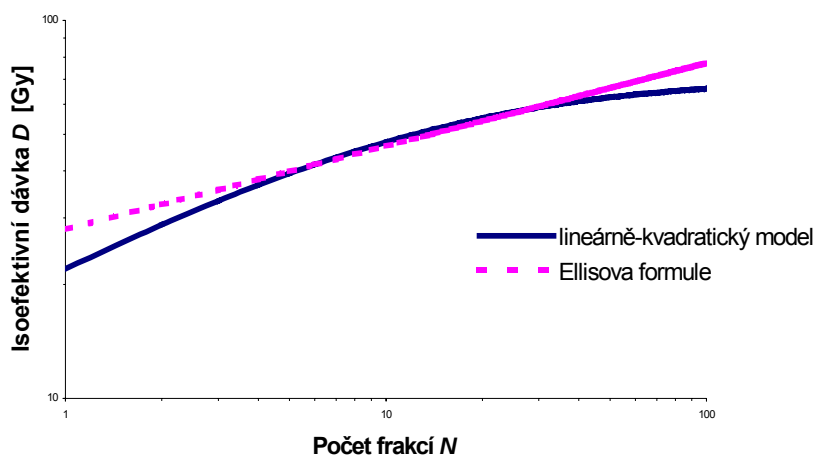
Aby mohla pro isoefektivní dávku platit rovnice (1), musela by křivka přežití pro jednotlivé frakční dávky mít mocninný tvar [2]

$$\sigma(d) = \alpha d^\gamma.$$

To však příliš neodpovídá skutečným křivkám přežití. V současné době se křivky přežití popisují všeobecně pomocí tzv. lineárně-kvadratického (LQ) modelu, jenž dobře vyhovuje v případě záření s nízkým lineárním přenosem energie (tj. především pro záření X a gama):

$$\sigma(d) = \alpha d + \beta d^2. \quad (3)$$

Oproti Ellisově vzorci pak tento model vede k odlišné isoefektivní závislosti. V logaritmickém grafu dochází pro kumulativní účinek k odchylce od lineárního průběhu (obrázek 24).



obrázek 24: Rozdíl isoefektivní dávkové závislosti mezi Ellisovou formulí a průběhem odvozeným na základě lineárně-kvadratického modelu

Ve výrazu pro křivku přežití bylo předpokládáno, že platí $\alpha/\beta = 10$, což je střední hodnota pro buňky, jejichž inaktivace vyvolává časné reakce u normálních

tkání. Lineárně-kvadratický model lze ovšem stěží aplikovat v případě záření s velkým lineárním přenosem energie (v oblasti Braggova maxima protonů a dalších iontů), o čemž bude podrobněji pojednáno v Příloze 4. Odpovídající formule by pak měly být využity i při vyhodnocování kumulativního účinku, neboť již malé odchylky v jednotlivých křivkách přežití mohou mít významný vliv na kumulativní účinek, zejména v případě většího počtu frakčních dávek [3].

V případě celkové ozařovací doby T delší než 10 dní (u nádorových buněk i pro T menší) je ovšem nutno vzít v úvahu též vliv proliferace. Zatímco v případě zdravých buněk bude vliv proliferace záviset na době, resp. na počtu dávkových frakcí, které již byly od začátku ozařování aplikovány, lze v případě nádorové tkáně tento faktor alespoň v prvním přiblížení zanedbat.

Pokusme se nyní krátce naznačit, jak lze vliv proliferace matematicky popsat. Ve zcela obecném případě je podíl přežívajících buněk $S(D, N, T)$ na konci ozařovacího postupu dán jako součin podílů přežívajících buněk $s(d)$ při jednotlivých frakčních dávkách a faktorů $f_k(t, d)$ zachycujících proliferaci:

$$S(D, N, T) = \prod_{k=1}^N s(d) f_k(t, d), \quad (5)$$

kde $t = T/N$. Funkce $f_k(t, d)$ by mohla mít velmi komplikovaný tvar. V případě nádorové tkáně však lze pravděpodobně její tvar velmi zjednodušit a psát

$$f_k = 1 + \varepsilon t. \quad (6)$$

Pro podíl přežívajících buněk na konci frakcionovaného ozařování pak bude platit

$$S(D, N, T) = [s(d) (1 + \varepsilon t)]^N. \quad (7)$$

K eradikaci nádoru dojde, když bude $S(D, T, N) \ll 1$, přičemž skutečně vyžadovaná hodnota bude záviset na velikosti nádoru, případně ještě na dalších okolnostech.

Dosavadní způsoby frakcionovaného ozařování v jednotlivých případech nádorového onemocnění jsou v podstatě výsledkem empirické zkušenosti, k níž se v průběhu 20. stol. dospělo. K optimalizaci v jednotlivých případech přispívá radiobiologický výzkum, který stále rozšiřuje poznání celého radiobiologického mechanismu v buňkách i tkáních; viz např. [4].

V případě protonových svazků se zatím s úspěchem využívá podobných frakcionačních schémat jako pro záření X. Je ovšem otevřená otázka, zda u některých dalších typů onemocnění by nemohl jiný frakcionační postup být výhodnější. Otevřená zůstává rovněž otázka, jakou frakcionaci zvolit v jiných variantách hadronové terapie, tj. v případě lehkých iontů, a zda by nebylo možno rozdělit celkovou dávku D do menšího počtu frakcí apod.

Literatura

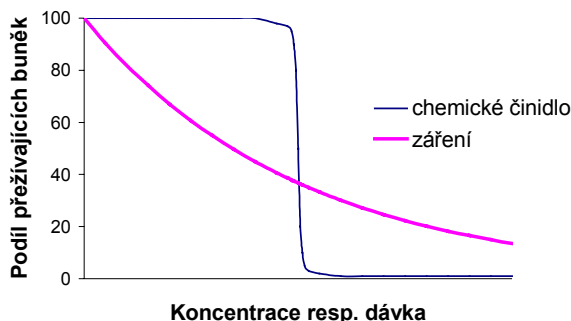
- [1] G. W. Swan: Optimization of human cancer therapy, Springer, Berlin 1981.
- [2] L. Judas, M. Lokajíček, K. Prokeš: Mathematical models of cumulative effect and optimization of fractionation regimes; Strahlentherapie und Onkologie 164 (1988), 111-6.
- [3] M. Lokajíček, K. Prokeš: Survival curves and the cumulative effect in fractionated irradiation; Proc. of the 5th International Meeting on Progress In Radio-Oncology ICRO/OGRO 5, Salzburg, May 10-14, 1995, p. 143-7.
- [4] Steel G. G. (ed.): Basic Clinical Radiobiology, Arnold, London 1997

Příloha 4: Radiobiologický mechanismus v jednotlivých buňkách

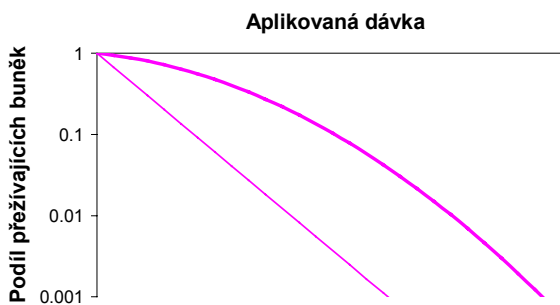
Prochází-li nabitá částice tkání, předává jí část své energie, ionizuje jednotlivé atomy a vyvolává další reakce. Při dopadu částice do biologického prostředí může dojít k narušení důležitých biomolekul v buňce a následkem toho i k poškození jejích životních funkcí. Buňka se snaží vzniklá poškození opravit, ne vždy je však úspěšná. V některých případech může dojít ke změně genetického kódu a může vzniknout jiný buněčný klon, např. buňka nádorová. Při aplikaci větších dávek však dochází především k buněčné inaktivaci, tj. k buněčné smrti. Tento inaktivační účinek záření je využíván v radioterapii ke zničení nádorových buněk v oblasti nádorového ložiska. Přitom mohou být ovšem významně poškozovány i buňky okolní zdravé tkáně. Je proto třeba znát velmi detailně všechny zákonitosti, jimiž se radiobiologický účinek řídí, neboť výsledný inaktivační efekt se může značně lišit pro různé druhy buněk. Závisí rovněž na dalších faktorech, tj. jak na druhu a vlastnostech použitého ionizujícího záření a časovém rozdělení aplikované dávky, tak i na některých vnitřních i vnějších podmínkách, v nichž se ozařované buňky nalézají. Řadu základních poznatků lze nalézt např. v nedávno vydané knize [1].

Křivky přežití - základní charakteristika inaktivačního účinku

Základní charakteristiku inaktivačního účinku představují tzv. křivky přežití, jež znázorňují závislost podílu přežívajících buněk na velikosti aplikované dávky. Tato závislost se významně liší od křivek vyjadřujících přežívání buněk v závislosti na koncentraci toxické chemické látky, viz obrázek 25. Zatímco po aplikaci toxické látky přežívají při menších koncentracích prakticky všechny buňky a v určitém malém intervalu koncentrační změny dojde ke zničení prakticky všech buněk, vyznačuje se účinek záření zcela jinou závislostí. Již velmi malé dávky mohou mít za následek zničení určitého procenta buněk, a i po poměrně vysokých dávkách určitá část buněčné populace přežívá. V semilogaritmické škále (viz obrázek 26) lze příslušnou závislost znázornit v mnoha případech velmi přibližně přímkou. Obecně pak křivky přežití vykazují zakřivené rameno v oblasti malých dávek.



obrázek 25: Závislost inaktivačního účinku na koncentraci chemického činidla, resp. na aplikované dávce záření



obrázek 26: Křivky přežití v semilogaritmickém grafu (pro dva různé druhy záření, resp. různé typy buněk)

Z průběhu křivek přežití v semilogaritmické škále se již v první polovině 20. stol. odvodilo, že radiobiologický účinek má pravděpodobnostní charakter, tj. že v buňce existuje nějaký terč, jehož poškození (zásah) má za následek zahynutí příslušné buňky. Tento zásah se při dopadu ionizujícího záření do jednotlivých buněk uskutečňuje s určitou pravděpodobností. Pokud terč zasažen není, buňka je schopna všechna ostatní poškození způsobená zářením vlastními silami opravit. Existence zakřiveného ramene na křivkách přežití se pak vysvětlovala tím, že tento terč musí být zasažen vícekrát, anebo že v buňce je takových terčů více a všechny musí být zasaženy, má-li buňka zahynout (vícezásahové nebo víceterčové teorie). K rozhodujícímu pokroku v poznání radiobiologického mechanismu došlo koncem 70. let, když se zjistilo, že tímto terčem je chromozomální systém a klíčovým poškozením jsou dvojné zlomy vznikající v jednotlivých molekulách chromozomální deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Než se však budeme zabývat vlastním radiobiologickým mechanismem, zmíníme se o hlavních faktorech, které inaktivační účinek ovlivňují.

Faktory ovlivňující biologický účinek záření

Radiobiologický účinek závisí předně na tom, v jakém časovém intervalu, neboli s jakou dávkovou rychlostí byla příslušná dávka aplikována [1]. S klesající dávkovou rychlostí narůstá podíl přežívajících buněk, neboť buňky jsou schopny poměrně rychle opravovat některá poškození, která by při jejich větší kumulaci v krátkém časovém intervalu vedla ke vzniku zmíněných dvojných zlomů.

Z hlediska terapeutických aplikací jsou však důležitější další dva faktory: lineární přenos energie (LET – linear energy transfer), který je dán druhem aplikovaného záření, a kyslíkový efekt (OER – oxygen enhancement ratio), neboť inaktivační účinek závisí zejména u záření s nízkým LET na přítomnosti molekulárního kyslíku v buňce během ozařování. Lineární přenos energie udává, jaké množství energie je jednotlivými částicemi předáváno v daném místě na jednotku jejich dráhy. Obecně lze říci, že záření s vyšší hodnotou LET, jakým jsou například neutrony nebo protony a ionty v oblasti před jejich doběhem, je biologicky účinnější. Pro srovnání účinku různých druhů záření je používána tzv. relativní biologická účinnost (RBE). Tato veličina je rovna poměru dávky D_X referenčního záření, kterým je nejčastěji záření gama ^{60}Co s nízkým LET, a dávky D příslušného záření s vyšším LET, jež vedou ke stejnému účinku:

$$\text{RBE} = D_X / D .$$

Průběh závislosti biologické účinnosti záření, charakterizované pomocí RBE, na lineárním přenosu energie LET zachycuje obrázek 27. Velikost RBE nejprve narůstá a dosahuje maxima⁸ při hodnotách LET cca 100 keV/μm. Při dalším nárůstu LET pak biologická účinnost záření klesá. To lze vysvětlit tím, že při vysokých hodnotách lineárního přenosu energie je daná dávka předávána stále menším počtem částic ozařovacího svazku. Mnohé buňky nejsou zářením vůbec zasaženy a jednotlivým zasaženým buňkám je odevzdávána větší energie, než jaká je potřeba

⁸ Výše tohoto maxima je závislá na účinku, ke kterému se příslušné dávky vztahují. Tak například pro přežití 80 % buněk dosahuje toto maximum hodnot až kolem 8, zatímco pro přežití 1 % buněk cca 3. Poloha maxima se však nemění.

pro jejich inaktivaci (zničení). Daná celková dávka je tak rozdělena na menší počet buněk a podíl buněk, které jsou zářením zničeny, se snižuje.

Podobně se i kyslíkový poměr OER charakterizuje poměrem dávek D_{anox} a D_{aer} v anoxických a aerobních podmínkách, jež vedou ke stejnému účinku:

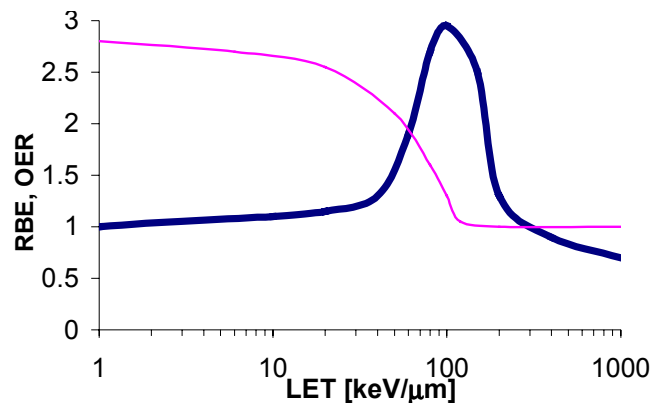
$$OER = D_{anox} / D_{aer} .$$

Jak již bylo zmíněno, závisí tento poměr na druhu záření. Je největší pro záření s nízkým LET, viz obrázek 27.

V anoxických podmínkách je pro dosažení daného efektu nutno aplikovat výrazně větší dávku než v podmínkách aerobních.

U řady solidních nádorů není jejich centrální oblast dostatečně krevně zásobena, obsahuje hypoxické buňky. Kyslíkový efekt vede u záření s nízkým LET k radioresistenci takového nádoru, neboť je třeba větší dávky, aby se zajistila jeho likvidace.

S rostoucí hodnotou LET se OER postupně blíží 1 (obrázek 27), nepříznivý kyslíkový efekt se uplatňuje v menší míře. Proto se očekává, že využití iontů těžších než protony by mohlo zlepšit léčebné výsledky také u řady radioresistentních nádorů.



obrázek 27: Závislost relativní biologické účinnosti RBE (tučně), resp. kyslíkového poměru OER na lineárním přenosu energie LET [1]

Radiobiologický mechanismus

Účinek ionizujícího záření v jednotlivých buňkách představuje poměrně složitý proces, v němž se kombinují zákonitosti živé i neživé přírody. Hlubší pochopení radiobiologického mechanismu může přispět i k jeho účinnějšímu využití v radioterapii. Daný mechanismus sestává prakticky ze tří rozdílných fází, které na sebe v jednotlivých buňkách navazují. Jedná se o fázi fyzikální, fázi fyzikálně-chemickou a fázi biologickou.

Fáze fyzikální: Je zřejmé, že biologický účinek ionizujících částic závisí především na množství energie, která je zářením předána jednotlivým buněčným jádřům. Předávání energie se uskutečňuje tím, že elektricky nabitá částice ionizuje prostředí, jímž prochází. Pokud se jedná o svazky elektricky neutrálních fotonů nebo neutronů, jsou za jejich radiobiologický účinek zodpovědné sekundární nabitě částice, které vzniknou při jejich interakci s prostředím. Velikost poškození a pravděpodobnost buněčné inaktivace pak závisí na množství a velikosti radikálových shluků, které se důsledkem ionizace vytvořily. Průběh fyzikální fáze je kratší než 10^{-11} s.

Fáze fyzikálně-chemická: Hlavním poškozením, které vede k buněčné inaktivaci, je tzv. dvojný zlom (double-strand break – DSB) chromozomální molekuly DNA, tj. současné poškození obou jejích řetězců v nepříliš vzdálených místech. To znamená, že radiobiologicky účinné mohou být především větší shluky

radikálů, neboť jednoduché zlomy a do jisté míry i izolované dvojné zlomy je buňka schopna pomocí běžných enzymatických procesů poměrně rychle opravit. Hlavní chemickou součástí buněk je voda, nejvýznamnějšími účinnými radikály proto jsou $H\cdot$ a $OH\cdot$. V případě, že je přítomen kyslík, přispívají k buněčnému poškození též kyslíkové radikály. V průběhu chemické fáze pak dochází k difuzi radikálových shluků, rekombinaci iontů a radikálů a také ke vzniku příslušných chromozomálních poškození (vzniku dvojných zlomů). Počet DSB může být ovšem značně ovlivněn (zvýšen nebo snížen) přítomností dalších látek v buňce, tzv. radiomodifikátorů. Poměrně detailní matematický model této fáze radiobiologického mechanismu byl presentován v práci [2]. Lze předpokládat, že chemická fáze následující po každém předání energie buněčnému prostředí skončí v době kratší než přibližně 10^{-5} s. To znamená, že při dávkách používaných v radioterapii je zcela zanedbatelná pravděpodobnost, že by při vzniku jednotlivých chromozomálních poškození spolu působily procesy vyvolané různými částicemi. Za vznik těchto poškození je tedy vždy zodpovědná jedna částice ozařovacího svazku.

Fáze biologická: Fyzikální a chemická fáze je po dopadu jednotlivých částic do buněk prakticky zakončena vznikem dvojného zlomu v molekule chromozomální DNA, anebo jejich většího počtu, pokud se jedná o hustěji ionizující částice (tj. elektricky nabitě částice v oblasti jejich doběhu). Již jednotlivé DSB vedou k inaktivaci haploidních buněk. Buňky savců (a tedy i lidské) jsou však diploidní, tj. chromozomální systém je v nich zdvojen, a proto mohou jednotlivé DSB prakticky vždy opravit. K inaktivaci může vést párové poškození dvojice homologických chromozomů. Při větších aplikovaných dávkách pak mohou být buněčná jádra zasažena větším počtem ionizujících částic a může vznikat větší počet DSB rozdělených různě po celém chromozomálním systému. V průběhu biologické fáze se buňka snaží taková poškození opravit; někdy úspěšně, jindy však bez úspěchu, takže dojde k její inaktivaci. Může trvat někdy až hodiny, nežli je i úspěšně proběhlá biologická fáze zcela ukončena a buňka je opět ve svém původním stavu. Inaktivace buňky se u většiny buněk projeví až s určitým zpožděním, neboť většina buněčných typů se zpravidla alespoň jednou rozdělí, než se letální účinek projeví.

Na úrovni orgánů či celého organismu se pak makroskopické poškození projeví většinou po výrazně delší době. Rané účinky ozáření se projevují během několika dnů či měsíců, pozdní reakce se však mohou objevit i po několika letech. Právě riziko těchto pozdních změn normálních tkání, které se projeví až se značným odstupem po skončení ozařování a jejichž rozvoj pak již nelze nijak ovlivnit, představují omezení na velikost aplikované dávky.

Modely radiobiologického mechanismu

Jako ve všech oblastech přírodní vědy lze i v oblasti radiobiologie dospět ke značnému pokroku v pochopení příslušných mechanismů pomocí matematického modelování jejich jednotlivých fází.

Úspěšnost modelového popisu v každé fázi může být testována pomocí odpovídajících experimentů. Jedná se především o mikrodosimetrická měření, která se týkají rozdělení energie předávané do objemů různé velikosti pro jednotlivé druhy záření (též v různých hloubkách pod povrchem ozařované oblasti). Na jejich základě lze přesněji pochopit vazbu mezi ryze fyzikálními charakteristikami daného záření a

vznikem buněčných poškození. Rovněž počet DSB lze experimentálně sledovat v závislosti jak na dávce, tak i na různých dalších vlastnostech použitého záření apod. To znamená, že lze experimentálně testovat výsledek fyzikálně-chemické fáze za různých podmínek. Dále existuje velké množství experimentálního materiálu, v němž jsou sledovány různé důsledky dopadu záření jak na jednotlivé chromozomy, tak i na další osud ozářených buněk.

Z hlediska radioterapie je ovšem nejdůležitější sledování průběhu křivek přežití za různých podmínek. Z těchto dat byly také odvozovány základní modely radiobiologického mechanismu již v první polovině 20. stol. V posledních letech se pro popis křivek přežití prakticky obecně využívá tzv. lineárně kvadratický (LQ) model:

$$\sigma(d) = \alpha d + \beta d^2, \quad (1)$$

kde $\sigma(d)$ reprezentuje průběh křivek přežití v semilogaritmickém grafu:

$$\sigma(d) = -\ln s(d). \quad (2)$$

Z matematického hlediska se vlastně použijí první dva členy Taylorova rozvoje příslušné funkce.

Protože všechny křivky přežití v semilogaritmickém grafu mají v podstatě parabolický průběh, lze vhodnou volbou numerických parametrů α a β přibližně popsat tvar všech experimentálně stanovených křivek přežití. Daná formule vyhovuje především pro záření s nízkými hodnotami lineárního přenosu energie (LET), kdy je energie předávaná prostředím rozložena poměrně rovnoměrně po jednotlivých buňkách celé ozařované buněčné populace. Pokud se však použije záření s vyšší hodnotou LET, například oblast Braggova maxima protonů a dalších iontů, vykazují měřené křivky dosti významné odchylky od tohoto modelu. Tato skutečnost se zpravidla řeší zavedením fenomenologických korekcí, které však nerespektují příslušný radiobiologický mechanismus.

Odchylky od lineárně-kvadratického modelu jsou způsobeny tím, že předávaná energie je u záření s vyšším LET rozdělena po buněčné populaci značně nerovnoměrně. Inaktivační účinek je pak nutno interpretovat jako dvoustupňový proces, složený z předání energie jednotlivým buňkám a z vlastního inaktivačního účinku závislého na množství předané energie. To respektuje matematický model navržený nedávno v práci [3] (viz též [4]).

Bylo ukázáno, že je účelné rozvést funkci $\sigma(d)$ do většího počtu členů Taylorova rozvoje

$$\sigma(d) = \sum_k \alpha_k d^k = \alpha_1 d + \alpha_2 d^2 + \alpha_3 d^3 + \alpha_4 d^4 + \dots, \quad (3)$$

neboť jednotlivé koeficienty lze v rámci dvoustupňového modelu interpretovat jako funkce inaktivačních pravděpodobností po různých počtech zásahů jednotlivými částicemi ozařovacího svazku. Platí např.

$$\alpha_1 = h p_1,$$

$$\alpha_2 = h^2 [(1 - p_1)^2 - (1 - p_2)] / 2,$$

$$\alpha_3 = h^3 [-2(1 - p_1)^3 + 3(1 - p_1)(1 - p_2) - (1 - p_3)] / 6,$$

kde h charakterizuje střední počet zásahů jednotlivých buněk, který odpovídá lineárnímu přenosu energie daných částic, a p_1 , p_2 , p_3 představují zmíněné pravděpodobnosti inaktivace buňky po 1, 2, resp. 3 zásazích. Křivky přežití jsou tak v rámci tohoto modelu popisovány způsobem, který respektuje základní fyzikální charakteristiky ionizujících částic i povahu radiobiologického mechanismu.

Daný matematický model byl využit k analýze křivek přežití získaných ozařováním v různých úsecích Braggova maxima protonů a lehkých iontů, tj. při přesně stanovené hodnotě LET. V pracích [4,5] byly z takto měřených křivek přežití odvozeny inaktivační pravděpodobnosti příslušných buněk po různém počtu zásahů jejich jader ionizujícími částicemi s danou hodnotou LET. V práci [6] byl tento model úspěšně využit k detailní modelové analýze křivek přežití a dat, která se týkala relativní biologické účinnosti (RBE) částic alfa v Braggově vrcholu.

Závěr

Využití protonů a dalších iontů v léčbě nádorových onemocnění spočívá primárně ve skutečnosti, že tyto částice dovolují velmi přesně vymezit a požadovaným způsobem upravit oblast předávané dávky. Ve srovnání se standardními radioterapeutickými postupy se výrazně zvyšuje poměr dávky v nádoru k integrální dávce v celém těle pacienta. Tím se významně snižuje celkové nežádoucí radiační zatížení zdravých tkání. Lze ozařovat i nádory, které leží v těsné blízkosti důležitých orgánů, a které proto nelze odstranit ani chirurgicky, ani standardními radioterapeutickými postupy.

V oblasti Braggova maxima protonů a zvláště iontů dochází k nárůstu lineárního přenosu energie, a tedy ke zvýšení jejich relativní biologické účinnosti. Tím je dále zvýrazněn rozdíl mezi ložiskovou a okolní dávkou. Svazky protonů a lehkých iontů tak z principiálního hlediska představují vhodný nástroj pro radioterapeutické využití.

Zejména u lehkých iontů se pak v důsledku nárůstu lineárního přenosu energie snižuje též vliv nepříznivého kyslíkového efektu. Předpokládá se tedy, že tento způsob léčby bude úspěšný i u řady radioresistentních hypoxických nádorů. Klinické ověření tohoto předpokladu, který je zatím podložen pouze radiobiologickými experimenty, a výběr vhodných druhů lehkých iontů pro jednotlivé typy nádorů jsou v současné době předmětem intensivního výzkumu.

Literatura

- [1] Steel G. G. (ed.): Basic Clinical Radiobiology, Arnold, London 1997
- [2] J. Barilla, M. Lokajíček: The role of oxygen in DNA damage by ionising particles; Journal of Theoretical Biology 207 (2000), 405-14.
- [3] L. Judas, M. Lokajíček: Cell inactivation by ionising particles and the shapes of survival curves; Journal of Theoretical Biology 208 (2001), 15-21.
- [4] J. Barilla, T.Čechák, L.Judas, J.Klusoň, V.Kundrát, M.Lokajíček, K.Prokeš: Křivky přežití urychlených protonů (a dalších iontů) a radiobiologický mechanismus; výzkumná zpráva FYZ-D 20000231, Fyzikální ústav AVČR, Praha 2000.
- [5] M. Lokajíček, T.Čechák, J.Klusoň, V.Kundrát, K.Prokeš: Inactivation of individual cells by divers ions at different LET values; Physica Medica XVII (2001), Supplement 1, 170-2.
- [6] M. Lokajíček, L. Judas, K. Prokeš: Bragg peak and relative biological efficiency of different ions; připraveno k publikaci.

Příloha 5: Urychlovače protonů a iontů pro radioterapii nádorových onemocnění

Výsledky léčby nádorových onemocnění pomocí urychlených protonů nebo lehkých iontů ukázaly, že hadronová terapie je u řady těchto onemocnění vhodnou léčebnou metodou. Pro léčebné účely přitom přichází v úvahu kromě protonů také využití iontů helia (částic alfa), lithia, berylia, boru a uhlíku. Dosažené zkušenosti, které byly získávány na urychlovačích používaných ve fyzikálním výzkumu, také ukázaly, že pro efektivní využití této léčebné metody je zapotřebí zkonstruovat specializované urychlovače, umístěné přímo na onkologických pracovištích vybavených příslušnou zdravotnickou technikou.

Základní informace o specializovaných urychlovačích pro hadronovou terapii obsahuje tato příloha. Jsou zde uvedeny hlavní požadavky kladené na tato zařízení, diskutována otázka volby použití protonů nebo lehkých iontů a stručně popsány charakteristiky jednotlivých typů urychlovačů. Ve druhé části přílohy jsou pak shrnuty základní parametry jednotlivých urychlovacích komplexů, které pro realizaci navrhovaného onkologického centra přicházejí v úvahu.

1. Základní klinické požadavky

Urychlovač, který má být použit pro terapeutické účely, musí vyhovovat určitým základním klinickým požadavkům, které do značné míry určují jeho parametry. Tyto požadavky shrnuje tabulka 3.

tabulka 3: Základní klinické požadavky na lékařský urychlovač částic

dosah ve tkáni

při ozařování cílových objemů uvnitř těla	2 – 25 cm
při ozařování nádorů oka	2 – 3,5 cm
při ozařování v oblasti hlavy a krku	2 – 10 cm

posun Braggova vrcholu musí být umožněn:

v hloubce do 5 cm	po 2 mm
v hloubce nad 5 cm	po 3 mm
při ozařování očí	po 1 mm

dávková rychlost

při ozařování očí	30 – 40 Gy/min
v jiných oblastech	2 – 10 Gy/min

rozměry ozařovacího pole

při ozařování nádorů očí, vymezení kolimátory	5 – 35 mm
při ozařování hlavy a krku	2 x 2 – 15 x 15 cm ²
jiné části těla	2 x 2 – 25 x 25 cm ²
rozměry pole je možné měnit s krokem velikosti 1 mm	
s přesností 0,5 mm	

polostín

v místě vstupu	≤ 2 mm
distální konec svazku	2 – 3 mm

vzdálenost isocentra od místa výstupu svazku

alespoň 2 m

portál

pohyb isocentra

≤ 2 mm

úhlový krok

1^0

přesnost nastavení úhlu

lepší než 0.3^0

Urychlovač musí tedy především umožnit, aby částicím byla udělena dostatečně vysoká energie, která zajistí potřebný dolet částic ve tkáních a umožní tak zasáhnout nádorové ložisko v libovolné hloubce pod povrchem pacientova těla. Pro protony činí potřebná maximální energie 220 – 250 MeV, v případě lehkých iontů je až dvojnásobkem součinu této hodnoty a počtu nukleonů, z nichž daný ion (atomové jádro) sestává. Například pro ionty C^{6+} je požadovaná maximální energie 400 MeV/nukleon.

Zařízení musí dále umožnit volit energii urychlovaných částic v dostatečně širokém oboru, který odpovídá potřebnému rozsahu hloubek ozařovaných nádorů (přibližně 2 až 25 cm). Pro protony činí toto energetické rozmezí přibližně 60 až 220 MeV, pro ionty uhlíku 120 až 400 MeV na nukleon. Aby bylo možné využít metodu aktivního skenování, musí být možné provádět tyto změny energie (tedy posun hloubky Braggova maxima) po dostatečně malých krocích, menších než 0,4 MeV. Přesnost nastavení energie má mít hodnotu 0,1%.

Urychlovač musí poskytovat dostatečně intenzivní svazek hadronů, který by při frakcionovaném režimu ozařování umožnil předat do nádoru dávku 2 Gy/frakci za dobu přibližně 2 až 2,5 min. Činí-li maximální velikost ozařovaného objemu 2 litry při aktivním skenování a 7,5 litrů při pasivním rozptylu, je zapotřebí urychlovat přibližně 10^{10} protonů nebo 10^8 iontů C^{6+} za sekundu, aby ozařovací doby nebyly příliš dlouhé.

Důležitým aspektem z hlediska léčebného využití je i způsob modulace svazku. Pasivní rozptyl je technicky jednodušší variantou, aktivní skenování ložiska však představuje řešení z terapeutického hlediska vhodnější, neboť umožňuje lépe přizpůsobit oblast předávané energie tvaru cílové oblasti. Tato metoda ale klade vyšší nároky na kvalitu svazku urychlovaných částic. Obě techniky modulace svazku jsou blíže popsány v Příloze 2.

Podobně jako v konvenční radioterapii je i při použití hadronových svazků v mnohých případech výhodné ozařovat nádorovou oblast z více směrů. Proto je třeba, aby alespoň některé ozařovací místnosti byly vybaveny portálovým rozvodem svazku (tzv. gantry systémem), přestože fixní svazky jsou levnější.

Celé zařízení musí zajišťovat vysokou provozní spolehlivost, snadnou obsluhu a spolehlivou reprodukci ozařovacích podmínek. Významné jsou také jeho rozměry a zejména pořizovací i provozní náklady.

2. Ozařování pomocí protonů a iontů

Radioterapie nádorových onemocnění pomocí protonových svazků představuje v současné době prověřenou a osvědčenou léčebnou modalitu. Existuje celá řada typů či lokalizací nádorů, pro které je konvenční ozařování neúspěšné a u kterých přináší protonová terapie vynikající klinické výsledky. Tento způsob léčby již

v mnoha zemích prošel příslušnými klinickými testy, pro řadu lokalit onemocnění existují klinické postupy, pro mnohé další se tyto postupy připravují.

Ozařování pomocí iontových svazků je metodou, jejíž výhodnost proti protonům zatím není dostatečně potvrzena klinickými výsledky. Z technického hlediska je použití iontů náročnější a finanční náklady příslušného zařízení jsou poněkud vyšší.

Lehké ionty vykazují vyšší hustotu ionizace, tedy větší hodnotu lineárního přenosu energie (LET). Tato skutečnost vede k vyšší biologické účinnosti při stejné aplikované dávce. Rovněž se méně uplatňuje nepříznivý kyslíkový efekt (Příloha 4). Proto se předpokládá, že lehké ionty budou pro určité vybrané lokalizace či typy nádorových onemocnění klinicky výhodnější, zejména pro radioresistentní nádory. Ověření tohoto předpokladu lze očekávat po vyhodnocení léčebných výsledků získaných v japonském centru HIMAC a německém GSI.

Otázce klinického využití protonů a lehkých iontů je v současné době věnována značná pozornost. Zhodnocení biologického účinku lehkých iontů, vymezení vhodných indikací, vypracování příslušných epidemiologických studií a vývoj optimálních ozařovacích postupů pro různé ionty je cílem evropského výzkumného projektu ENLIGHT (European Network for Research in Light Ion Hadrontherapy). Na řešení tohoto výzkumného projektu se pod patronací Evropské společnosti pro terapeutickou radiologii a onkologii ESTRO podílí dalších devět organizací: Evropská organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění EORTC, Evropská organizace pro jaderný výzkum CERN, italská Nadace hadronové onkologie TERA, švédský Karolinska Institutet (Stockholm), Universita Claude Bernarda (Lyon, Francie), dále rakouský MedAustron (Universita Vídeň), plánované centrum v německém Heidelbergu a nemocnice ve španělské Seville. Prostřednictvím 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze je do této spolupráce zapojena i naše pracovní skupina. V rámci projektu ENLIGHT bude rovněž koordinováno úsilí jednotlivých evropských pracovišť, která hodlají hadronovou terapii používat.

3. Typ urychlovače

Radioterapeutické hadronové svazky mohou být v zásadě získávány pomocí tři typů urychlovačů, které se co do principu činnosti od sebe navzájem značně liší. Jedná se o lineární urychlovač, cyklotron a synchrotron.

V lineárním urychlovači lze urychlovat jak protony, tak lehké ionty při dostatečně vysoké intenzitě svazku. Energetický rozptyl urychlených částic je malý a částice lze z urychlovače vyvádět po dostatečně malých energetických krocích. Lineární urychlovač je provozně spolehlivý, jeho výroba je technologicky dobře zvládnuta. Je však poměrně náročný na prostor: vzhledem k požadovaným energiím by při obvyklém tempu urychlování protonů 7 MeV/m musel mít délku asi 40 m. Pro lehké ionty by tato délka byla mnohonásobně vyšší, proto se pro ně tento typ urychlovače nepoužívá. Pořizovací i provozní náklady jsou vysoké.

Cyklotron je cyklický urychlovač s jedním magnetem. I při energii protonů 250 MeV je poměrně kompaktní. V zásadě v něm lze urychlovat jak protony, tak lehké ionty. Urychlené částice se z něho vyvádějí pouze při maximální hodnotě energie, při nižší energii z něj částice vyvést nelze, a to z principiálních důvodů. Tato okolnost spolu se skutečností, že vyváděný svazek částic má značné příčné

rozměry a je rozbíhavý, ztěžuje manipulaci s vyvedeným svazkem a omezuje možnost aktivního skenování. Technologie výroby je velice dobře zvládnuta, provozní spolehlivost je vysoká. Pořizovací i provozní náklady jsou poměrně nízké, nižší než v případě lineárního urychlovače i synchrotronu.

Podstatnou nevýhodou cyklotronu je poměrně značná hmotnost magnetu (pro protony o energii 250 MeV váží magnet zhruba 90 tun). Použití supravodivého magnetu sice zmenší rozměry i hmotnost magnetu, ale vede k výrobním i provozním komplikacím a prodražuje provoz. Pro urychlování lehkých iontů na požadované energie se pak cyklotron stává kvůli velkým rozměrům a především hmotnosti magnetu prakticky nepoužitelným.

V synchrotronu, který je také cyklickým urychlovačem, lze urychlovat jak protony, tak lehké ionty za použití stejných magnetů, v téže fokusující soustavě. Urychlované částice obíhají ve vakuovém prstenci, tvořeném vakuovou trubicí obklopenou soustavou vychylujících (dipólových) magnetů a fokusujících (kvadrupólových) magnetů. Vychylovací magnety jsou od sebe odděleny přímočarými úseky, ve kterých jsou rozmístěny prvky injekční soustavy, urychlovací (vysokofrekvenční, VF) soustavy a soustavy extrakce svazku. Růst energie částic a růst magnetického pole ve vychylovacích magnetech je synchronizován, takže částice v synchrotronu zůstávají během urychlování stále na stejné dráze, tzv. rovnovážné orbitě.

Částice lze z tohoto typu urychlovače extrahovat prakticky při libovolné hodnotě energie. Pořizovací náklady synchrotronu jsou nižší než u lineárního urychlovače, ale vyšší než v případě cyklotronu. Výrobní technologie synchrotronu je velmi dobře zvládnuta, provozní spolehlivost je vysoká.

4. Urychlovač pro navrhované centrum

Zdrojem terapeutických svazků pro navrhované onkologické centrum by mohl být jeden ze čtyř vhodných urychlovačů: komerční cyklotron firmy IBA nebo synchrotron firmy Optivus, dále synchrotrony PRAMES nebo PIMMS, u kterých zatím existují podrobné projekty. V této části uvádíme základní parametry těchto urychlovačů.

4A. Cyklotron IBA

Belgická firma Ion Beam Applications komerčně nabízí urychlovací komplex, jehož jádrem je isochronní cyklotron dodávající protony o energii 235 MeV. Základní parametry tohoto cyklotronu uvádí tabulka 4.

tabulka 4: Základní parametry cyklotronu IBA

Maximální fixní energie	235 MeV
Proud ve vyvedeném svazku	1 – 300 nA
Doba oběhu svazku v cyklotronu	30 μ s
Vnější průměr magnetu	434 cm
Celková výška magnetu	210 cm
Celková hmotnost magnetu	220 t
Elektrický příkon	440 kW

V cyklotronu IBA je použit klasický magnet s dutým měděným vinutím, které je chlazené vodou. K dalším podsystémům cyklotronu patří vysokofrekvenční urychlovací systém, iontový zdroj umístěný uprostřed magnetu a vakuový a chladicí systém. Bezprostředně u okraje magnetu je umístěn extrakční systém, extrakce protonů probíhá pomocí elektrostatického deflektoru.

Z cyklotronu je vyváděn svazek s fixní energií 235 MeV. Ten je pak transformován ve svazek s proměnnou energií v rozmezí od 235 do 70 MeV pomocí absorbátoru, kterým je rychle seřiditelný rotující grafitový válec s proměnnou tloušťkou. energii lze měnit po malých, volitelných krocích. Systém současně kontroluje a řídí absolutní hodnotu energie, energetický rozptyl a další parametry svazku protonů.

Svazek protonů je pak přenosovými trasami veden do systémů gantry (isocentrických portálových rozvodů svazku) či jako fixní svazek přímo do ozařoven.

Spolu s urychlovačem firma dodává celkový tříúrovňový řídicí systém, jehož součástí je programové vybavení jak pro ovládání cyklotronu, tak pro řízení léčebného procesu. Firma dále nabízí i systém uložení pacienta. Více informací o nabídce komplexu IBA obsahují materiály [1].

Odhad ceny technického vybavení střediska se dvěma gantry systémy a jedním fixním horizontálním svazkem činí dle firmy IBA cca 35 až 40 mil. USD. Dané zařízení zaujímá plochu přibližně 4000 m².

Cyklotron firmy IBA byl použit pro centrum NPTC v Bostonu. Plánována je realizace podobných projektů v několika dalších centrech. Jsou však známy potíže s uvedením těchto cyklotronů do chodu a nepřiliš vysoká kvalita svazku protonů. Zatím je možno použít pouze pasivní modulaci svazku. Výhodou naopak může být to, že firma dodává urychlovač „na klíč“ spolu s programovým vybavením.

4B. Synchrotron Optivus

Americká firma Optivus Technology, úzce spolupracující s prvním medicínským centrem protonové terapie na universitě v Loma Linda v Kalifornii, nabízí dodání standardního léčebného komplexu, který je obdobou zařízení ve zmíněném centru. Hlavním prvkem komplexu je protonový synchrotron dodávající částicím energii 70 až 250 MeV. Léčebné svazky protonů jsou transportními trasami, které jsou vybaveny zařízením pro rozšíření a tvarování svazku, rozváděny do ozařoven, z nichž v některých je k dispozici systém portálového rozvodu svazku (gantry systém). Součástí nabídky je i systém fixace pacienta a integrovaný řídicí systém, včetně systémů kontroly a řízení léčebné dávky či plánovacích systémů.

Vlastní synchrotron představuje prstenec o průměru téměř 7 m, v němž ve vakuové trubici obíhá svazek protonů. Injekce probíhá při energii 2 MeV a vysokofrekvenční systém urychluje svazek až do energie 250 MeV. Částice jsou z urychlovače vyváděny systémem pomalé extrakce. Magnetickou strukturu synchrotronu tvoří 4 vrstvené dipólové magnety a odpovídající počet kvadrupólových čoček pro fokusaci svazku.

Synchrotron a jeho podsystémy jsou ovládány počítačem, svazek je kontinuálně monitorován a řízen. Transportní systém zajišťuje rozvod svazku urychlených protonů do léčebných kabin, z nichž některé jsou vybaveny systémem gantry, který

může rotovat kolem horizontální osy o libovolný úhel. Gantry má výšku 8 m a váží přibližně 90 tun.

Pro ozařování je používána pasivní modulace svazku, aktivní skenování nádorového ložiska je zatím předmětem vývoje.

Podrobnější informace o této nabídce je možné nalézt v materiálech [2].

I v tomto případě by se jednalo o dodávku na klíč, včetně technického zabezpečení, softwaru atd. Cena technologické části systému, zahrnujícího tři gantry a dva fixní svazky, by činila cca 50 mil. USD. V případě použití jednoho gantry a dvou fixních svazků by se pak jednalo o 30 mil. USD. Prostorová náročnost činí cca 6500 m², resp. 3000 m².

4C. Synchrotron PRAMES

Detailní návrh specializovaného protonového synchrotronu pro medicínské použití PRAMES (Prague Medical Synchrotron) byl vypracován za účasti Fyzikálního ústavu Akademie věd ČR, Spojeného ústavu jaderných výzkumů (Dubna, Rusko) a nadace Onkologie 2000 a byl pečlivě konzultován s řadou předních odborníků, zejména s pracovníky Evropské laboratoře pro jaderný výzkum CERN. Synchrotron plně vyhovuje všem současným medicínským požadavkům. Základní parametry protonového svazku zachycuje tabulka 5.

Projekt PRAMES se koncepčně v podstatě shoduje s projektem PIMMS, kterému je věnována následující část. Obsahuje prakticky stejné rozhodující uzly, které zajišťují jak vysokou kvalitu terapeutického svazku, tak spolehlivost funkce celého zařízení. Rozhodující odlišnost mezi oběma projekty spočívá v tom, že zatímco PIMMS počítá s urychlováním jak protonů, tak lehkých iontů v téže magnetické struktuře, projekt PRAMES je koncipován výhradně pro urychlování protonů. Tím lze dosáhnout větší kompaktnosti celého zařízení a snížení pořizovacích i provozních nákladů.

Podrobnějšímu popisu projektu PRAMES je věnována Příloha 6, detailní informace lze nalézt v práci [3].

tabulka 5: Parametry svazku protonů synchrotronu PRAMES

Energie protonů při injekci	7,0 MeV
Rozsah energií pro terapii	60 ÷ 220 MeV
Změna energie	≤ 0,4 MeV
Přesnost změny energie	± 40 keV
Intenzita vyvedeného svazku při 220 MeV	$5,6 \cdot 10^{10}$ protonů/s (≈ 9 nA)
Doba trvání extrakce svazku	400 ÷ 1000 ms
Průřez svazku v místě ozařování	< 5 mm
Opakovací frekvence	1 ÷ 1,5 Hz
Činitel využití	> 50 %
Typ extrakce protonů	pomalá

Orientační odhad nákladů technologické části centra vybaveného dvěma gantry a jedním fixním svazkem činí pro projekt PRAMES cca 30 mil. USD, potřebná plocha by se nelišila od ostatních variant.

Patrně by se jednalo o finančně nejméně, organizačně však naopak nejvíce náročnou variantu, a to i vzhledem k výrobě prototypů jednotlivých komponent, testování jejich funkce atd.

4D. Synchrotron PIMMS

Projekt PIMMS (Proton and Ion Medical Machine Study) je výsledkem práce skupiny odborníků z Evropské laboratoře pro jaderný výzkum CERN. Cílem tohoto projektu bylo navrhnout urychlovač optimalizovaný z hlediska všech radioterapeutických požadavků.

Kromě vlastního urychlovače a rozvodu svazků zahrnuje projekt i technicky zcela nový gantry systém, který umožňuje používat metodu aktivního skenování nádorového ložiska jak pro protony, tak pro ionty.

Synchrotron PIMMS je koncipován tak, že v témž prstenci (v téže magnetické struktuře) se urychlují jak protony, tak lehké ionty až do iontů uhlíku včetně. Parametry těchto částic uvádí tabulka 6.

tabulka 6: Parametry urychlovaných protonů a iontů uhlíku C^{6+}

Parametr	Protony	Ionty uhlíku C^{6+}
Rozsah energií pro terapii	60 – 250 MeV	120 – 400 MeV/u
Energie injekce	20 MeV	7 MeV/u
Doba oběhu	$0,41 - 0,73 \cdot 10^{-6}$ s	$0,35 - 0,54 \cdot 10^{-6}$ s
Aktivní skenování		
Tok částic (cílová oblast)	$1,6 \cdot 10^7 - 1,0 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1}$	$6,4 \cdot 10^5 - 4,0 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$
Velikost stopy svazku	$4 \times 4 - 10 \times 10 \text{ mm}^2$	$4 \times 4 - 10 \times 10 \text{ mm}^2$
Pasivní rozptyl		
Tok částic (cílová oblast)	$8 \cdot 10^8 - 8 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1}$	–
Velikost ozařovacího pole	$200 \times 200 \text{ mm}^2$	–

K injektování částic do synchrotronu se používá dvou lineárních urychlovačů (injektorů), z nichž jeden urychluje protony, druhý ionty. V případě iontů uhlíku se v lineárním urychlovači se urychlují ionty C^{4+} , které se v prstenci přeměňují na ionty C^{6+} strippingem na tenké folii. Protony jsou do synchrotronu injektovány při energii 20 MeV, ionty uhlíku při energii 7 MeV/u (MeV na nukleon).

Magnetická struktura synchrotronu má obvod 74 m (průměr 23 m), tvoří ji 16 dipólových pravoúhlých vrstvených magnetů pro vychylování svazku a 3 skupiny po 8 kvadrupólových magnetech, které zajišťují fokusaci svazku. Vysokofrekvenční urychlovací jednotka je navržena tak, aby v ní bylo možno urychlovat jak protony, tak ionty C^{6+} . Protony jsou urychlovány od energie 20 MeV (energie injekce) až do požadované hodnoty energie (energie extrakce), která může být libovolná v rozmezí 60 až 250 MeV. Urychlování trvá přibližně 200 ms. Ionty uhlíku jsou injektovány při energii 7 MeV/u, za dobu přibližně 500 ms dosáhnou maximální energie 400 MeV/u.

Urychlené částice (protony nebo ionty C^{6+}) jsou pak vyvedeny do přenosové trasy, z níž jsou rozvedeny do léčebných kabin s horizontálním svazkem a do kabin vybavených portálovým rozvodem svazku (gantry systém).

Uvedený rozsah energií odpovídá hloubkám průniku v tkáni od 3 do 27 cm. V průběhu jednoho urychlovacího cyklu je do cílové oblasti dopraveno až $2 \cdot 10^{10}$

protonů, respektive $4 \cdot 10^8$ iontů uhlíku. V případě aktivního skenování se předpokládá využití 60, v případě pasivní modulace 120 urychlovacích cyklů. Za dobu cca 2,5 min tak bude předána dávka 2 Gy do objemu 2 litry, respektive 7,5 litru.

V případě aktivního skenování činí šířka stopy svazku 4 až 10 mm. Počet energetických hladin, tedy posun polohy Braggova vrcholu, v podstatě není omezen. Rovněž intenzity svazku mohou být modifikovány v širokém rozmezí.

Podrobnější informace o projektu PIMMS obsahují zprávy [4,5]. Vzhledem k tomu, že struktura urychlovače PRAMES do značné míry odpovídá tomuto synchrotronu, lze nalézt vysvětlení funkcí jednotlivých komponent urychlovacího komplexu PIMMS také v Příloze 6.

Projekt PIMMS představuje špičkový urychlovač s parametry, které jsou optimální pro radioterapeutické použití. Využití tohoto projektu je proto plánováno v několika evropských onkologických centrech. Do současné doby se k němu připojila italská Nadace hadronové onkologie TERA, švédský Karolinska Institutet (Stockholm), Universita Clauda Bernarda (Lyon, Francie) a rakouský projekt Med Austron (Universita Vídeň). Vzhledem k variabilitě projektu budou tato centra využívat jeho různé modifikace, směřující k nižší ceně či k optimálnímu využití omezených prostorových dispozic stávajících budov daného střediska. Například italská nadace TERA počítá s centrem vybaveným třemi horizontálními a jedním vertikálním svazkem, které bude zaujímat plochu 3200 m^2 a jehož finanční náklady činí 65 mil. EUR (cca 55 mil. USD). Plánované centrum v německém Heidelbergu, jehož jádrem bude synchrotron podobný urychlovači PIMMS, bude využívat ozařování pomocí protonů, iontů helia, uhlíku a kyslíku. Středisko bude vybaveno dvěma horizontálními svazky a jednou místností s gantry systémem, jeho rozloha bude 4500 m^2 a celkový rozpočet činí 72 mil. EUR (cca 63 mil. USD). Uvedená centra spolu vzájemně úzce spolupracují v rámci již zmíněné evropské sítě ENLIGHT.

5. Závěr

Radioterapie pomocí protonových svazků představuje osvědčenou léčebnou metodu řady nádorových onemocnění. Na základě radiobiologických experimentů se očekává, že ozařování pomocí svazků lehkých iontů přinese zlepšení léčebných výsledků v případě radioresistentních nádorů. Klinické potvrzení výhod lehkých iontů oproti protonům je dosud předmětem výzkumu. Jejich nevýhodou je vyšší technická náročnost celého zařízení, která vede k vyšším pořizovacím i provozním nákladům.

Všechny uvedené varianty vyhovují základním klinickým požadavkům kladeným na urychlovač pro radioterapeutické použití. Projekt PRAMES patrně představuje finančně nejméně náročnou alternativu. Urychlovače firem IBA a Optivus reprezentují v podstatě komerční nabídku. Kvalita svazku protonů z cyklotronu IBA není příliš vysoká a k léčbě je možno použít pouze techniku pasivní modulace. Výhodou naopak může být to, že firma dodává urychlovač „na klíč“ spolu s programovým vybavením. Synchrotron, komerčně nabízený firmou Optivus, je zatím jediným synchrotronem tohoto druhu. Výhodou tohoto

synchrotronu je kompaktnost a skutečnost, že firma je ochotna dodávat také programové vybavení. Aktivní skenování nádorového ložiska je předmětem vývoje.

Možnost urychlování nejen protonů, ale i iontů nabízí pouze projekt PIMMS. Tento projekt byl optimalizován z hlediska všech radioterapeutických požadavků. Zařízení umožňuje jak pasivní rozptyl, tak aktivní skenování ložiska. Skutečnost, že o tento typ synchrotronu mají zájem čtyři instituce v různých státech, povede k mezinárodní kooperaci, která bude ve svém důsledku znamenat snížení pořizovacích nákladů. Naší účastí na tomto projektu a na spolupráci v rámci zmíněné evropské skupiny ENLIGHT se otevírají nové možnosti pro radioterapeutický výzkum a celkový rozvoj tohoto oboru pro Českou republiku. Vzhledem k této perspektivě a zejména kvůli vynikajícím parametrům projektu se autorům studie tato varianta jeví pro navrhované centrum hadronové terapie jako nejvýhodnější.

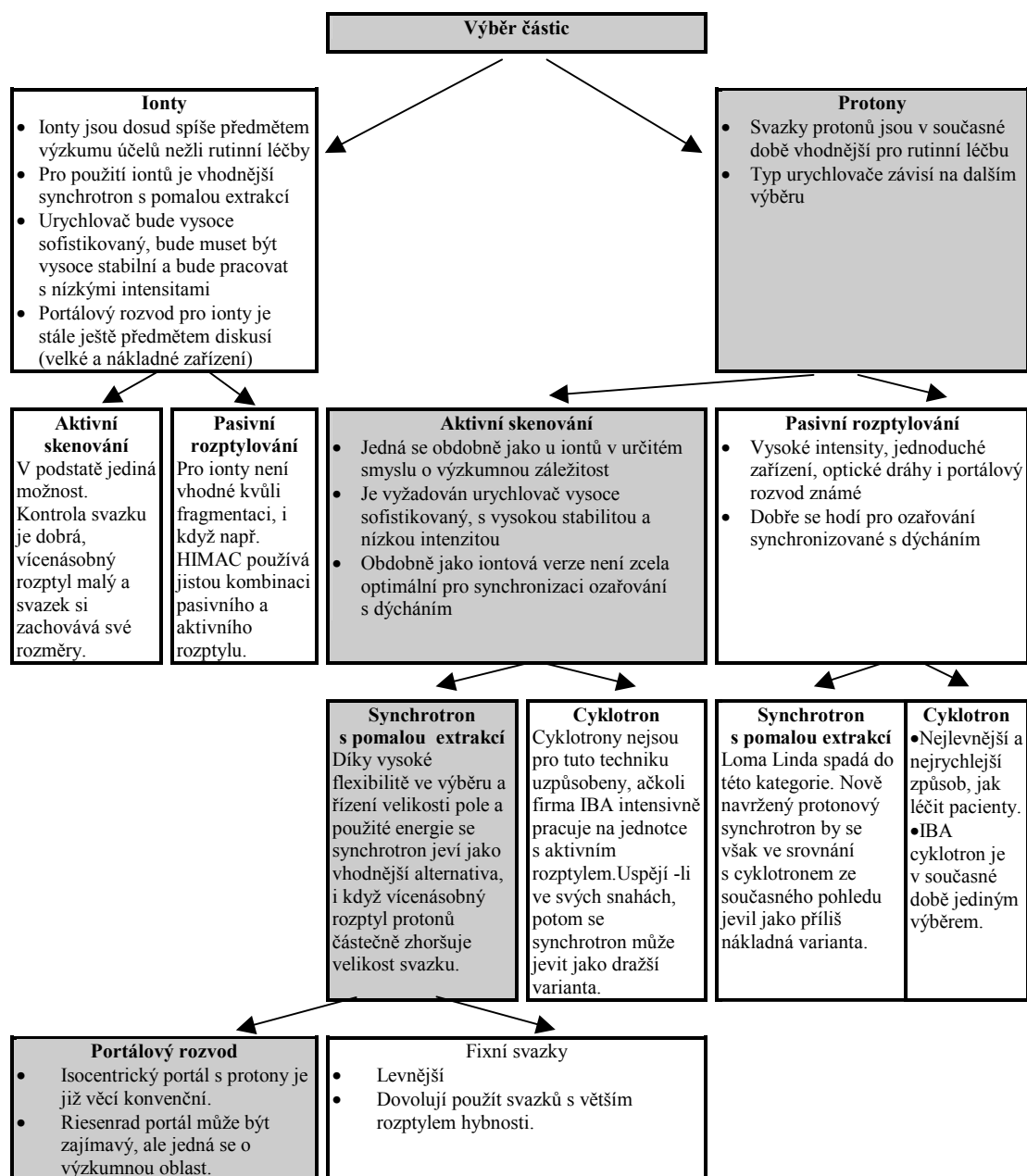
Literatura

- [1] Materiály firmy IBA; též <http://www.iba-worldwide.com/>
- [2] Materiály firmy Optivus Technology, Inc.; též <http://www.optivus.com/>
- [3] Molodozhentsev A. a kol.: Conceptual Design of a Dedicated Proton Accelerator Complex for a Comprehensive Radiation Oncology Centre, zpráva FzÚ AV ČR č. FZU-D 20000308
- [4] PIMMS Group, Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS), Part I, CERN/PS 99-010 (DI);
<http://preprints.cern.ch/archive/electronic/cern/preprints/ps/ps-99-010.pdf>
- [5] PIMMS Group, Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS), Part II, CERN/PS 2000-007 (DR);
<http://documents.cern.ch/archive/electronic/cern/preprints/ps/ps-2000-007.pdf>

Příloha 6: Specializovaný synchrotron PRAMES pro lékařské účely

Cílem projektu PRAMES bylo navrhnout vhodný urychlovač především pro terapeutické účely, s dostatečně intenzivním svazkem částic, který by umožnil použití aktivního skenování. Vzhledem ke klinickým požadavkům diskutovaným v Příloze 5 a také s ohledem na ekonomické aspekty jsme po řadě srovnávacích studií a konzultací s předními světovými odborníky v této oblasti zvolili pro tento projekt jako nevhodnější typ urychlovače protonový synchrotron. Základní argumenty rozhodovacího procesu schematicky zachycuje obrázek 28.

obrázek 28: Rozhodovací proces pro výběr protonového synchrotronu. Tmavá políčka představují zvolenou cestu autorů projektu.



Přípravné práce na projektu započaly v roce 1996 za účasti Fyzikálního ústavu AV ČR, Spojeného ústavu jaderných výzkumů v Dubně (Rusko), Matematicko-fyzikální fakulty UK Praha a nadace Onkologie 2000. V roce 2000 byl vypracován projekt synchrotronu, který je popsán v [1].

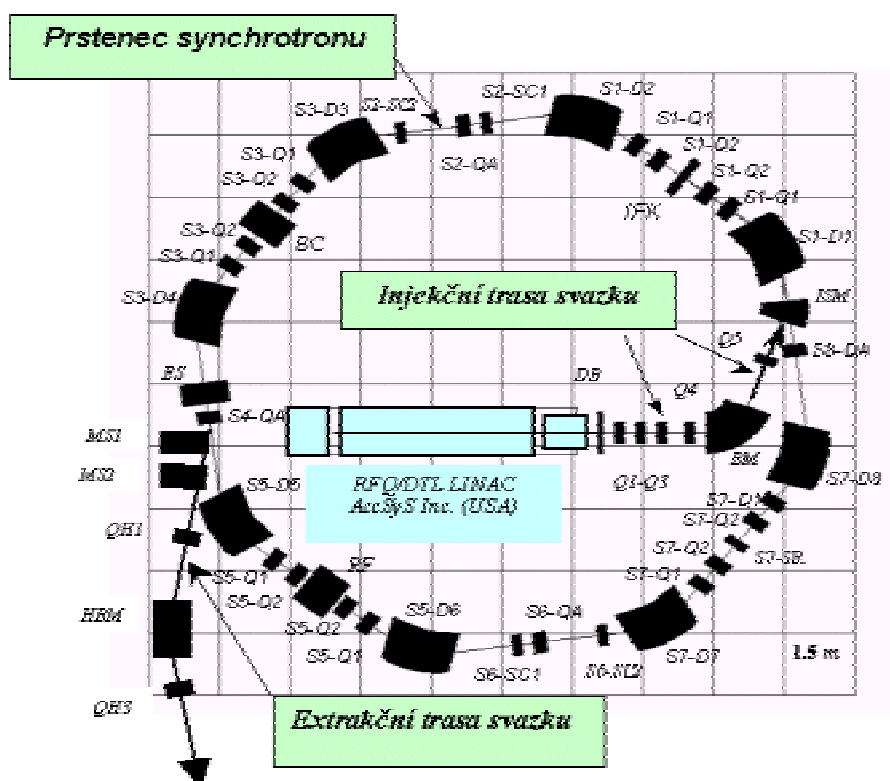
Základní parametry protonového svazku uvádí tabulka 7. Bližšímu popisu jednotlivých prvků urychlovacího komplexu jsou věnovány následující odstavce.

tabulka 7: Parametry svazku protonů synchrotronu PRAMES

Energie protonů při injekci	7,0 MeV
Rozsah energií pro terapii	60 ÷ 220 MeV
Změna energie	≤ 0,4 MeV
Přesnost změny energie	± 40 keV
Intenzita vyvedeného svazku při 220 MeV	$5,6 \cdot 10^{10}$ protonů/s (≈ 9 nA)
Doba trvání extrakce svazku	400 ÷ 1000 ms
Průřez svazku v místě ozařování	< 5 mm
Opakovací frekvence	1 ÷ 1,5 Hz
Činitel využití	> 50 %
Typ extrakce protonů	pomalá

A. Urychlovač

Uspořádání magnetické struktury synchrotronu PRAMES včetně systémů injekce a extrakce svazku zachycuje obrázek 29.



obrázek 29: Schéma synchrotronu PRAMES

Urychlované protony se pohybují po téměř kruhové orbitě ve vakuové komoře oválného průřezu. Tato komora je vyrobena z nemagnetické nerezové oceli, její obvod měří 41 m (průměr 13 m).

Částice jsou na orbitě udržovány pomocí magnetické struktury, která je rozdělena do 8 sektorů (označených S1 až S8, viz obrázek 29). Je založena na magnetických prvcích s odlišnými funkcemi. Tvoří ji jednak 8 dipólových magnetů (D1 až D8), které slouží pro ohyb svazku a které jsou odděleny přímočarými úseky, jednak dva soubory kvadrupólových čoček (Q1, Q2, celkem 16 kvadrupólových čoček), které zajišťují fokusaci svazku.

Přímochařé úseky v magnetické struktuře synchrotronu jsou využity pro injekci částic, pro umístění urychlovacího vysokofrekvenčního systému (RF), betatronové sekce (BC) a elektrostatické (ES) a elektromagnetické (MS) přepážky, které slouží k extrakci svazku urychlených protonů ze synchrotronu. Vysokoenergetický svazek je potom veden speciální přenosovou trasou do léčebných kabin. Jednotlivé prvky jsou podrobněji popsány v následujících odstavcích.

Konečná energie urychlovaných protonů může být měněna po krocích v souladu s ozařovacím plánem. Časový průběh urychlovacího cyklu probíhá podle následujícího schématu:

1. injekce protonů: cca 25 až 50 ms;
2. urychlení a speciální podélná úprava svazku: cca 200 až 250 ms;
3. pomalá extrakce protonů: cca 400 až 1000 ms;
4. příprava dalšího urychlovacího cyklu: cca 250 ms.

Doba trvání extrakce svazku byla zvolena s ohledem na možnost použití metody aktivního skenování.

B. Injekční systém

Injekční systém je u synchrotronu PRAMES umístěn uvnitř prstence. Tvoří jej lineární urychlovač protonů a přenosová trasa, která přivádí svazek na stabilní orbitu synchrotronu.

Jako injektor má být použit komerčně dostupný lineární urychlovač protonů typu RFQ/DTL, model PL-71 vyráběný firmou AccSys Technology Inc., USA. Špičková hodnota intenzity svazku extrahovaného z tohoto urychlovače je 15,3 mA. Injekce probíhá při energii 7 MeV.

Injekční (nízkoenergetická) přenosová trasa obsahuje rozptylovač svazku (DB, viz obrázek 29), který mění spektrum hybností urychlovaných částic, a soustavu kvadrupólových magnetů (Q1 až Q5), které svazek fokusují. Součástí této trasy je dále i vychylovací magnet (BM), magnetická přepážka (ISM) a pulzní magnety.

Celková délka přenosové trasy od lineárního urychlovače až k poslednímu pulznímu magnetu, včetně odpovídajícího segmentu prstence synchrotronu, je 12,9 m. Ztráty částic během jejich průchodu přenosovou trasou činí přibližně 3%.

C. Dipólové a kvadrupólové magnety prstence

Dipólové magnety vychylují svazek protonů o 45°. Maximální hodnota magnetického pole v nich nepřevyšuje 1,2 T, magnety tedy pracují v lineární oblasti magnetizační křivky.

Jařmo magnetů je zhotoveno z fosfátovaných plechů (lamel), které omezují vliv vířivých proudů vznikajících při změně magnetického pole. Pólové nástavce, které

určují tvar magnetického pole, jsou zakřivené a sledují oblouk rovnovážné orbity urychlovaných částic. Tím lze dosáhnout snížení rozměrů vakuové komory. Na pólových nástavcích je navinuto měděné vinutí, které je duté, takže magnety mohou být chlazeny vodou na pokojovou teplotu.

Kvadrupólové magnety slouží k fokusaci svazku. Rovněž tyto magnety jsou vrstvené a vybavené pólovými nástavci s měděným vinutím.

Systematické chyby pole v magnetech prstence nepřevyšují hodnotu $\pm 1 \cdot 10^{-4}$. Deformace rovnovážné orbity synchrotronu, tedy posuv urychlovaných částic na orbitě, přitom nepřesahuje 1 mm.

D. Vysokofrekvenční systém

Vysokofrekvenční systém (RF, viz obrázek 29) má zajistit efektivní zachycení injektovaných částic na stabilní orbitu, jejich urychlení do konečné energie 60 až 220 MeV a přípravu urychleného svazku k pomalé extrakci. Urychlovací proces trvá přibližně 300 ms. Frekvenční rozsah je 0,8 až 5,0 MHz. Rezonátor má délku 1 m, v magnetické struktuře synchrotronu je umístěn v jednom z přímočarých úseků.

Vysokofrekvenční systém je založen na laditelné dutině, vyplněné feritovým materiálem, která má v daném případě tvar prstence. Resonanční frekvence dutiny se mění pomocí předpětí magnetického pole feritu, které mění jeho permeabilitu. Příslušné vinutí je umístěno přímo na feritovém prstenci.

Pro vysokofrekvenční systém se počítá s použitím feritových prstenců typu 8C12 firmy PHILIPS s permeabilitou $\mu = 900$.

E. Systém pomalé extrakce svazku protonů ze synchrotronu

Kvůli snadnému řízení je v lékařském synchrotronu výhodné využít pomalou extrakci svazku na resonanci třetího řádu. Vývod svazku se realizuje během zhruba 1 s, tj. cca 10^6 oběhů svazku ve vakuové komoře synchrotronu. To umožňuje zajistit průběžné měření parametrů svazku a řízení léčebné dávky předávané pacientovi.

Během urychlování se částice svazku pohybují po rovnovážné orbitě ve shlucích. Před extrakcí je nutno tyto shluky odstranit, aby bylo dosaženo požadovaného rozptylu hybností extrahovaných protonů. Současně je výhodné mít svazek s malou odchylkou od rovnovážné orbity. Svazek protonů, který má být vyveden ze synchrotronu, je proto podroben speciální manipulaci v tzv. betatronové sekci (BC, viz obrázek 29), která je založena na principu indukčního urychlování.

V průběhu extrakce betatronová sekce postupně odklání svazek částic. Částice, které se dostatečně vychýlí od rovnovážné orbity, projdou elektrostatickou přepážkou (ES). Elektrické pole v této přepážce je vyvede z vakuové komory synchrotronu do magnetických přepážek (MS1 a 2). Ty vychýlí vyvedené protony do vakuové trubice přenosové trasy extrahovaného svazku.

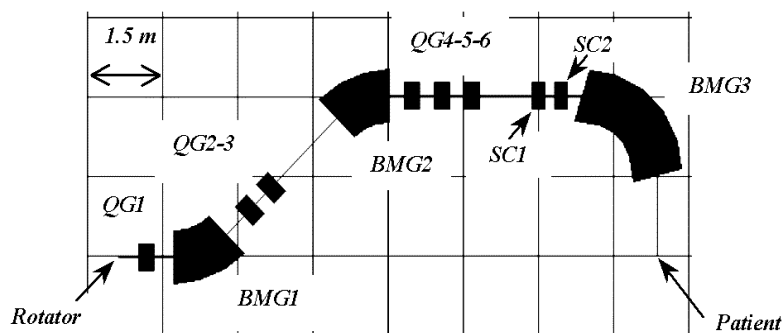
Betatronová sekce je připravena k procesu pomalé extrakce svazku částic při jejich injekci do synchrotronu i v průběhu jejich urychlování. Jádru betatronové sekce může být použito k přerušení procesu extrakce protonů. Změnou hybnosti částic je možno svazek odsunout z režimu extrakce během doby přibližně 10 ms.

F. Přenosová trasa vyvedeného svazku protonů

Podoba přenosové trasy extrahovaného svazku je závislá na konkrétním rozmístění léčebných kabin. Jako modelovou situaci jsme vyšetřovali rozvod extrahovaného svazku do dvou léčebných kabin s horizontálním svazkem a jedné kabiny vybavené gantry systémem.

Vyšetřovaná přenosová trasa je vybavena tzv. selektorovou sekcí, s jejíž pomocí lze přenášený svazek během 100 μ s převést do zařízení na utlumení svazku. Tím je zajištěno, že v případě havárie nebo z jiného důvodu nedojde k ozáření pacienta neplánovanou dávkou záření. Za selektorovou sekcí je umístěn dipólový magnet, s jehož pomocí se extrahovaný svazek rozděluje do jednotlivých léčebných kabin. Důležitým prvkem přenosové trasy je dále tzv. rotátor, s jehož pomocí je zajišťována správná konfigurace léčebného svazku vůči gantry systému.

Vlastní gantry systém (obrázek 30) je mechanicky velmi složitým zařízením, které zajišťuje vychýlení původního svazku do roviny kolmé k horizontální ose a jeho rotaci v této rovině o libovolný úhel s přesností přibližně 1° . Gantry systém obsahuje magnety pro vychýlení svazku (BMG1 – 3) a pro jeho fokusaci (QG1 – 6). Aktivní skenování ozařované oblasti, tj. posouvání svazku po bodech jak v horizontální, tak ve vertikální rovině, se uskutečňuje pomocí systému dvou magnetů (SC1 a 2), z nichž jeden má magnetické pole orientované vertikálně, druhý horizontálně.



obrázek 30: Schéma gantry systému

Matematické modelování průchodu léčebného svazku celou přenosovou trasou až do cílové oblasti ukázalo, že svazek částic vyvedených ze synchrotronu projde prakticky beze ztrát až do ozařované oblasti.

G. Vakuový systém urychlovacího komplexu

Srážky s molekulami zbytkových plynů, jejichž frekvence je přímo úměrná koncentraci těchto molekul, způsobují v urychlovacím komplexu změnu směru a rychlosti částic, a tím zhoršování parametrů urychlovaného svazku. K omezení těchto vlivů je zapotřebí zajistit dostatečnou kvalitu vakuového systému celého urychlovacího komplexu, tedy vakuového systému injektoru, rozvodu nízkoenergetického svazku, prstence synchrotronu a rozvodu vysokoenergetického svazku.

Čerpací systém injektoru a rozvodu nízkoenergetického svazku tvoří integrální součást injektoru a je navrhován a realizován přímo jeho výrobcem.

Prstenec vakuové komory synchrotronu tvoří kruhová trubice eliptického průřezu, zhotovená z austenické nerezové oceli. Bude rozdělena na 10 – 15 segmentů, které budou navzájem spojeny přírubovými spoji s měděným těsněním.

Vakuové potrubí pro rozvod svazku do jednotlivých ozařovacích kabin bude mít kruhový průřez. Bude zhotoveno ze stejného materiálu a stejnou technologií jako vakuová komora synchrotronu. Celý rozvod svazku bude rozdělen na několik sekcí podle skutečné topografie rozvodu.

Jako hlavní vývěvy budou použity iontové sorpční vývěvy s čerpací rychlostí cca 100 l/s, doplněné dvojicí kryosorpčních vývěv. Pro předčerpání na tlak přibližně 1 Pa musí být synchrotron vybaven dalšími čerpacími agregáty. Ty se využijí i k čerpání na začátku vypékání, kdy uvolnění plynu ze stěn představuje pro iontové sorpční vývěvy neúměrně vysokou plynovou zátěž. Jako nejvhodnější pro tento účel byla vybrána turbomolekulární vývěva s molekulárním předvakuovým stupněm, předčerpávaná vhodnou suchou primární vývěvou (případně lze vystačit i s rotační olejovou vývěvou).

Protože v systému rozvodu svazku jsou požadavky na vakuum mírnější (tlak pod 10^{-3} Pa), ale naopak lze předpokládat častější zavzdušňování a opětovné odčerpávání, jsou jako čerpací jednotky navrženy turbomolekulární vývěvy předčerpávané vhodnou suchou primární vývěvou (případně lze použít i rotační olejovou vývěvu). Při tom je nutno počítat s jedním čerpacím agregátem na cca 10 m potrubí.

Pro oddělení jednotlivých čerpacích soustav a rozdělení vakuové trubice synchrotronu a rozvodu svazku na větší počet sekcí budou využity odpovídající deskové, respektive motýlkové ventily. Toto uspořádání umožní nezávislé čerpání a zavzdušnění jednotlivých sekcí, a tedy i snadnou údržbu, opravy a eventuální výměny jednotlivých prvků. Tyto ventily usnadní i opětovné odčerpání vakuové trubice při případné poruše či havárii. Pro oddělení prstence vakuové trubice synchrotronu od rozvodu svazku a jeho ukončení na ozařovacích pracovištích bude využit speciální rychle reagující uzavírací systém.

Během provozu je nutno ověřovat splnění požadavku na maximální přípustný tlak, což vyžaduje rozmístění dostatečného počtu vakuometrů s měřícím oborem do 10^{-5} Pa, tedy ionizačních vakuometrů, podél vakuové trubice synchrotronu. Další vakuometry je třeba použít pro sledování tlaku v systému rozvodu svazku a pro kontrolu funkce jednotlivých čerpacích agregátů.

Bezchybný nepřetržitý provoz vakuového systému bude zabezpečován centrálním počítačovým systémem řízení, který bude součástí řídicího systému celého synchrotronu.

Závěr

Projekt synchrotronu PRAMES představuje kvalitní urychlovací komplex pro specializované radioterapeutické použití. Návrh jeho jednotlivých prvků byl konzultován s předními odborníky daného oboru. Výsledkem je projekt zařízení, které vyhovuje všem klinickým požadavkům při dosažení nezanedbatelné úspory finančních nákladů oproti konkurenčním nabídkám. Na druhou stranu je nutné přiznat, že se jedná o zařízení ve fázi projektu. Před jeho realizací je proto nutné vynaložit ještě značné úsilí, např. provést podrobný trojrozměrný výpočet magnetického pole ve vychylovacích magnetech, provést nezbytné konstrukční

práce a vyrobit prototypy magnetů, na nichž by bylo možno ověřit správnost výpočtů. Kromě toho je nutno vykonat projekční přípravu dalších uzlů urychlovače (vysokofrekvenční systém, betatronová sekce, sekce aktivního skenování atd.) a přistoupit ke konstrukci a výrobě jejich prototypů, na nichž by bylo možno uskutečnit potřebné testy.

Literatura

[1] Molodozhentsev A. a kol.: Conceptual Design of a Dedicated Proton Accelerator Complex for a Comprehensive Radiation Oncology Centre, zpráva FzÚ AV ČR č. FZU-D 20000308

Příloha 7: Monitorování a dozimetrie hadronových svazků

K tomu, aby byly možnosti hadronové radioterapie optimálně využity, je nutné pečlivě kontrolovat parametry svazku uvnitř urychlovače, v transportních trasách a v ozařovacích místnostech. Také je nutné měřit rozložení předávané dávky přímo v ozařované oblasti a sledovat homogenitu dávky v cílové oblasti. Monitoringem a dozimetrií hadronových svazků se zabývá tato příloha.

A. Systém monitorování a diagnostiky svazku v synchrotronu a transportních trasách

Spolehlivá a efektivní činnost urychlovacího komplexu závisí na měření mnoha parametrů urychlovače i urychlovaného svazku částic. Kvalitu svazku je nutno sledovat jak v samotném prstenci synchrotronu, tak i v transportních trasách.

Systém diagnostiky svazku zahrnuje měření jeho polohy, proudu, příčného a podélného profilu, odchylky neseshlukovaného svazku od rovnovážné orbity, rozbíhavosti svazku, vlastností magnetické struktury a monitoring ztrát částic svazku. Následující popis monitorovacího systému vychází z návrhu urychlovače PRAMES [1], hlavní rysy tohoto systému však jsou společné všem medicínským urychlovačům.

1. Monitorování polohy svazku

Celý systém obsahuje 24 elektrostatických čidel, z nichž je 16 umístěno v horizontální rovině a 8 ve vertikální rovině. Elektrostatická čidla mají dobrou linearitu a citlivost v nízkofrekvenční oblasti.

Signál, vyvolaný na elektrodě při průchodu svazku částic, je přímo úměrný lineární hustotě náboje svazku částic a délce elektrody čidla a nepřímo úměrný kapacitě uzemněné elektrody. Podélný rozměr 20 cm je optimálním kompromisem mezi omezeným prostorem pro monitor a minimální hodnotou kapacity elektrody.

Pro monitorování polohy svazku je vzhledem k jednoduchosti a spolehlivosti výhodné použít scintilační stínítka. Mohou být užitečná také během uvádění synchrotronu do chodu. Jsou zapotřebí minimálně dvě stínítka: jedno z nich je umístěno za injekční přepážkou k monitorování správné injekce svazku, druhé stínítka je umístěno před injekční přepážkou a umožňuje zjistit, zda svazek může po injektování vykonat alespoň jeden oběh v prstenci synchrotronu.

2. Monitorování proudu ve svazku urychlovaných částic

Tento systém slouží ke zjišťování efektivnosti injekce a procesu zachycení protonů na stabilní orbitě, ke zjištění ztrát protonů v procesu urychlování, efektivnosti extrakce a podle potřeby ke zjišťování profilu shluků protonů během urychlování.

Pro monitorování středního proudu je určen transformátor stejnosměrného proudu (DCCT), který měří velikost stejnosměrného proudu a je necitlivý k jakékoli vysokofrekvenční struktuře urychlovaného svazku. Šířka pásma je několik kHz.

Při změně oběhové frekvence svazku částic se velikost proudu mění, zatímco náboj zůstává nezměněn, pokud nedochází ke ztrátě částic ze svazku.

3. Systém monitorování profilu svazku

Monitoruje se jak příčný, tak podélný profil svazku. K tomu lze použít dvou druhů monitorů. Prvním z nich je skenování pohyblivým vodičem, druhou technikou je monitor ionizace zbytkového plynu.

Podélný profil svazku se měří několika přístroji v závislosti na šířce pásma. Pro šířku pásma 30 MHz lze použít systém, zpracovávající digitální signál. Větší rozsah pásma lze detekovat pomocí přímého elektrodového analogového signálu a širokopásmového (cca 100 MHz) osciloskopu. Pro šířku pásma do 200 MHz lze použít rychlý proudový monitor a pro monitorování struktury zhustku se šířkou pásma řádu GHz lze použít monitor proudové stěny (wall-current monitor).

4. Monitorování odchylky svazku od rovnovážné orbity

Pro monitorování odchylky svazku od rovnovážné orbity (tzv. betatronových kmitů) se použije jedno z čidel systému monitorování polohy svazku v širokopásmovém oboru. Jelikož synchrotron je pulzní zařízení, je měření odchylky svazku od rovnovážné orbity nutno provádět s použitím pulzních betatronových oscilací, které jsou excitovány pomocí rychlého magnetu, zvaného kicker.

5. Monitorovací systém neseshlukovaného svazku

Spektrum statistických fluktuací proudu volně se pohybujícího svazku je známo pod názvem signály Schottkyho šumu. Příčné Schottkyho signály dávají možnost měřit rozložení příčné hustoty svazku částic jak pro stanovení betatronových kmitů a chromaticity, tak pro monitorování příčných rozměrů svazku.

Velikost signálu je úměrná čtverci počtu částic uvnitř prstence urychlovače. Vzhledem k očekávanému slabému signálu jsou měření prováděna v úzkém pásmu pro zvětšení poměru signálu a, je-li to nutné, s pomocí rezonujících elektrod.

Pro měření Schottkyho šumu jsou v prstenci urychlovače umístěna dvě čidla.

6. Monitorování vlastností magnetické struktury

Systém monitorování polohy svazku je významným diagnostickým prostředkem, který také může poskytnout užitečné informace o vlastnostech magnetické struktury synchrotronu pro korekce procesu urychlování.

7. Monitorování rozbíhavosti svazku

K měření rozbíhavosti svazku se přistupuje po zajištění stabilního chodu urychlovače. Po změření orbity pomocí systému monitorování polohy svazku se radiofrekvence změní o malou veličinu (± 100 Hz), která vyvolá změnu energie svazku urychlovaných částic. Změří se tato nová orbita a rozdíl mezi polohou nové a staré orbity udává dispersní člen, nezávisle na distorsích uzavřené orbity a systematické chybě měřicího systému. Přesnost měření se stanoví opakováním popsané procedury měření pro různé malé změny radiofrekvence (± 200 Hz, ± 300 Hz).

8. Monitorování ztrát částic svazku

Monitory ztrát částic dovolují detekovat náběh ztrát částic svazku a jejich lokalizaci v prstenci (nebo podél tras rozvodu svazku). To je důležité pro identifikaci a korekci ztrát částic a udržování ozáření komponent urychlovače na co nejnižší úrovni. Primárním příznakem ztrát protonů ze svazku v oboru energií lékařského synchrotronu jsou neutrony. Jejich počet roste přibližně se čtvercem energie urychlovaných protonů. Proto monitor ztrát částic svazku musí být citlivý k neutronům a musí mít velký dynamický rozsah.

B. Dozimetrie radioterapeutických hadronových svazků

Pro optimální léčebné využití hadronových svazků je nesmírně důležité, aby bylo co možná nejpřesněji stanovení rozložení dávky v ozařované oblasti. Těmito problémy se zabývá dozimetrie radioterapeutických svazků. Snahou je samozřejmě přiblížit se při řešení těchto otázek situaci, která existuje u klasických svazků, tvořených fotony a elektrony s energiemi nejvýše několik málo desítek MeV.

Svazky nabitých částic, protonů až jader uhlíku s energiemi nejvýše 200 až 300 MeV, předávají svoji energii především nepružnými srážkami s elektrony vázanými v molekulách ozařovaného prostředí (tkáně), tedy obdobným způsobem, jakým předávají energii elektrony, ať už primární nebo vytvářené v tkáni primárními fotony. Při vyšších energiích nabitých částic (nad 100 MeV) však již zvýšenou mírou dochází i k jaderným reakcím, při kterých vznikají sekundární částice s podstatně vyššími hodnotami lineárního přenosu energie oproti primárním částicím. V tomto případě proces předávání energie závisí na konkrétním složení ozařovaného prostředí a měřicího zařízení používaného k dozimetrii.

V současné době již jsou k dispozici korektní a reprodukovatelné metody dozimetrie radioterapeutických hadronových svazků, včetně protokolů srovnatelných s postupy pro elektrony a fotony. V této části uvedeme základní přístupy a postupy k zajištění dozimetrie radioterapeutických svazků těžších nabitých částic.

Dozimetrie radioterapeutických hadronových svazků, především protonů, musí zajistit zejména stanovení dávky absorbované v referenčních (standardních) podmínkách, resp. monitorování svazku a zajištění alespoň relativního stanovení dalších charakteristik svazku (prostorová distribuce, hloubkové rozdělení dávky apod.).

Stanovení absorbované dávky

Ke stanovení absorbované dávky od protonů v referenčních podmínkách byly potřebné postupy vypracovány již před lety [2-6], souborně pak jsou popsány zejména v doporučení ICRU 59 [7].

V zásadě je možno stanovit dávku od protonů kalorimetricky, či na základě stanovení fluence⁹ (toku částic), např. pomocí Faradayovy komory, základní metodou je však stanovení absorbované dávky pomocí ionizačních komor. Protony s energiemi, které se používají v radioterapii, předávají svoji energii převážně nepružnými srážkami s elektrony vázanými v prostředí, kterým procházejí.

⁹ Hustota prošlých částic, tedy počet částic prošlých jednotkovou plochou.

Kalibrační konstanta ionizační komory¹⁰ bude v obecném případě záviset i na tom, jak velké jsou rozměry komory ve srovnání s dosahem sekundárních elektronů. Pro obvykle užívané energie jsou tyto rozměry podstatně větší než dosah elektronů. Tento případ je také jako jediný analyzován v doporučení ICRU 59¹¹.

Dávka absorbovaná v plynové náplni g ionizační komory od protonů s energií E je rovna

$$D_g(E) = I_g(E) \cdot (w(E)/e), \quad (1)$$

kde $I_g(E)$ je náboj vznikající v jednotce hmotnosti plynové náplně,
 $w(E)$ je střední diferenciální energie potřebná ke vzniku iontového páru a
 e je elementární elektrický náboj.

Pro svazek obsahující protony s různými energiemi pak platí

$$D_g = I_g \cdot (w/e), \quad (2)$$

$$\text{kde } I_g = \int [\{\Phi(E) \cdot (S(E)/\rho)_g\} / \{w(E)/e\}] \cdot dE; \quad (3)$$

zde $\Phi(E)$ je fluence protonů o energii E ,

$S(E)/\rho$ je jejich měrná elektronická brzdná schopnost¹² a

w je střední hodnota energie, potřebná ke vzniku iontového páru,
zprůměrovaná přes všechny energie protonů E .

Pro dávku absorbovanou v látce m pak platí

$$D_m = D_g \cdot \{ \int \Phi(E) (S(E)/\rho)_m dE \} / \{ \int \Phi(E) (S(E)/\rho)_g dE \} \quad (4)$$

Vezme-li se v úvahu, že poměr uvedených integrálů přestává být konstantní jen pro energie protonů, jejichž rychlost je srovnatelná s rychlostí vázaných elektronů ($E_p \leq 10$ MeV), vztah se uvádí ve tvaru

$$D_m = D_g \cdot S_{m,g} = I_g \cdot (w/e) \cdot S_{m,g}, \quad (5)$$

kde

$$S_{m,g} = (S_m/\rho)/(S_g/\rho) \equiv \{ \int \Phi(E) (S(E)/\rho)_m dE \} / \{ \int \Phi(E) (S(E)/\rho)_g dE \} \quad (6)$$

je tzv. relativní brzdná schopnost látkového prostředí m a plynu g . Ideálním případem je, jestliže složení prostředí m a g jsou totožná, tak tomu však v praxi zcela není. Příklady složení některých materiálů používaných při konstrukci ionizačních komor uvádí tabulka 8. Jak však již bylo uvedeno, vliv rozdílů ve složení je v případě protonů s energiemi používanými v radioterapii jen malý. Tak např. poměr brzdných schopností nejběžnějších konstrukčních materiálů ionizačních komor, tkáni ekvivalentní (TE) plastické hmoty A 150 a TE plynu na bázi metanu se liší nejvýše o 1 % pro protony s energiemi od 1 do 250 MeV, při spodní hranici 10 MeV pak jen o 0,3 %.

Jak je patrné z výše uvedených rovnic, ke stanovení absorbované dávky je nutno znát hodnotu střední energie, nezbytnou k vytvoření páru iontů v plynové náplni. Zanechává-li přímo ionizující částice v plynu jen část své energie, mluví se o diferenciální energii $w(E)$, resp. w , dojde-li k přenosu celé energie částice, používá se veličiny W , střední integrální hodnoty. Pro protony radioterapeutických svazků dochází v plynu častěji k přenosu jen části jejich energie, je proto vhodnější používat diferenciálních veličin. Je však skutečností, že pro protony závisí jak $w(E)$, tak $W(E)$

¹⁰ Kalibrační konstanta udává přepočtení hodnot měřené veličiny (např. proudu) na hodnoty dávky v daném místě.

¹¹ Tento i druhý limitní případ, kdy rozměry komory jsou podstatně menší než dosah sekundárních elektronů, je na příkladu několika konkrétních komor řešen v práci [4]. Je dokázáno, že kalibrační konstanty se pro oba limitní případy liší nejvýše o 2%.

¹² Energetická ztráta částice na jednotku její dráhy, přepočtená na jednotkovou hustotu prostředí.

na energii jen velmi málo, a to jen pro velmi nízké energie. Rozsáhlou diskusi tohoto problému lze nalézt v ICRU 59 [7], za optimální jsou uvedeny hodnoty okolo 30 až 31 eV (J.C⁻¹) pro TE směs plynů na bázi CH₄, okolo 35,5 eV (J.C⁻¹) pro vzduch.

tabulka 8: Složení některých konstrukčních materiálů ionizačních komor a látkových prostředí [8].

Látkové prostředí, materiál	Hmotnostní zastoupení, %, pro					Měrná hmotnost [g.cm ⁻³]
	H	C	N	O	ostatní	
Standardní člověk	10,0	18,0	3,0	65,0	Ca, P, S, K	
Svaly	10,2	12,3	3,5	72,9	Na, Mg, P, S ...	1,04
Kostní tkáň	6,4	27,8	2,7	41,0	14,7 Ca, 7,0 P	1,85
TE plast. A 150	10,1	77,6	5,5	5,3	1,8 A, 1,7 F	1,13
Polyethylen	14,4	85,6	-	-	-	0,94
Voda	11,2	-	-	88,0	-	1,00
Vzduch	-	-	75,5	23,0	1,3 Ar	0,00121
TE plyn – CH ₄	10,2	45,6	3,5	40,7	-	0,00106
TE plyn – C ₃ H ₈	10,3	56,9	3,5	29,3	-	0,00183

V radioterapii pomocí fotonů, tedy nepřímo ionizujících částic, je obvyklé stanovit absorbovanou dávku na základě stanovení kermy¹³ ve vzduchu, v poslední době pak na základě stanovení absorbované dávky ve vodě. Oba postupy jsou používány i v případě radioterapeutických svazků protonů.

Nechť N_k je kalibrační faktor vyjádřený pro fotony ⁶⁰Co v hodnotě kermy na čtenou jednotku signálu. Pro jednotku dávky absorbované od protonů v plynové náplni $N_{D,g}$ pak platí:

$$N_{D,g} = N_k \cdot \{(\mu_{en}/\rho)_{wall, air} / S_{wall,g}\} \cdot \Pi_{ki}, \quad (7)$$

kde μ_{en} je lineární zeslabovací koeficient v daném materiálu a

Π_{ki} je součin korekčních faktorů na brzdné záření, na absorpci a rozptyl ve stěně komory, na vliv vlhkosti a na účinnost rekombinace.

Je-li potom známa hmotnost plynové náplně m_g , lze dávku absorbovanou od protonů ve vodě $D_{w,p}$ stanovit ze vztahu:

$$D_{w,p} = (Q_{g,p}/m_g) \int \Phi(E) \cdot w_{g,p}(E)/e \cdot S_{w,g} dE, \quad (8)$$

kde $Q_{g,p}$ je náboj vytvořený v komoře o hmotnosti plynové náplně m_g ,

$\Phi(E)$ je fluence protonů s energií E ,

$w_{g,p}(E)/e$ je střední energie potřebná k vytvoření páru iontů v plynové náplni komory a

$S_{w,g}(E)$ je poměr hmotnostních elektronových brzdných schopností vody a plynové náplně.

Monitorování svazků a relativní dozimetrie

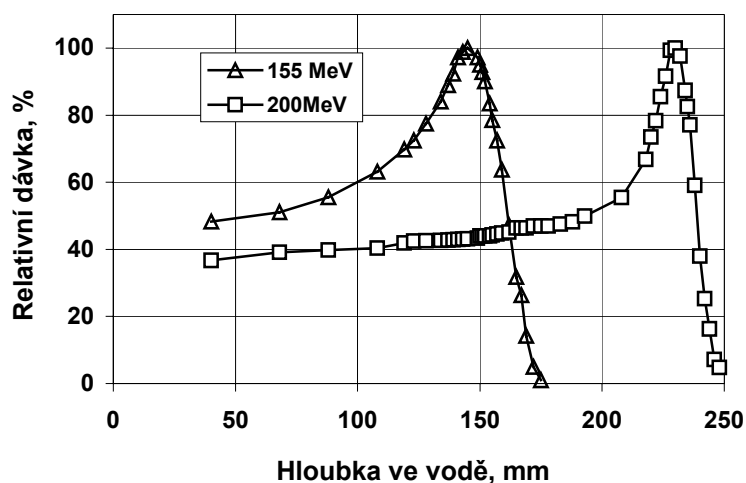
Nejméně dva nezávislé systémy musí zajistit monitorování radioterapeutického svazku protonů tak, aby jejich signál byl úměrný aplikované dávce. Volby vhodného

¹³ Kerma (kinetic energy released in matter), součet počátečních kinetických energií všech nabitých částic uvolněných nepřímo ionizujícími částicemi v daném objemovém elementu, vydělený hmotností látky v tomto elementu.

monitoru závisí i na typu urychlovače, zejména na jemné časové struktuře svazku. Jedná-li se o urychlování formou krátkých impulsů s vysokým okamžitým příkonem, je vhodné volit zařízení založené na sekundární emisi elektronů, případně různé typy nábojově citlivých zařízení. Pro urychlovače s víceméně konstantním urychlováním jsou nejběžnějším typem monitoru ionizační komory. K jejich kalibraci se často, kromě samotných elektrických měření, používá i aktivačních detektorů, nejčastěji s využitím reakce $^{12}\text{C}(p, pn)^{11}\text{C}$.

Existuje celá řada detektorů, které lze použít pro relativní stanovení distribuce absorbované dávky jak po průřezu svazku, tak i v hloubce ve fantomu. Nejčastěji používanými jsou polovodičové detektory na bázi Si-diod a diamantové detektory. Lze použít i ionizační komory, ty však, zejména ke konci doběhu protonů či na okrajích svazků, mohou být příliš rozměrné. Charakteristické výsledky měření s Si-diodou ve svazcích protonů o dvou různých počátečních energiích zachycuje obrázek 31.

Zejména pro upřesnění profilu svazku lze použít i některé pasivní detektory, nejčastěji používanými jsou fotografický film a termoluminiscenční detektory.



obrázek 31: Absorbovaná dávka ve vodě pro protonový svazek z fázotronu JINR

Literatura

- [1] Molodozhentsev A. a kol.: Conceptual Design of a Dedicated Proton Accelerator Complex for a Comprehensive Radiation Oncology Centre, zpráva FzÚ AV ČR č. FZU-D 20000308
- [2] Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues. ICRU Report 46, ICRU 1992.
- [3] Protocol of heavy charged particle therapy beam dosimetry. AAPM Report No. 16, American Institute of Physics, New York 1986.
- [4] F. Spurný, A.G. Molokanov, I. Votočková, V.P. Zorin: Stanovení dozimetrických charakteristik terapeutických protonových svazků (rusky). Preprint SÚJV 16-89-353, Dubna 1989.
- [5] S. Vynckier, D.E. Bonnett, D.T.L. Jones: „Code of practice for clinical proton dosimetry“. Radiotherapy and Oncology 20, (1991), 53.

- [6] S. Vynckier, D.E. Bonnett, D.T.L. Jones: Supplement to the code of practice for clinical proton dosimetry. *Radiotherapy and Oncology* 32, (1994), 174-179.
- [7] Clinical Proton Dosimetry Part I: Beam production, beam delivery and measurement of absorbed dose. ICRU Report 59, ICRU 1998.

Příloha 8: Předběžný odhad finančních nákladů

V této příloze uvádíme orientační rozbor počátečních a provozních nákladů navrhovaného onkologického centra s hadronovou terapií. Celková výše těchto nákladů bude významně záviset na tom, která varianta urychlovače bude pro toto centrum vybrána. Pro účely následujících odhadů jsme předpokládali, že zdrojem terapeutických svazků bude lékařský synchrotron PIMMS, který se autorům studie na základě argumentů uvedených v Příloze 5 jeví jako nejvhodnější. V případě volby jiného urychlovače se bude lišit cena vlastního urychlovacího komplexu (viz údaje v Příloze 5), ostatní náklady diskutované v této kapitole se však podstatným způsobem nezmění.

Při odhadech nákladů pro realizaci projektu vycházíme jednak ze zkušeností zahraničních pracovišť, na kterých je hadronová terapie klinicky či experimentálně využívána (Loma Linda, NPTC Boston - obě USA, Chiba a Tsukuba - Japonsko, ITEF Moskva, PSI Villigen - Švýcarsko atd.), jednak z úzké spolupráce na evropském projektu synchrotronu PIMMS a z odhadů jednotlivých pracovišť skupiny ENLIGHT (Příloha 5), která tento urychlovač hodlají využít.

Vybavení centra hadronové terapie

Potřebná kapacita navrhovaného centra hadronové terapie určená na základě závěrů epidemiologických analýz činí 1000 až 1200 pacientů za rok (Příloha 2). Předpokládáme, že základní urychlovací jednotkou bude synchrotron PIMMS, schopný urychlovat protony a lehké ionty až po ionty uhlíku (Příloha 5). Vzhledem ke klinickým požadavkům diskutovaným v Příloze 5 budou terapeutické svazky urychlených částic vyvedeny do několika ozařoven:

- jedna místnost s otočným portálovým rozvodem (gantry systém), který umožní danou cílovou oblast ozařovat z libovolných směrů skenovacími svazky do rozměrů pole $15 \times 15 \text{ cm}^2$ (pro ozařování nádorů v oblasti hlavy a krku),
- jedna místnost s otočným portálovým rozvodem pro ozařování cílové oblasti z libovolných směrů skenovacími svazky do rozměrů pole $25 \times 25 \text{ cm}^2$ (nádory v oblasti trupu),
- jedna místnost s pevným vertikálním a horizontálním svazkem s pasivním rozptylováním svazku a možností ozařovat pole do velikosti $40 \times 40 \text{ cm}^2$,
- jedna místnost s pevným horizontálním svazkem pro ozařování nádorů očí,
- jedna místnost experimentální a testovací.

Celý projekt je koncipován jako komplexní radiačně onkologické pracoviště, na kterém bude prováděna i komplikovaná diagnostika a přesná lokalizace nádorového ložiska před vlastním ozařováním.

Předpokládáme, že realizace projektu bude probíhat v určitých etapách, v nichž budou postupně vybavovány jednotlivé ozařovny. První funkční celek, tj. vlastní urychlovač a alespoň jedna ozařovna, by měl být uveden do provozu nejpozději do 5 let od data zahájení realizace. Další postup prací pak musí být samozřejmě prováděn tak, aby nerušil již fungující části střediska.

Odhady počátečních nákladů jednotlivých částí projektu

Odhad počátečních nákladů centra uvádí tabulka 9. Odhad ceny urychlovacího komplexu zahrnuje všechny jeho komponenty, tedy injektor, vlastní synchrotron, extrakční systém, veškeré transportní trasy i vakuový systém, včetně odpovídajících řídicích a kontrolních systémů. Vybavení pro předozářovací přípravu zahrnuje simulátor, počítačový tomograf (CT), plánovací systém (TPS) apod.

tabulka 9: Pořizovací náklady onkologického centra

Urychlovací komplex	25 mil. EUR
Gantry pro aktivní skenování (protony a ionty)	2 x 7 mil. EUR
Instalace a spouštění	2 mil. EUR
Kompletní dozimetrický a monitorovací systém	3 mil. EUR
Vybavení pro předozářovací přípravu	4 mil. EUR
Stavební a projekční práce	20 mil. EUR
Osobní náklady	2 mil. EUR
Celkem	70 mil. EUR

(cca 2,1 mld. Kč)

Tyto cenové relace vycházejí zejména z odhadů, které jsou jednotlivými evropskými centry uváděny na pracovních setkáních skupiny ENLIGHT, viz [1-3]. Příslušné odhady byly modifikovány s ohledem na podmínky v ČR.

V tomto rozpočtu se předpokládá, že navrhované zařízení bude vybudováno v úzké návaznosti na některé ze stávajících radiačně onkologických pracovišť, takže nebude zapotřebí vybavovat nové centrum prostředky pro konvenční terapii, jako jsou kobaltový ozařovač, lineární urychlovač, prostředky pro brachyterapii apod. Rovněž se předpokládá, že v rámci stávajícího střediska bude možno využít nukleární magnetickou resonanci jako diagnostické zařízení i pro hadronovou terapii.

Rozbor provozních nákladů lékařského protonového synchrotronu a odhad ceny léčby jednoho pacienta

Radiačně onkologické centrum s hadronovou terapií je projektováno na roční kapacitu léčby 1000 – 1200 pacientů. Při průměrném počtu 20 frakcí na jednu léčebnou aplikaci (tj. celková aplikovaná dávka je rozdělena na 20 částí) to představuje 24.000 frakčních ozařování za rok. V případě využití čtyř léčebných místností to znamená, že by v každé z nich mělo být aplikováno ročně cca 6.000 frakcí. Zařízení může být v provozu 50 týdnů v roce, každý týden 5 dnů, tedy 250 dnů v roce. To znamená, že je zapotřebí v každé místnosti ozářit 24 pacientů za den. Předpokládáme-li ozáření 2 pacientů za jednu hodinu, což souhlasí se zkušenostmi zahraničních pracovišť využívajících hadronovou terapii, je nutno ozařovat 12 hodin denně, abychom naplnili požadovanou kapacitu. Ve dvousměnném provozu lze ozařovat cca 15 hodin denně, takže je zde vytvořena určitá rezerva.

Personální obsazení

Personální zajištění v lékařské oblasti by mělo být v podstatě stejné jako u konvenčního ozařování, tj. jeden lékař na přibližně 150 pacientů za rok. Pro předpokládanou kapacitu 1000 - 1200 pacientů za rok tak bude zapotřebí cca 10 lékařů.

Procedura plánování léčby je značně náročná a obnáší nejen přesný výpočet rozložení dávek, konfigurace vstupních polí atd., ale i zhotovení patřičných

imobilizačních zařízení, kompenzačních filtrů, vykrývacích bloků apod. Dobu pro přípravu jednoho pacienta lze odhadnout na cca 12 hodin. Celkově se tedy jedná o cca 14.000 hodin za rok, což při cca 2.000 hodinách na jednoho zaměstnance obnáší 7 specialistů. Při rozdělení práce podle profese to představuje práci čtyř fyziků a tří techniků.

Provoz vlastního urychlovače budou obstarávat tři fyzikové – elektronici. Na jednu směnu a léčebnou místnost budou zapotřebí minimálně 2 laboranti, tj. celkově 16 laborantů. Při přípravě pacientů pro diagnostická vyšetření budou asistovat další čtyři laboranti. Čtyři další laboranty je nutno považovat za nutnou rezervu.

Personální zabezpečení a odpovídající odhad finančních nákladů souhrnně uvádí tabulka 10. V této tabulce je pro účely následujících kalkulací uveden jen ten personál a ty profese, které bezprostředně souvisí s provozem navrhovaného onkologického centra. Počítá se s návazností na stávající nemocniční objekt, kde budou zajištěny další profese.

tabulka 10: Personální zajištění navrhovaného centra a odpovídající finanční náklady

kategorie	počet	mzda měsíčně (Kč)	celkem ročně (Kč)
lékař	10	35.000	4.200.000
fyzik, elektronik	7	25.000	2.100.000
počítačové experti	2	25.000	600.000
technik	3	20.000	720.000
laborant	24	15.000	4.320.000
administrativa	12	15.000	2.160.000
úklid	4	10.000	480.000
Celkem s odvody (37%)	62		cca 20.000.000

Výdaje spojené s hospitalizací resp. ubytováním pacienta

Vycházíme z předpokladu, že průměrná doba léčby činí 4 týdny. Příprava pacienta pro ozáření, tj. jeho simulace, přesné stanovení cílového objemu, příprava vykrývacích bloků, individuálních filtrů, imobilizačních pomůcek, fixačních masek, výpočet dávkového rozložení apod. trvá přibližně týden. Celková doba hospitalizace obnáší tedy cca 5 týdnů.

Lze oprávněně předpokládat, že možnost denního dojíždění na ozařování nebude mít více než 10% pacientů. Náklady na každodenní přepravu pacientů z jiných zařízení lze odhadnout na cca 2 mil. Kč ročně. Zbýlý počet, tj. asi 1100 pacientů, bude v léčebném zařízení ubytován. Přibližně 60 - 80% pacientů bude potřebovat pouze ubytování a nikoliv hospitalizaci, je tedy zapotřebí zajistit ubytování pro cca 800 pacientů ročně, tzn. vytvořit ubytovací kapacitu pro cca 80 osob, neboť na jednom lůžku se v průběhu roku může vystřídat asi 10 pacientů. Náklady na jeden lůžkoden by neměly přesáhnout 250 Kč (pouze ubytování, nikoliv stravování; tyto náklady se ovšem budou průběžně zvyšovat). Celkové roční náklady na provoz ubytovacího zařízení by tedy činily cca 7.300.000 Kč.

Zbýlá část pacientů, tj. přibližně 300 osob, by byla hospitalizována klasickým způsobem s plně zabezpečenou lékařskou službou. Celkový počet těchto lůžek by byl cca 30 (opět 10 pacientů na jedno lůžko za rok). Průměrné náklady na lůžkoden jsou

v tomto případě cca 800 Kč, i zde je nutno počítat s jistým nárůstem. Celkové roční náklady by v tomto případě činily 8.760.000 Kč.

Výdaje spojené s přepravou, ubytováním resp. hospitalizací pacientů by tedy celkem činily přibližně 18 mil. Kč ročně.

Provozní náklady celkově

Celkovou výši provozních nákladů včetně odpisů počátečních investic souhrnně uvádí tabulka 11.

tabulka 11: Provozní náklady navrhovaného centra

	pořizovací náklady (mil. Kč)	amortizace (roky)	roční náklady (mil. Kč)
Urychlovač, transportní trasy a ozařovny	1.500	20	75
Budova	600	40	15
Náklady na přepravu, ubytování a hospitalizaci pacientů			18
Mzdy zaměstnanců			20
Režijní náklady (elektřina, voda, teplo apod.)			72
Celkem			200

Na základě uvedených odhadů činí předpokládané celkové roční náklady tohoto centra 200 mil. Kč.

Odhad ceny léčby jednoho pacienta

Vyjdeme-li z tohoto orientačního odhadu provozních nákladů, dostáváme se při kapacitě centra 1000 až 1200 pacientů ročně k ceně léčby jednoho pacienta ve výši cca 170 až 200 tisíc Kč. Promítneme-li do ceny léčby i pořizovací náklady střediska, bude tato cena výrazně vyšší. Například v případě využití úvěru s úrokovým zatížením ve výši 6% a s dobou splatnosti 10 let by se cena léčby jednoho pacienta zvýšila o cca 220.000 Kč a dosáhla by tak přibližně 400 tisíc Kč. Výše této částky je ovšem značně ovlivněna úrokovou sazbou a dobou splatnosti úvěru.

Tyto ceny jsou poněkud nižší než obdobné odhady, které byly provedeny v zahraničí. Důvodem jsou zejména nižší mzdy personálu a náklady na ubytování a hospitalizaci pacientů.

V současné době probíhá intenzivní výzkum zaměřený na stanovení optimálních frakcionačních schémat v případě ozařování lehkými ionty. Očekává se, že u iontů by postačovalo rozdělit celkovou aplikovanou dávku do menšího počtu (cca 10) frakcí. Kapacita centra by se v tomto případě značně zvýšila a cena léčby jednoho pacienta by byla výrazně nižší. Tyto předpoklady však musejí být ještě dostatečně prověřeny klinickými studiemi.

V souvislosti s diskusí ekonomických aspektů hadronové terapie je nutné rovněž uvést, že vzhledem k vyšší úspěšnosti léčby hadronovými svazky bude ušetřena nemalá část nákladů spojených s dalšími léčebnými postupy u těch pacientů, u kterých stávající léčba v první etapě selhává. Za současných podmínek by úspora těchto výdajů mohla v dlouhodobém horizontu činit až 200 mil. Kč ročně.

Reference

- [1] U.Amaldi, M.Silari (ed.), The TERA Project and the Centre for Oncological Hadrontherapy, INFN-LNF, Frascati 1995.
- [2] U.Amaldi: The CNA of the TERA foundation. ENLIGHT workshop, CERN, Ženeva 12.-13.2.2002
- [3] Brahme A., Lewensohn R., Ringborg U., Amaldi U., Gerardi F., Rossi S.: Design of a centre for biologically optimised light ion therapy in Stockholm. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B-Beam Interactions with Materials and Atoms 184 (2001), 569-588.