

# Porovnanie rádiobiologických charakteristík protónovej a fotónovej terapie

## Comparison of Radiobiological Characteristics of Proton and Photon Therapy

Žofia Matejková<sup>1</sup>, Martin Bereta<sup>1</sup>, Lukáš Lacko<sup>2</sup>, Lucián Zastko<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Katedra rádiologickej techniky, Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku, Ružomberok, Slovenská republika

<sup>2</sup>Ústav bezpečnostných vied, Vysoká škola bezpečnostného manažérstva v Košiciach, Košice, Slovenská republika

<sup>3</sup>Katedra laboratórných vyšetrovacích metód v zdravotníctve, Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku, Ružomberok, Slovenská republika

<sup>4</sup>Oddelenie rádiobiológie, Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava, Slovenská republika

<https://doi.org/10.54937/zs.2024.16.2.10-17>

### Abstrakt

Fotónová a protónová terapia predstavujú dva najčastejšie aplikované druhy rádioterapie, využívajúce ionizujúce žiarenie pri liečbe nádorových ochorení. V článku opisujeme a porovnávame základné rádiobiologické charakteristiky týchto dvoch terapií - interakciu jednotlivých techník s prostredím, zdroje častíc, ožarovacie techniky a biologické účinky.

**Kľúčové slová:** Fotónová terapia. Protónová terapia. Rádioterapia. Braggov vrchol. Urýchľovač častíc.

### Abstract

Photon and proton therapy are the two most commonly applied types of radiotherapy, utilizing ionizing radiation in the treatment of cancer. In the article, we describe and compare the basic radiobiological characteristics of these two therapies - interactions of individual techniques with the environment, particle sources, radiation techniques and biological effects.

**Keywords:** Photon therapy. Proton therapy. Radiotherapy. Bragg peak. Particle accelerator.

## Úvod

Onkologické ochorenia aj v 21. storočí naďalej zostávajú jednou z hlavných príčin úmrtí po celom svete. Cieľom rádioterapie je aplikovať čo najväčšiu možnú dávku žiarenia na cieľový objem, pri čo najmenšom poškodení okolitých zdravých tkanív. Pokroky v technikách fotónovej terapie prinášajú lepšiu zhodu dávky v okolí nádorov, avšak vysoká dávka pôsobiaca na priľahlé zdravé tkanivá predstavuje významné riziko. Rádioterapia protónovým lúčom nesie veľký prísľub v rádioterapii onkologických ochorení. Využíva kladne nabitú protónovú časticu, ktoré majú špecifické fyzikálne a dozimetrické vlastnosti. Ich výhoda spočíva v prudkom poklese dávky žiarenia v definovanom bode, známom ako Braggov vrchol. To má za následok šetrenie tkanív v okolí cieľového objemu.

## 1 Fotónová rádioterapia

Fotónová rádioterapia (FRT), využívajúca röntgenové alebo gama žiarenie, patrí medzi najčastejšie používané techniky. Od roku 1895 sa žiarenie X používalo na liečbu rôznych malígnych ale aj benígnych stavov (ekzém, lupus ...) [1]. Počas ortovoltážneho obdobia rádioterapie (1930 – 1950) došlo k významným pokrokom v brachyterapii a vysokonapäťovej RTG liečbe, ktorá dodávala energiu v rozmedzí 50 kV až 200 kV. Tak isto sa vyvinul presný systém dozimetrie a jednoduché 2D plánovacie systémy. Nasledujúce tri desaťročia (megavoltážne obdobie) priniesli kobaltovú teleterapiu. Objav CT prístroja významne prispel k rozvoju plánovacích systémov, a tak umožnil lepšie zamerania cieľového objemu. Technológia konformnej rádioterapie s trojdimenzionálnym plánovaním (3DCRT) umožnila, aby predpísaný objem tesne opisoval tvar cieľového objemu. Ďalšími významnými technológiami sú: intenzitou

modulovaná radiačná terapia (IMRT), štvordimenzionálna radiačná terapia (4DRT), adaptívna rádioterapia (ART) a špeciálna forma obrazom riadenej rádioterapie (IGRT), ktorá umožňuje opakované plánovanie a niekedy aj optimalizáciu liečebnej techniky v priebehu rádioterapie [2].

### 1.1 Interakcia fotónov s prostredím

Vzájomná interakcia fotónov a hmoty prebieha najčastejšie tromi spôsobmi. Prvý je fotoelektrický jav, ďalší spôsob je Comptonov rozptyl a tretí je tvorba elektrón-pozitronových párov. Výsledkom týchto interakcií nie je strata energie, ale iba zoslabenie intenzity zväzku fotónov. Útlm intenzity rastie exponenciálne s hrúbkou absorbujúceho média a môžeme ho opísať pomocou rovnice:

$$I(x) = I_0 \exp(-x\mu_l) \quad (1)$$

kde:  $\mu_l$  je lineárny absorpčný koeficient,  $I_0$  je intenzita dopadajúceho lúča a  $x$  je hrúbka absorbujúceho média.

Pri fotoelektrickom jave nastáva pohltie fotónu atómovým elektrónom. Výsledkom je ionizácia s následným vyrazením elektrónu z atómu (fotoelektrón). Veľkosť energie uvoľneného elektrónu je rovná rozdielu energie fotónu a energie potrebnej na vytrhnutie elektrónu z obalu (väzbová energia elektrónu), pričom nezávisí od intenzity dopadajúceho vlnenia ale iba od jeho frekvencie. Comptonov rozptyl je charakterizovaný interakciou fotónu s elektrónom z vonkajších sfér, pričom ho z obalu vyrazí (väzbovú energiu elektrónu zanedbávame). Dopadajúci fotón následne postupuje ďalej v smere odklonenom od pôvodného smeru avšak už s nižšou energiou a nakoniec zanikne v dôsledku

fotoelektrického javu. Comptonov rozptyl je pre megavoltážnu RT najdôležitejším javom. Pri veľmi vysokých energiách pohybujúcich sa nad 1,022 MeV dochádza ku tvorbe elektrón-pozitronového páru [3].

### 1.2 Technika pre fotónovú terapiu

FRT využíva dva hlavné zdroje vysoko energetických fotónov. Prvým zdrojom sú rádioaktívne izotopy prvkov, ktoré využívajú samovoľný rádioaktívny rozpad a sú zdrojom  $\gamma$  žiarenia. Sú to napríklad: Kobalt 60, Cézius 137, Irídium 192, Rádium 226, Jód 125 a iné [4]. Druhým zdrojom fotónov je lineárny urýchľovač (LINAC), kde sú fotóny tvorené elektrónovými interakciami. LINAC urýchľuje elektróny pomocou mikrovln na vysokú energiu. Následne sú tieto elektróny nasmerované na cieľ (terčik) tvorený materiálom s vysokým atómovým číslom (napr. volfrám), s ktorým sa zrážajú. Interakciou atómov a zrýchlených elektrónov získame pomocou brzdného žiarenia vysoko energetické fotóny (RTG lúče). Energia týchto lúčov je daná charakteristikami prístroja a väčšinou ponúka modulovanie energie [5]. Lineárny urýchľovač sa skladá z vnútorných a vonkajších častí. Vnútorne časti lineárneho urýchľovača sú: elektrónové delo (zdroj elektrónov), urýchľujúci vlnovod, magnetron (zdroj mikrovln), klystron (zosilňovač mikrovln), vlnovod (spája magnetron/klystron a urýchľujúci vlnovod), ohýbací magnet (magnetická šošovka, ktorá zaostruje a polohuje lúč elektrónov), selektor energie (koriguje energie dopadajúceho zväzku) a chladiaci systém (udržiava stabilnú prevádzkovú teplotu). Vonkajšie časti lineárneho urýchľovača tvoria: patientsky stôl, gantry, elektronický portálový zobrazovací detektor (EPID) (služi na zachytenie projekčných obrazov pacienta), CBCT (vyhotovuje 3D anatomické projekcie pacienta) a liečebná hlavica [6].

### 1.3 Ožarovacie techniky

S postupným vývojom nových technológií nastal rýchly pokrok v metódach ožarovacích techník FRT. Jeden z najväčších míľnikov bol prechod z 2D konvenčnej rádioterapie na 3DCRT. Pomocou CT/MRI prístrojov a príslušných softvérov dosiahneme precízne plánovanie terapie. 3DCRT poskytuje modelovanie lúča podľa nepravidelných obrysov cieľového ložiska a tým poskytuje ochranu okolitým bunkám pred nežiaducim ožiarovaním a predchádza akútnej a neskoršej toxicite terapie. Taktiež získame možnosť zvýšiť celkovú dávku žiarenia nežiaduceho objemu. Ďalší pokrok technológií priniesol sofistikovanejšie rádioterapeutické metódy, známe ako: RT s modulovanou intenzitou (IMRT, *intensity modulated radiotherapy*), VMAT technika RT (VMAT, *volumetric modulated arc therapy*), stereotaktická ablatívna RT (SABR), RT riadená obrazom (IGRT, *image guided radiotherapy*), intrakraniálna RT a rádiochirurgia, extrakraniálna stereotaktická RT, technika pomocou kibernetického noža (*cyberknife*) a adaptívna RT [7].

### 1.4 Biologické účinky fotónovej terapie

Účinky FRT na bunky môžeme rozdeliť na priame a nepriame. Priamy účinok spočíva v tom, že fotóny vytrhávajú z atómových obalov elektróny, ktoré majú za následok ionizáciu a destabilizáciu biomolekuly. To vedie ku jej chemickým zmenám a zmenám jej biologickej aktivity. Nepriame účinky vznikajú keď molekuly biologického systému absorbujú energiu

žiarenia, vyvolávajú chemické a fyzikálno-chemické procesy. Následne vznikajú voľné radikály a reaktívne činitele (napr. peroxid vodíka). Tie potom napádajú a poškadzujú okolité molekuly. Nepriamy účinok spôsobuje až 80 % celkového poškodenia a je charakteristický pre žiarenie s nízkou hustotou ionizácie [8].

V dôsledku pôsobenia ionizujúceho žiarenia (IŽ) môže nastať množstvo druhov poškodení, ktoré možno rozdeliť do dvoch kategórií: poškodenie pyrimidínových alebo purínových báz a pretrhnutie vlákna. Poškodenie bázy predstavuje štrukturálne zmeny párov báz DNA, ktoré tvoria genetický kód. Pretrhnutie vlákien delíme na jednovláknové zlomy (JVZ) a dvojvláknové zlomy (DVZ). Ak ožiarime bunku RTG žiarením o veľkosti 1 Gy vznikne približne 5000 poškodení na bázach, 1000 JVZ a 30 – 40 DVZ [9].

Ďalšími štruktúrami, ktorých poškodenie má pre bunku zásadný význam sú proteíny, lipidy a RNA. Poškodenie proteínov má pre bunku fatálny význam ale nastáva iba pri extrémnych dávkach IŽ. Ak dôjde ku poškodeniu lipidov hrozí porucha selektívnej permeability sprevádzanej dereguláciou výmeny iónov a látok z okolia alebo únik vnútrobunkového obsahu do prostredia. Nastáva tak kolaps bunkovej homeostázy a okamžitá smrť bunky. Bunka dokáže opraviť iba malé lipidové poškodenia.

Biologické účinky IŽ môžeme rozdeliť na stochastické a deterministické. Dôležitú úlohu pritom zohráva prahová dávka. Po prekročení prahovej dávky nastáva deterministický (nie náhodný) účinok. Významnou formou deterministického účinku je akútna choroba z ožiarovania, ktorá nastáva ožiarení veľkou dávkou žiarenia (Hirošima a Nagasaki, 1945).

Stochastické účinky sú náhodné, nepredvídateľne účinky vznikajúce na molekulárnej úrovni a teda prahová dávka neexistuje. Tieto účinky nie sú priamo viazané na určitý počet buniek alebo množstvo ionizujúceho žiarenia. Stochastické účinky môžu zahŕňať rôzne genetické mutácie, nádorové ochorenia a iné komplikácie [8].

## 2 Protónová rádioterapia

Protónová rádioterapia (PRT) používa urýchlený protónový zväzok na ničenie rakovinových buniek. Využitie protónového zväzku na terapeutické účely bolo po prvýkrát predpovedané v roku 1946 americkým fyzikom Robertom R. Wilsonom. Prvá liečba sa vykonala v roku 1954 u pacientiek s metastatickým karcinómom prsníka [10]. Posun vo vývoji PRT nastal s vývojom CT skenera, ktorý umožnil presnejšie zacielenie ožarovaného poľa. Počas 70. rokov 20. storočia uskutočnila Všeobecná nemocnica v Massachusetts prvý výskum kombinovanej protónovej a RTG terapie na liečbu rakoviny prostaty. 29. decembra 1988 Fermilab uviedol do prevádzky prvý protónový urýchľovač s priemerom 6 m, ktorý dodáva protóny s napätím od 70 – 250 MeV [11]. Priaznivé výsledky viedli ku celosvetovému nárastu použitia protónovej terapie.

### 2.1 Interakcia protónov s prostredím

Protón je subatomárna častica s nenulovou pokojovou hmotnosťou a ich kinetická energia pre RT sa pohybuje v rozmedzí 3 – 300 MeV. Prevládajúce typy interakcií protónov s hmotou sú: Coulombova interakcia s atómovými elektrónmi (nepružný rozptyl) a s atómovým jadrom (pružný rozptyl), ďalej

sú to nepružné jadrové reakcie, ktoré vytvárajú neutróny a brzdné žiarenie, ktoré je pri terapeutických energiách protónového zväzku zanedbateľné. Dominantnou interakciou je nepružná Coulombova interakcia [12].

Každá interakcia má energetické straty, čo spôsobuje postupné znižovanie kinetickej energie protónu a jeho následné spomaľovanie. Jedným z modelov opisujúcich rýchlosť straty energie je Bethe-Blochova rovnica. Relativistická verzia tohto vzorca pre časticu s rýchlosťou  $v$ , nábojom  $z$  a energiou  $E$ , ktorá prejde vzdialenosť  $x$ , znie:

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right) = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{n z^2}{\beta^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \cdot \left[\ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1-\beta^2)}\right) - \beta^2\right], \quad (2)$$

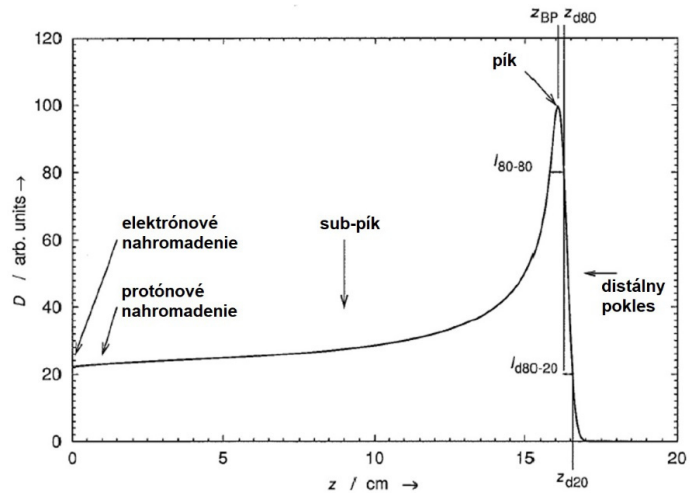
kde  $m_e$  je hmotnosť elektrónu,  $c$  je rýchlosť svetla,  $n$  je elektrónová hustota materiálu,  $\epsilon_0$  je permitivita vákua a  $\beta = v/c$  [13]. Zjednodušene môžeme straty energie opísať pomocou rovnice:

$$\frac{dE}{dx} \sim \frac{z^2 \cdot Z \cdot N}{v^2}, \quad (3)$$

kde  $z$  je elektrický náboj,  $Z$  je atómové číslo prostredia,  $N$  je hustota atómov a  $v$  je rýchlosť častice [14].

## 2.2 Interakcia protónov s tkanivami, Braggov vrchol

Ionizačná energia protónového lúča je priamo úmerná elektrónovej hustote látky a nepriamo úmerná druhej mocnine rýchlosti nabitých častíc. Protónové zväzky poskytujú relatívne nízku vstupnú absorbovanú dávku, ktorá je pomerne nemenná (narastá len mierne). Postupne ako protóny prechádzajú hmotou, klesá ich kinetická energia a ionizačná energia narastá. Je to spôsobené tým, že pri pomalšom pohybe protónov narastá počet Coulombových interakcií a množstvo vytrhnutých elektrónov sa znásobuje. Ku koncu doletu dochádza ku exponenciálnemu nárastu odovzdanej energie a tak isto absorbovanej dávke. Po dosiahnutí maxima dávka prudko klesá až takmer na nulu. Protón je neutralizovaný elektrónovým záchytným, vzniká vodík a zaniká ionizácia. Hĺbkovú oblasť, kde dochádza ku najväčšiemu odovzdaniu energie (až približne 70 % počiatkovej energie), označujeme ako Braggov vrchol/pík (Obrázok 1). Hĺbka, kde nastáva Braggovo maximum je definovaná počiatkovou energiou protónov. Napríklad pre protóny s energiou 10 MeV nastáva vrchol v hĺbke 1 – 2 mm, pre protóny s energiou 200 MeV je to približne 25 cm a pre protóny s energiou 250 MeV je to 37.9 cm. Keďže použitie jedinej energie má za následok úzky Braggov vrchol, ktorý je nedostačujúci na pokrytie celého ožarovaného objemu, musíme paralelne aplikovať protóny s rôznymi počiatkovými energiami. Docielime tým zväčšenie axiálneho rozmeru oblasti Braggovho vrcholu a to nám umožní ožiarit celkový objem nádoru. Vzniknutý vrchol nazývame tzv. rozšírený Braggov vrchol (*spread out Bragg peak*). V praxi dosiahneme tento jav súčasným použitím kombinácie viacerých „kvázi“ monoenergetických lúčov alebo pomocou kontinuálne modulovaným lúčom [12].



**Obrázok 1** Absorbovaná dávka  $D$  ako funkcia hĺbky  $z$  vo vode z protónového Braggovho píku vytvoreného širokým protónovým zväzkom s počiatkovou energiou 154 MeV. (prevzaté, upravené) [12].

## 2.3 Získavanie protónov, transportný systém

Najdôležitejšia časť hadrónového terapeutického systému je zdroj protónového zväzku. Získame ho pomocou cyklického urýchľovača a to cyklotrónu alebo synchrotrónu.

Cyklotrón je cyklický vysokofrekvenčný urýchľovač, ktorý produkuje neprerývaný prúd protónov konštantnej energie. Jeho základnou jednotkou sú duanty, ktoré majú tvar „D“ a sú situované rovnými stranami oproti sebe. Oddeluje ich medzera. Sú uložené vo vákuu a zároveň sú napojené na vysokofrekvenčný zdroj striedavého napätia. Ten zabezpečuje opačné elektrické nabitie duantov v ten istý moment. Celý tento systém je vložený medzi póly veľkého elektromagnetu. Častica s nízkou energiou, ktorá je injektovaná do stredu medzi duanty, je priťahovaná energetickým potenciálom elektródy s opačným nábojom a zároveň odpudzovaná elektródou s rovnakým nábojom. V štrbine duantu nepôsobí elektrické pole. Výsledkom je zatáčanie častice, ktorá tak opíše polkruhovou dráhu. Keď sa častica dostane na okraj jednej medenej elektródy, polarita elektród sa zmení a častica sa začne presúvať cez štrbinu smerom ku druhej. V dôsledku synchronizácie medzi RF a orbitálnymi frekvenciami sú častice urýchľované smerom ku druhému duantu a celý proces sa opakuje. Častica sa pomocou výstupného vychyľovacieho systému presúva do transportného systému. Energia je limitovaná rozmermi cyklotrónu [15,16].

Typický synchrotrón pozostáva z dvoch urýchľovačov: lineárneho urýchľovača, ktorý zastáva úlohu injektora častíc a synchrotrónového prstenca. Do prstenca sa vstreknú častice, v dávkach, preto hovoríme o tzv. pulznom režime. Častice sa pohybujú v prstenci vo vákuovej trubici, ktorá má toroidálny tvar s priemerom 6 – 8 m [14]. Súčasťou prstenca sú elektródy napájané na rádiový zdroj. Polarita elektród je synchronizovaná menená tak, aby častice prichádzali medzi elektródy s vhodným napólovaním, ktoré umožní časticiam urýchlenie. Okolo trubice sú umiestnené magnetické dipóly, ktoré zakrivujú dráhu protónov a kvadrupóly, slúžiace na ich fokusáciu. Protóny v synchrotrónoch sú udržiavané na konštantnej kruhovej dráhe. Následne sa urýchľujú až dosiahnu požadovanú energiu. Zo synchrotrónu sú vyvádzané výstupným otvorom a častice buď dopadajú na vnútorný terčik alebo vonkajší terčik. Tento systém nám umožňuje získať protóny s rôznou energiou, čo je výhodou najmä pri použití skenovacej techniky.

Hlavným účelom transportného systému je dopraviť urýchlený zväzok častíc do liečebných miestností. Na presné doručenie zväzku ďalej používame buď fixné lúče alebo gantry. Fixné lúče nemajú možnosť rotácie. Sú kombinované s polohovacím systémom pacienta, ktorý otáča a posúva pacienta vo voľnom priestore a tak sa dosiahne ožiarenie nádoru pod rôznymi uhlami. Gantry umožňuje väčší uhlový rozsah vystupujúceho lúča z dýzy. Má možnosť natočenia okolo pacienta o ľubovoľný uhol v rámci 360° rotácie. Pacient pritom zostáva v stálej polohe [17,18].

Modifikáciu zväzku na požadovanú energiu a rozptyl dosiahneme pomocou dvoch techník a to: pasívna rozptyľová modulačná technika a aktívna skenovacia technika.

Pri pasívnej modulačnej technike upravujeme lúč pomocou jedného alebo viacerých klinov. Meníme nimi hrúbku materiálu, cez ktorú lúč prechádza a tým upravujeme jeho rozptyl. Ďalším spôsobom je použitie tzv. *range modulator wheel* (RMW). Ide o kovové koleso zostavené z viacerých segmentov rozličnej hrúbky, ktoré je umiestnené do dráhy letu protónov. Následným natočením kolesa na určité hrúbky zoslabujeme pôvodný urýchlený lúč a tak dostávame požadované intenzity žiarenia [19]. Na rozťahnutie lúča do laterálneho smeru sa používajú fólie vyrobené z materiálov s vysokým protónovým číslom (olovo, tantal). Poslednou časťou systému sú kompenzátor a kolimátor, ktoré prispôbujú zväzok tvaru nádoru. Sú vyrobené individuálne pre každého pacienta podľa tvaru nádoru [14].

Modernejšou alternatívou modifikovania zväzku je aktívna skenovacia technika, nazývaná aj ceruzkové skenovanie (PBS - *pencil beam scanning*) alebo PRT s modulovanou intenzitou (IMPT - *intensity modulated proton therapy*). Táto

technika využíva elektricky nabité protóny, ktoré koriguje pomocou magnetov ortogonálneho tvaru [20].

## 2.4 Rádiobiologické charakteristiky protónovej rádioterapie

PRT sa považuje za riedko ionizujúce žiarenie. Má podobné biologické účinky ako fotóny. Biologické pôsobenie žiarenia opisuje v rádioterapii relatívnu biologickú účinnosť (RBU). Je definovaná ako pomer dávok dvoch rôznych druhov žiarenia, ktoré vyvolajú rovnaký účinok. V klinickej praxi sa na získanie biologickej efektívnej dávky PRT musí fyzikálna dávka protónov vynásobiť faktorom 1.1. Tento faktor bol síce stanovený *in vivo* štúdiami ale vedú sa diskusie o tom, či je táto pevne stanovená hodnota vhodná a aktuálna. Údaje z rôznych predklinických štúdií udávajú, že existujú silné náznaky, že faktor pre RBU protónov môže byť premenlivý. Osobitný záujem vzbudzuje distálny okraj lúča tesne za Braggovým vrcholom, kde môže byť odchýlka RBE značná. Niektoré štúdie ukazujú odchýlku až 1.4 – 1.6 [21]. Okrem toho mnohé biologické experimenty preukázali závislosť RBU od úrovne dávky, lineárneho prenosu energie (LET) a typu tkaniva [22].

## 3 Porovnanie fotónovej a protónovej terapie

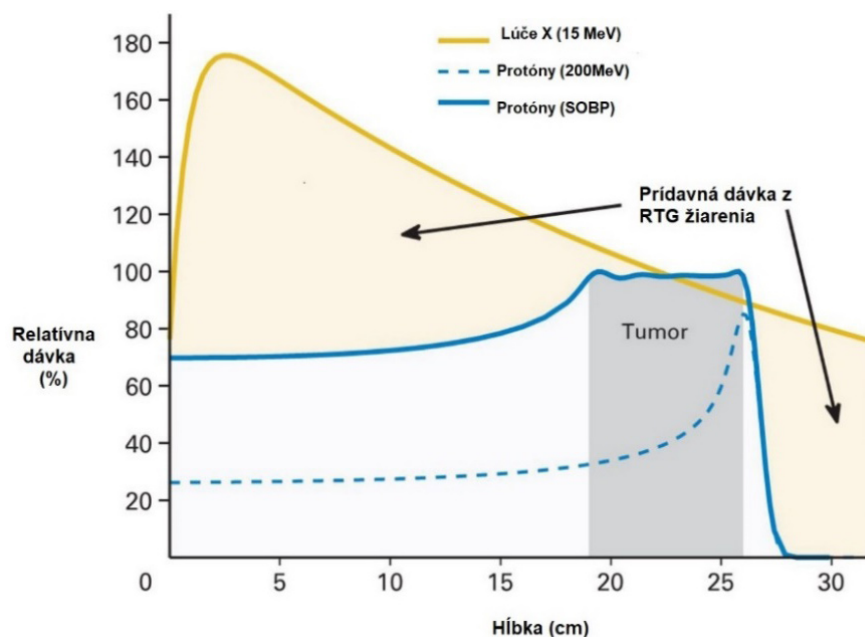
FRT a PRT sú dva druhy externej rádioterapie, ktoré sú využívané na liečbu rakoviny. Typy častíc, ich vlastnosti a spôsob interakcie s tkanivom sa však výrazne líšia. Pochopenie týchto rozdielov je kľúčové pri výbere čo najvhodnejšej modalita pre možnosti liečby rôznych typov malignít. V tabuľke 1 ponúkame prehľadné porovnanie charakteristík FRT a PRT.

Tabuľka 1 Porovnanie charakteristík PRT a FTR.

	FRT	PRT
<b>Charakter žiarenia</b>	vlnovo – časticový	časticový
<b>Náboj častíc</b>	bez náboja	pozitívny
<b>Interakcia s hmotou</b>	fotoelektrický jav Comptonov rozptyl tvorba elektrón pozitronového páru	Coulombova interakcia nepružné jadrové reakcie brzdne žiarenie
<b>Zdroj častíc</b>	rádioaktívne izotopy prvkov, lineárny urýchľovač	cyklotrón, synchrotrón
<b>Rozsah používanej energie</b>	35keV – 25MeV	3 – 300MeV
<b>Ožarovacie techniky</b>	IMRT, IGRT, VMAT, SARB, kybernetický nôž, adaptívna terapia...	rozptyľová technika skenovacia technika
<b>Odovzdávanie energie v tkanivách</b>	pozdĺž dráhy lúča	na konci doletu lúča (Braggov vrchol)
<b>Biologické účinky</b>	priame/ nepriame deterministické/ stochastické RBU = 1	podobné ako pri fotónovej terapii RBU = 1.1

Momentálne najviac celosvetovo používanou ožarovacou modalitou je FRT. Fotóny majú vynikajúcu schopnosť preniknúť do tkanív, ale väčšinu svojej energie ukladajú pri povrchu a potom postupne s prienikom tkanivami energia klesá a častice spomaľujú. Hĺbka maximálnej uloženej energie závisí od

počiatočnej energie použitých fotónových zväzkov. Pohybuje sa v rozmedzí 35 keV – 25 MeV. Napriek tomu, že sa použije aj energia v rozsahu megavoltov, fotónový zväzok uloží svoju maximálnu energiu len niekoľko centimetrov po počiatočnom prieniku do tkaniva (Obrázok 2).



Obrázok 2 Porovnanie rozloženia dávok protónovej a fotónovej terapie (prevzaté, upravené) [23].

Naopak PRT ponúka podstatnú klinickú výhodu oproti konvenčnej FRT a to vďaka jedinečným fyzikálnym vlastnostiam protónového lúča. Ten dodáva vysoké dávky žiarenia na cieľový nádor (Braggov vrchol), pričom šetrí susedné zdravé orgány a tkanivá v blízkosti cieľa alebo dráhy lúča. Energia lúča sa pohybuje až do 300 MeV. Je potrebné si však uvedomiť, že vyššia RBU protónového zväzku síce znamená vyššiu účinnosť na nádorové tkanivo, no pri nesprávnom zacielení vzniká riziko poškodenia normálneho tkaniva.

Nevýhoda PRT spočíva aj v ekonomických nákladoch vrátane kapitálových investícií a veľkých prevádzkových nákladov. Z lekárskeho ale aj spoločenského hľadiska je dôležité brať do úvahy ekonomické dôsledky nových technológií ako je protónová terapia a posúdiť ich nákladovú efektívnosť na základe rôznych klinických a liečebných výsledkov.

### 3.1 Porovnanie klinických výsledkov fotónovej a protónovej rádioterapie

#### Karcinóm prostaty

Keďže pacienti s karcinómom prostaty majú vysokú mieru dlhodobého prežívania, minimalizácia toxicity súvisiacej s liečbou je hlavným cieľom terapie. Dostupné štúdie doposiaľ nepreukázali jednoznačné výhody PRT oproti FRT. Jedna štúdia vykonaná Yu a et. al. [24] však uvádza, že došlo k štatisticky významnému zníženiu miery morbiditý genitouritárneho systému (5,9% vs. 9,5 %) 6 mesiacov po liečbe pri PRT v porovnaní s IMRT. Medzi skupinami sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel v morbidite gastrointestinálneho traktu (GIT). Iná štúdia [26] naznačila, že PRT bola spojená s nižším výskytom morbiditý močových ciest a erektilnej dysfunkcie, ale vyšším výskytom morbiditý čriev 2 roky po liečbe v porovnaní s IMRT u pacientov s karcinómom prostaty do 65 rokov. Hoppe et. al. [27] hodnotili kvalitu života hlásenú pacientmi medzi pasívnou rozptylovou protónovou terapiou (PSPT) a IMRT u pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty a nezistili žiadne rozdiely v

súhrnnom skóre rozšíreného indexu karcinómu prostaty (EPIC)-26 pre domény čriev, močenia a sexuálnych funkcií medzi skupinami po 6 mesiacoch až 2 rokoch sledovania.

#### Karcinóm prsníka

V prípade včasného štádia karcinómu prsníka je ožarovanie po lumpektómii základnou súčasťou prsník zachovávajúcej liečby, znižuje riziko recidívy a zlepšuje prežívanie špecifické pre karcinóm prsníka. PRT vďaka svojim fyzikálnym vlastnostiam znižuje expozíciu zdravých tkanív a zároveň pokrýva ťažko liečiteľné oblasti ako sú vnútorné prsné uzliny, ktoré ležia v blízkosti srdca a pľúc. Taghian et. al. [28] porovnali rôzne techniky u PRT a FRT pre terapiu karcinómu prsníka. Štúdia sa vykonala na vzorke 25 pacientov v období rokov 2004 – 2005. Pozorovali, že protónové techniky vykazovali lepšiu konformitu cieľovej dávky. Tak isto sa pozoroval významný rozdiel v dávkach na pľúca medzi protónmi a fotónmi pri použití techniky čiastočného ožarovania prsníka. Decesaris et. al. [29] dokazujú v štúdiu, že pacienti liečení PRT s ceruzkovitým lúčom mali vyšší výskyt (69,2%) akútnej dermatitídy  $\geq 2$  stupňa ako pacienti liečení fotónovou terapiou s primárnym alebo opakujúcim sa karcinómom prsníka (29,8%) v štádiu IA-3C hoci medzi skupinami nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v dávke na kožu.

#### Karcinóm pľúc

Karcinóm pľúc predstavuje najčastejšie diagnostikovanú formu rakoviny u mužov na Slovensku a u žien má rastúcu incidenciu. Rakovina pľúc je zákerné ochorenie, ktoré sa v počiatočných štádiách neprejavuje špecifickými príznakmi a preto je diagnóza stanovená až v pokročilom štádiu. Diagnostika spočíva v anamnéze, fyzikálnom, histologickom a laboratórnom vyšetrení a RTG a CT vyšetrení. V liečbe sa používa chemoterapia a rádioterapia. Rádioterapia hrudníka môže viesť k nežiadúcej toxicite na príbhlé funkčné pľúca, srdce a pažerák, čo negatívne ovplyvňuje kvalitu života a mieru prežitia. Preto sa

pri výbere optimálneho liečebného plánu musia brať do úvahy aj spomenuté komplikácie. Dve štúdie [30,31] analyzovali toxicitu spôsobenú ožarovaním, pričom porovnávali PSPT a IMRT pri malobunkovom karcinóme pľúc v II – IV štádiu. Naznačili, že výskyt žiarením vyvolaného perikardiálneho výpotoku (39% vs. 46 %) a ezofágálnej toxicity sa medzi jednotlivými technikami výrazne nelíši. Avšak iná štúdia [32] preukázala, že protónová terapia bola sprevádzaná nižším výskytom akútnej ezofagyitídy  $\geq 3$ . stupňa a pneumonitídy ako 3DCRT a IMRT u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc (IB – IV štádium) a rekurentným SCLC.

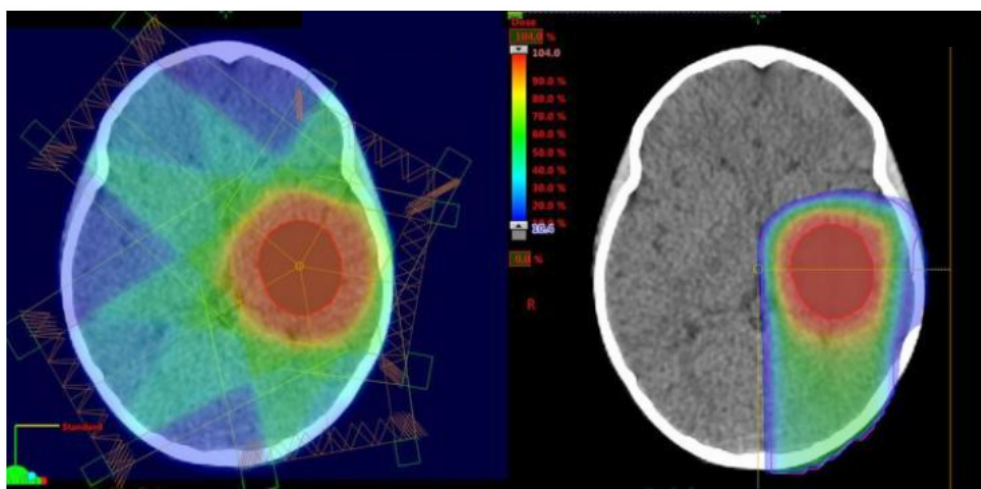
### Karcinóm hlavy a krku

Pri poskytovaní RT pre liečbu karcinómov hlavy a krku, často dochádza ku ožiareniu aj mnohých kritických štruktúr (optický aparát, mozgový kmeň, príušné žľazy...). Dávky potrebné ku dosiahnutiu miestnej kontroly často prekračujú tolerančné limity týchto kritických orgánov. Dochádza tak ku nežiaducej toxicite s rôznymi neurokognitívnymi poruchami, ktoré môžu byť často aj trvalé. Použitie PRT pri karcinómoch hlavy a krku prináša potenciálne lepšie zachovanie kritických orgánov. V štúdiu vykonanej v rokoch 2010 – 2014 [33] sa uvádza, že PRT u pacientov s karcinómom nosohltana a prínosových dutín viedla vďaka nižšej priemernej dávke na ústnu dutinu, pažerák a hrtan k nižšej potrebe zavedenia gastrostomickej sondy a opioidných liekov proti bolesti na konci rádioterapie a mesiac po liečbe. V štúdiu vedenej Romessarom et. al. [34] sa uvádza, že PRT použitá u pacientov s rakovinou slinných žliaz bola spojená

s nižším rizikom akútnej toxicity  $\geq 2$ . stupňa súvisiacej s liečbou v porovnaní s IMRT technikou. Štatisticky významné rozdiely v akútnych toxických prejavoch sa zaznamenali v mukozitíde (16.7 % vs. 52.2 %), nevoľnosti (11.1% vs. 56.5 %) a dysgeúzie (5.6% vs. 65.2 %).

### Detské nádorové ochorenia

Rádioterapia zohráva kľúčovú úlohu pri liečbe rôznych typov detských nádorov ako sú nádory CNS, sarkómy, neuroblastóm a rakovina krvi. Významným problémom pre detských pacientov podstupujúcich RT je vzhľadom na vyvíjajúce sa tkanivá a orgány riziko dlhodobých vedľajších účinkov vrátane vzniku sekundárnych nádorových ochorení, kognitívnych porúch, a iných komplikácií. PRT sa ukazuje ako mimoriadne účinná možnosť zníženia zbytočného žiarenia u detí (Obrázok 3). Väčšina doteraz publikovaných štúdií sa týka liečby detských nádorov CNS. V jednej štúdiu [35] zameranej na pacientov s nádorom mozgu sa uvádza, že ožarovanie pomocou PSPT viedlo k nižšej miere hypertyreózy (23 % vs. 69 %), výskytu nedostatku pohlavných hormónov (3% vs. 19 %) a potrebe endokrinnnej substituicnej liečby (55% vs. 78 %) ako ožarovanie technikami 3DCRT/IMRT u pediatrických pacientov (so štandardným rizikom meduloblastómu) 5 – 8 rokov po liečbe. V inej štúdiu [36] zameranej na štúdium kvality života detských pacientov ukázala, že pacienti s nádormi CNS liečení PRT vykazovali lepšiu kvalitu života ako pacienti liečení fotónmi (75.9 % vs. 65.4 %).



Obrázok 3: IMRT (vľavo) vs. IMPT (vpravo). (prevzaté, upravené)[25].

### Záver

Napriek tomu, že celosvetovo majú nádorové ochorenia stúpajúcu tendenciu, liečebné stratégie v podobe nových účinnejších technológií prinášajú novú nádej. V tomto príspevku sme porovnávali rádiobiologické charakteristiky fotónovej a protónovej terapie. Fotónová terapia aj naďalej predstavuje najrozšírenejšiu metódu radiačnej terapie využívajúcej ionizačné žiarenie. Jej výhody predstavujú širokú dostupnosť, hlboký prienik do tkanív, flexibilitu liečby a ekonomickú dostupnosť. Nevýhodou je odovzdávanie energie fotónového žiarenia po celej svojej dráhe letu, a teda aj zdravým tkanivám a orgánom.

Protónová rádioterapia predstavuje významný technický pokrok v liečbe onkologických ochorení. Najväčšou výhodou

tejto terapie je Braggov vrchol, ktorý je možný využiť na presné pokrytie cieľového objemu a zníženie radiačnej dávky zdravých tkanív. Z dostupných klinických štúdií vyplýva, že pasívna rozptylová protónová terapia vykazuje podobné klinické výsledky ako fotónová terapia s modulovanou intenzitou pri rakovine prostaty, pľúc a pažeráka. Avšak klinické štúdie naznačujú, že pri aktívnej skenovacej protónovej terapii dochádza ku zníženiu určitých radiačiou vyvolaných vedľajších účinkov v porovnaní s IMRT pri nádoroch hlavy a krku, oblasti hrudníka a kraniospinálnej oblasti. Všeobecne sa uznáva, že protónová terapia je účinná a odporúčaná pri mnohých typoch malignít u detí, najmä detských nádorových ochorení CNS. Výhodou

sú napríklad nižšia miera hypertyreózy a nižšia miera výskytu nedostatku pohlavných hormónov. Jednou z nevýhod protónovej terapie je väčšia citlivosť na pohyb orgánov a anatomickej dynamiky medzi jednotlivými frakciami. Pri niektorých typoch rakoviny je teda použitie protónovej terapie nevhodné z dôvodu nemožnosti presného replikovania polohy a tvaru orgánu (napr. nádory močového mechúra). Napriek vysokému potenciálu protónovej terapie je masívne klinické využitie protónov stále neisté, najmä vzhľadom na vysoké náklady na zariadenia a prevádzku protónových centier. Potvrdenie klinického prospechu PRT závisí od ďalších výsledkov súčasných a budúcich randomizovaných klinických štúdií. Medzitým je potrebný ďalší vývoj rôznych ožarovacích a zobrazovacích techník pre efektívnejšie využitie plného potenciálu protónovej terapie.

### Bibliografia

- [1] Benedette Cuffari MS. The evolution of radiotherapy. News-Medical [online]. 2021. Accessed November 27, 2023. <https://www.news-medical.net/health/The-Evolution-of-Radiotherapy.aspx>
- [2] Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. An overview on radiotherapy: From its history to its current applications in dermatology. *Maced J Med Sci*. 2017;5(4):521-525. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.122>
- [3] Meroli S. What is a photon and how they interact with matter. ScienceShot - Professional Insights, Unique Perspectives [online]. 2023. Accessed November 27, 2023. <https://www.scienceshot.com/post/the-interaction-of-photons-with-matter-explained>
- [4] World-nuclear.org. Accessed January 10, 2024. <https://world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>
- [5] Agarwalla PK, Royce TJ, Koch MJ, Daartz J, Loeffler JS. Application of current radiation delivery systems and radiobiology. In: *Principles of Neurological Surgery*. Elsevier; 2018:714-726.e2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43140-8.00050-0>
- [6] Podgorsak EB. *Compendium to Radiation Physics for Medical Physicists: 300 Problems and Solutions*. 2014th ed. Springer; 2013. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20186-8>
- [7] Taylor A. Intensity-modulated radiotherapy - what is it? *Cancer Imaging*. 2004;4(2):68-73. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2004.0003>
- [8] Havránková R, kolektiv. *Klinická radiobiologie*. Grada Publishing; 2020.
- [9] McMahon SJ. The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Phys Med Biol*. 2018;64(1):01TR01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaf26a>
- [10] Robert R. Wilson - nuclear museum. Accessed February 29, 2024. <https://ahf.nuclearmuseum.org/ahf/profile/robert-r-wilson-0/>
- [11] FermiNews - January 19, 2001. Fnal.gov. Accessed November 18, 2023. <https://www.fnal.gov/pub/ferminews/ferminews01-01-19/p5.html>
- [12] Newhauser WD, Zhang R. The physics of proton therapy. *Phys Med Biol*. 2015;60(8):R155-R209. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>
- [13] Sigmund P. *Particle Penetration and Radiation Effects Volume 2: Penetration of Atomic and Molecular Ions*. Springer; 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05564-0>
- [14] Hanula M, Ružička J, Čombor I, Česáková H. PROTÓNOVÁ TERAPIA NÁDOROV A MOŤNOSTI JEJ ZAVEDENIA V SR. Osti.gov. Accessed November 23, 2023. <https://www.osti.gov/etdweb/servlets/purl/21113140>
- [15] Tsuboi K, Sakae T, Gerelchuluun A, eds. Proton Beam Radiotherapy: *Physics and Biology*. Springer Singapore; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-7454-8>
- [16] Reichl J, Všetická M. Encyklopedie fyziky [online]. 2006. Accessed November 20, 2023. <http://fyzika.jreichl.com/main/article/print/859-cyklotron>
- [17] Flanz J, Smith A. Technology for proton therapy. *Cancer J*. 2009;15(4):292-297. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181b11dd0>
- [18] Lesyna D. Facility overview for a proton beam treatment center. *Technol Cancer Res Treat*. 2007;6(4\_suppl):41-48. <https://doi.org/10.1177/15330346070060S407>
- [19] Kooy H, M. Trofimov A. Treatment planning [online]. Radiology Key. 2016. Accessed November 23, 2023. <https://radiologykey.com/treatment-planning/>
- [20] Paganetti H, ed. *Proton Therapy Physics*. CRC Press; 2016. <https://doi.org/10.1201/9780367803551>
- [21] Chhabra A, Langen K, Mehta MP. An overview of modern proton therapy. *Chin Clin Oncol*. 2016;5(4):48-48. <https://doi.org/10.21037/cco.2016.05.06>
- [22] Hazem R. Interaction of proton beam with human tissues in proton therapy. In: *Proton Therapy - Scientific Questions and Future Direction*. IntechOpen; 2023. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1003186>
- [23] Kryder C. Proton-beam therapy versus photon-beam therapy: The debate continues [online]. Ilcn.org (ILCN/WCLC). 2017. Accessed December 20, 2023. <https://www.ilcn.org/proton-beam-therapy-versus-photon-beam-therapy-the-debate-continues/>
- [24] Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: Patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(1):25-32. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs463>
- [25] Dell'Oro M, Short M, Wilson P, et al. Influence of target location, size, and patient age on normal tissue sparing- proton and photon therapy in paediatric brain tumour patient-specific approach. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2578. <https://doi.org/10.3390/cancers12092578>
- [26] Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, et al. Comparative toxicities and cost of intensity-modulated radiotherapy, proton radiation, and stereotactic body radiotherapy among younger men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(18):1823-1830. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5371>
- [27] Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP, et al. Comparative effectiveness study of patient reported outcomes after proton therapy or intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(7):1076-1082.

- <https://doi.org/10.1002/cncr.28536>
- [28] Taghian AG, Kozak KR, Katz A, et al. Accelerated partial breast irradiation using proton beams: Initial dosimetric experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(5):1404-1410. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.017>
- [29] DeCesaris CM, Rice SR, Bentzen SM, Jateczak J, Mishra MV, Nichols EM. Quantification of acute skin toxicities in patients with breast cancer undergoing adjuvant proton versus photon radiation therapy: A single institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(5):1084-1090. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.04.015>
- [30] Niedzielski JS, Yang J, Mohan R, et al. Differences in normal tissue response in the esophagus between proton and photon radiation therapy for non-small cell lung cancer using in vivo imaging biomarkers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):1013-1020. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.005>
- [31] Cella L, Monti S, Xu T, et al. Probing thoracic dose patterns associated to pericardial effusion and mortality in patients treated with photons and protons for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2021;160:148-158. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.04.025>
- [32] Sejpal S, Komaki R, Tsao A, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2011;117(13):3004-3013. <https://doi.org/10.1002/cncr.25848>
- [33] McDonald MW, Liu Y, Moore MG, Johnstone PAS. Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2016;11(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0600-3>
- [34] Romesser PB, Cahlon O, Scher E, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol.* 2016;118(2):286-292. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.008>
- [35] Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2016;18(6):881-887. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov302>
- [36] Yock TI, Bhat S, Szymonifka J, et al. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors. *Radiother Oncol.* 2014;113(1):89-94. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.017>

**Kontakt - Korešpondujúci autor:**

RNDr. Lucián ZASTKO, PhD.  
Fakulta zdravotníctva  
Katolícka univerzita v Ružomberku  
Námestie A. Hlinku 48  
03401, Ružomberok  
e-mail: lucian.zastko@ku.sk