

A PROTON TERÁPIA ALAPVETŐ FIZIKAI, TECHNIKAI ASPEKTUSAI és ALKALMAZÁSA a SUGÁRTERÁPIÁBAN

Szerző: Dr. Kovács Árpád, Simon Mihály

Lektorálta: Dr. Kovács Péter

SZÉCHENYI 2020 



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

© Dr. Kovács Árpád, Simon Mihály – 2021

A tankönyv az EFOP-3.4.3-16-2016-00005 Korszerű egyetem a modern városban: Értékközpontúság, nyitottság és befogadó szemlélet egy 21. századi felsőoktatási modellben pályázat támogatásával készült.

ISBN: 978-963-429-657-7

Kiadja: Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Pécs, 2021.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
1.1. A proton terápia történeti áttekintése	4
2. Fizikai alapok	5
2.1. Bragg csúcs	6
2.2. Nyaláb előállítás.....	8
2.3. Nehéz töltött részecskék.....	9
2.4. Nyalábtranszport	9
2.5. Passzív nyaláb	10
2.6. Aktív nyaláb	11
3. Dozimetria	12
3.1. Ion kamrák	12
3.2. TLD és filmdozimetria.....	12
3.3. Dóziseloszlás verifikálása	13
3.4. Nyalábkalibrálás.....	13
4. Besugárzástervezés	13
4.1. Képpalkotás a besugárzástervezéshez.....	14
4.2. Dózis számítás.....	14
4.3. Intenzitásmodulálás és dózis optimalizáció	14
5. Sugárbiológia	15
6. A proton terápia klinikai alkalmazásai	17
6.1. Központi idegrendszeri és koponyaalapi tumorok (felnőttekben)	17
6.2. Gyermekkori koponyaűri daganatok.....	17
6.3. Szem-szemüregi tumorok.....	17
6.4. Chordómák és chondrosarkómák	18
6.5. prosztatatumorok	18
6.6. Tüdőtumorok.....	19
6.7. Hepatocelluláris karcinóma.....	19
6.8. Emlőtumorok	20
7. Protonterápiában rejlő kihívások	20
7.1. Technikai kihívások	20
7.2. Fizikai kihívások.....	21
8. Irodalomjegyzék	22

1. Bevezetés

1.1. A proton terápia történeti áttekintése

Az ősrobbanás elmélete szerint nagyjából 13,4 milliárd éve a hidrogén volt az első elem amely kialakult az Univerzumban. A proton létezését Ernest Rutherford bizonyította 1919-ben. Robert Wilson 1946-ban publikált cikkében veti fel először, hogy a mesterségesen felgyorsított protonok alkalmasak lehetnek sugárterápiás alkalmazásra, ugyanebben a cikkben tisztázza a biofizikai alapokat is. (Wilson 1946). 1954-ben az UC Lawrence Berkeley Laboratory először alkalmazott proton nyalábot emberek kezelésére, (Lawrence et al 1958).

Az ezt követő években számos technikai újdonság, mint például proton sugársebészeti technikák agy tumorok kezelésére a Gustaf-Werner Intézetben 1957-ben, látott napvilágot. A kis koponyaúri céltérfogatok sugársebészeti ellátása a Harvard Cyclotron Laboratory-ban került bevezetésre 1962-ben, (Kjellberg et al 1962).

A folyamat, mely során a sugárterápiában kulcsszerepet játszó technológiák kialakultak folytatódott, a gyorsítók, a mágnesesen vezérelt nyalábok, a CT és az MR képalkotás formájában. A 70-es 80-as években számos intézet, közöttük a PSI Svájcban, elkezdett betegeket kezelni protonokkal.

Az első kórházi körülmények között alapított proton terápiás központ a Clatterbridge Cancer

Centre 1989-ben nyílt az Egyesült Királyságban, alacsony energiájú proton nyalábokat használva. Az első nagy energiás központ a Loma Linda UMC, Kaliforniában 1990-ben nyitotta meg kapuit.

A Particle Therapy Cooperative group (PTCOG) adatai alapján 2018-ban 71 regisztrált specializált proton terápiás centrum létezett világszerte. A kezelt betegek száma ezzel a modalitással elérte a 149.345-öt 2016 végére.

A protonterápia használatának indokai szorosan kötődnek a sugárbiológiához (Jackel 2009). A proton nyaláb daganatos sejtekre koncentrálsának, egyúttal a sugárzásnak a környező szövetekben kifejtett káros mellékhatásai elkerülésének vagy minimalizálásának a neve dózis konformitás. Weber a betegeknél létrejövő térbeli dóziseloszlás magasabb színvonalában látja a protonterápia alkalmazásának indokát (Weber et. al 2009). Ugyancsak Weber állapította meg, hogy a protonterápia előnye, mely a magas konformitású, homogén dózis közlése a tumoral, nagyban csökkent a fotonterápiában bekövetkezett fejlődésnek köszönhetően.

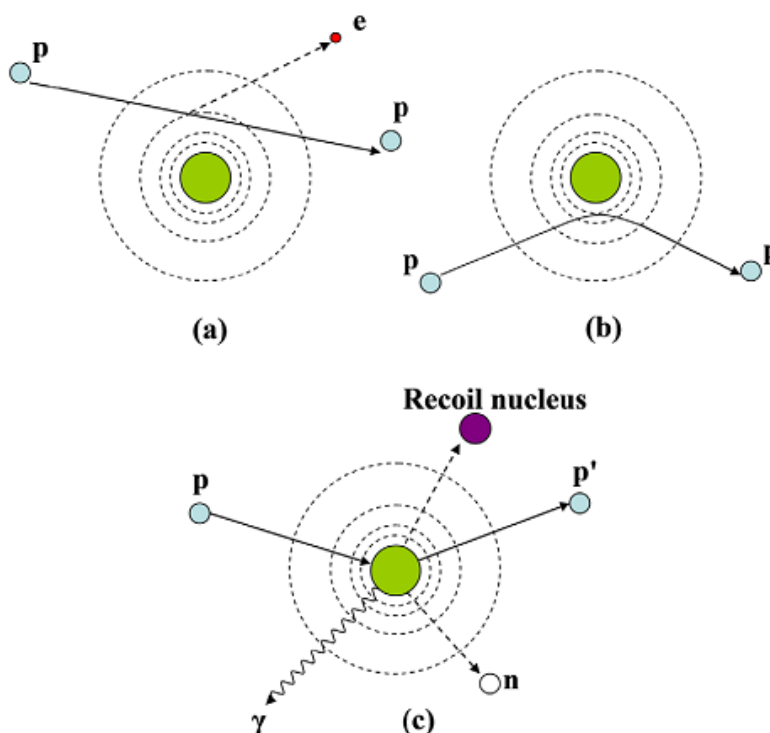
A kutatások igazolják, hogy a proton terápia előnyös mivolta az ép szövetek kímélésében még soha nem volt ennyire fontos (Valdivieso et al 2012), mivel a felnőttek mintegy 65%-a, a gyerekek 80%-a éli túl öt évvel a daganatos diagnózist.

2. Fizikai alapok

Ahogy már említettük az univerzumban kialakuló első elem a hidrogén volt és a proton a hidrogén atommagja. Egységnyi pozitív töltést hordoz ($1,6 \times 10^{-19}$ Coulomb) és a tömege $1,6 \times 10^{-27}$ kg, ami hozzávetőlegesen 1840-szerese az elektron tömegének.

A protonok töltöttségükből kifolyólag, ahogy anyagon haladnak át, kölcsönhatásba lépnek az atomok elektronjaival és atommagokkal a Coulomb erő közvetítésével. Atommagban lezajló folyamatok ugyancsak lehetségesek, de roppant ritkák. A Coulomb erő hatására létrejövő

kölcsönhatások lehetnek rugalmatlan ütközések elektronokkal vagy rugalmas szóródások. Rugalmatlan ütközésekben a protonok elveszítik kinetikus energiájuk egy részét, amelyet ionizációra illetve gerjesztésre fordítanak. A proton nyaláboknak meredek laterális eloszlása van, mivel a nehéz töltött részecskék kisebb szögben szóródnak az anyagban, mint egy elektron nyaláb.



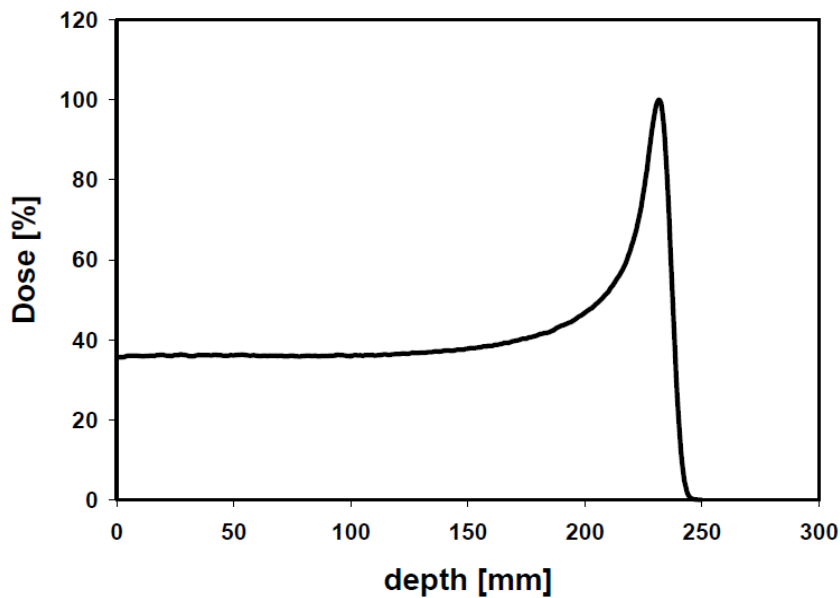
1. ábra: proton kölcsönhatások sematikus illusztrációja: (a) energiavesztés rugalmatlan ütközésben, (b) pályaváltozás rugalmas szóródással az atommagon, (c) proton és másodlagos részecskék kiszakítása az atommagból rugalmatlan magkölcsönhatásban, (p: proton, e: elektron, n: neutron, γ : gamma foton), (Wayne et al, 2015)

A fajlagos fékezőképesség (egységnyi hosszön elszennvedett energiaveszteség g/cm²-ben mérve) protonokra magasabb alacsony rendszámú elemeknél, mint magas rendszámúaknál. Egy g/cm² alapon számolva az alacsony rendszámú anyagok effektívebbek a protonok lassításában, energiavesztésében, míg a magas rendszámú elemek nagyobb szögben szórják a protonokat. Ennek megfelelően, a szóró fóliáknak magas rendszámú anyagból kell készülnie, hogy minimális energiavesztés mellett szórják a fotonokat, továbbá amennyiben energiacsökkentés a cél minimális szóródás mellett, úgy alacsony rendszámú anyagok kívánatosak. A magas és alacsony rendszám kombinációja segíthet a szóródás és az energiacsökkentés megvalósításában. Az atommaggal történő magreakciókat okozó ütközések ritkák, az ilyen ütközések termékei a gerjesztett atom, másodlagos protonok, neutronok és néhány esetben α -részecskék.

2.1. Bragg csúcs

A fékezőképesség egy részecske átlagos energiavesztesége egységnyi hosszön az anyagban. A lineáris fékezőképességet MeVcm⁻¹-ben mérjük, Ez egészen egyszerűen azt mutatja meg, hogy egy részecske mennyi energiát ad le egyetlen cm anyagban való áthaladás során. Ezt gyakran a részecske lineáris energiaátadásának (LET) is nevezik. A sugárzás biológiai hatása erősen korrelál a részecskék LET értékével.

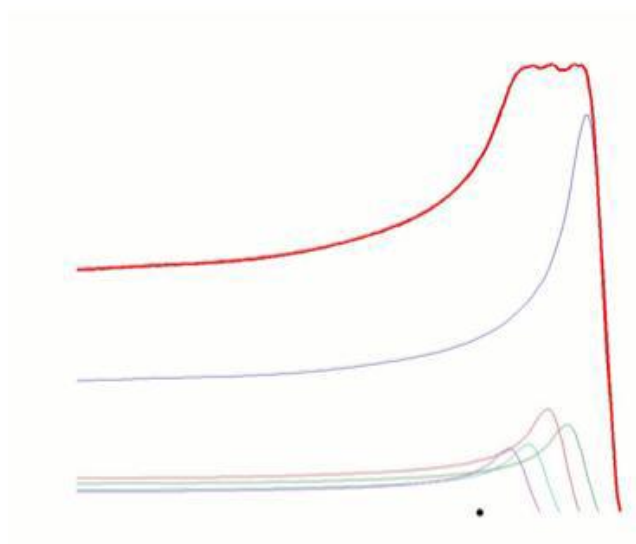
Egy töltött részecske energiavesztesége az ionizáció folytán arányos a töltése négyzetével és fordította arányos a sebessége négyzetével. Ez gyakorlatban azt jelenti, hogy ahogy egy részecske halad az anyagban energiát veszít a pályája mentén, és ahogy a sebessége közelít a nullához az energiaveszteség mértéke maximumra ugrik. A mélydózisgörbe követi az energiaveszteség karakterisztikáját.



2. ábra: Egy proton nyaláb tipikus mélydózis görbéje

Könnyen belátható, hogy egy mono-energetikus proton nyaláb nem képes lefedni egy kiterjedt kezelési régiót az igen éles Bragg csúcs miatt.

Eltérő energiájú és intenzitású proton nyalábokat összegezve a Bragg csúcsok kumulálódnak és egy kiterjedt Bragg csúcsot (SOBP) alkotnak.



3. ábra: kiterjedt Bragg csúcs (SOBP). Az eltérő intenzitású és energiájú nyalábok dózis maximumai összeadódnak és kiterjedt csúcsot alkotnak, ezáltal lehetővé téve kiterjedt tumor lokalizációk kezelését is

2.2. Nyaláb előállítás

A protonokat lehet gyorsítani lineáris gyorsítóban, szinkrotronban vagy ciklotronban. A klinikai gyakorlatban alkalmazott gyorsítók egy alapelvben meg kell, hogy egyezzenek, mégpedig, hogy rövid idő alatt elegendően nagy intenzitású és energiájú nyalábot kell, hogy generáljanak ahhoz, hogy a kezeléseket rövid idő alatt be lehessen fejezni (2-3 perc). Lineáris gyorsítókat ritkán alkalmaznak egészen egyszerűen óriási helyigényüknél fogva. A szinkrotronok és ciklotronok számos aspektusban különböznek, mind nyaláb specifikációk, mind helyigényüket tekintve. A ciklotronok nehezek és korlátozott az energia variabilitásuk. A legtöbb esetben izokrónok, vagyis minden részecske a gyorsítóban azonos frekvencián kering, ezáltal lehetővé téve a folyamatos nyalábot és nagy dózisteljesítményt. A szinkrotron egy kör alakú gyorsító gyűrű. A

szinkrotronok energia szelekció szempontjából sokkal nagyobb szabadságot biztosítanak, ami óriási előny a ciklotronokkal szemben. Ezek mellett a ciklotronokra jellemző másodlagos, szórt sugárzás sincs jelen a szinkrotron esetében, így kedvezőbb választás lehet. Mindezek mellett a szinkrotronok sokkal nagyobbak és impulzus üzemmódban működnek.

Típus	Szinkrotron (gyors ciklus)	Szinkrotron (lassú ciklus)	Ciklotron
Energia szint variabilitás	folyamatos	folyamatos	rögzített
méret (átmérő) [m]	10	6	4
Átlagos teljesítmény (nyalábbal) [kW]	200	370	300
Ismétlési frekvencia [Hz]	60	0.5	folyamatos
beam-on time	Impulzus üzemmód	20%	folyamatos

1. táblázat: Gyorsító technológiák összehasonlítása néhány paraméter alapján (Coutrakon et al., 1999)

2.3. Nehéz töltött részecskék

A nehéz töltött részecskék egyik alapvető tulajdonsága a jelentősen megemelkedő lineáris energiaátadás (LET) a protonokhoz képest, ami felelős a relatív biológiai hatásukért (RBE). Ennek megfelelően az ion energia, ami a mélyen fekvő tumrok kezeléséhez szükséges jóval nagyobb, mint protonok esetében. A részecskék gyorsítása szinkrotronban komplexebb és költségesebb, mint ciklotronban. Habár van néhány centrum, ahol szinkrotron alapú nehézion terápia honosodott meg.

A nehézion források sokkal bonyolultabbak, mint a proton források, ahol egyszerű, nagy tisztaságú hidrogén gáz elegendő. A szinkrotronba emittálás előtt az ionokat elő kell gyorsítani egy lineáris gyorsítóban néhány MeV/u-ra. Egy ilyen linac számos RF üreget tartalmaz és néhány méter hosszú. Mindezek a komponensek a nehézion

terápiát sokkal költségesebbé teszik, mint a protonterápia. A ciklotron alapú rendszerek folyamatos nyalábot, míg a szinkrotron rendszerek impulzus üzemű nyalábot biztosítanak. Az utóbbi előnye, hogy a nyaláb paraméterek úgy, mint energia, fókusz és intenzitás impulzusról impulzusra változtathatóak.

2.4. Nyalábtranszport

Egy tipikus proton centrum egy gyorsítóból és néhány kezelőhelyiségből áll. Egyetlen gyorsító képes kiszolgálni számos kezelőt, a nyalábtranszport mágnesekkel van kontrollálva, hogy a megfelelő kezelőhelyiségbe vezessék a nyalábot. A nyaláb fókuszált és az átmérője minimálisra van szűkítve, amennyire csak lehetséges, csupán amikor a kezelőhelyiségbe és akkor kerül kiterjesztésre a kívánt szélességben. Két alapvető nyalábmódosító módszer létezik arra, hogy dózist a céltérfogatra szabjuk.

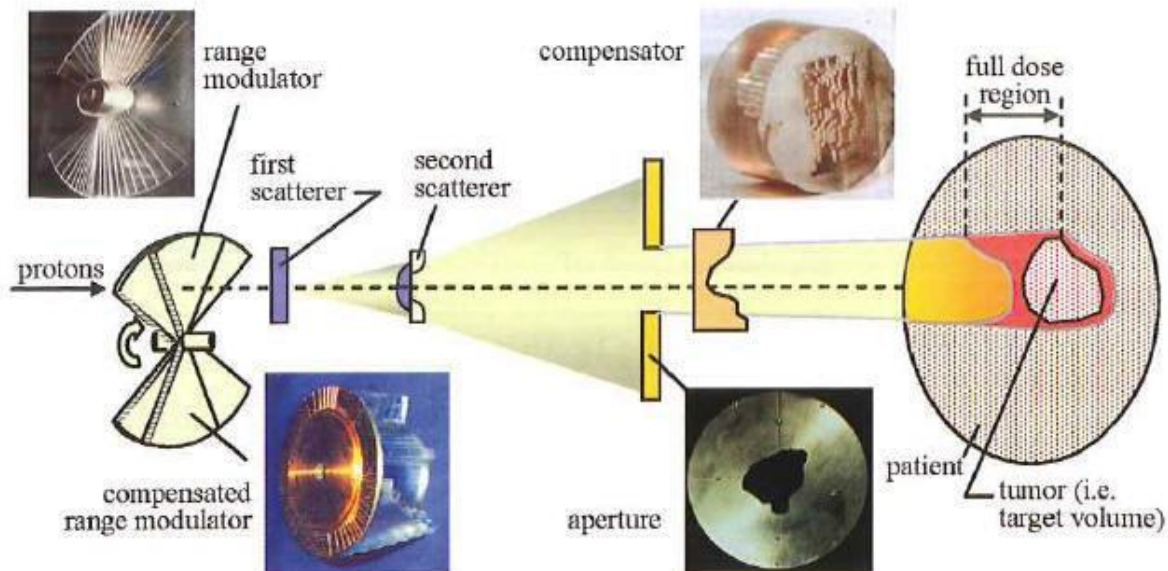


4. ábra: Az UCLH komplex proton terápiai centrumának vázlati rajza

2.5. Passzív nyaláb

A passzív nyaláb technikák dupla szóró rendszerrel vagy bolygó mágneseket szóró kompenzátorokkal kombinálva hozzák létre a nagy kiterjedésű részecske nyalábokat (Hug, 2001). A mező ezek után lesz behatárolva a tumor keresztmetszetének megfelelően egyedi vagy multileaf kollimátor segítségével. Az SOBPs kialakításához egy forgó modulátor kerék van a nyaláb útjában. Ez a berendezés különböző vastagságú anyagot helyez a nyaláb útjába, ezáltal egy periodikusan változó mélység modulációt alakít ki. Ezek alternatívájaként egy statikus változó vastagságú szűrő is alkalmazható. Ez a

merev-szűrős elrendezés, ahol energiaelnyelő rudakkal kerül kialakításra a mező homogenitása laterálisan. Valamennyi modulátor kerék vagy rúd egy adott SOBPhoz van rendelve és a tumor mélységének, kiterjedésének függvényében van kiválasztva. Az SOBPs a tumor legtávolabbi pontjához való hangolásához további távolság modulációra van szükség. Végül, minden beteg minden mezejéhez individuális kompenzátor készül, hogy a dózis eloszlást a tumor alakjára szabja. Mivel az SOBPs kiterjedés konstans a tumor szélességében, a mélyebben fekvő területek dózis ellátottsága a sekélyebben fekvő ép szövetek nagy dózisu területeivel szorosan összefügg (Khan, 2014).

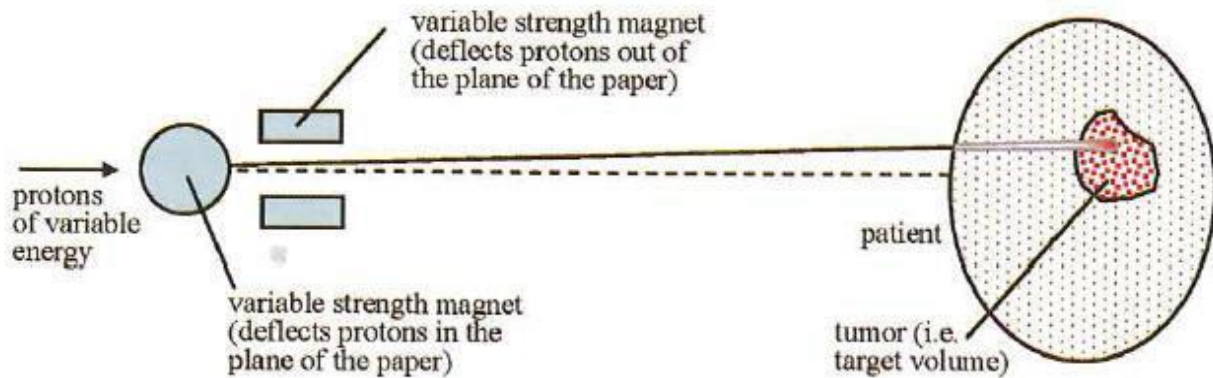


5. ábra: Passzív szóró rendszer

2.6. Aktív nyaláb

Egy másik módja a nyaláb leadásának az aktív nyaláb technika vagy pencil beam technika (Verhey et al 1998). Ez a rendszer kiaknázza azt a tényt, hogy a részecskék rendelkeznek töltéssel, és egy jól fókuszált nyalábot két mágneses dipól eltérítheti és ezáltal végigpásztázható a kezelési mezőt. A Svájci PSI volt az első, aki gyakorlatba ültette a proton nyalábokkal való pásztázást, a rendszerükben a célterület voxelekre van osztva és minden voxelhez tartozik egy külön dózis szint, amelyet a rendszer a Bragg csúcs voxelbe pozicionálásával fed le. Szinkrotronnal előállított

nyaláb esetében az energia változtatható impulzusról impulzusra annak érdekében, hogy a nyaláb idomuljon az adott voxel mélységéhez. Ezzel a módszerrel a céltérfogatot végig lehet pásztázni 3 dimenzióban és a dóziseloszlás irreguláris alakzatot is fel tud venni, bármiféle passzív abszorbens vagy betegspecifikus eszköz nélkül, mint például kompenzátorok vagy kollimátorok. Tehát a magas dózisos a proximális részekben is konformizálhatóak és minimalizálható a nem-target térfogatok azon része, amely magas LET értékű sugárzást kap. A pásztázó nyaláb technika ideális az intenzitás modulált protonterápia kivitelezéséhez. (IMPT)



6 ábra: pásztázó nyaláb rendszer

Van néhány egyértelmű előnye az aktív pásztázó technológiának a passzív rendszerekkel szemben, a) „festeni” tudja a dóziseloszlást b) magas hatásfokú felhasználása a nyalábnak a passzív technikával szemben, ahol a nyaláb több, mint 50%-a elnyelődik vagy szóródik c) nem igényel betegspecifikus eszközöket d) a neutron háttérsugárzás jelentősen csökkenthető és e) lehetővé teszi az IMPT-t. Természetesen vannak hátulütői is és a legnagyobb az ún. interplay effektus, amely a szervmozgásokból adódik.

3. Dozimetria

3.1. Ion kamrák

A vízben elnyelt dózis meghatározása jelenleg valamennyi ionterápiás centrumban ionkamrával végzett dozimetrián alapszik (Mackie *et al.* 1985, Boyer *et al.* 1985). Erre a célra a piacon elérhető ionkamrákat alkalmazzák (leginkább gyűszűkamrákat), amelyeket egy secondary

standard laborban kalibrálnak (SSDL) Co-60 mezőben, vízben elnyelt dózissal. Ez az eljárás az ajánlott a legutóbbi Nemzetközi Atomenergia Ügynökség által kiadott Code of Practice-ban is, a technical report series TRS-398-ban, amely jelenleg a nemzetközi ajánlás az ion nyalábok klinikai dozimetriájában 50 és 250 MeV tartományban (Mackie *et al.* 1997).

3.2. TLD és filmdozimetria

Bármilyen szilárdtestdetektor ion nyaláb dozimetriára való alkalmazása esetén általános probléma a jeleltolódás megnövekedett LET értékű területeken. Ez az effektus protonokra nem túl jelentős, és korrigálható a mélység függvényében, így, akár abszolút dozimetria is végezhető proton mezők esetén. Nehezebb ionok esetében a LET növekedés jóval nagyobb és ezek mellett a mag fragmentációja miatt a LET érték a mélység függvényében nagyban változik (Dong, 2015). Ezért nem lehetséges TLD-t vagy filmdozimetriát alkalmazni abszolút dózis

meghatározására. Sokkal inkább relatív mérésekhez és minőségbiztosítási ellenőrzésekhez alkalmazhatóak. (Jackson et al 2012).

3.3. Dóziselozslás verifikálása

Passzív nyaláb technika esetében a proton vagy ion nyaláb dozimetriai verifikációja gyakorlatilag megegyezik a konvencionális (non-IMRT) sugárterápia verifikációjával. Ilyen esetben a mező megmérhető például egy ion kamrával, ami végig pásztázza a mezőt egy vízfantomban. Aktív pásztázó nyaláb esetében ionkamrás, pásztázó mérés nem lehetséges, hanem többcsatornás mérőrendszert szükséges alkalmazni a megfelelő verifikáció érdekében. Erre a célra dedikált rendszerek lettek kifejlesztve, amelyek lehetővé teszik, például, számos független ionkamra pozicionálását egy vízfantomban és dózis mérését több pontban egyidejűleg (Sisterson J. 2005). Másik lehetőség többcsatornás detektorok alkalmazása, mint például 2D ionkamra mátrix detektorok. Habár a dózis kvantitatív meghatározására nem alkalmas, a film dozimetria fontos részét képezi a besugárzási mezők geometriai ellenőrzésének.

3.4. Nyalábkalibrálás

Csakúgy, mint a dozimetriai verifikáció esetében a nyaláb kalibrálása passzív rendszereknél ugyanúgy végezhető, mint a konvencionális sugárterápiában. Ez tipikusan minden besugárzási mező monitor unit kalibrálását jelenti a referencia

pontban. Ha a nyalábtranszport rendszer megfelelően van modellezve akkor egy empirikus kalibráció lehetséges a nyalábalkotók valamennyi kombinációjára (Kooy et. al 2003). Aktív pásztázó nyaláb energiaválasztó rendszerrel való kombinálásánál a kalibrálásnak legtöbbször energia specifikusan kell megtörténnie, vagyis valamennyi nyalábenergiára el kell végezni annak érdekében, hogy megfelelő besugárzási mezőt lehessen kialakítani. Ebben az esetben a referencia pont elhelyezése történhet az egyes nyaláb belépéseknél, mintsem az SOBP régiójában, ahogy a passzív rendszereknél láttuk (Jackel et. Al 2004).

4. Besugárzástervezés

Míg az aktív pásztázó rendszerhez egy kísérleti besugárzástervező-rendszer (TPS) készült (Kramer et. al 2000, Jackel et al 2001), amely megfelel a pásztázó technika követelményeinek, addig a passzív technika egy modulátor segítségével éri el az előírt homogén biológiailag effektív dózist egy mezőnél. Egy 3D pásztázó rendszerrel majdnem tetszőleges alakú SOBP alakítható ki. A kiterjesztett Bragg csúcs alakja a besugárzási mező minden a rendszer által pásztázott pontjában optimalizálásra szorul. A 3D rendszer bevezetésének van néhány nagyon jelentős következménye a TPS-ekre nézve:

- A részecskeszámot és az energiát minden pásztázott pontban különállóan optimalizálni szükséges.

- Az intenzitásmodulált részecsketerápia lehetőségét figyelembe kell venni.
- A besugárzási terv minden mezejét ugyanazon a napon szükséges leadni, hogy a beállítási pontatlanságokból adódó dóziseloszlásbeli hibákat kiküszöböljük.
- A frakciódózis minden beteg esetében variálható legyen.
- A nyalábadatok (energia, pozíció, részecskeszám minden pontban) optimalizáltak minden beteg minden mezejéhez.
- Egy relatív biológiai hatásosságot számoló (RBE) modell, amely lehetővé teszi RBE számolását minden pontban.

4.1. Képképzés a besugárzástervezéshez

Habár standard eljárás a CT és MR képek alkalmazása a tumor és az ép szervek berajzolásakor, addig a CT információ, az az elektron denzitáson egyetlen kvantitatív forrása, amely szükséges az ionok hatótávolságának meghatározásához a szövetek között. A CT számokat vízre vonatkoztatott ion hatótávolságokra kalibráló átváltás szükséges. Ezek az összefüggések empirikusak és csupán egy jól definiált képképzési protokoll esetén alkalmazhatóak (*Jakel et al. 2000*).

4.2. Dózis számítás

Dózis számítás aktív pásztázás esetében a mért mélydózisgörbékben nyugszik, mintsem az SOBP

mért adatain modulátorok alkalmazásánál, azonban minden energia adataira szükség van. Ha az alkalmazott dózis variálható, abban az esetben a számításokat elnyelt dózissra és abszolút részecskeszámra kell alapozni a relatív számítások helyett. Az elnyelt dózis számításához a teljes adathalmaz szükséges, amely magában foglalja az atommagból kiszakadó részecskéket is. Mielőtt a valós dózisszámítás elindul, a céltér fogat szeletekre lesz osztva radiológiai mélység alapján (Itt a passzív rendszer esetében alkalmazott gyakorlati módszerek használhatóak a hatótávolság kiszámítására). Ezek után minden szelet egy adott gyorsító energiához tartozik, a rácsszkenner pásztázó pozíciói egy négyzetes rácsként vannak definiálva minden energiához. Utolsó lépésként a részecskeszám kerül optimalizálásra, amíg az előírt dózist sikerül elérni az adott pontban.

4.3. Intenzitásmodulálás és dózis optimalizáció

A legkézenfekvőbb (biológiailag effektív) dózisoptimalizálás az egy mező uniform dózisoptimalizálás. Passzív rendszer esetében ez a modulátor alakjának optimalizálásával, annak elkészítésekor érhető el. Protonok esetében a homogén elnyelt dózis a mélység modulálásával biztosított. Nehezebb ionok esetében az RBE növekszik a LET értékek miatt és ennél fogva elnyelt dóziscsökkenésre van szükség (*Kempe et al 2007*). Aktív rendszereknél jóval több rugalmasság van jelen egy mező lehetséges optimalizálásánál. A mélydózis modulálásával

jelentkező kiegészítő szabadsági fok teret ad számos egyéb technikának, mint a személyre szabott biológiai modellezés és az intenzitás modulált protonterápia (IMPT) (*Sarfehnia et al 2010*). Az IMPT sokféleképpen megvalósítható, mint azt látni fogjuk: egy IMRT típusú dózisoptimalizálással két dimenzióban (a mélységi modulációt nélkülözve), egy 2+1 dimenziós optimalizálással (egy hozzáadott, de rögzített mélydózis modulálással) vagy egy valódi 3D optimalizálással minden egyes pásztázott pontban. Minél több szabadsági fokot iktatunk be, annál fontosabb, hogy megfelelő és átfogó dózismegszorításaink legyenek, annak érdekében, hogy az optimalizálás ne degenerált megoldásokat eredményezzen. (*Lomax A. J. 2008*).

5. Sugárbiológia

Bármely sugárzás *Relatív Biológiai Effektivitása* (RBE) azt mondja meg, hogy egy adott sugárzás biológiai, sejtpusztító hatása hányszorosa a 250kV-os röntgensugárzásénak. A kiválasztott biológiai végpont lehet sejthalál, szöveti károsodás, mutáció vagy bármely más végpont. RBE összehasonlításnál a referenciasugárzás néha Co-60 γ -sugárzás vagy nagyenergiájú röntgensugárzás, amelyeknek az RBE értéke 0.85 ± 0.05 (250-kV rtg-hez viszonyítva) (*Khan, 2014*). A protonok RBE értékét nem lehet rögzíteni, de a 70-250MeV-os tartományban tipikusan 0,9 és 1,9 között vannak egy elfogadott 1,1-es értékkel a klinikai alkalmazásokban. Ennek eredményeképpen az egyenértékű Co-60 dózis a

proton dózis 1,1-szerese. Ez a számolt dózis definíció szerint a Cobalt Gray Equivalent (CGE) dózis és modalitások közötti összehasonlítások céljából származtatják (*Weber et al., 2006*).

Az atommaggal bekövetkező kölcsönhatásoknak három okból is nagyon nagy jelentősége van a protonterápiában. Először is hozzájárulnak az elnyelt dózishoz. Másodszor, nagy LET értékkel rendelkezhetnek, ami RBE érték növekedést eredményez. Harmadszor, másodlagos neutronokat keltenek, amelyek dózist közölnek a célterületen kívüli szövetekkel (*Paganetti, 2002*).

Az általános analitikus módszerek proton dózisszámításra becsléseket tartalmaznak, amelyek a származtatott elnyelt dózisba pontatlanságokat eredményezhetnek. Az elektromágneses kölcsönhatásokból eredő dózis mellett (*Petti 1992*), a proton terápia dózisa részben a másodlagos protonokból, deuteronokból, tritonokból, ^3He és α -részecskékből áll, amelyek magkölcsönhatások eredményeképpen szabadulnak ki. A dózis felépülési tartomány (build-up) effektus a Bragg görbe belépésénél (ami a térbeli mintája a dózisanak a mélység függvényében) a másodlagos részecskéknél tulajdonított és először 185MeV-es proton nyalábnál írták le (*Carlsson 1977*). Analitikus pencil-beam algoritmusok esetében a magkölcsönhatások általában kicsinek tekintettek és csupán a mért hatásuk adódik hozzá a mélydózisgörbe eloszlásához (*Hong et al 1996, Russell et al 1995*).

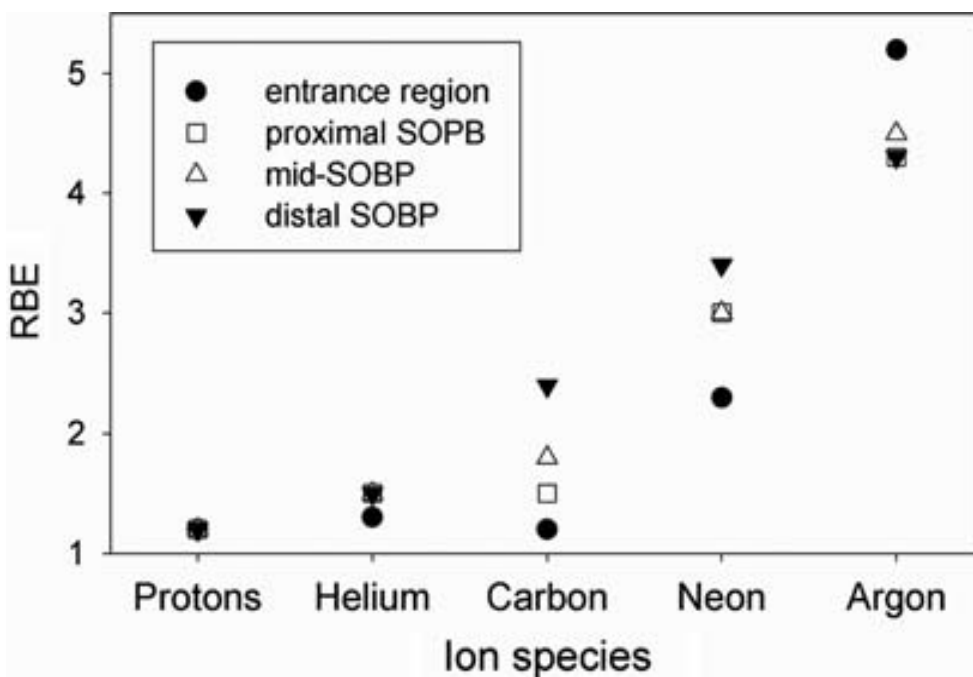
A nehéz ionok hatalmas LET érték növekedésen esnek át a Bragg csúcs régiójában a belépési

zónához képest (Sandison et al 1997). Ez a növekedés a fent tárgyalt tulajdonságokból kifolyólag következik be. A magas LET érték sugárbiológiai előnyei már jól ismertek a neutron terápiából, de a neutron nyalábokkal történő kezeléssel ellentétben, a nehéz ion terápiás kezeléseknél a magas LET értékű régió jól lokalizálható a tumor körül. A növekvő töltéssel járó növekvő biológiai hatás a 7. ábrán látható.

A nehéz ionokkal történő sugárterápia hátránya a növekvő magköölcsönhatásokból származó fragmentáció, amely egy a Bragg csúcs mögött jelentkező ún. fragmentációs nyúlvány vagy fragment tail.

Az óriási sejtpusztító hatásuk mellett jelentkezik még néhány sugárbiológiai effektus, amelyek jól használhatóvá teszik a nehéz ionokat a

sugárterápiában. Például tudott, hogy az alacsony LET értékű sugárzásoknál a sejt túlélése nagyban függ a szövet oxigén szaturációjától. Ez az oxigén gyökök sugárzás hatására való felszabadulásának tudható be sugárzás hatására (Goethem et. al 2009). Sok szolid tumor, amely hypoxiás, oxigénben szegény területeket tartalmaz, ennek megfelelően nagymértékben ellenálló az alacsony LET értékű sugárzással szemben. Magas LET értéknél az oxigén szaturáció csupán kis szerepet kap. Tehát a magas LET értékkel rendelkező részecskék különösen hasznosak lehetnek sugárrezisztens tumorok kezelésénél. Ezek mellett a sejtcikluson belüli szenzitivitás is eltér kis mértékben a magas és az alacsony LET értékű sugárzásnál.



6. ábra: RBE értékek egér sejteknél eltérő típusú ionokkal való besugárzás után az SOBP különböző pontjain. Az SOBP modulációja 8 -10 cm volt és a kezdeti energiák pedig 160, 225, 400, 557 és 570 MeV/u voltak p, He, C, Ne és Ar ionok esetében (Jakel, 2006)

6. A proton terápia klinikai alkalmazásai

A protonterápia klinikai alkalmazása (PBT) az egészségügyi viták fókuszába 2016-ban került. (Mark V. Mishra et.al 2016). A proton nyalábok sugárterápiában történő alkalmazásának indoka a megnövekedett tumor kontroll (TCP) azáltal, hogy magas dózisokat szolgálunk ki a tumorra. Csakúgy, mint más nagy konformitású technikák, a proton terápia is különösen a soros rizikószervekhez közel fekvő tumoros elváltozások esetében érdekes. A protonterápiához kapcsolódó adatok anatómiai régió szerint rendezve.

6.1. Központi idegrendszeri és koponyaalapi tumorok (felnőttekben)

A 90-es évek elején protonterápiával kezelték az agyi metasztázisokat és AVM-eket (Arteriovenous malformation) a Loma Linda University-n az USA-ban (Slater, 2006). A Harvard Cyclotron Laboratory kutatásai hosszú távú sikereket mutattak ki hipofízis adenómák sztereotaxiás protonterápiájánál (Ronson et al 2005). Az 1963 és 1990 között kezelt betegek csoportjában azt figyelték meg, hogy 581 akromegáliában szenvedő beteg 98%-a normális hormonszintet mutatott 20 évvel a kezelés után. Nelson szindrómás (n=36) és Cushing szindrómás betegek (n=180) csoportjában 85%-os volt a hormon normalizálódás 20 év elteltével (Kjellberg

et al 1990). Az AVM-ek kezelésére egy sugársebészeti eljárás is ki lett dolgozva és implementálva (Kjellberg et al. 1983).

6.2. Gyermekkori koponyaúri daganatok

A gyermekkori koponyaúri daganatok protonterápiás alkalmazása kevés kutatási eredménnyel rendelkezik néhány publikációtól és folyamatban lévő kutatástól eltekintve. A legtöbb publikáció esettanulmány limitált betegszámmal (n<30). Benk és munkatársai vizsgálták a gyermekkori koponyaalapi és nyaki gerinc chondrómákat nagy dózisú sugárterápiával kezelve (Benk, V. et al 1995), egy másik vizsgálat Habrand és mtsai által a protonterápia a gyermekkori központi idegrendszeri tumorok ellátásában (Habrand, J.L. 1999). Hug és mtsai vizsgálták a proton terápia hatását gyermekkori alacsony grádusú asztrocitómáknál (Hug et al 2002). Azonban ezek a kutatások heterogén eloszlást mutattak diagnózis, stádium és kezelés típusa szempontjából. A proton terápia mind első vonalbeli kezelés részeként, mind kiújulás kezelésére alkalmazott kezelési modalitásként szerepelt. A legtöbb vizsgálatban agresszív terápia volt adminisztrálva és ezáltal a local control magas volt.

6.3. Szem-szemüregi tumorok

A szemdaganatok terápiájában a protonterápia, mint az enukleáció (szem eltávolítás) és a szem

brachyterápia alternatívája. Seddon és munkatársai összehasonlították a tumor kontroll értékeket uveális melanómáknál protonterápiás és enukleációt követve (Seddon, 1985). A proton terápiával kezelt betegek fiatalabbak voltak, kisebb tumorokkal rendelkeztek és a lokalizáció is eltérő volt a kontroll karon elhelyezkedő sebészeti úton ellátott betegekhez képest. Az 5 éves túlélés 81% volt a protonterápiás és 68% az enukleációs csoportban. Cox regressziós analízis prognosztikai változós hozzáállásnál nem mutatott különbséget a teljes túlélésben, RR 1.2 (95% CI 0,9–1,2) vagy tumormentes túlélésben, RR 1.0 (95% CI 0,7–1,4) (Olsen et al 2007).

Egy kutatás protonterápiával vagy brachyterápiával kezelt érhártya melanómás betegek adatait analizálta. Lokális kiújulás, mortalitás és a látás élessége volt vizsgálva, de a modell nem volt megfelelően hangolva a lehetséges befolyásoló tényezőkre (csupán a keresztmetszetre). A protonterápiával kezelt betegek magasabb mortalitási arányt mutattak (9,4%) a brachyterápiával kezelt betegekhez képest (3,7% és 5,0% ^{125}I vagy ^{106}Ru esetében), azonban a lokális kiújulási ráta alacsonyabb volt (5,2%), mint a 4,2% és 10,7% ^{125}I vagy ^{106}Ru esetében (Wilson, M.W. and Hungerford, J.L. 1999) and (Olsen et al 2007).

6.4. Chordómák és chondroszarkómák

Chordómák és Chondroszarkómák kezelése a fejnyaki régióban általában sebészetileg és/vagy

sugárterápiával történik. Hagyományos sugárterápiás dózisok, mint 50-55Gy nem biztosítanak elegendő tumor kontrollt, de a magasabb dózisoknál jelentkező toxicitás a környező neurológiai szövetekben lehetetlenné teszi a dózis eszkalációt.

Egy vizsgálat randomizált 96 beteget chordómával vagy chondroszarkómával a koponyaalapon 66.6 vagy 72 CGE dózisú proton és fotonsugárzást kombináló sugárterápiára (Santoni, et al 1998). Az egyetlen elérhető publikáció ezen vizsgálat kapcsán halántéklebény károsodást ír le, anélkül, hogy a betegeket az eredeti besorolásuk alapján vizsgálná, ezáltal nem volt képes a halántéklebény károsodást a kezelési technikához kötni. Teljes halántéklebény károsodás 7.6% volt 2 év után, illetve 13.2% 5 év után.

Kilenc esetismertetés közölt eredményeket 500 körüli kezelt betegszámmal kizárólag protonterápiával illetve a protonterápia, mint kiegészítő modalitással a hagyományos sugárterápia mellett. A protonterápia, mint elsődleges terápia a kiújulások kezelésében jött szóba. Az öt és tízéves túlélés 94% és 86% volt a teljes populációra (Debus et al. 1997). Két vizsgálat alacsonyabb teljes túlélést mutatott chordómák, mint chondroszarkómák esetében, 3 éves követésnél 87–88% és 94–100%-ot mutattak (Hug et al. 1999 and Noel et al. 2002).

6.5. prosztatatumorok

A prosztatatarakos férfiak nagyjából 65%-át teszik ki a Loma Linda University Medical Center-ben

(LLUMC) protonterápiával kezelt betegeknek; ez a populáció a protonterápiával kezelt prosztatarákos betegek legszámosabb csoportja. A LLUMC kutatói által publikált számos riport és intézetek közötti kontrollált randomizált vizsgálat kimutatta, hogy a protonszugárzás lehetővé teszi effektív, terápiás dózis közlését a CTV-vel, ugyanakkor figyelembe veszi a környező szöveteket, vagy egyáltalán nem, vagy csak kevés mellékhatást okoz a kezelt betegekben. A kezdeti vizsgálatok 10%-os dóziseszkalációt alkalmaztak az akkoriban elfogadott dóziszokhoz képest és a előzetes eredmények ígéretesek voltak (Slater, Rossi, et al 1999).

6.6. Tüdőtumorok

Az American Society of Oncology adatai alapján 170,000 új tüdő tumoros eset jelenik meg az USA-ban, a Loma Linda University Hospital kutatói javasolták a protonterápia alkalmazását egyes stádiumú tüdő tumorok esetében (Bush et al 1999) és ahogy egy későbbi riport jelezte, nem jelentkezett több mellékhatás a konvencionálisnál magasabb frakciódózis és összdózis protonokkal való konformális leadása során (Bonnet et al 2001).

Egy, a protonterápia nem-kissejtes tüdő tumorok (NSCLC) ellátásában való szerepét vizsgáló study 68 NSCLS-s beteget követett, valamennyi többmezős protonterápiával kezelve. A leadott dózis 51GyE volt 10 frakcióban két hét alatt az első 22 beteg esetében, az ezt követő 46 beteg

60GyE-t kapott 10 frakcióban két hét alatt. Mind a 68 beteg adatai feldolgozásra és közlésre kerültek. Sem szimptomás pneumonitis, sem késői nyelöcső illetve szív toxicitás nem volt megfigyelhető; 3 év után a local control (LC) és betegség típusos túlélés (DSS) 74% és 72% volt. Jelentős emelkedés jelentkezett a helyi tumor kontrollban T1 és T2 tumorok esetében (87% vs. 49%), a túlélés javulását jósló trend kíséretében (Bush et al 2004). A tüdő tumorok protonterápiás kezelése mellett továbbra is a daganat elmozdulások kontrollja jelenti az egyik legnagyobb kihívást (Kovács, et al 2007, 2007, 2009)

6.7. Hepatocelluláris karcinóma

Egy 34 beteget kísérő vizsgálat a protonterápia hepatocelluláris karcinóma kezelésében betöltött szerepét vizsgálta, valamennyi beteg befejezte a kezeléseket, a követési idő legalább 6 hónap volt (a medián követési idő 20 hónap). Az átlagos tumorméret 5,7 cm volt. A két éves adatok 75%-os lokális tumor kontrollt és 55%-os teljes túlélést mutattak. A kezelés előtt megemelkedett alpha-fetoprotein (AFP) szinttel rendelkező betegek 85%-a csökkenő AFP szintet mutatott, a kezelés előtti 1405-ről 35-re, hat hónappal a kezelés után. Hat beteg esett át májátültetésen több hónappal a sugárkezelés befejezése után; két betegnél ezek közül az eltávolított májban semmiféle reziduális karcinómát nem találtak. A kezelés utáni mellékhatások minimálisak voltak, kicsi, habár jelentős albumin szint csökkenés és bilirubin szint emelkedés mellett 3 beteg tapasztalt vékonybél

vagy vastagbél vérzést, azokban az esetekben, amikor a bélszakasz a kezelt tumor közvetlen környezetében volt (*Bush et al 2004*).

6.8. Emlőtumorok

Jelenleg, a sugárterápia szerepe az emlőrák multidiszciplináris kezelésében jól meghatározott (*Coates et al 2015*). A posztoperatív besugárzás csökkenti az emlőállományban és nyirokcsomókban az áttétek képződésének valószínűségét és növeli a túlélést, főleg a magas kockázatú betegpopulációban. Az emlő lokális vagy loko-regionális sugárkezelése konvencionális technikákkal jelentős mértékű ép szövetet és védendő szervet magában foglalhat, ezáltal növelheti a kezelésből származó ép szöveti károsodást és csökkentheti az életminőséget (*Brown et al 2015*).

Napjainkban a protonterápia kutatási területei közé tartozik az emlőrák kezelése. Ez az indikáció nem alkalmazható rutinszerűen, mivel még nincs elég evidencia erre vonatkozóan, de klinikai vizsgálatokba való bevétele vagy különálló esetek kezelése javasolt egy multidiszciplináris környezetben (*Patel et al 2014*). A protonokkal való kezelés lehetőségei, a céltérfogatok ellátása és ép szövetek védelme, számos dozimetriai és tervezési vizsgálat tárgya volt (*Orecchia et al 2015*), sok kutatás a protonterápia dóziseloszlását vizsgálta bal oldali emlőtumorok esetében, elemezve a szív dózisterhelésének csökkenését. Egy összehasonlító besugárzástervezési elemzés 20 bal oldali emlőrákos beteg esetében, egyre bonyolultabb loko-regionális térfogatokkal,

amelyek a *mammaria interna*-t is magukba foglalták, azt mutatta ki, hogy az intenzitás modulált protonterápia hozta a legjobb lefedettségi és környező ép szöveti kíméleti eredményeket. A szív dózisa a 20-ad részére csökkent, összehasonlítva az IMRT tervvel, ezzel nagy valószínűséggel csökkenthető a kardiovaszkuláris toxicitás (*Ares et al 2010*). Egy másik vizsgálat, öt betegen masztektómia után, kétoldali emlőimplantátummal összehasonlította az IMPT-t a konformális 3D fotonbesugárzással (*Jimenez et al 2013*).

7. Protonterápiában rejlő kihívások

7.1. Technikai kihívások

A klinikai proton nyalábok részecskegyorsítóból származnak, ez lehet ciklotron vagy szinkrotron. Mindkettőnek megvannak az előnyei és hátrányai. A ciklotronok kisebbek, de csupán egy fix energián képesek üzemelni. Ez azt jelenti, hogy az energiamoduláció a nyaláb útjába, jellemzően közvetlenül a kilépő ablak elé helyezett külső abszorbenssel valósul meg. A szinkrotron jóval kisebb keresztmetszetű nyalábot produkál, és kevesebb, mint egy másodperc alatt tud energiát váltani. Azonban impulzus üzemmódja miatt kevésbé alkalmazható néhány technikához. Jelenleg a legtöbb protonterápiás gyorsító hatalmas, annyira, hogy a kezelőhelyiségen kívül kell elhelyezni. Gyakorlatban egy gyorsító számos kezelőhelyiséget kiszolgál, ehhez sok helyre van szükség, a nyalábtranszportozhoz használt mágnesek

eltérítik, irányítják és fókuszálják a nyalábot. Ezzel szemben a fotonterápiás gyorsítók, mezőmódosító és monitorozó rendszerrel egyetemben beférnek egyetlen szobába. A proton centrumok ezért nagyobbak, mint a fotonterápiás központok, nem utolsósorban azért, mert a komplett rendszer egy gantry-t is tartalmaz, hogy az egész besugárzó fejet körbe lehessen forgatni a beteg körül. A legtöbb proton gantry-nak pár méter az átmérője amiatt mert az akár 250MeV-os protonok eltérítéséhez nagy indukciójú mágneses mezőre, ezáltal óriási mágnesekre van szükség. A protonterápia költségei is magasabbak, mint a hagyományos fotonterápia költségei, részben a szoba kialakítása miatt, ahol 360°-ban körbe tud fordulni a gantry. Néhány vizsgálat felvetette, hogy szükség van-e teljes ívre vagy specifikus szögek elegendőek lehetnek-e. Egy teljes 360°-os ív a legtöbb kezeléshez nem szükséges, például robotikus 6 szabadsági fokú asztal használatával a betegeket fekvő vagy ülő helyzetben kezelve.

7.2. Fizikai kihívások

Dózis bizonytalanság: A dóziselőírás során arra a dóziseloszlásra hagyatkozunk, amelyet a tervezőrendszer mutat az optimalizálás után. Habár a dózis becslésének mindig van egy bizonytalansága és a dóziseloszlás nem pontosan úgy alakul ki, ahogy az tervezve lett.

Sugárterápiában a cél, hogy az előírt dózis $\pm 2,5\%$ -on belüli dózist közöljünk. Ezt az értéket nemzetközi szervezetek javaslatai alapján határozták meg.

A dózis számítás rutinszerűen végezhető analitikus algoritmusok alapján, ezek elég gyorsak ahhoz, hogy percek alatt optimalizáljanak. Amíg ezek a technikák elegendő pontosságot szolgáltatnak a fotonok világában, addig jelentős gyengeségeket mutatnak protonok esetében. A részecsketerápiában jelentkező meredek dózis gradiensek kihangsúlyozzák az analitikus algoritmusok közelítő számításait, különös tekintettel a szóródó protonokra a csont-szövet átmeneteknél. Ugyan korábban túl lassúak voltak a klinikai használathoz, a részecskepálya szimuláló algoritmusokra ('Monte Carlo') épülő dózisszámítás mostanság olyan hatékonyságot mutat, amely lehetővé teszi használatát besugárzás tervezés során. A Monte Carlo kódok pontosabb dózisszámítást tesznek lehetővé az analitikus algoritmusokhoz képest és a Gold standard-nak tekintendők. A számításbeli pontatlanságoknak súlyosabb következményei vannak a protonterápiában, mint a fotonok esetében, mert a protonoknak véges a hatótávolságuk és szóródnak az inhomogenitásokon a betegben. Ezek alapján a protonterápiában rejlő bizonytalanságok megismerése és megértése kulcsszerepet játszik a kezelési döntések meghozatalában.

8. Irodalomjegyzék

1. Wilson, R. R. Radiological use of Fast Protons. *Radiology* 47, 487-491 (1946).
2. Lawrence, J. H., Tobias, C. A., Born, J. L. Hypophysectomy for Advanced Breast Cancer Using High Energy Particle Beams
3. Kjellberg, R. N., Sweet, W. H., Preston, W. M., Koehler, A. M. The Bragg Peak of a Proton Beam in Intracranial Therapy of Tumors. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 87, 216-218 (1962).
4. Newhauser W.D. and Zhang R. 2015 *Phys. Med. Biol.* 60 R155)
5. Shipley WU, Prout GR, Jr, Coachman NM, McManus PL, Healey EA, Althausen AF, Heney NM, Parkhurst EC, Young HH, 2nd, Shipley JW, et al. Radiation therapy for localized prostate carcinoma: experience at the Massachusetts General Hospital (1973-1981). NCI Monogr. 1988;(7):67–73. [\[PubMed\]](#)
6. Jardins M, Houde M, Gagnon E (2005) Phagocytosis: the convoluted way from nutrition to adaptive immunity. *Immunol Rev* 207: 158–165 [\[PubMed\]](#)
7. Zietman, A. L., Bae, K., Slater, J. D., Shipley, W. U., Efstathiou, J. A., Coen, J. J., . . . Rossi, C. J. (2010). Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from proton radiation oncology group/American college of radiology 95-09. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 1106-1111.
8. Oliver Jäkel; Medical physics aspects of particle therapy, *Radiation Protection Dosimetry*, Volume 137, Issue 1-2, 1 November 2009, Pages 156–166, <https://doi.org/10.1093/rpd/ncp192>
9. Weber D C *et al* 2009 RapidArc, intensity modulated photon and proton techniques for recurrent prostate cancer in previously irradiated patients: a treatment planning comparison study *Radiat. Oncol.* 4 34
10. Valdivieso M, Kujawa A M, Jones T and Baker L H 2012 Cancer survivors in the United States:a review of the literature and a call to action *Int. J. Med. Sci.* 9 163–73
11. Faiz M. Khan , The physics of proton therapy, 2014
12. Hug, E. B., Nevinny-Stickel, M., Fuss, M., Miller, D. W., Schaefer, R. A., Slater, J. D. Conformal Proton Radiation Treatment for Retroperitoneal Neuroblastoma: Introduction of a Novel Technique. *Med. Pediatr. Oncol.* 37, 36-41 (2001)
13. Verhey, L. J., Smith, V., Serago, C. S. Comparison of Radiosurgery Treatment Modalities Based on Physical Dose Distributions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40, 497-505 (1998).
14. Mackie TR, Scrimger JW, Battista JJ. A convolution method of calculating dose for 15 MV x-rays. *Med Phys.* 1985;12:188-196.

15. Dong L. Clinical commissioning of proton beam *Principles and Practice of Proton Beam Therapy (Medical Physics Monograph No. 37, 2015)*
16. Boyer AL, Mok EC. A photon dose distribution model employing convolution calculations. *Med Phys.* 1985;12:169-177.
17. FM, Gerbi BJ, eds. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
18. Kooy, H. M., Schaefer, M., Rosenthal, S. and Bortfeld, T. Monitor unit calculations for range-modulated spread-out Bragg peak fields. *Phys. Med. Biol.* 48, 2797–2808 (2003).
19. Jäkel, O., Hartmann, G. H., Karger, C. P., Heeg, P. and Vatnitsky, S. A calibration procedure for beam monitors in a scanned beam of heavy charged particles. *Med Phys.* 2004 May;31(5):1009-13.
20. Jäkel, O., Kramer, M., Karger, C. P. and Debus, J. Treatment planning for heavy ion radio-therapy: clinical implementation and application. *Phys. Med. Biol.* 46, 1101–1116 (2001).
21. Jäkel, O., Hartmann, G. H., Karger, C. P. and Heeg, P. Quality assurance for a treatment planning system in scanned ion beam therapy. *Med. Phys.* 27, 1588–1600 (2000).
22. Jäkel, O., Jacob, C., Schardt, D., Karger, C. P. and Hartmann, G. H. Relation between carbon ions ranges and X-ray CT numbers. *Med. Phys.* 28(4), 701–703 (2001).
23. van Goethem M J, van der Meer R, Reist H W and Schippers J M 2009 Geant4 simulations of proton beam transport through a carbon or beryllium degrader and following a beam line. *Phys Med Biol.* 2009 Oct 7;54(19):5831-46.
24. Paganetti, H. *et al.* *Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy.* *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53**, 407–421 (2002).
25. Carlsson C A and Carlsson G A 1977 Proton dosimetry with 185 MeV protons. Dose buildup from secondary protons and recoil electrons *Health Phys.* **33** 481–4
26. Hong L, Goitein M, Bucciolini M, Comiskey R, Gottschalk B, Rosenthal S, Serago C and Urie M 1996 A pencil beam algorithm for proton dose calculations *Phys. Med. Biol.* **41** 1305–30
27. Russell K R, Grusell E and Montelius A 1995 Dose calculations in proton beams: range straggling corrections and energy scaling *Phys. Med. Biol.* **40** 1031–43
28. Sandison G A, Lee C-C, Lu X and Papiez S 1997 Extension of a numerical algorithm to proton dose calculations: I. Comparisons with Monte Carlo simulations *Med. Phys.* **24** 841–9
29. Kjellberg R N, Hanamura T, Davis K R, Lyons S L and Adams R D 1983 Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain *N. Engl. J. Med.* **309** 269–74
30. Kempe J, Gudowska I and Brahme A 2007 Depth absorbed dose and LET

- distributions of therapeutic 1H, 4He, 7Li, and 12C beams *Med. Phys.* **34** 183–92
31. Sarfehnia A, Clasio B, Chung E, Lu H M, Flanz J, Cascio E, Engelsman M, Paganetti H and Seuntjens J 2010 Direct absorbed dose to water determination based on water calorimetry in scanning proton beam delivery *Med. Phys.* **37** 3541–50
 32. Lomax, A. J. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. *Phys. Med. Biol.* **53**, 1027–1042 (2008)
 33. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beane R (2014) Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev* 40:48–59
 34. Lindquist, C., Paddick, I. The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors. *Neurosurgery*. 2007;61:130–140 ([discussion 40–1]).
 35. Steven D. Chang, William Main, David P. Martin, Iris C. Gibbs, M. Peter Heilbrun; An Analysis of the Accuracy of the CyberKnife: A Robotic Frameless Stereotactic Radiosurgical System, *Neurosurgery*, Volume 52, Issue 1, 1 January 2003, Pages 140–147,
 36. Murphy, M. J. and Cox, R. S. (1996), The accuracy of dose localization for an image-guided frameless radiosurgery system. *Med. Phys.*, **23**: 2043-2049.
 37. Verellen, D., Linthout, N., Bel, A., Soete, G., Van Den Berge, D., D' Haens, J., Storme, G. Assessment of the uncertainties in dose delivery of a commercial system for linac-based stereotactic radiosurgery (1999) *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **44** (2), pp. 421-433.
 38. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beane R (2014) Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev* 40:48–59
 39. Lucien A. Nedzi, Hanne M. Kooy, Eben Alexander, Gösrän K. Svensson, Jay S. Loeffler, Dynamic field shaping for stereotactic radiosurgery: A modeling study, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, Volume 25, Issue 5, 1993, Pages 859-869, ISSN 0360-3016,
 40. Kubo, H.D., Wilder, R.B., Pappas, C.T.E. Impact of collimator leaf width on stereotactic radiosurgery and 3D conformal radiotherapy treatment plans (1999) *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **44** (4), pp. 937-945.
 41. Simonová G., Roman L. Radiosurgery in the treatment of malignant brain tumors, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2014, **3**:6, 879-890,
 42. Nataf, F., Schlienger, M., Liu, Z., Foulquier, J.N., Grès, B., Orthuon, A., Vannetzel, J.M., (...), Touboul, E.

- Radiosurgery With or Without A 2-mm Margin for 93 Single Brain Metastases (2008) *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 70 (3), pp. 766-772.
43. Benk, Veronique, et al. "Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation." *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 31.3 (1995): 577-581.
 44. Habrand, Jean-Louis, et al. "The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: a 25-year experience and review of the literature." *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 44.2 (1999): 255-263.
 45. Hug, E. B., Muentzer, M. W., Archambeau, J. O., DeVries, A., Liwnicz, B., Loreda, L. N., ... & Slater, J. D. (2002). Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlentherapie und Onkologie*, 178(1), 10-17
 46. Seddon JM, et al. Comparison of survival rates for patients with uveal melanoma after treatment with proton beam irradiation or enucleation. *American journal of ophthalmology* 99.3 (1985): 282-290.
 47. Wilson, Matthew W., and John L. Hungerford. "Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma." *Ophthalmology* 106.8 (1999): 1579-1587.
 48. Dag Rune O. et al. "Proton therapy—a systematic review of clinical effectiveness." *Radiotherapy and oncology* 83.2 (2007): 123-132.
 49. Santoni R. et al. "Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull." *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 41.1 (1998): 59-68.
 50. Hug, EB., et al. "Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base." *Journal of neurosurgery* 91.3 (1999): 432-439.
 51. Slater, JD. et al. "Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer." *Urology* 53.5 (1999): 978-983.
 52. Bush, D. A., Dunbar, R. D., Bonnet, R., Slater, J. D., Cheek, G. A., Slater, J. M. Pulmonary Injury From Proton and Conventional Radiotherapy as Revealed by CT. *Am. J. Roentgenol.* 172, 735-739 (1999).
 53. Bonnet, R. B., Bush, D., Cheek, G. A., Slater, J. D., Panossian, D., Franke, C., Slater, J. M. Effects of Proton and Combined Proton/Photon Beam Radiation on Pulmonary Function in Patients with Resectable but Medically Inoperable Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 120, 1803-1810 (2001).
 54. Bush, D. A., Slater, J. D., Shin, B. B., Cheek, G., Miller, D. W., Slater, J. M.

- Hypofractionated Proton Beam Radiotherapy for Stage I Lung Cancer. *Chest* 126, 1198-1203 (2004).
55. Bush, D. A., Hillebrand, D. J., Slater, J. M., Slater, J. D. High-dose Proton Beam Radiotherapy of Hepatocellular Carcinoma: Preliminary Results of a Phase II Trial. *Gastroenterology*. 127, S189-s193 (2004).
56. Kovács A, Hadjiev J, Lakosi F et al. A tumormozgások jelentőségének sokszeteles-CT-alapú képfúziós vizsgálata tüdődaganatos betegek sugárkezelésénél [Tumor movements detected by multi-slice CT-based image fusion in the radiotherapy of lung cancer patients] *MAGYAR ONKOLÓGIA* 51 : 3 pp. 219-223. , 5 p. (2007)
57. Kovács A, Hadjiev J, Lakosi F et al. Thermoplastic patient fixation: influence on chest wall and target motion during radiotherapy of lung cancer *STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE* (0179-7158 1439-099X): 183 5 pp 271-278 (2007)
58. Kovács A, Hadjiev J, Lakosi F et al. Dynamic MR based analysis of tumor movement in upper and mid lobe localized lung cancer *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* (1219-4956 1532-2807): 15 2 pp 269-277 (2009)
59. Coates AS, Winer EP, Goldhirsh A, et al. Tailoring therapies: improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26:1533–1546.
60. Brown LC, Muteer RW, Halyard MY. Benefits, risk, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *Int J Womens Health* 2015; 24:449–458.
61. Patel S, Kostaras X, Parliament M, et al. Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: a model for Canada? *Curr Oncol* 2014; 21:251–262
62. Roberto Orecchia^{a,b,c}, Piero Fossatia^{b,c}, Stefano Zurrida^a, and Marco Krenglib^d, New frontiers in proton therapy: applications in breast cancer, 2015 *Nov*;27(6):427-32.
63. Ares C, Khan S, Macartain AM, et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:685–697.
64. Jimenez RB, Goma C, Nyamwanda J, et al. Intensity modulated proton therapy for postmastectomy radiation of bilateral implant reconstructed breasts: a treatment planning study. *Radiother Oncol* 2013; 107:213–217
65. Weber DC, Ares, C, Lomax AJ, Kurtz JM Radiation therapy planning with photons and protons for early and advanced breast cancer: an overview, *Radiation Oncology* 2006 1:22