

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ
KATEDRA KYBERNETIKY
OBOR BIOMEDICÍNSKÉ INŽENÝRSTVÍ



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Experimentální stanovení parametrů neutronového svazku
pro použití na pracovišti neutronové záchytové terapie

Vypracovala: Bc. Michaela Rabochová

Vedoucí práce: Ing. Miroslav Vinš

Rok: 2016

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Michaela R a b o c h o v á
Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika
Obor: Biomedicínské inženýrství
Název tématu: Experimentální stanovení parametrů neutronového svazku propoužití na pracovišti neutronové záchytové terapie

Pokyny pro vypracování:

1. Seznamte se s aplikací metody neutronové záchytové terapie.
2. Proveďte rešerši aktuálního stavu aplikací neutronové záchytové terapie a alternativních metod pro léčbu mozkových nádorů ve světě.
3. Seznamte se s pracovištěm horizontálního svazku NZT na reaktoru LVR-15.
4. Proveďte experimentální měření prostorového a energetického rozložení neutronového svazku NZT reaktoru LVR-15. Výsledky porovnejte s výstupy výpočetního kódu MCNP.
5. Získané poznatky přehledně shrňte v závěrečné práci, kterou vypracujte podle typografických zásad psaní odborného textu a v souladu s pravidly danými FEL ČVUT. Diplomovou práci odevzdejte ve 3 výtiscích, ke kterým přiložte práci na digitálním nosiči v obecně známém formátu.

Seznam odborné literatury:

- [1] Voorbraak, W. P.: Recommendations for the Dosimetry of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), Petten, 2003.
- [2] Marek, M.; Viererbl, L.: Spatial characterization of BNCT beams, Applied Radiation and Isotopes 61 (2004) 1051-1055.
- [3] Marek, M.; Burian, J.; Pospíšil, S.: Boron neutron capture therapy, 3rd International Workshop on Radiation Imaging Detectors, Sardinia, Italy, 23-27 Sept. 2001.
- [4] Knoll, G. F.: Radiation Detection and Measurement, third edition, New York 2000, ISBN 0-471-07338-5.

Vedoucí diplomové práce: Ing. Miroslav Vinš

Platnost zadání: do konce letního semestru 2016/2017

L.S.

prof. Dr. Ing. Jan Kybic
vedoucí katedry

prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
děkan

V Praze dne 3.12. 2015

Poděkování

Děkuji svému vedoucímu práce panu Ing. Miroslavovi Vinšovi za poskytnutí podnětných rad, spolupráci a náměty, které mi věnoval při zpracování této práce. Též bych chtěla poděkovat panu Ing. Jaroslavovi Šoltésovi za podporu při zpracování neutronografického experimentu.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou diplomovou prací vypracovala samostatně a že jsem uvedla veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne _____

Michaela Rabochová, autorka

Název práce: Experimentální stanovení parametrů neutronového svazku pro použití na pracovišti neutronové záchytové terapie

Autor: Bc. Michaela Rabochová

Univerzita: České vysoké učení technické v Praze

Fakulta: Fakulta elektrotechnická

Katedra: Katedra kybernetiky

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika

Obor: Biomedicínské inženýrství

Druh práce: Diplomová práce

Vedoucí práce: Ing. Miroslav Vinš
Centrum výzkumu Řež s.r.o.

Klíčová slova: Borová neutronová záchytová terapie, Glioblastoma Multiforme, LVR-15, epitermální svazek neutronů, měření distribuce neutronového pole, neutronová radiografie

Title: Experimental determination of parameters of the neutron beam for application in the Neutron Capture Therapy department

Author: Michaela Rabochová

University: Czech Technical University in Prague

Faculty: Faculty of Electrical Engineering

Department: Department of Cybernetics

Study programme: Biomedical Engineering and Informatics

Field of study: Biomedical Engineering

Category of thesis: Diploma thesis

Supervisor: Ing. Miroslav Vinš
Research Centre Rez Ltd.

Key words: Boron Neutron Capture Therapy, Glioblastoma Multiforme, LVR-15, epithermal neutron beam, measurement of distribution of neutron field, neutron radiography

Abstrakt

Borová neutronová záchyťová terapie (BNZT) představuje metodu léčby neléčitelných či recidivujících maligních typů tumorů. Její aplikace je zejména v oblasti mozkových nádorů a to především velmi agresivního druhu Glioblastoma Multiforme. Oproti jiným metodám významně snižuje radiační zátěž zdravých tkání a umožňuje značnou selektivitu léčebné dávky do tumoru. Zdrojem ionizujícího záření bývá nejčastěji jaderný reaktor, který poskytuje optimální toky neutronů. Hlavním cílem experimentální části této práce je charakteristika neutronového svazku horizontálního kanálu BNZT výzkumného jaderného reaktoru LVR-15 Centra výzkumu Řež s.r.o., zaměřená zejména na měření distribuce neutronového pole. Experimenty byly realizovány s využitím speciálního polohovacího zařízení fixujícího ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektor, umožňující mapování neutronového svazku. Metoda neutronové radiografie byla též zahrnuta do samostatného experimentu. Získané výsledky z experimentu 3D pole 16×16 cm byly porovnány s výpočtním transportním kódem Monte Carlo N -Particle Transport Code eXtended (MCNPX).

Klíčová slova: Borová neutronová záchyťová terapie, Glioblastoma Multiforme, LVR-15, epitermální svazek neutronů, měření distribuce neutronového pole, neutronová radiografie

Abstract

The Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a method for treatment incurable or recurrent malignant types of cancer tumors. The application is particularly for treatment of brain tumors – especially very aggressive type of Glioblastoma Multiforme. Compared to other methods significantly reduce a radiation dose to healthy tissue and allow considerable selectivity of the therapeutic dose to the tumor. The radiation source is usually used a nuclear reactor which provides an optimal neutrons flow. The main objective of experimental part of diploma thesis is characterize the neutron beam of the horizontal channel BNCT of nuclear research reactor LVR-15 in the Research Centre Rez Ltd., focused especially on measuring the distribution of neutron field. The experiments were provided by using a special positioning device fixing ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detector which enable a mapping of neutron beam. The method neutron radiography has also been included in a separate experiment. The obtained results of the measurements of 3D neutron field (16×16 cm) were compared with the Monte Carlo N-Particle Transport Code eXtended (MCNPX).

Key words: Boron Neutron Capture Therapy, Glioblastoma Multiforme, LVR-15, epithermal neutron beam, measurement of distribution of neutron field, neutron radiography

Obsah

Úvod	16
1. Borová neutronová záchytová terapie	18
1.1 Fyzikální princip BNZT	18
1.2 Celková efektivní dávka ionizujícího záření při BNZT	20
1.3 Současný stav a výhled do budoucnosti BNZT	20
1.4 Zázemí a svazek pro BNZT v ČR	21
1.5 Vývoj pro optimalizaci metody BNZT na pracovišti LVR-15	24
2. Moderní metody léčby tumorů mozku	26
2.1 Gadoliniová neutronová záchytová terapie	26
2.2 Protonová terapie	27
2.3 Karbonová terapie	28
2.4 Výhody uvedených metod oproti konvenční radioterapii	28
2.5 Experimentální metody léčby GBM na biologické úrovni - s radioterapií	31
3. Glioblastoma Multiforme	33
3.1 Epidemiologie gliomových tumorů a klasifikace	33
3.3 Mikroskopická introspekce GBM	34
3.2 (Makroskopická) Histopatologie Glioblastoma Multiforme	35
3.4 Statistika GBM	36
3.4.1 Statistika GBM ve světovém měřítku	36
3.4.2 Statistika GBM v České republice	38
4. Experimentální mapování neutronového pole – vybavení	41
4.1 Polohovací zařízení	41
4.2 $^6\text{Li} + \text{Si}$ detektor	42
4.3 Neutronové zobrazovací desky (Image plate)	43
5. Experimentální mapování neutronového pole – 2D pole 12x12 cm	44
5.1 Metodika měření	44
5.2 Zpracování výsledků	45
5.3 Výsledky z experimentu 2D pole 12x12 cm	47
6. Experimentální mapování neutronového pole – zobrazování pomocí neutronové desky pro neutronovou radiografii	49
6.1 Metodika měření	49
6.2 Zpracování výsledků	50

6.3 Výsledky neutronové radiografie	51
7. Experimentální mapování neutronového pole – 3D pole 16x16 cm.....	53
7.1 Měření v ose $x = 0$ cm od ústí neutronového svazku	53
7.1.1 Metodika měření.....	53
7.1.2 Zpracování výsledků	54
7.1.3 Výsledky z experimentu 3D pole 16x16 cm (měření v ose $x = 0$ cm)	55
7.2 Měření v ose $x = 5$ cm od ústí neutronového svazku	57
7.2.1 Metodika měření.....	57
7.2.2 Zpracování výsledků	57
7.2.3 Výsledky z experimentu 3D pole 16x16 cm (měření pro $x = 5$ cm do ústí svazku).....	58
7.3 Výsledky z experimentu 3D pole 16x16 cm.....	59
8. Experimentální mapování neutronového pole – osový profil svazku	60
8.1 Měření osového profilu bez polyethylenového filtru	60
8.1.1 Metodika měření.....	60
8.1.2 Zpracování výsledků	61
8.1.3 Výsledky z experimentu osový profil svazku (měření bez PE filtru).....	61
8.2. Měření osového profilu s polyethylenovým filtrem.....	62
8.2.1. Metodika měření.....	62
8.2.2 Zpracování výsledků	62
8.2.3 Výsledky z experimentu osový profil svazku (měření s PE filtrem).....	63
8.3 Výsledky z experimentu osový profil svazku	63
9. MCNP simulace.....	64
10. Závěr	69
Reference	70
Seznam tabulek	82
Seznam obrázků	82
Seznam grafů.....	83
Terminologický slovník	83
Přílohy.....	86
A. Protokol klinických zkoušek BNZT na pracovišti LVR-15 [53].....	86
A.1. Vstupní a vylučující kritéria studie	86
A.2. Předoperační vyšetření	86
A.3. Operace	87
A.4. Radioterapie.....	87

A.5. Sledování pacientů	88
B. Příloha CD – výsledné hodnoty experimentální části diplomové práce.....	88

Seznam veličin

Symbol	Význam
dK_{fn}/dt	příkon kermy rychlých neutronů
M	medián počtu impulsů v průběhu ozařování
S_p	plocha píku ^3H
S_{pk}	plocha píku ^3H po korekci na nerovnoměrný výkon reaktoru
X_i	aritmetický průměr počtu impulsů v průběhu i -tého intervalu ozařování v pozici
Φ_{epi}	příkon fluence epitermálních neutronů
Φ_{fast}	příkon fluence rychlých neutronů
Φ_{th}	příkon fluence tepelných neutronů

Seznam zkratk

Symbol	Význam
<i>3DCRT</i>	Three dimensional conformal radiation therapy, 3D konformní radiační terapie
<i>3DRT</i>	Three dimensional radiation therapy, 3D radiační terapie
<i>AZ</i>	aktivní zóna jaderného reaktoru
<i>BNZT, BNCT</i>	borová neutronová záchytová terapie
<i>CDK4</i>	cyclin-dependent kinase 4
<i>CNS</i>	centrální nervová soustava
<i>CT</i>	počítačová tomografie
<i>DNA</i>	deoxyribonukleová kyselina
<i>EGFR</i>	Epidermal Growth Factor Receptor, receptor pro epidermální růstový faktor
<i>EKG</i>	elektrokardiogram
<i>EORTC</i>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny
<i>FSRT</i>	Fractionated stereotactic radiation therapy, frakcionovaná stereotaktická radiační terapie
<i>GBM</i>	Glioblastoma Multiforme
<i>GdNZT, GdNCT</i>	gadoliniová neutronová záchytová terapie
<i>ICRU</i>	International Commission of Radiation Units and Measurements, Mezinárodní komise radiologické ochrany
<i>IMRT</i>	Intensity-modulated radiation therapy, intenzitně-modulovaná radiační terapie
<i>LET</i>	lineární přenos energie
<i>MCMV</i>	cytomegalovirová infekce
<i>MCNP</i>	Monte Carlo N -Particle Transport Code
<i>MCNPX</i>	Monte Carlo N-Particle Transport Code eXtended
<i>MDM2</i>	protein murine double minute-2
<i>MRI</i>	magnetická rezonance
<i>NCIC</i>	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Národní kanadský institut pro rakovinu
<i>NMR</i>	neutronová magnetická rezonance
<i>PDGF</i>	platelet derived growth factor, dimerický glykoproteinový růstový faktor
<i>PDGFR</i>	platelet derived growth factor receptor, receptor pro glykoproteinový růstový faktor

Symbol	Význam
<i>PE</i>	polyethylenový filtr
<i>PET</i>	Pozitron emission tomography, pozitronová emisní tomografie
<i>PSL</i>	Photostimulated luminescence, opticky stimulovaná luminiscence
<i>PTEN</i>	phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10
<i>RBÚ</i>	radiobiologická účinnost
<i>RTG</i>	rentgen
<i>SBRT</i>	Stereotactic body radiation therapy, stereotaktická tělová radiační terapie
<i>SVOD</i>	System pro Vizualizaci Onkologických Dat
<i>WHO</i>	Světová zdravotnická organizace
<i>ZN</i>	zhoubný nádor

Úvod

Glioblastoma Multiforme je nejčastější maligní radiorezistentní a chemorezistentní nádor centrálního nervového systému, který byl nevyléčitelný po celá desetiletí a ani v současné době bohužel není prognóza příznivá. Tento typ tumoru se vyznačuje velmi rychlým růstem a agresivní invazí do širokého okolí normální mozkové tkáně. Je velmi obtížné odstranit všechny zasažené nádorové buňky, aniž by došlo k závažnému poškození mozku. Navzdory pokročilé diagnostice (zejména v oblasti neurovizuální diagnostiky) a multimodálním druhům terapií, které zahrnují chirurgickou resekci, následnou radioterapii (a případně chemoterapii) je stále značným problémem efektivní a zároveň šetrná léčba vzhledem k citlivé oblasti mozkové tkáně. V tomto ohledu je borová neutronová záchyťová terapie jedinečnou selektivní radioterapií založenou na záchyti neradioaktivního nuklidu ^{10}B rakovinnými buňkami a následném záchyti tepelných neutronů, což má za následek jadernou reakci $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$. Produkty této reakce mají vysokou lineární charakteristiku přenosu energie a velmi krátký dosah doletu. Z tohoto důvodu je možná selektivní destrukce nádorových buněk, které obsahují dostatečné množství ^{10}B a zároveň šetrnost k normálním zdravým buňkám. Multidisciplinární povaha borové neutronové záchyťové terapie zahrnuje jadernou fyziku, medicínu, biologii, chemii a další obory. Představuje tak značné pole působnosti pro různé oblasti vědy a zejména zapojení vědeckých týmů po celém světě, které se snaží o co největší možnou míru zlepšení tohoto velmi agresivního a progresivního onemocnění mozku.

Velmi důležitou součástí plánování léčby je stanovení parametrů a správného nastavení neutronového svazku, který se používá k ozařování pacienta. Aby bylo možné svazek vhodně parametrizovat, je nezbytná znalost jeho aktuálních vlastností (neutronového spektra, homogenity, přesné kolimace svazku, apod.). Z tohoto důvodu je třeba provádět měření neutronového pole.

Tato diplomová práce je tedy rozdělena na dvě části: Teoretickou, která si klade za cíl specifikaci fyzikální podstaty a současný stav (v rámci světového měřítka i České republiky) metody borové neutronové záchyťové terapie, která představuje hlavní metodu, na níž je zaměřena tato práce. Dále zachycuje aktuální stav nejmodernějších alternativních metod pro léčbu mozkových nádorů ve světě, přičemž obsahuje rozbor výhod uvedených metod oproti konvenční radioterapii. Tuto sekci uzavírá shrnutí nejnovějších poznatků v oblasti experimentální léčby Glioblastoma Multiforme. Poslední kapitola této části přináší hlubší náhled z hlediska medicíny na tumor mozku typu Glioblastoma Multiforme – tedy věnuje se epidemiologii gliomových tumorů a jejich klasifikaci, mikroskopické introspekci tohoto nádoru a jeho makroskopické histopatologii. Závěr této kapitoly je založen na statistikách tohoto mozkového onemocnění jak z globálního pohledu, tak v rámci České republiky.

Experimentální část diplomové práce si klade za cíl provedení měření prostorového a energetického rozložení neutronového svazku horizontálního kanálu výzkumného jaderného reaktoru Centra výzkumu Řež s.r.o. (Česká republika) který se používá pro účely metody borové neutronové záchyťové terapie. Mapování neutronového svazku bylo provedeno s využitím speciálního polohovacího zařízení, na němž byl umístěn $^6\text{Li} + \text{Si}$ detektor a které umožňovalo prostorovou orientaci měření. Další metodou, která byla v rámci této práce provedena, bylo experimentální stanovení energetického rozložení svazku prostřednictvím zobrazovacích desek využívaných pro metodu neutronové radiografie. Celkem byly provedeny čtyři experimenty. První experiment je zaměřen

na měření distribuce neutronového pole v matici 12x12 cm a testování funkčnosti polohovacího zařízení. Metoda neutronové radiografie byla využita v případě druhého experimentu, jehož cílem bylo pořízení fotografie tepelného neutronového svazku a její vyhodnocení s využitím neutronové zobrazovací desky (Imagine Plate). Třetí experiment se věnoval získání informací o prostorovém rozložení tepelného neutronového svazku v maticích 16x16, tedy mapování neutronového pole ve 3D. Osový profil měřený s polyethylenovým filtrem a poté bez něj byl realizován v rámci čtvrtého experimentu. Data získaná z experimentu 3D pole 16x16 cm byla poté porovnána s výsledky simulace ve výpočetním transportním kódu Monte Carlo N -Particle Transport Code eXtended (MCNPX).

1. Borová neutronová záchyťová terapie

Borová neutronová záchyťová terapie (v anglickém znění Boron Neutron Capture Therapy – BNCT, česká zkratka BNZT) představuje jednu z radioterapeutických metod léčby nejagresivnějších lidských tumorů, zejména v oblasti mozku. Představuje dynamickou metodu na pomezí moderní fyziky, medicíny a chemie a tvoří tak mezioborový základ výzkumu a především léčby nejzhoubnějších nádorů. Používá se především pro léčbu těžko přístupných tumorů v oblasti mozku (primárně typ mozkového nádoru Glioblastoma Multiforme (GBM)), obličejové a krku. Byla však aplikována i jiné druhy orgánových nádorů, zejména kožní melanomy, dále pak nádory jater a plic.

1.1 Fyzikální princip BNZT

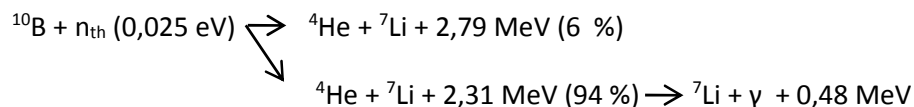
Metoda BNZT je z fyzikálního hlediska založena na α absorpční reakci a následných sekundárních reakcích, ke kterým dochází v situaci, kdy je stabilní izotop boru (^{10}B) vystaven toku termálních, příp. epitermálních neutronů. Přehled klasifikace neutronů dle energií je uveden v Tab. 1.

Tab. 1: Klasifikace neutronů v závislosti na energii [1].

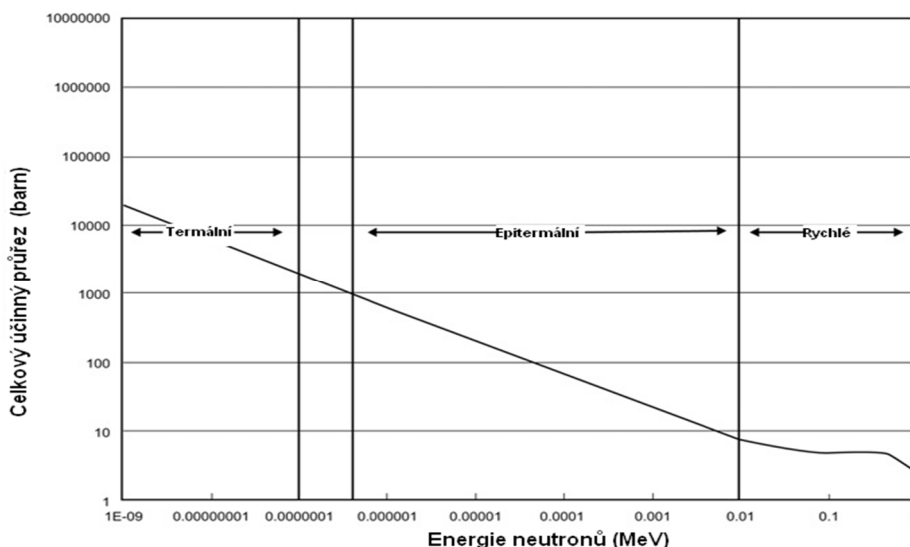
Klasifikace	Energie [eV]
chlazené neutrony	$< 2 \cdot 10^{-3}$
tepelné neutrony	$2 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-1}$
epitermální a rezonanční neutrony	$5 \cdot 10^{-1} - 10^3$
neutrony středních energií	$10^3 - 5 \cdot 10^5$
rychlé neutrony	$5 \cdot 10^5 - 10^7$
neutrony vysokých energií	$10^7 - 5 \cdot 10^7$
neutrony velmi vysokých energií	$> 5 \cdot 10^7$

Výchozím krokem k použití tohoto způsobu léčby je aplikace vhodné borové sloučeniny do těla pacienta a její následná distribuce v nádorovém ložisku. V případě BNZT je nosná látka obvykle podávána ve formě intravenózní infuze. Rozlišují se dvě základní sloučeniny, a to BSH ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{12}\text{S}$, merkaptododekaborát sodný) a BPA ($\text{C}_9\text{H}_{12}^{10}\text{BNO}_4$ – 4-boron-L-fenylalanin). Případně jsou stále studovány nové sloučeniny, jako například GB-10 (dekahydrodekaborát) [2], BPA-F [3], orto-karbonary – zejména deriváty uracilu LXXXVII a LXXXVIII [4] apod. V nepřítomnosti neutronového toku je sloučenina bóru zcela netoxická a neradioaktivní a po průchodu cévním řečištěm je přednostně vychytávána nádorovými ložisky, kde se hromadí. Příčinou této akumulace je navázání izotopu bóru na vhodnou sloučeninu (např. s přidáním fruktózy [5] apod.). Aktivní rakovinné buňky přednostně vychytávají tuto sloučeninu, která pro ně představuje zdroj živin a tak dochází k jejímu hromadění. BPA představuje pro buňku analogický zdroj esenciální aminokyseliny, zatímco BSH obecně proniká do nádorové tkáně přes porušenou hematoencefalickou bariéru [6]. Místa mimo nádor, tedy zdravá tkáň, obsahují minimální koncentraci bóru, zatímco optimální stav (tj. vhodná léčebná koncentrace) je udržen v místě tumoru. Při vývoji sloučenin (resp. nosičů ^{10}B) by měla být dodržena následující kritéria: koncentrace ^{10}B v nádoru by měla být v rozmezí 20 – 35 $\text{mg}^{10}\text{B}/\text{g}$ a poměr koncentrace nádor-zdravá

tkáň by neměl být vyšší než 3 [7]. Poté dochází k cílenému řízenému ozáření termálním či epitermálním neutronovým svazkem. Interakcí neutronů se stabilním izotopem ^{10}B , který má velký účinný průřez pro absorpci tepelných neutronů, je při zachytu neutronu vytvořen izotop ^{11}B . Ten je v excitovaném stavu a do základního stavu se vrací za současného vyzáření fotonů gama záření (jejich energie odpovídá rozdílu mezi základním a excitovaným stavem). Následně se rychle rozpadá za vzniku částice alfa a částice ^7Li [8]. Dochází tak k následující reakci [9]:



Částice alfa a ^7Li jsou absorbovány téměř v místě vzniku, neboť dosah v místě reakce je řádově v μm (uvádí se typicky $\sim 12 \mu\text{m}$) [10]. Tato reakce probíhá s vysokým lineárním přenosem energie (LET) částic. Energie obsažená v této reakci prostřednictvím produktů ničí DNA rakovinných buněk. Předpokladem pro úspěšné provedení BNZT tak v první řadě závisí na soustředění dostatečného množství ^{10}B v nádorových buňkách a ozařování pacientů neutronovým tokem o dostatečném a vhodném rozsahu energií a intenzitě svazku. Závislost účinného průřezu ^{10}B ve vztahu k energii neutronů je vykreslena viz Obr. 1. Je patrné, že závislost účinného průřezu (v jednotkách barn²) stabilního izotopu boru ^{10}B téměř lineárně klesá s rostoucí energií neutronů, neboť obě osy jsou zobrazeny v logaritmickém měřítku. V grafu jsou též vyznačeny oblasti energií termálních, epitermálních a rychlých neutronu. Dále je pro účely BNZT třeba pokračovat ve výzkumu v oblasti vývoje a distribuce borových sloučenin a specifikací neutronového pole. Zároveň by měl být zajištěn maximální přínos pro pacienta. Proto byla dle Mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření (International Commission of Radiation Units and Measurements – ICRU) stanovena nejistota dávky při externí radioterapii maximálně 5 %, ovšem doporučení z odborné literatury věnující se tomuto tématu přepokládá nejistotu ne vyšší než 3 % [11].



Obr. 1: Účinný průřez ^{10}B vykreslený ve vztahu k energiím neutronu [9].

¹ Účinný průřez $d\sigma$ lze definovat vztahem $d\sigma = \frac{dN}{nN'}$, kde N představuje počet nalétávajících částic a n plošnou hustotu center. Jinými slovy lze říci, že účinný průřez udává plochu, jakou si navzájem nastavují nalétávající částice a centra, která jsou v klidu [178].

² Barn je vyjádřením jednotky plochy (10^{-28} m^2), ve které se měří účinný průřez srážek [174].

1.2 Celková efektivní dávka ionizujícího záření při BNZT

Z hlediska radiační ochrany je i v případě borové neutronové záchytové terapie třeba hodnotit kromě dominantní dávky záření z přímo z reakce $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ v cílovém nádoru také radiační dávky z ostatních reakcí neutronů s látkami či prvky obsaženými v lidském těle. Tyto dávky by mohly zvyšovat riziko vzniku sekundárního tumoru. Obecně se celková dávka obdržená v místě tumoru a jeho okolí skládá z těchto pěti reakcí [12], [13]:

1. Dávka získaná prostřednictvím deexcitace ^{11}B , tedy reakce (n, γ) , a emise částice α a iontu ^7Li plynoucí z reakce termalizovaných neutronů s ^{10}B , tedy $^{10}\text{B}(n_{\text{th}}, \alpha)^7\text{Li}$.
2. Dávka ze záchytu tepelných neutronů na dusíku obsaženém v lidském těle reakcí $^{14}\text{N}(n_{\text{th}}, p)^{14}\text{C}$.
3. Dávka gama záření vznikající reakcí mezi ^1H a termálními neutrony, tedy $^1\text{H}(n_{\text{th}}, \gamma)^2\text{H}$.
4. Dávka gama záření z pozadí vzniklá v důsledku užití neutronového zdroje.
5. Dávka epitermálních a rychlých neutronů vzniklých především díky pružnému rozptylu na atomech vodíku, resp. $^1\text{H}(n, n')p$.

Vzhledem k tomu, že tyto složky celkové radiační zátěže se liší s ohledem na jejich LET charakteristiky, mají tedy výrazně odlišné relativní radiobiologické účinnosti. Proto musí být dané absorbované dávky z těchto reakcí vynásobeny specifickými biologickými faktory efektivity, čímž lze získat ekvivalentní dávky. Nakonec se celková dávka BNZT vypočte jako součet všech získaných ekvivalentních dávek v Gy-ekvivalentních jednotkách. Výsledky jsou v některých případech srovnávány se standardními konvenčními fotonovými expozicemi, aby bylo možné predikovat terapeutickou účinnost BNZT [12]. Dle studie z roku 2014 [14] by pro typický mozkový tumor léčený metodou BNZT měla být efektivní účinná dávka (dle výpočtů pro tepelné neutrony) stanovena na 1,51 Sv. Při dodržení této radiační zátěže však stále existuje 6 % riziko vzniku sekundárního nádoru.

1.3 Současný stav a výhled do budoucnosti BNZT

V současné době je v Evropě a USA znatelný úbytek center, která se věnují praktické léčebné aplikaci metody BNZT. Mezi nejčastější příčiny zániku pracovišť BNZT často bývá odborná a finanční náročnost léčby. I přes tento stav nadále v některých střediscích pokračuje výzkum a vývoj metody BNZT na vědecké úrovni (vývoj nových borových sloučenin (např. [15], [16], [17], [18]), design neutronových svazků (např. [19], [20], [21], [22]), vývoj nových neutronových zdrojů, dozimetrie pro BNZT (např. [23], [24]) apod.). Nejvíce ve světovém měřítku této metodě věnuje Japonsko (zde je však používána metoda ozařování za současného odstranění části lebeční kosti, což v Evropě či USA není zavedeno). Renesanci BNZT však přináší i nově vznikající střediska, zejména v Argentíně (kde např. testují biodistribuci ^{10}BPA [25] nový zdroj neutronů [26] a aplikaci BNZT pro nádory prsu [27]), Saudské Arábii [28], Íránu ([29], [30]), Thajsku [31] a Číně [32]. Dále pak jsou aktivní výzkumné skupiny v Sýrii [33], v Evropě pak především v Polsku (kde vznikl nový epitermální svazek na jaderném reaktoru MARIA) [34], Rusku [35], Itálii [36], Spojeném království Velké Británie a Severního Irsku [37]. V České republice

pokračuje vývoj metody zejména ve spolupráci s vědeckou skupinou v Pavia, Itálie [38], [39] a dále je výzkum zaměřen na specifikaci svazku BNZT [40] a na podporu BNZT [41] (resp. [42]).

Klíčovým faktorem pro úspěch metody BNZT je především multioborová spolupráce, od jaderné fyziky, chemie, radiační onkologie, radiační biologie až po matematické modelování. Velmi důležitá je také dostupnost metody poblíž nemocničních center (nebo její aplikace přímo v nich), čemuž se nyní věnují odborné týmy z celého světa při výrobě nových kompaktních zdrojů epitermálních neutronů. V důsledku této snahy lze pozorovat postupný rozvoj dalších neutronových zdrojů, jako například tandem-elektrostatického-quadrupólu (např. Tandem-Electrostatic-Quadrupole v Cancer Institute Dr. Angel Forro v Argentině), kde je svazek generován na základě interakce ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ a ${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$ [43], nebo D-T fúzního urychlovače (D-T fusion-based akcelérátor) [44] a dalších. Stále zůstává v patrnosti důležitost vývoje vhodnějších a vylepšených borových sloučenin [7].

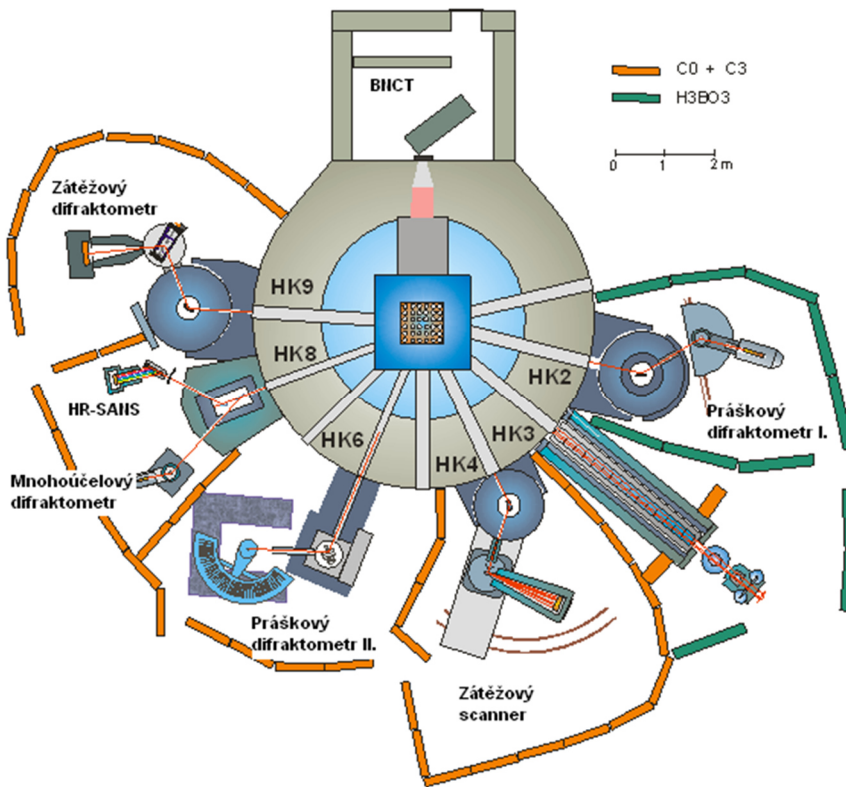
1.4 Zázemí a svazek pro BNZT v ČR

Pro potřeby metody BNZT je nezbytně nutné disponovat vhodným neutronovým zdrojem, který by byl schopen produkovat neutronový svazek o charakteristických a přesně vyžadovaných fyzikálních vlastnostech. V současné době je stále často jediným spolehlivým zdrojem takového neutronového toku jaderný reaktor³.

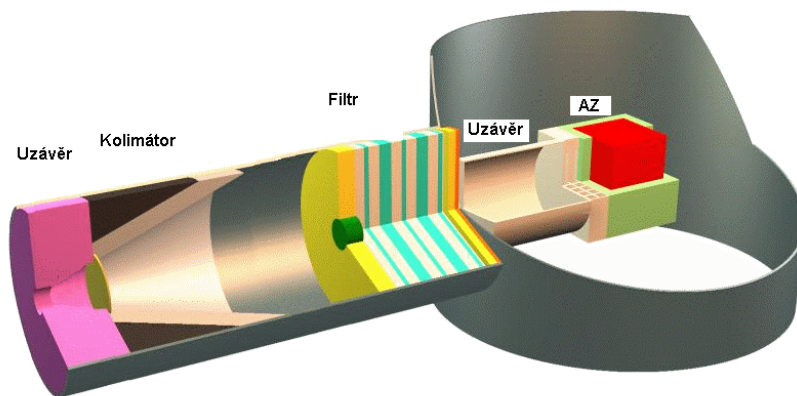
V rámci České republiky je jediným vhodným zdrojem výzkumný jaderný reaktor LVR-15. Tento lehkovodní reaktor se nachází v Centru výzkum Řež s.r.o. u Prahy. Je vybudován jako víceúčelové zařízení s maximálním tepelným výkonem 10 MW. Reaktor je vybaven deseti vodorovnými kanály, označených jako HK1 – HK9 + svazek NZT, z nichž NZT je určen především pro účely borové neutronové záchytové terapie a ústí do speciálně navržené BNCT kobky (Obr. 2).

V roce 2000 bylo místo tepelné kolony v rámci I. fáze klinické studie vybudováno pracoviště neutronové záchytové terapie sloužící pro ozařování pacientů s tumorem mozku [45]. Kanál pro BNZT (viz Obr. 3) se skládá z vnitřního uzávěru svazku, filtru (vrstvy Al-AlF₃), kolimátoru (Al s Pb vnitřní vrstvou) a vnější klapky. Filtr před kolimátorem moderuje neutronové spektrum tak, aby splňovalo požadavky pro účely BNZT. Zvyšuje tedy poměr epitermálních neutronů ku tepelným. Ústí svazku je pak asi 4 m od aktivní zóny reaktoru (AZ) a jeho průměr činí 12 cm [46]. Tento svazek je primárně určen k experimentálním účelům pro BNZT a v minulosti zde již byla provedena první fáze klinických testů s pěti pacienty [46]. Pro maximální efektivitu je třeba zajistit vhodnou konfiguraci AZ reaktoru.

³ I když v současnosti již probíhá ve světě výzkum nových kompaktních neutronových zdrojů, které by mohly být v ideálním případě umístěny přímo v nemocničních zařízeních a zajistily by tak dostupnou BNZT léčbu.



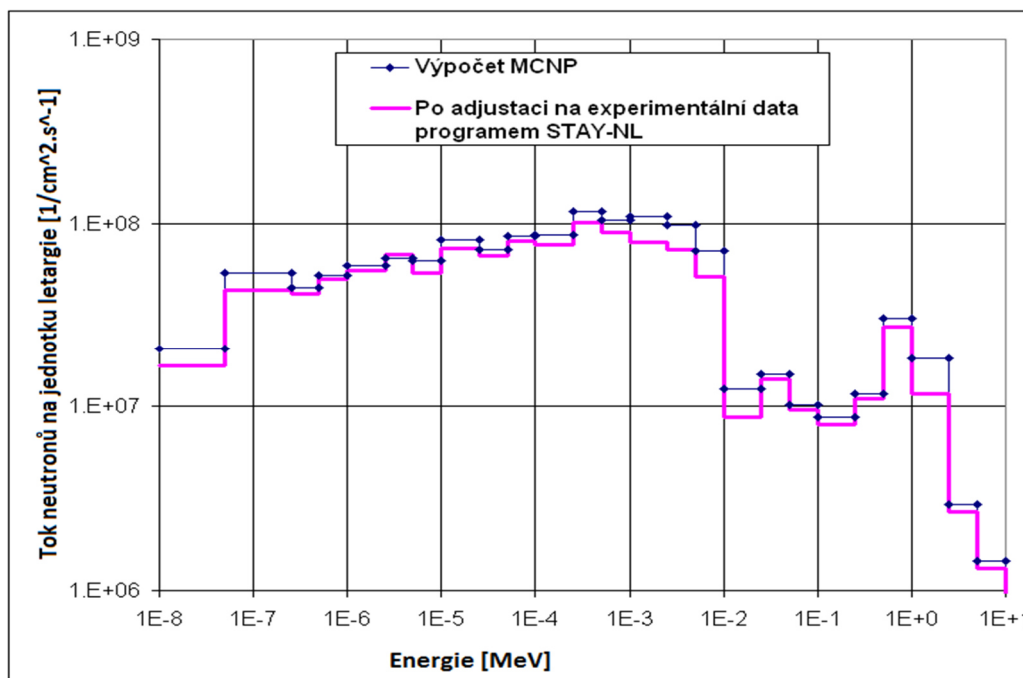
Obr. 2: Půdorys výzkumného jaderného reaktoru LVR-15 s kanály a experimentálním vybavením [47].



Obr. 3: Podélný řez svazkem pro BNZT jaderného reaktoru LVR-15.

Vlastnosti neutronového svazku jsou pravidelně monitorovány prostřednictvím různých dozimetrických metod. Pro tyto účely jsou využívány aktivační fólie, polovodičový Si detektor s Li konvertorem, ionizační komory, termoluminiscenční dozimetry s Al-P sklem či TLD-100 a TLD-700, Bonnerovy sféry a také Frickeho gelové dozimetry ve formě vrstev (FGLD) [48]. Pro účely dozimetrických měření svazku BNZT (simulace tkání atp.) se navíc používají také Frickeho gelové

dozimetry ve formě malých trubiček [49] nebo válců [38], případně různé formy fantomů (jako např. fantom s gelovým čidlem, sodium-dodecyl-sulfátem a de-ionizovanou vodou [50]). Tvar neutronového spektra tohoto svazku získaný s použitím výpočtu MCNP a po adjustaci na experimentální data z aktivačních detektorů, je zobrazen na Obr. 4 [51].



Obr. 4: Neutronové spektrum BNZT svazku LVR-15 získané prostřednictvím kódů MCNP a STAY-NL [51].

Pro stanovení příkonů fluence epitermálních, tepelných a rychlých neutronů svazku byla v rámci standardního měření [51] použita sada aktivačních detektorů umístěných na ústí svazku BNZT. Na základě tohoto měření je možné představit parametry neutronového svazku v Tab. 2. Tyto hodnoty byly stanoveny pro výkon jaderného reaktoru 10 MW [51].

Tab. 2: Charakteristiky neutronového zdroje (LVR-15) na ústí svazku.

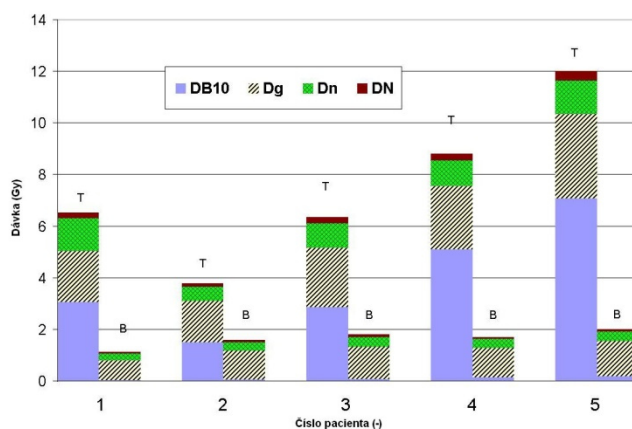
Veličina	Hodnota	Chyba
Příkon fluence epitermálních neutronů Φ_{epi}	$6,98 \times 10^8 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$	$\pm 0,27 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$
Příkon fluence tepelných neutronů Φ_{th}	$1,12 \times 10^8 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$	$\pm 0,05 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$
Příkon fluence rychlých neutronů Φ_{fast}	$6,94 \times 10^7 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$	$\pm 0,40 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$
Příkon kermy rychlých neutronů ve tkáni ⁴ $((dK_{\text{fn}}/dt) / \Phi_{\text{epi}})$	$1,45 \times 10^{-12} \text{ Gy cm}^2$	-

K dispozici pro účely BNCT je také horizontální svazek HK1, který byl původně projektován pro neutronovou radiografii. Avšak díky převládajícímu podílu tepelných neutronů, snadnější manipulaci a faktu, že není třeba speciálního uspořádání AZ pro účely BNCT, je velmi vhodným prostředkem pro výzkum a rozvoj této metody i *in vivo* testy [52].

⁴ Příkon kermy rychlých neutronů ve tkáni byl vypočítaný pomocí převodních koeficientů uvedených v ICRU-46 [175] a na jeho základě byl stanoven příkon kermy rychlých neutronů (dK_{fn}/dt) na jeden epitermální neutron ve svazku při výkonu reaktoru 10 MW [51].

1.5 Vývoj pro optimalizaci metody BNZT na pracovišti LVR-15

V letech 2000 – 2002 byla na pracovišti LVR-15 v ÚJV Řež, a.s. (nyní již Centra výzkumu Řež s.r.o.) provedena I. fáze klinických testů metody BNZT. Na základě striktně definovaných parametrů bylo pro účely studie vybráno devět pacientů s klinicky diagnostikovaným Glioblastomem Multiforme. Seznam požadavků na protokol I. fáze klinické zkoušky je uveden v Příloze A. Protokol klinických zkoušek BNZT na pracovišti LVR-15. Skupina se skládala ze čtyř žen (průměrný věk byl 53,3 let) a pěti mužů (s průměrným věkem 58,4 let). U sedmi pacientů byla provedena radikální resekce tumoru. Ve dvou případech byla provedena částečná dekomprese tumorové cysty a poté resekce nádoru. Ze studie byli poté vyloučeni čtyři pacienti – ve dvou případech nebyl následně dle výsledků histologie potvrzen Multiformní Glioblastom. Další dva pacienti nebyli do studie zahrnuti pro nedostatečné vychytávání borové sloučeniny v tumoru a zhoršení neurologického stavu. Výsledný soubor pacientů tak tvořilo pět pacientů – tři muži a dvě ženy ve věku 53 – 67 let. Ozáření nádorového ložiska za využití metody BNZT proběhlo v časovém odstupu 3 – 4 týdny po subtotální resekcí tumoru. Aplikace infuze borové sloučeniny BSH ve fyziologickém roztoku byla v dávce 100 mg na 1 kg pacientovy váhy. Ve čtyřech případech bylo provedeno ozáření z jednoho vstupního pole (tj. v jednom ozařovacím směru), v jednom případě ze dvou vstupních polí. Celková doba ozařování činila 30 – 40 min. Na Obr. 5 je uveden medián absorbované dávky záření v cílovém objemu (T -tumor) u konkrétních pacientů současně s mediánem absorbované dávky v celém mozku (B – brain). Zkratka DB10 souvisí s reakcemi na ^{10}B , Dg je dávka od gama záření z jaderného reaktoru, Dn dávka od neutronů a DN dávka od n - p reakce na dusíku. Vzhledem k nízké dávce záření na zdravou tkáň (maximální přípustná dávka pro zdravou tkáň byla stanovena na 14 Gy Eq [53]) nebyl předpokládán léčebný efekt – k eskalaci dávky v cílovém objemu na vhodnou hodnotu by bylo přistoupeno v II. fázi klinické zkoušky.



Obr. 5: Medián dávky záření absorbované v tumoru (T) a celém mozku (B) při I. klinické zkoušce na LVR-15.

Primárním cílem celé studie bylo stanovení bezpečnosti metody BNZT v podmínkách epitermálního neutronového svazku výzkumného jaderného reaktoru LVR-15. V průběhu celé aplikace této terapie byla sledována toxicita sloučeniny BSH a samotného ozáření. Byly proto provedeny kontrolní odběry na krevní obraz a biochemii se zaměřením na ledvinné funkce (odběry byly provedeny v časech 0, 2, 4, 8, 12, 14 a 16 hodin po podání sloučeniny BSH včetně odběrů moči). Dále byl hodnocen klinický stav a lokální nález v mozkové tkáni.

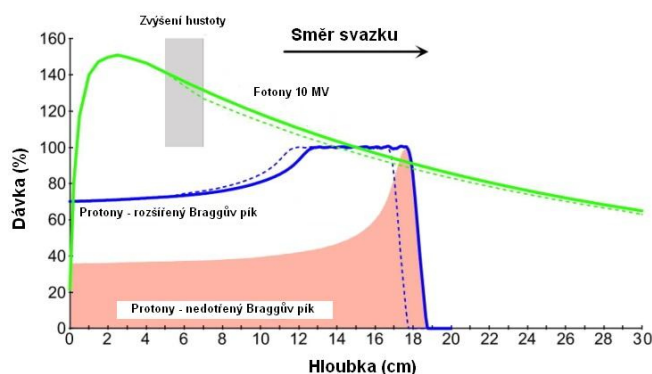
Závěry studie byly uspokojivé – dosavadní aplikace BNZT byla pacienty dobře tolerována, laboratorně bez známek toxicity. Bylo prokázáno, že akutní a pozdní dopady ozařování jsou v rámci akceptovatelných mezí a nebylo prokázáno trvalé poškození pacientů. Mezi další přínosy studie lze zařadit i uvedení BNZT do praktické zkušenosti v rámci České republiky, vývoj optimalizace materiálového a geometrického uspořádání AZ s cílem dosažení optimálního svazku epitermálních neutronů a dalšího zlepšování jeho parametrů [53], [54]. S ohledem na vysoké náklady projektu a přes uvedené dosažené cíle studie již prozatím nebylo přistoupeno k II. fázi klinických zkoušek.

Tyto elektrony mají vysoký LET, který poskytuje značné biologické poškození DNA prostřednictvím volných radikálů vzniklých ionizací. Aby bylo možné tento princip uplatnit, je třeba připravit vhodnou gadoliniovou sloučeninu, která se bude ve velké míře koncentrovat v tumoru a zejména bude migrovat v buňce tak blízko jádra (potažmo tedy DNA), jak jen bude možné [56]. Dále je třeba dodat, že ačkoliv jsou ionty Gd^{3+} toxické, existují již některé gadoliniové sloučeniny, jako například Gd-DTPA, další chelátové sloučeniny a nově Motexafin Gadolinium, které vykazují nízkou míru toxicity [59].

2.2 Protonová terapie

Značná limitace fyzikálních vlastností běžně užívaného fotonového svazku přinesla prostor pro rozvoj dalších ozařovacích technik. Vhodným kandidátem pro radioterapii se tak stala léčba s využitím dalších elementárních částic a to protonů. Návrh na první použití těchto částic v léčbě nádorů podal již v roce 1946 Robert R. Wilson z Harvard Cyclotron Laboratory, přičemž prvenství v klinické aplikaci bylo připsáno v roce 1954 pracovišti v kalifornském Berkeley Radiation Laboratory [62]. Do současné doby vzniklo po rozšíření této terapie ve světě již mnoho center, z nichž jedno z nejmodernějších existuje i v České republice [63].

Dominantní mechanismus, kterým nabitě částice ztrácejí svou energii, je nepružná reakce s vázanými elektrony v atomovém obalu. Protony při svém průchodu látkou distribuují svou energii podél dráhy zpočátku v malé míře. Maximum své energie tak deponují až na konci své cesty v tzv. Braggově píku (angl. Bragg peak) [64]. Místo v hloubce tkáně, kde je možné tuto energii předat a kde dojde k úplné absorpci částice, je definováno její vstupní energií. Hlavní výhodou této metody tedy je relativně nízká expozice tkáně před tumorem a nulová dávka za ním. Pro účely samotného ozařování je však třeba rozšířit oblast Braggova píku blíže k ložisku (tzv. spread-out Bragg peak), které je vidět na Obr. 6, například pomocí „pasivního“ rozptylu nebo s využitím scanování svazku. V praktickém využití se používá druhá zmiňovaná možnost a to s pomocí úpravy svazku vhodnými aperturami a range kompenzátory, vytvořenými individuálně pro každého pacienta. Podstatně snazší (z hlediska přípravy) je pak technika skenování tužkovým svazkem po jednotlivých bodech cílového objemu v několika vrstvách., která je nyní velmi využívaným způsobem. Zdrojem protonů nejčastěji bývá cyklotron (elementárním zdrojem protonů je pak vodík, kde jsou protony po oddělení od elektronů urychleny elektromagnetickým polem) spojený se systémem pro transport svazku, gantry a samotnou ozařovací hlavicí [65].



Obr. 6: Srovnání dávkové distribuce fotonů v látce a protonů v Braggově píku a jeho rozšířené formě [66].

2.3 Karbonová terapie

Urychlené těžké ionty⁶ mají slibné fyzikální vlastnosti pro využití v radioterapii. V praktické aplikaci se používají zejména ionty uhlíku ^{12}C , jenž mají potenciální výhody oproti protonům a to zejména následující: poskytují lepší rozložení radiační dávky, protože umožňují menší boční rozptyl, dále mají vyšší RBÚ, vysoký LET a deponují v místě tumoru vyšší možnou energii. Dle některých teorií těžší ionty možná dokonce umožňují léčbu rakoviny rezistentní na konvenční terapii, avšak žádný klinický důkaz na podporu této hypotézy není zatím k dispozici [67], přestože již byly testovány buněčné kultury a výsledky se zdají být značně pozitivní [68]. Princip této terapie spočívá v produkci iontů uhlíku ^{12}C (prostřednictvím urychlovače těžkých iontů [69]), které prochází tkání, přičemž dochází k reakci $^{12}\text{C}(\gamma, n)^{11}\text{C}$, přičemž energie uvolněná při reakci (Q) je přibližně $Q = -19,0 \text{ MeV}$. Je-li její hodnota záporná, jako v tomto případě, je energie absorbována a reakce nazývána endotermickou [70]. Jádro ^{11}C je β^+ radioaktivní a při přeměně je následně vyzářen pozitron. Anihilace pozitronů je provázena vyzářením dvou fotonů gama s energiemi $0,511 \text{ MeV}$ /1 foton. Tyto gama fotony jsou vyzářeny pod úhlem 180° [71]. Této situace lze využít pro PET kameru (Pozitron Emission Tomography), s jejímž využitím lze průběžně kontrolovat průběh ozařování [72]. Cílem karbonové terapie je navrhnout co nejvyšší energii ozařovacího svazku, která je potřebná k proniknutí do nejhlubších struktur mozku, kde se nachází nádor. Na základě zkušeností v Japonsku, Německu a Itálii byla stanovena maximální energie 430 MeV/u v místě průniku 30 cm ve vodním fantomu [73]. Nicméně, prostřednictvím mezinárodní spolupráce, bude ještě třeba provést verifikované klinické zkoušky, aby mohly být výsledky a především benefity této terapie srovnány s ostatními typy radiologických metod. V tomto ohledu jsou zprávy o specifických dávkách apod. velmi očekávány v řadě výzkumných center po celém světě [67].

2.4 Výhody uvedených metod oproti konvenční radioterapii

V dnešní době je radiační terapie jednou ze tří hlavních způsobů léčby lokalizovaných rakovinných nádorů (společně s chirurgickou léčbou a chemoterapií). Konvenční radioterapie je dnes nejčastějším typem léčby a to zejména pro svou historickou tradici, z ní plynoucí dlouhodobou praktickou zkušenost a s tím související velkou mírou dostupnosti. Svou úlohu hrají také nižší vynaložené náklady na léčbu v porovnání s ostatními metodami. Pro ilustraci finančních výdajů na léčbu byly vypočteny náklady dle daného typu tumoru pro různé druhy radioterapií (Tab. 3):

⁶ Pojmem těžké ionty se označují všechny atomy těžší než vodík ochuzené o alespoň část elektronů [72].

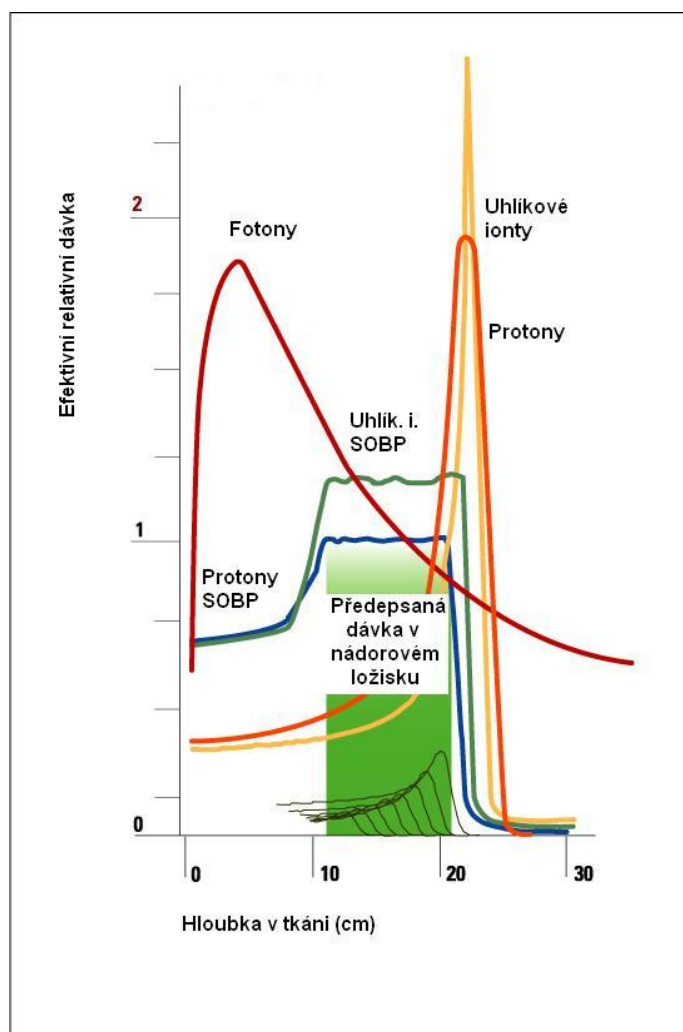
Tab. 3: Počet frakcí, doba ozařování pro jednu frakci a náklady na léčbu různými druhy radioterapií pro čtyři indikace [74].

Radiační terapie pro daný tumor	Počet frakcí (průměr a rozsah)	Doba ozařování na frakci (min)	Zdroj dat	Zařízení	Cena za léčbu (€)
Hlava a krk					
C - ionty	16 (16 - 24)	30	[75]	Kombinované	30 080 (30 080 - 45 120)
Protony	32 (26 - 40)	30	[76], [77], [78]	Jen protonové	39 610 (32 180 - 49 510)
				Kombinované	60 160 (48 880 - 75 200)
IMRT	33 (25 - 35)	15	[79], [80], [81], [82], [83], [84]	Fotonové	11 520 (8 730 - 12 220)
Skull-base chordoma⁷					
C - ionty	20 (16 - 38)	20	[85], [86]	Kombinované	25 070 (20 060 - 47 630)
Protony	37 (25 - 42)	20	[87], [88], [89]	Jen protonové	30 530 (20 630 - 34 660)
				Kombinované	46 380 (31 340 - 52 640)
FSRT	30 (28 - 38)	20	[90]	Fotonové	13 970 (13 040 - 17 690)
Prostata					
C - ionty	20 (16 - 26)	10	[91]	Kombinované	12 530 (10 010 - 16 290)
Protony	39 (34 - 44)	10	[92], [93], [94]	Jen protonové	16 090 (14 030 - 18 160)
				Kombinované	24 450 (21 320 - 27 590)
IMRT	39 (20 - 41)	20	[95], [96], [97], [98]	Fotonové	18 160 (9 310 - 19 090)
3DCRT	36 (20 - 40)	10	[99], [95], [98], [100]	Fotonové	8 380 (4660 - 10 240)
Plíce					
C - ionty	4 (1 - 18)	40	[101]	Kombinované	10 030 (2 510 - 45 120)
Protony	10 (10 - 20)	30	[102], [103]	Jen protonové	12 380 (12 380 - 24 760)
				Kombinované	18 800 (18 800 - 37 600)
SBRT	4 (1 - 10)	40	[104]	Fotonové	3 720 (930 - 9310)
3DRT	35 (20 - 44)	10	[105]	Fotonové	8 150 (4 660 - 10 240)

Zkratky uvedené v Tab. 3 jsou následující: IMRT – Intensity-modulated radiation therapy (tj. intenzitně-modulovaná radiační terapie), 3DCRT – Three dimensional conformal radiation therapy (tj. 3D konformní radiační terapie), SBRT – Stereotactic body radiation therapy (tj. stereotaktická tělová radiační terapie), 3DRT – Three dimensional radiation therapy (tj. 3D radiační terapie) a FSRT – Fractionated stereotactic radiation therapy (tj. frakcionovaná stereotaktická radiační terapie). Náklady na uvedené léčby byly vypočteny pro řadu frakcí na základě skutečných klinických testovacích protokolů. Předpokládá se taktéž lineární vztah mezi počtem frakcí a vynaloženými finančními prostředky [74].

⁷ Skull-base chordoma jsou vzácné, pomalu rostoucí kostní nádory. Méně než 1 % všech primárních nádorů mozku jsou právě tohoto typu. Nachází se většinou ve spodní části lebky, ale někdy se objeví i v dolní části páteře. Mohou také napadat přilehlé kosti a vyvíjet tlak na okolí nervové tkáně [176].

Konvenční terapie je nejdostupnější a nejvyužívanější metodou léčby nádorů navzdory progresivnímu technickému vývoji ostatních typů radiologických metod. Ze znalosti interakcí záření gama s látkou a zejména problematiky exponenciálního poklesu počtu primárních fotonů při průchodu tkání je zřejmé, že značná radiační dávka bývá deponována zdravými tkáněmi/orgány před i za nádorovým ložiskem. Oproti tomu nabité částice mají relativně dobře definovaný rozsah penetrace a metody, které využívají neutronových interakcí, jsou založené na vysoké míře selektivity s využitím fyzikálních principů neutronového záchytu na izotopu s velkým účinným průřezem pro tyto reakce. Srovnání průniku záření tkání v závislosti na relativní efektivní dávce u jednotlivých typů částic používaných v radioterapii je na Obr. 7.

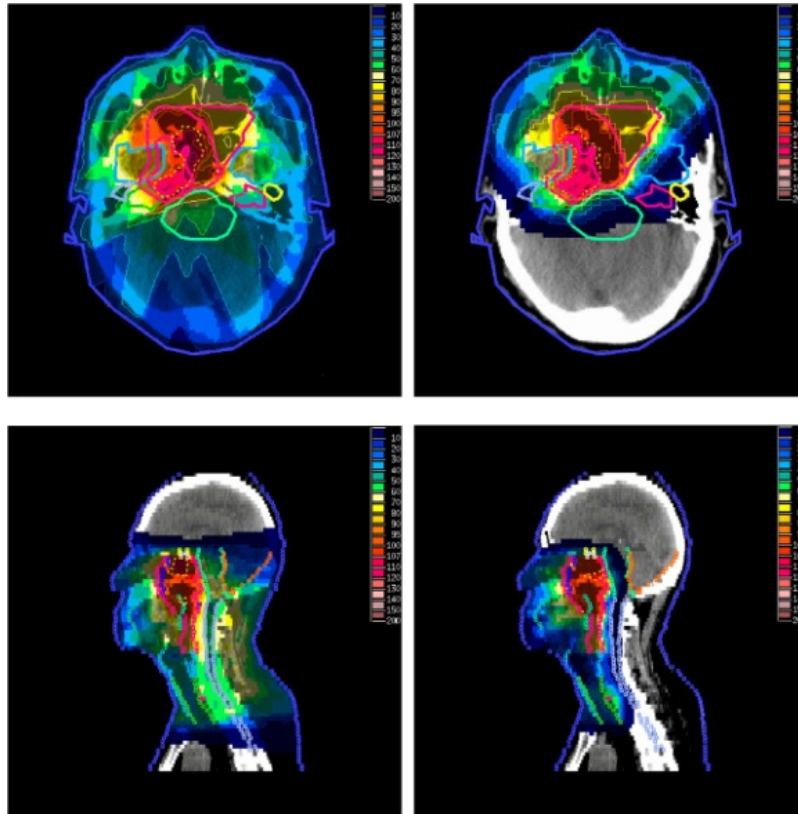


Obr. 7: Srovnání různých druhů záření používaných v radioterapii⁸ [106].

Proto je vhodné rozvíjet nové metody léčby tumorů již ne na základě záření gama, ale s využitím jiných částic, které nejsou tak toxické pro zdravou tkáň. Tato rizika jsou zřetelná zejména v propuknutí sekundárních onemocnění (např. u mužů po ozařování rakoviny prostaty se po fotonové léčbě často vyskytne nežádoucí inkontinence vlivem nechtěné, avšak přítomné, radiační dávky na citlivou oblast močového měchýře atp. [107]) a jejichž následná léčba s sebou přináší taktéž vysoké náklady, které by

⁸ Zkratka SONB (Spread-out-Bragg-peak) označuje rozšířený Braggův pík.

s použitím vhodnějších metod pravděpodobně ani nevznikly. Příklad distribuce a zejména množství ozáření okolních struktur je patrný na Obr. 8. Modrou barvou je zobrazena nejnižší expozice, zatímco tmavě červenou místa s nejvyššími dávkami záření (bílo-šedá místa jsou bez expozice). Při porovnání obou metod je patrné, že radiační zátěž na zdravé tkáňové struktury mozku a krční páteř je nesrovnatelně nižší (prakticky nulová) v případě protonové terapie. Tyto a mnohé další důvody jasně ukazují, že směr, kterým by se měl nezbytně ubírat vývoj a výzkum radiologických metod léčby karcinomů, je v aplikaci jiných, než gama svazků.



Obr. 8: Dávková distribuce fotonů (vlevo) a protonů (vpravo) v axiálním a sagitálním pohledu [108].

2.5 Experimentální metody léčby GBM na biologické úrovni - s radioterapií

Výzkum Glioblastoma Multiforme na buněčné úrovni s sebou přinesl také snahy o léčbu tohoto typu tumoru s využitím imunologické terapie. Tento způsob léčby je prozatím ve fázi testování a klinických zkoušek a aplikuje se za současného užití radiologických metod - prozatím jen jako způsob podpory léčby. Existuje však celá řada komplikací, které stále představují bariéru k úspěšné léčbě. Mezi tyto překážky patří nízký počet dendritických buněk v mozku, které fungují jako iniciátory pro imunitní odpovědi prezentací onkoantigenů imunokompetentním buňkám. Také tzv. „imunologické mimikry“, při kterých tumorové buňky například zastavují expresi těch molekul, které by mohly být imunitním systémem detekovány jako nepřátelské, představují výzvu k řešení potenciálně úspěšných léčebných metod [109]. V roce 2012 proběhla II. fáze klinického testování imunoterapeutické autologní

dendritické buněčné vakcíny pro Glioblastomu Multiforme [110]. Celkem bylo do této studie zahrnuto 34 pacientů – 18 byla podána vakcína, 16 bylo započteno do kontrolní skupiny. Cílem bylo prokázání jejích účinků v multimodální léčbě spočívající v primárně chirurgické resekci, následované (po dvou týdnech) radioterapií a podáním vakcíny. Závěr vyplývající z této studie prokazuje možnost zlepšení krátkodobého přežití. Nebyla prokázána toxicita, avšak dlouhodobou efektivitu bylo třeba ještě potvrdit [110]. Tyto výsledky současně s důrazem na možný potenciál úspěšné léčby potvrzují i studie z USA – National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health (Maryland) [111] a University of Miami Miller School of Medicine [112]. Nejnovější studie z roku 2015 [113] testovala účinnost prototypické vakcíny Gliovac (nebo také ERC 1671) složené z autologních antigenů získaných z nádorové tkáně pacienta a podávané společně s alogenními antigeny z tkáně resekovaných gliomů od ostatních pacientů diagnostikovaných s GBM. Vylepšení vakcíny spočívalo překonání imunitní reakce buňky pomocí podání širokého spektra nádorových antigenů i od jiných pacientů, než jen od konkrétního příjemce. Byly tak získány první výsledky pro pacienty, kteří jsou na standardní léčbu rezistentní. Studie prokázala, že vakcína je bezpečná a potenciálně úspěšná. 40 dní po léčbě bylo pozorováno u 77 % pacientů prodloužení přežití s recidivou glioblastomu na 5 měsíců. Test byl proveden na souboru 9 pacientů [113]. Mezi nejvýznamnější důvody prozatímního ne příliš velkého úspěchu (ačkoliv v testech se zviřaty byly výsledky slibnější) patří především možný výběr neoptimálního antigenu, nedostatečná imunitní reakce či vysoká imunitní reakce GBM [114].

V nedávné době vyšlo najevo, že určitý rod virů, tzv. cytomegalovirus, je přítomen a aktivní u 90 - 100 % pacientů s GBM. Bylo také zjištěno, že nízký stupeň cytomegalovirové infekce (HCMV) byl úzce spojen s přežitím po dobu 18 měsíců [115]. Proto existuje hypotéza, že HCMV ovlivňuje GBM a že vhodně upravená vakcína působící proti HCMV by mohla výrazně zlepšit možnou léčbu GBM [116].

Tyto způsoby léčby jsou však stále na samém začátku a výzkum čeká ještě dlouhá cesta k vyřešení všech překážek a získání očekávaného léčebného výsledku.

3. Glioblastoma Multiforme

Kterýkoliv typ tumoru, který se tvoří z buněk neuroglie⁹ je nazýván gliomem. Jedním z typu gliomů jsou astrocytomy, jejichž označení vyplývá z hvězdicovitého tvaru buněk, z kterého se vytváří.

3.1 Epidemiologie gliomových tumorů a klasifikace

Astrocytomy lze popisovat dle úrovně abnormality, kdy uznávaným měřítkem dle Světové zdravotnické organizace (WHO) je klasifikace stupni I – IV. Je také možné dělení dle rychlosti růstu a to stupněm nízkým, středním a vysokým. I. stupeň je označován anglickým výrazem „low grade“ (tedy nízkostupňový) a je považován za relativně benigní. Manifestuje nejčastěji ve středním věku a jeho příznaky se obvykle projevují epileptickým záchvatem. V řidších případech se může projevit jako psychická změna osobnosti, případně ložiskovými symptomy. Prognóza bývá příznivá. Při totální extirpaci (vyjmutí nádoru) více než 80 % pacientů přežívá dobu 20 let [117]. Léčba spočívá především v operaci, resp. totální resekci (radioterapie není indikována) nebo subtotální resekci (následně radioterapie), popřípadě radioterapii (doporučována standardní frakcionace 5x2,0 Gy/týden, referenční dávka v izocentru 54 – 56 Gy) [118].

Astrocytom II. stupně lze definovat jako pomalu rostoucí, infiltruující nádor u dospělých mladšího věku, vznikajících z vyzářlých astrocytů. Nádor je charakteristický vysokým stupněm buněčné diferenciaci, pomalým růstem a difúzní infiltrací sousedních struktur mozkové tkáně. Nejčastější výskyt je mezi 30. a 40. rokem. Přibližně v 10 % případů se objevuje převaha výskytu tohoto tumoru u mužů (muži : ženy = 1,18 : 1) [119]. Může být dlouho asymptomatický, později se v 75 % případů projevuje epileptickým záchvatem a v 50 % cefaleou (bolestí hlavy). Lze u něj předpokládat postupnou malignizaci [120]. Prognóza v dlouhodobém hledisku je ovlivněna vysokou mortalitou, přestože se přežití pohybuje v řádu roků až desítek let. S individuálně odlišným časovým odstupem je možné, že tumor progreduje do agresivnější formy gliomu [121]. Léčba je zaměřena v první fázi na operaci a to buď ve formě totální resekce (radioterapie je v tomto případě zvažována individuálně) a nebo subtotální resekce (následovaná radioterapií). Radioterapie je indikována jako pooperační nebo samostatná (v případě inoperabilního tumoru).

Anaplastický astrocytom III. stupně představuje tumor typu „high grade“, tedy vysokého stupně malignity. Vyskytuje se ve středním průměrném věku přibližně 45 let [122] a je definován jako difúzně infiltrativně rostoucí astrocytom s ložiskovou anaplazií¹⁰, vyšší proliferativní aktivitou (tj. růstem buněčné populace [123]) a buněčnými atypii. Může progreduvat z původně diagnostikovaného difúzního astrocytomy nebo vzniknout *de novo*. U tohoto typu tumoru je patrná abiogeneze¹¹, avšak oproti glioblastomu nejsou přítomny nekrózy tkáně. Prognóza u tohoto vysokostupňového gliomu je špatná a průměrná doba přežití je v rozmezí dvou až pěti let [124]. Léčba probíhá pomocí

⁹ Podpůrná tkáň v nervovém systému, tvořená několika typy buněk (astrocyty, oligodendroglie, mikroglie, ependym) [136].

¹⁰ Zvrat, návrat k primitivní nezralé formě. Zejm. ve smyslu zhoubných nádorů, jejichž histologická struktura může připomínat nezralou, embryonální tkáň [136].

¹¹ Vznik, novotvorba cév [136].

chirurgické resekce a to možná co nejradikálnější [125]. Zpravidla následuje radiologická léčba a dávka 60 Gy je považována za standardní pro tento typ nádoru [126]. Zpravidla je dávka aplikována ve formě 5x1,8 – 2,0 Gy/týden v délce šesti týdnů. Při eskalaci dávky nad 60 Gy či použití hyperfrakcionace (tedy ozařování 2x denně) nebylo jednoznačně prokázáno prodloužení doby přežití pacienta. Tyto specifické režimy mají samozřejmě vyšší míru toxicity a je nutné k nim přistupovat velmi individuálně [127].

Glioblastoma Multiforme, tedy glioblastom IV. stupně je difúzně rostoucí astrocytom vyskytující se v dospělé populaci ve středním a vyšším věku. Je charakterizován buněčnou pleiomorfii, jadernými atypii, mitotickou aktivitou a zejména mikrovaskulární proliferací a nekrózami. Patří v 90 % výskytu mezi primární nádory u starších dospělých a v 10 % mezi sekundární tumory mladších dospělých. Prognóza tohoto typu je velmi špatná, obvykle je průměrně stanovena kolem tří měsíců bez léčby a při plné léčbě kolem deseti až dvanácti měsíců [120].

3.3 Mikroskopická introspekce GBM

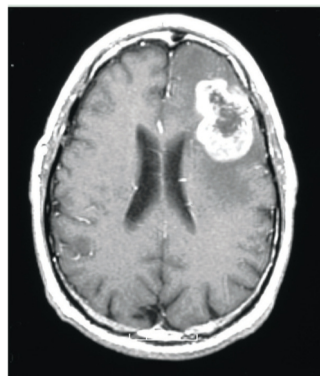
Navzdory stálému technologickému pokroku v oblasti neurozobrazování, neurochirurgických technik, radiační terapie a chemoterapie je diagnóza maligního tumoru typu Glioblastoma Multiforme velmi tristní. Hlavním těžiskem špatné prognózy GBM je fakt, že nádorové buňky napadají zdravou mozkovou tkáň difúzně mimo dosah možností chirurgické resekce a zobrazovacích metod, což vede k místním recidivám nádoru [128]. Kromě toho jsou genetické mutace, epigenetické modifikace a mikroenvironmentální heterogenita příčinou rezistence¹² na radioterapii a chemoterapii, což vede k těžko překonatelným léčebným překážkám. Proto vývoj účinné strategie pro terapii vyžaduje lepší znalosti o genetických a proteomických¹³ změnách, stejně jako infiltrativním chování glioblastomických buněk [129].

Primární tumor typu Glioblastoma Multiforme se rozvíjí přímo z prekursorových buněk po inaktivační mutaci nebo deleci genu kódujícího p16 (zejména p16^{INK4A}), což je tumor-supresorový protein, který je součástí mnoha klíčových procesů uvnitř buňky. Je třeba podotknout, že se řadí mezi zásadní regulátory buněčného růstu. Významnou měrou se podílí na mechanismu buněčného cyklu, kdy se rozhoduje, zda se buňka ve svém rozvoji zastaví v G₁ kontrolním bodě či bude pokračovat v dělení následující S-fází [130]. V bodě G₁ se buňka připravuje pro syntézu DNA a dále roste, zatímco v bodě S již probíhá samotná replikace DNA. Na tuto fázi pak následují fáze G₂ mající za následek přípravu na mitózu a M, což je samotná mitotická fáze, tedy jaderné dělení a poslední etapa buněčného cyklu [131]. Taktéž je tento gen součástí procesu buněčného stárnutí. Podpůrnými faktory vzniku tumoru jsou také mutace a amplifikace (tedy zmnožení) genu pro receptor epidermálního růstového faktoru EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Tento transmembránový receptor ovlivňuje expresi genů vedoucí k buněčné proliferaci, tj. hojně novotvorbě buněk. Důsledkem této mutace může tedy být progresse nádoru [132]. Taktéž amplifikace proteinu MDM2 (murine double minute-2 [133]) působí vyřazení funkce proteinu

¹² Byl identifikován mj. protein AKTR3, který je zodpovědný za mimořádnou stimulaci růstu tumoru navzdory intenzivní léčbě prostřednictvím udržování DNA tumorové mutace, která umožňuje buňce přežít i když je poškozená [177].

¹³ Proteomika je obor, který se zabývá globálními hodnocením exprese genetické informace na úrovni bílkovin (proteomem), rovněž však zkoumá strukturu a interakce proteinů [172].

p53. Protein p53 je někdy nazýván jako „strážce genomu“ a byl objeven v roce 1979. Tvoří nezbytnou součást ochrany buňky před poškození DNA nebo nekontrolovatelným dělením. Může zajistit expresi genů, které ukončí buněčný cyklus či zahájí programovanou buněčnou smrt. Takovým způsobem umožní opravu DNA či destruuje velmi vážně poškozené buňky a zamezí tak jejich dalšímu dělení a transformaci do nádorové formy [134]. Dalším supresorem, jenž je vyřazen z funkce v průběhu progresu je PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10). Tento gen hraje roli při regulaci velikosti nervových buněk, dentritickém a axonálním rozvětvení a nervové polarizaci [135]. Lze tedy souhrnně říci, že primární glioblastom má separátní vývojovou dráhu, jenž ovlivňuje přímou transformaci buněk k vysoce malignímu fenotypu bez mezistádií, tedy dochází ke ztrátě genů p16^{INK4A} a PTEN a amplifikují se mutace genů pro receptor epidermálního růstového faktoru EGFR a MDM2. Sekundárně vzniklý glioblastom se tvoří při ztrátě funkce proteinu p53 a nadměrné expresi PDGF (platelet derived growth factor), což je růstový faktor z destiček [136] a PDGFR (platelet derived growth factor receptor), který je receptorem právě pro PDGF. Tyto faktory vedou ke vzniku astrocytomu nízkého stupně malignity (grade II) a další progresí, kdy dochází ke ztrátě genu Rb (retinoblastomový gen regulující buněčný cyklus dělení) a amplifikaci genu pro CDK4 (cyclin-dependent kinase 4; katalitická subjednotka důležitá pro fázi G₁ buněčného cyklu dělení [137]), vzniká zmiňovaný sekundární Glioblastoma Multiforme [138]. Snímek z magnetické rezonance (MRI), který dokumentuje příklad vyvinutého tumoru typu GBM, je na Obr. 9, kde je zvýrazněn pomocí kontrastní látky.



Obr. 9: Snímek GMB pořízený metodou MRI [139].

3.2 (Makroskopická) Histopatologie Glioblastoma Multiforme

Charakteristická pro nádor typu Glioblastoma Multiforme je vysoká míra histomorfologické variability. Právě tento rys činí velmi problematickou jak histologickou diagnózu, prognózu vývoje tumoru, tak i stanovení optimální terapie [140]. Jeho struktura vykazuje výrazné jaderné atypie, vysokou míru mitotické aktivity, mikrovaskulární proliferaci a nekrózy. Výskyt takových elementů je různý, přesto v obvyklých případech jsou větší nekrotické oblasti lokalizovány v centrální části nádoru (až 80 %) a živé nádorové buňky jsou akumulovány na periferii [141]. Tumor roste expanzivně a jeho tvar je obtížně a nepřesně ohraničený tkání měkké konzistence. V častých případech bývá prokrváčený a nekrotický. Vedle dosti ohraničených uzlů prorůstá infiltrativně s invazí do mozkových pln, endyumu a přes komisury do druhostranné hemisféry. U některých autorů se objevuje i názor,

že tento typ nádoru nepředstavuje samostatnou jednotku, ale dediferencovanou, vysoce maligní variantu jiných gliomů [142]. Klinické projevy a prognóza závisí mj. na velikosti nádoru a umístění, rozsahu infiltrace, umístění či prorůstání do elokventních (funkčně důležitých) oblastí mozku a rozsahu chirurgické resekce [143]. Velká část výzkumu metod léčby se tak zaměřuje mimo jiné na detekci specifických strukturních anebo početních chromozomových aberací (ve smyslu genetiky – strukturní změna chromozomů, chromozomová mutace [144]), pomocí níž by bylo možné provést přesnější genetickou subklasifikaci tumoru a tím pomohly predikci jeho vývoje a chování [140].

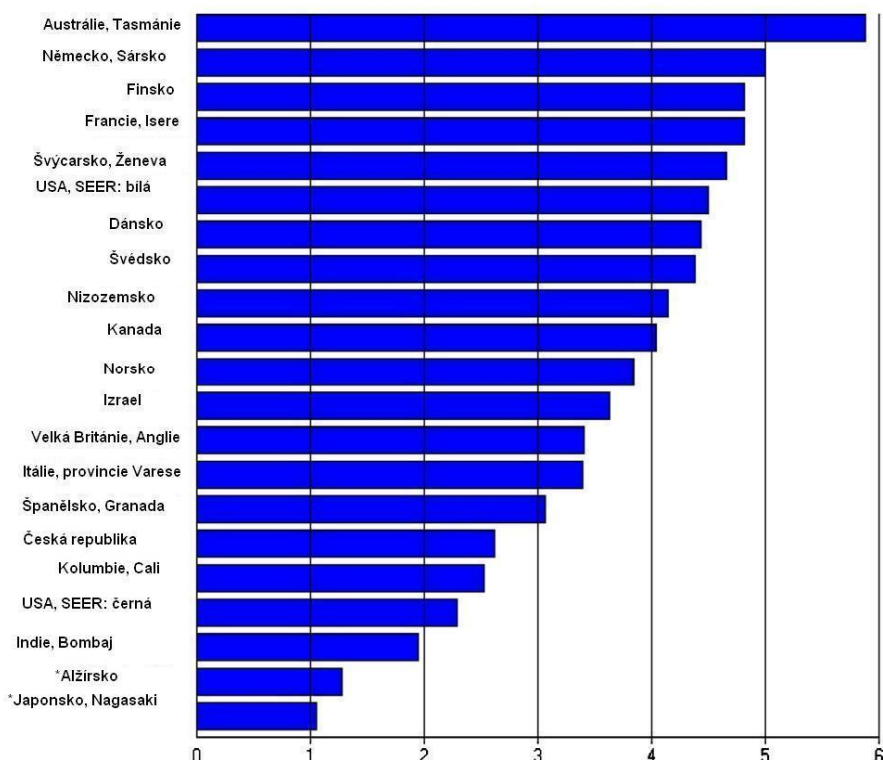
3.4 Statistika GBM

Souhrnně lze říci, že nádory mozku a centrální nervové soustavy (CNS) představují zásadní oblast zájmu pro výzkum léčby těžko vyléčitelných až nevyléčitelných forem tumorů výzkumných a experimentálních týmů po celém světě. Přestože jsou primární nádory mozku obecně považovány za multifaktoriální onemocnění, je (a do budoucna stále zůstává) pochopení genetického základu a etiologie onemocnění zásadním pro zlepšení výsledků léčby a možné úplné vyléčení.

3.4.1 Statistika GBM ve světovém měřítku

Statistická data jsou bohužel velmi nepříznivá. Na Obr. 10 je zobrazena incidence pacientů, kteří byli diagnostikováni s astrocytickými nádory, které zahrnují i GBM, v různých populacích na světě.

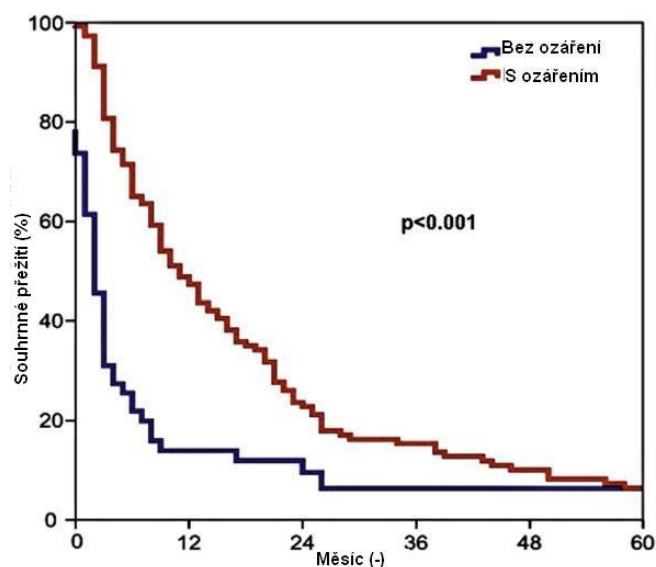
Mozek, Centrální nervová soustava, astrocytické nádory: ASR (svět), (na 100 000 osob), (muži), (všechny věkové kategorie)



Obr. 10: Incidence pacientů diagnostikovaných s tumorem mozku a CNS v celosvětovém měřítku [145].

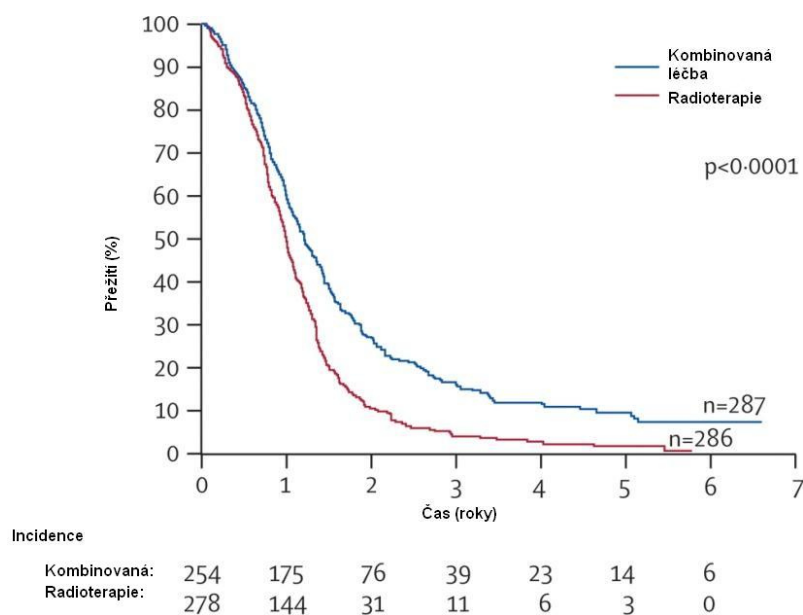
Výskyt, zdá se, bývá vyšší ve vyspělejších zemích. Nicméně příčinou nízkého výskytu v Japonsku a Alžírě může být nedostatečná registrace patientských dat. Cca 60 % pacientů, kteří byli diagnostikováni s GBM, jsou mezi 55 – 74 lety. V těchto věkových skupinách pacientů je roční míra incidence kolem čtyř pacientů na 100 000 lidí. Bylo také zjištěno, že GBM je častější u mužské populace, než u ženské [145].

Program SEER pocházející z National Cancer Institute shromažďuje populačně založené registry z dvaceti vybraných geografických oblastí Spojených států amerických (USA), které pokrývají přibližně 28 % populace USA. Na základě těchto registrů bylo možné porovnat samotnou léčbu pacientů s diagnostikovaným glioblastomem a je tak možné vytvořit přehled o perspektivě léčby. Databáze byla vytvořena na základě dat z let 1973 – 2009 a zpracování bylo vyhodnoceno pomocí vícerozměrné proporcionální regresní analýzy. Na Obr. 11 lze vidět Kaplan-Meierovu křivku přežití pro dospělé pacienty s glioblastomem (přesněji cerebelárním glioblastomem), kteří podstoupili léčbu formou radioterapie a nikoliv. Střední doba přežití u skupiny, která podstoupila ozařování, byla 11 měsíců, zatímco bez ozařování prudce klesla na 2 měsíce [146]. Takový výsledek představuje jasný závěr pro možnost prodloužení života pacientů.



Obr. 11: Kaplan-Meierova křivka přežití pacientů s GBM s radiací a bez ní [146].

V roce 2004 byla vydána zpráva o zlepšení mediánu a 2-letého přežití u pacientů s glioblastomem pod záštitou randomizované studie fáze III Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC). Byla sledována doba přežití při použití dvou metod léčby – samotné radioterapie a radioterapie s doplňkovou léčbou Temozolomidem (protinádorový lék určený k léčbě pacientů se specifickými formami mozkových nádorů [147]). Tento lék se podává při diagnóze GBM nejčastěji. Výsledky byly upraveny do formy grafu na Obr. 12.



Obr. 12: Kaplan-Meierův graf přežití pro léčbu radioterapií a radioterapií kombinovanou s Temozolomidem [148].

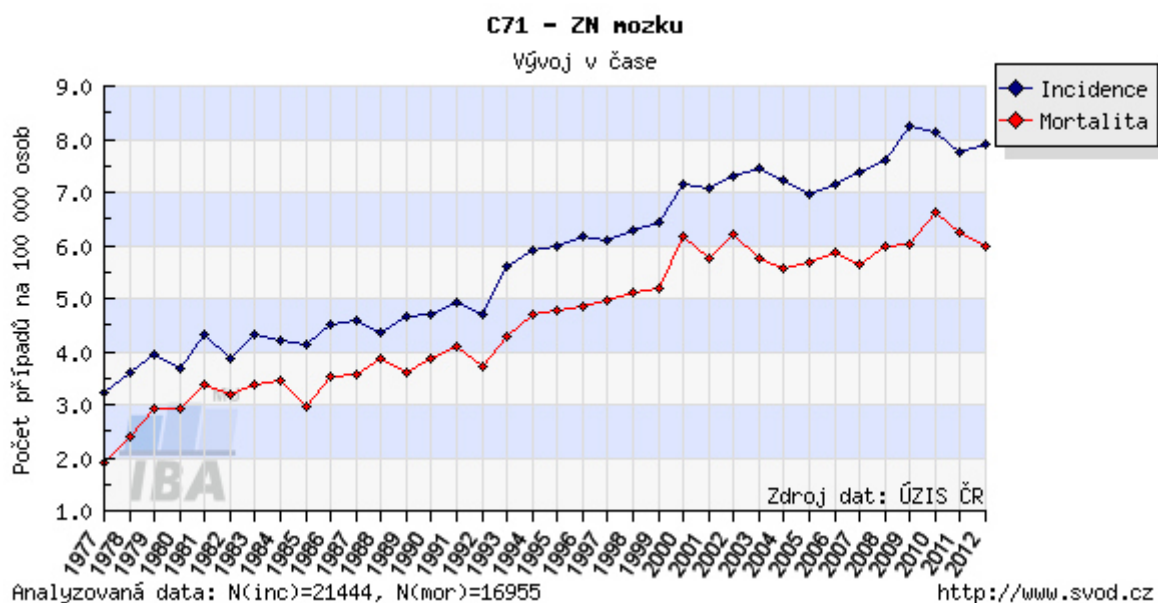
U 485 (85 %) pacientů z 573 byla odebrána nádorová tkáň pro potvrzení patologie a vyšetření potvrdilo diagnózu glioblastomu ve 450 (93 %) případech, ve 21 (4 %) se jednalo o anaplastický astrocytom nebo ve 12 (2 %) případech o oligoastrocytom. V době shrnutí výsledků studie 532 (93 %) pacientů z 573 zemřelo v délce 61 měsíců (v rozmezí 11 dní až 79 měsíců). Procento přežití bylo vyšší ve skupině s radioterapií kombinovanou s Temozolomidem a tak lze předpokládat, že v případě přípravy budoucích terapií je velmi vhodné uvažovat o destrukci tumoru z využitím kombinovaných metod, které, jak se zdá, mají vyšší účinnost než metody radioterapie samy o sobě [148].

3.4.2 Statistika GBM v České republice

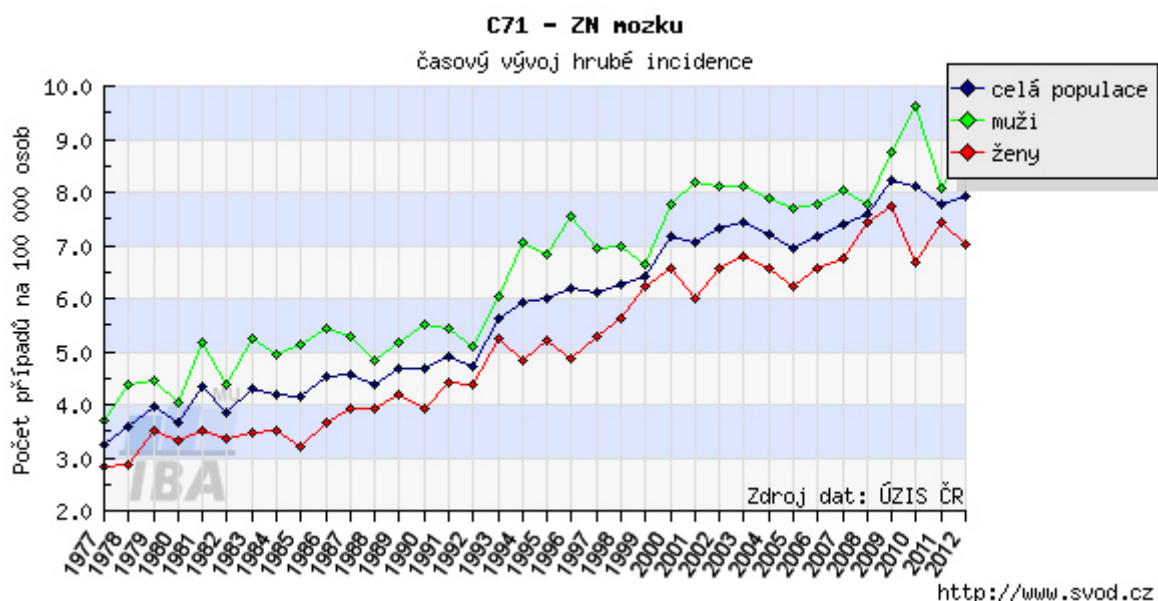
V rámci České republiky se záznamy o počtu incidencí pacientů s různými diagnózami nádorových onemocnění sdružují pod Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR, resp. Národním onkologickým registrem [149]. Byl tak vytvořen webový portál Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat (SVOD) o epidemiologii nádorů České republiky, kde jsou publikovány údaje týkající se analýz onkologických diagnóz, validovaných onkologických dat, relevantních demografických dat v rámci daného onemocnění a populačních rizik. Na tvorbě této platformy se podílel zejména kolektiv autorů Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Masarykova onkologického ústavu v Brně s podporou Ministerstva zdravotnictví ČR [150].

Prostřednictvím této databáze lze najít souhrnná dlouhodobá data poskytující přehled o epidemiologii zhoubných nádorů (ZN) centrální nervové soustavy se zaměřením na ZN mozku (diagnóza s evidenčním číslem C71). Na Obr. 13 je grafické znázornění časového vývoje hrubé incidence (počtu nových případů na 100 000 osob) a hrubé mortality (počtu úmrtí na diagnózu na 100 000 osob) pro diagnózu ZN mozku v celé populaci ČR. Na Obr. 14 je zobrazen časový vývoj hrubé incidence v celé populaci, populaci mužů a žen. Na základě těchto dat je možné usuzovat, že počet nově diagnostikovaných pacientů s ZN mozku za posledních 35 let značně roste. Mužská populace, jak vyplývá z dat, je tímto onemocněním více ohrožena, což koresponduje s celosvětovým měřítkem

(srovnání s [145]). Časový vývoj incidence a mortality odráží kromě samotné situace v populaci také faktory související se sledováním a registrací tumorů (změny v diagnostice, klasifikaci tumorů, způsobu jejich hlášení a registraci atd.) [151].

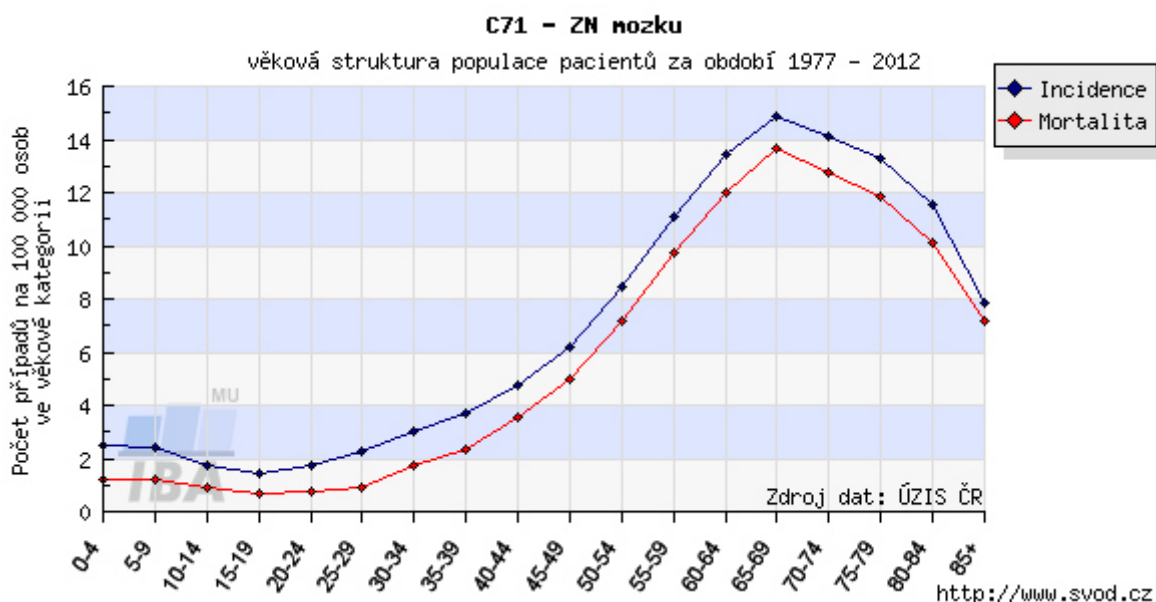


Obr. 13: Časový vývoj hrubé incidence a mortality ZN mozku [151].



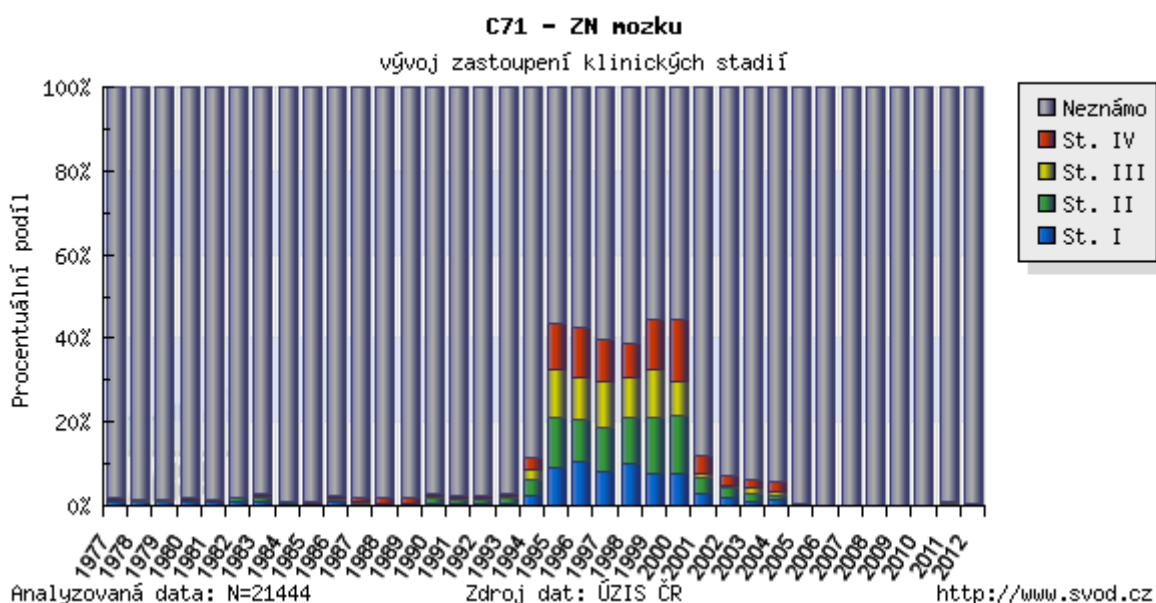
Obr. 14: Časový vývoj hrubé incidence ZN mozku – srovnání mužů a žen [151].

Věková struktura pacientů se ZN mozku a zemřelých na tuto diagnózu představuje Obr. 15. Věkově specifická incidence, resp. mortality, vyjadřuje počet případů, resp. počet zemřelých, na 100 000 osob v dané věkové kategorii. Je patrné, že značný nárůst incidence nastává po 39. věku. Maximum kulminuje v kategorii 65 – 69 let.



Obr. 15: Věková specifická incidence a mortalita ZN mozku [151].

Významný balíček statistických dat představuje také zastoupení klinických stádií v čase, jenž je prezentován na Obr. 16. Jedná se o časový vývoj procentuálního zastoupení klinických stádií, která jsou určována na základě TNM (tumor, nodus, metastáza) klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta. Tento vývoj ukazuje samotnou situaci v populaci, je však ovlivněn také způsobem sledování a registrace nádorů (především co do úplnosti zaznamenávání údajů). Data jsou také zásadním způsobem ovlivněna postupně zaváděnými změnami v metodice TNM klasifikace nádorů [151].



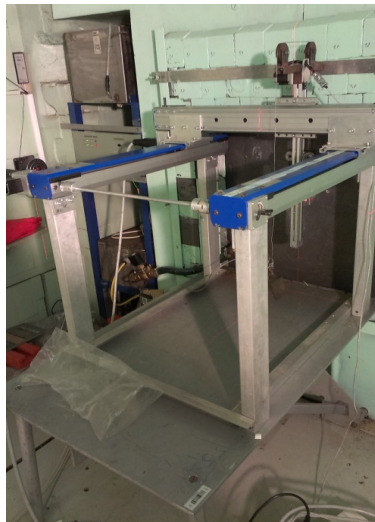
Obr. 16: Zastoupení klinických stádií ZN mozku v čase [151].

4. Experimentální mapování neutronového pole – vybavení

Cílem následující experimentální části diplomové práce bylo praktické změření 3D distribuce neutronového svazku BNZT reaktoru LVR-15 Centra výzkumu Řež s.r.o. Je rozdělena do čtyř experimentů, v rámci nichž byl svazek proměřován.

4.1 Polohovací zařízení

Část mapování neutronového svazku byla provedena s využitím polohovacího zařízení. Toto zařízení je tvořeno nosným rámem, který slouží jako držák na daný detektor a zároveň pomocí krokových motorů umožňuje jeho řízený pohyb ve směru osy x, y, z. Pohyb detektoru je ovládán pomocí počítačového programu přes řídicí jednotku. Před začátkem experimentů bylo třeba zprovoznit polohovací zařízení. Toho bylo dosaženo postupnou úpravou počítačových kódů, které zprostředkovávají příkazy pro pohyb polohovadla a taktéž pro záznam jednotlivých měření. Poté byla vytvořena mapa trasy, po které se detektor bude pohybovat a tato cesta byla načtena do programu ovládajícího polohovadlo. Polohovací zařízení je vyfotografováno na Obr. 17 a Obr. 18.



Obr. 17: Polohovací zařízení umístěné před svazkem BNZT.



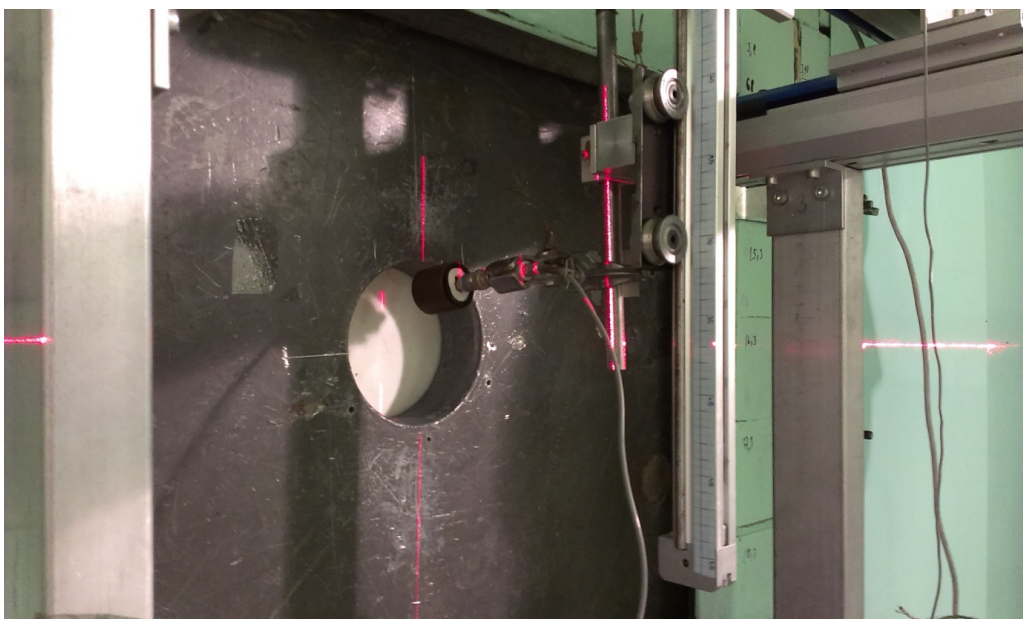
Obr. 18: Polohovací zařízení.

4.2 ${}^6\text{Li}$ + Si detektor

Pro prostorové mapování neutronového svazku byl použit detektor, který se sestával z ${}^6\text{Li}$ konvertoru za nímž byl umístěn Si detektor (v podstatě polovodičová dioda). ${}^6\text{Li}$ konvertor (resp. izotopicky obohacený ${}^6\text{LiF}_6$) po vložení do neutronového pole zajišťuje prostřednictvím reakce ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ produkci iontu ${}^3\text{H}$ a částice α . Celková energie uvolněná v reakci je 4,78 MeV, z toho na ${}^3\text{H}$ připadá 2,73 MeV a na α 2,05 MeV [152]. Vzniklý iont tritia (radioaktivní izotop vodíku) je pak detekován v Si detektoru. Aktivní průměr ${}^6\text{Li}$ konvertoru je 3 mm (samotný konvertor má průměr cca 2,5 cm) a Si detektoru 25 mm [153]. Aktivní průměr konvertoru je tak malý z důvodu použití papírové clony s malým otvorem. Vzdálenost mezi konvertorem a detektorem je přibližně 8 mm. Konvertor je tvořen ${}^6\text{LiF}_6$ napařeným na tenkou hliníkovou fólii. Pouzdro detektoru je pak vyrobeno z plastu. Rozebraný detektor je zobrazen na Obr. 19 a fotografie z experimentu je na Obr. 20.



Obr. 19: ${}^6\text{Li}$ + Si detektor.



Obr. 20: ${}^6\text{Li}$ + Si detektor při experimentu u ústí neutronového svazku.

4.3 Neutronové zobrazovací desky (Image plate)

Zobrazování neutronového pole prostřednictvím zobrazovací desky (tzv. image plate) je využíváno zejména pro metodu neutronové radiografie. Její princip spočívá v průchodu neutronového svazku předmětem a jeho následné detekci na zobrazovací desce. Výsledkem je pak 2D obraz daný rozdílnými intenzitami neutronového pole, které je dáno absorpčními vlastnostmi materiálu objektu. V případě experimentu uvedeného v této práci je použit stejný způsob, avšak nikoliv pro zobrazování konkrétního předmětu, ale čistě pro zobrazení parametrů intenzit neutronového svazku. Za tímto účelem byly použity zobrazovací desky FUJIFILM (Obr. 21). Zobrazovací deska obsahuje dvě důležité složky a to tenkou vrstvou opticky stimulačního fosforu BaFBr:Eu^{2+} [154] (0,1 % [155], tloušťka vrstvy cca 100 μm [156]) a Gd_2O_3 ve společné matici z polyesteru a která je chráněna vrchní ochrannou vrstvou. Tepelné neutrony jsou zachyceny atomy Gd, přičemž dochází k reakci (n, γ) . Produkty takové reakce jsou tedy vysokoenergetické záření gama společně s konverzními elektrony. Tyto elektrony vznikají po ztrátě elektronu z iontu Eu^{+2} (jenž přechází do stavu Eu^{3+}) a přesouvají se z valenčního pásu do vodivostního a zachytí se v bromových iontových vakancích krystalu (tedy v místě poruchy krystalové mřížky). Tento metastabilní stav (nazývaný též metastabilní excitace) se vyznačuje vyšší energií než původní. Z těchto zachytných pastí se elektrony nemohou uvolnit zpět na nižší elektronové hladiny (do elektronových obalů atomů daného materiálu) samovolně, ale je třeba dodání energie, např. pomocí nízkofrekvenčního He-Ne laseru. Při tomto procesu pak je uvolněná excitační energie vyzařována ve formě fotonového záření (jev tzv. luminiscence). Tento postup se nazývá opticky stimulovaná luminiscence (photostimulated luminiscence, PSL). Existuje korelace přímé úměry mezi radiační dávkou dodanou materiálu a množstvím fotonů, které jsou vyzařeny [157].

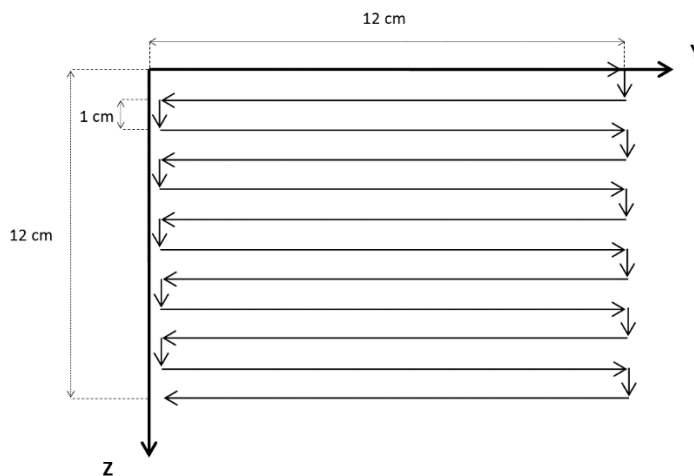


Obr. 21: Neutronová zobrazovací deska použitá při měření.

5. Experimentální mapování neutronového pole – 2D pole 12x12 cm

5.1 Metodika měření

Měření proběhlo ve dnech 31.3. 2016 – 1.4. 2016 na horizontálním kanálu BNZT na výzkumném jaderném reaktoru LVR-15 v Centru výzkumu Řež s.r.o. Cílem bylo stanovení prostorového rozložení neutronového svazku, které je důležité pro ověření jeho stability pro následné možné využití svazku BNCT. Pohyb polohovadla s detektorem byl stanoven s pevným krokem po 1 cm jak po horizontální ose y, tak po vertikální ose z. Rozměr pole byl 12x12 cm. Schéma trasy je k dispozici na Obr. 22.



Obr. 22: Schéma trasy polohovacího zařízení s ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektorem pro 2D pole 12x12 cm.

Poté bylo polohovadlo přeneseno do kobky BNCT v reaktorovém sále a umístěno u ústí neutronového svazku. Do držáku polohovadla byl zafixován ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektor. Vně kobky byl instalován počítač, který byl s polohovadlem propojen a pomocí jehož programů byly zprostředkován pohyb a záznam měření. Pohled na kobku BNCT v níž měření probíhalo je na Obr. 23.



Obr. 23: Kobka BNCT (vyznačená v červeném rámu) u reaktoru LVR-15.

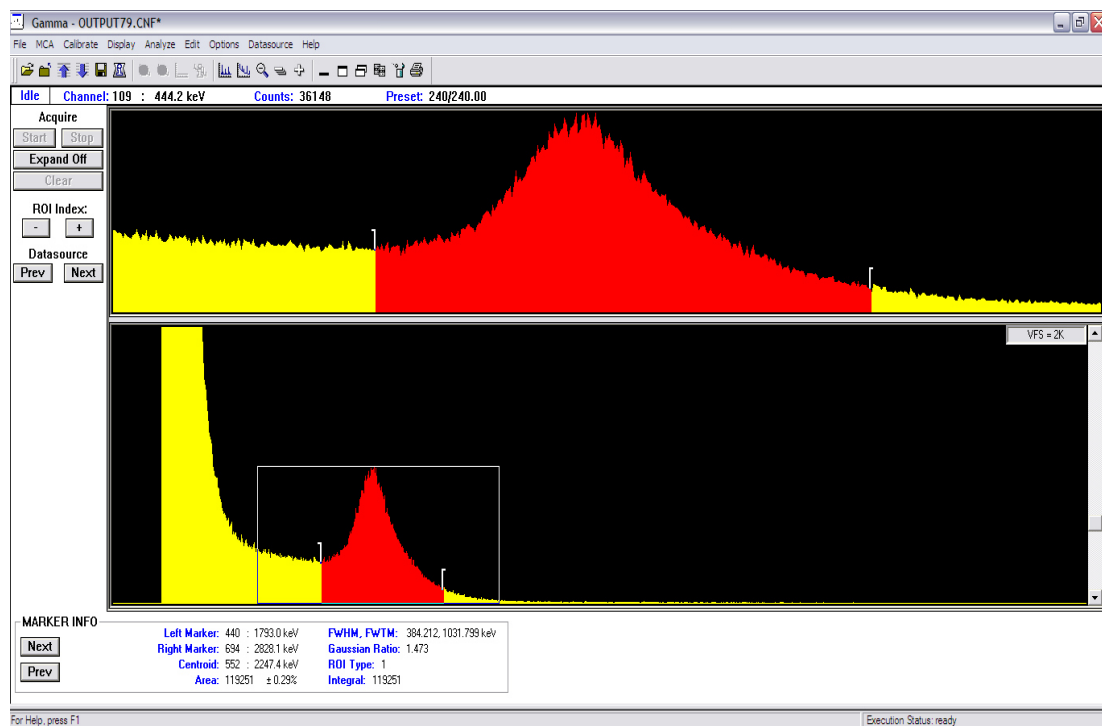
5.2 Zpracování výsledků

Na základě ozařování ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektoru neutronovým svazkem s využitím polohovacího zařízení bylo možné získat mapu rozložení neutronového pole svazku. Soustava detektoru byla založena na vícekanálovém analyzátoru Inspector-2000 firmy CANBERRA a spojení rozhraní Inspector-2000 a počítač zajišťoval software Genii-2000 (CANBERRA). Výsledná data byla vyhodnocena rovněž v počítačovém programu GENIE-2000 a obsahovala údaje o začátku měření, live time (tedy době měření s korekcí na mrtvou dobu detektoru), číslech píku, levý marker a pravý marker (označující pravou resp. levou hranici píku), hodnotu centrálního kanálu, energii, plochu píku a chybu plochy. Ve spektrech byl zachycen pouze jediný pík pocházející od iontu ${}^3\text{H}$; pík od alfa částice nebyl zaznamenán, neboť tato částice má nižší energii, větší náboj a je těžší, tedy má podstatně kratší dolet, takže alfa částice buď nedoletěla do detektoru, nebo byla její energie natolik rozmazaná, že skončila v pozadí. Ukázka práce v tomto prostředí je na Obr. 24. Výsledné plochy píků byly upraveny pomocí korekce na výkon reaktoru, neboť na začátku měření byl výkon vyšší než v dalším jeho průběhu, kdy byl již ustálený. Data o výkonu reaktoru v průběhu měření byla získána prostřednictvím ionizačních komor monitorujících svazek. Výsledná plocha píků po korekci byla vypočítána na základě následujícího vztahu:

$$S_{pk} = \frac{M}{x_i} S_p \quad (1)$$

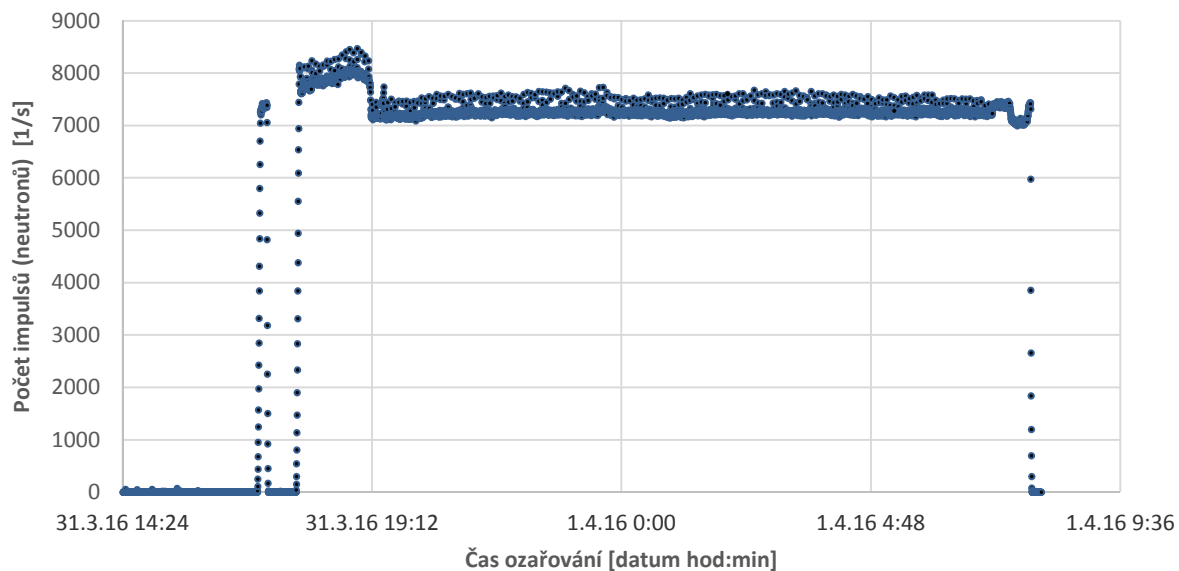
kde S_{pk} označuje plochu píku po korekci, M medián počtu impulsů v průběhu ozařování, x_i aritmetický průměr počtu impulsů v průběhu i -tého intervalu ozařování v dané pozici a S_p plochu píku.

Výsledky měření jsou uvedeny v příloze B. Příloha CD – výsledné hodnoty experimentální části diplomové práce v sekci B.1 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu 2D pole 12x12 cm (Tab.1).



Obr. 24: Prostředí GENIE-2000 při zpracování naměřených dat na pozici $(x, y) = (7, 7)$.

Výkon reaktoru v od testu otevření a zavření svazku před samotným experimentem a v průběhu celého ozařování je uveden na Graf. 1. Jde o data získaná prostřednictvím ionizačních komor, které monitorují kanál BNZT.



Graf. 1: Průběh výkonu reaktoru v průběhu 1. experimentu (data z ionizačních komor).

5.3 Výsledky z experimentu 2D pole 12x12 cm

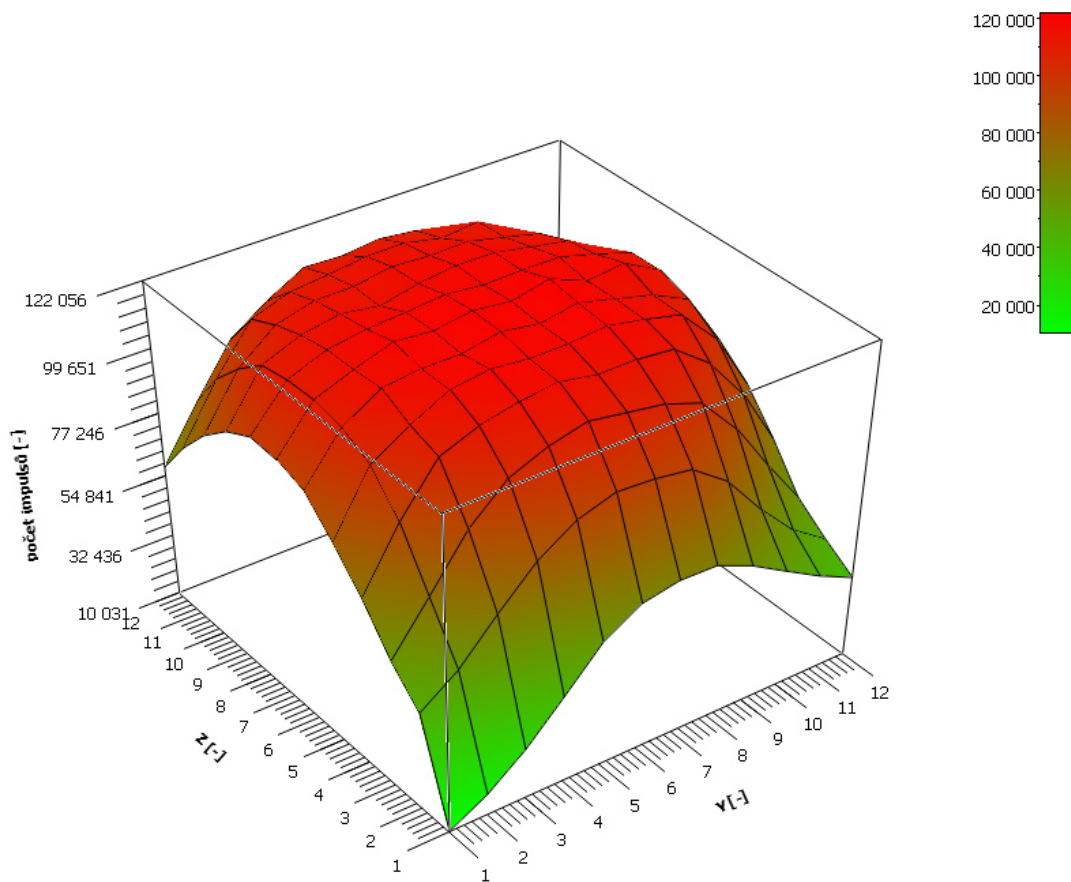
Po zpracování dat z experimentu bylo možné vykreslit mapu intenzity neutronového pole, která je uvedena na Obr. 25. Hodnoty uvnitř jednotlivých polí představují hodnotu plochy píku S_{pk} [imp].

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Y [-]
1	10031	17708	28410	41933	55969	64071	66628	66270	60665	53101	45721	39458	
2	46037	55688	69580	82357	90881	95072	94230	92219	83029	68019	55106	46261	
3	56600	73567	91143	102804	108157	111329	109198	107069	102546	88985	70968	54070	
4	70788	91533	107830	112871	115628	117200	114691	114881	113653	104366	89270	68340	
5	82373	103342	111131	117617	119440	118105	118119	119289	116801	113868	101415	80806	
6	92637	108576	116369	117831	117853	120318	118288	120480	117178	113975	108134	89038	
7	96039	110875	115739	119992	118837	120745	119252	122056	116934	118343	111637	95182	
8	96744	110683	115648	117671	118490	119719	118404	118753	118630	115272	111491	94134	
9	91630	108911	113962	116271	114285	117126	118637	118471	116024	113704	106826	90877	
10	83272	101147	110996	114348	114503	116587	115839	116154	113293	110236	101980	82461	
11	71864	91113	106654	110989	112307	113877	114025	111366	112654	105753	90478	69430	
12	57701	76233	93344	101888	108659	108139	109527	108084	103066	93766	75197	55636	

Z [-]

Obr. 25: Rozložení intenzity neutronového pole ve svazku BNZT – experiment 2D pole 12x12 cm.

Toto pole je také možné zobrazit pomocí 3D grafu, kde osy z, y představují jednotlivé koordináty pozice detektoru a osa x naměřené hodnoty počtu impulsů (Graf. 2).



Graf. 2: 3D zobrazení 2D profilu neutronového pole svazku BNZT – experiment 2D pole 12x12 cm.

Na základě výsledků z tohoto měření je patrné, že pole tepelných neutronů v kobce BNZT na výzkumném jaderném reaktoru LVR-15 je symetrické v téměř celém průřezu svazku (12 cm). Taktéž byla potvrzena správná funkčnost polohovacího systému, který fixoval $^6\text{Li} + \text{Si}$ detektor.

6. Experimentální mapování neutronového pole – zobrazování pomocí neutronové desky pro neutronovou radiografii

6.1 Metodika měření

Druhý experiment mapování neutronového pole proběhl 21. 4. 2016. Cílem bylo pořízení fotografie tepelného neutronového svazku a její vyhodnocení s využitím neutronové zobrazovací desky (Imagine Plate). Prvním krokem experimentu bylo vyjmutí desky z kazety a její obalení v hliníkové folii, aby nedošlo k jejímu mechanickému poškození v průběhu manipulace. Poté byla odnesena do kobky BNZT reaktoru LVR-15 a umístěna k ústí svazku. Princip měření byl následující: deska byla umístěna pod ústím svazku a zavěšena na tenkém provázku, jehož konec byl vyveden vně kobky. Tento systém umožňoval vytažení desky na začátku měření směrem vzhůru tak, že ústí svazku následně celý překrývala a poté její spuštění do výchozí pozice po konci ozařování. Toto opatření bylo zvoleno proto, aby nedocházelo k nežádoucí expozici v průběhu otevírání a uzavírání svazku¹⁴. Výchozí experimentální pozice desky je na Obr. 26. Celková doba expozice byla 2 minuty.



Obr. 26: Neutronová zobrazovací deska (v červeném rámu) umístěná ve výchozí experimentální pozici pod ústím neutronového svazku (zelený rám).

¹⁴ Svazek BNZT má dvě clony (nádrže). První z nich je umístěna přímo vedle aktivní zóny a při uzavřeném svazku je naplněna vodou primárního okruhu. Druhá se nachází za AlF_3 filtry a v uzavřeném stavu je naplněna kyselinou boritou. Při otevírání svazku se voda první clony vytlačuje dusíkem a druhá nádrž se vyčerpává čerpadlem. Otevírání trvá zhruba 3,5 minuty, zatímco zavírání 1,5 minuty.

6.2 Zpracování výsledků

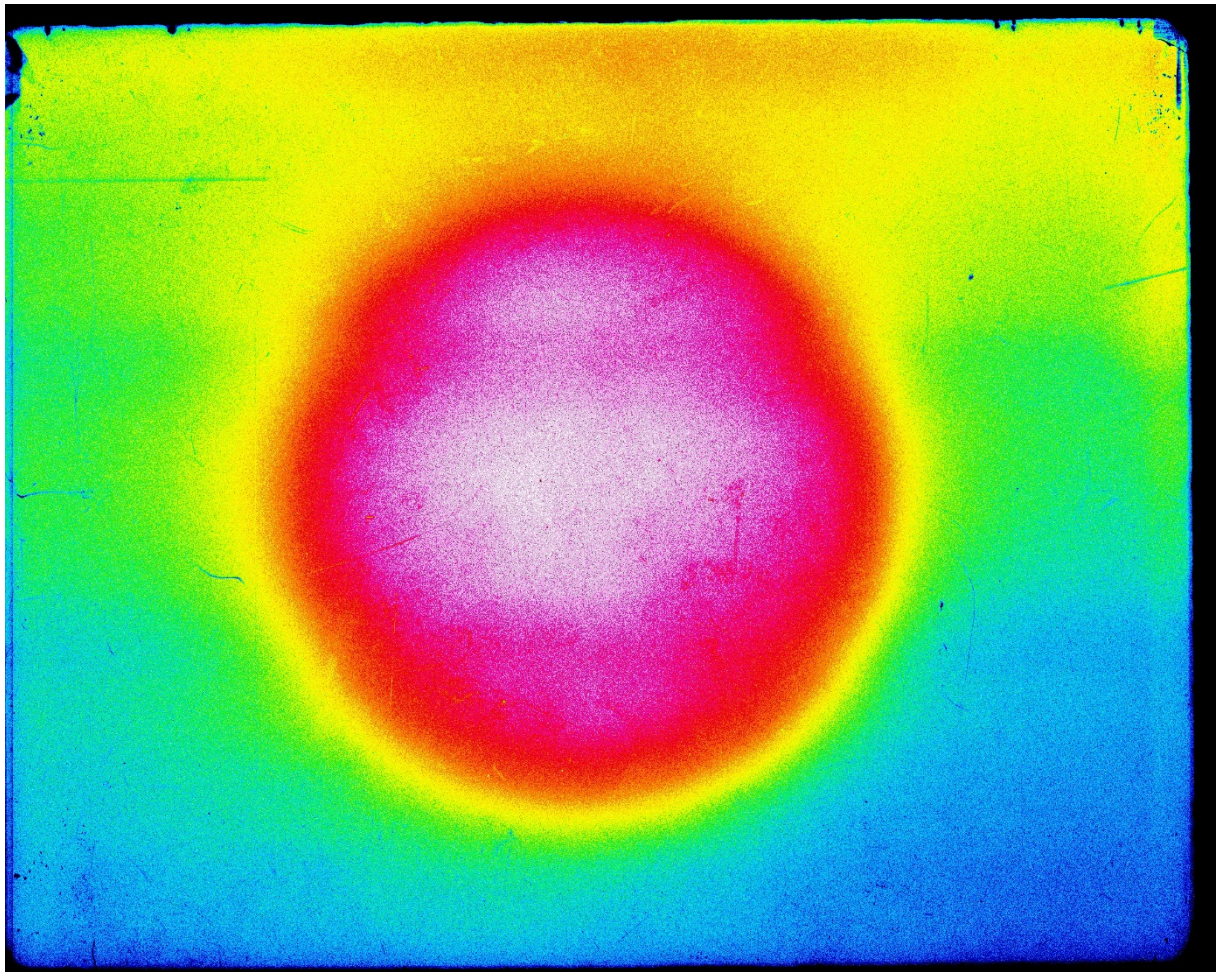
Po expozici byla neutronová zobrazovací deska přenesena na pracoviště Ústavu jaderné fyziky AV ČR v Řeži. Následně byla naměřená data zpracována pomocí zařízení FUJIFILM BAS – 1800 (BAS – Bioimaging Analyzer System), které vyhodnotilo naměřené intenzity a výsledný černobílý obraz desky (resp. i jeho matici útlumu) byl k dispozici ke stažení na počítači. Zařízení je zobrazeno na Obr. 27. Výsledná naměřená data lze poté upravovat dle potřeby, tedy je možné volit mezi negativním a pozitivním obrazem, upravit kontrast a jas či zobrazit je v různobarevných škálách. Je též možné detailnější přiblížení zvolených částí, vykreslení profilu intenzit apod.



Obr. 27: Zařízení FUJIFILM BAS – 1800 pro poexpoziční zpracování výsledků z neutronové zobrazovací desky.

6.3 Výsledky neutronové radiografie

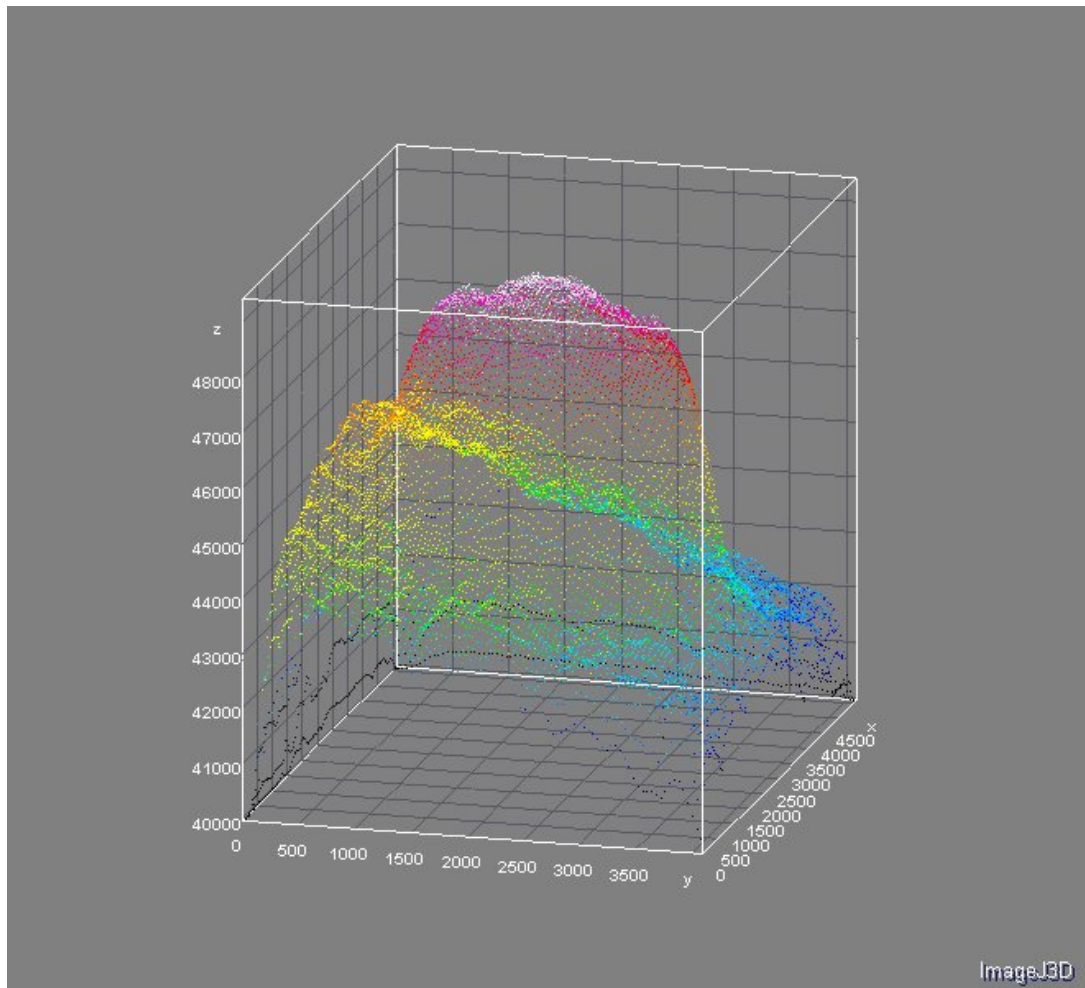
Naměřený neutronogram svazku BNZT reaktoru LVR-15 byl poté vykreslen do Obr. 28.



Obr. 28: Výsledný neutronogram z neutronové zobrazovací desky.

Ústí svazku je zde patrné jako kruh s červeným obručím. Tmavě modrá barva představuje nejnižší intenzitu excitací (tedy největší útlum), zatímco bílá nejvyšší intenzitu. Přes svazek jsou částečně patrné dva horizontální tlumené pruhy v jeho horní a dolní polovině, které jsou ovšem dány vlastností neutronové desky a nevyjadřují tedy skutečné hodnoty intenzit v daných místech. Bohužel není možné tento jev potlačit. Malé lokální změny intenzit nitkového charakteru jsou důsledkem drobných povrchových škrábnutí desky. Ze snímku je patrný symetrický kruhový tvar svazku (červeně zbarvená intenzita) s nejnižšími hodnotami útlumu v jeho centru tak, jak by se dalo očekávat. Nicméně horní polovina snímku vykazuje vyšší míru expozice než dolní polovina. Možným vysvětlením tohoto jevu by mohl být vliv otevírání svazku, kdy došlo v místech bližších dolní straně ústí k vyšší míře expozice i přes to, že deska byla před otevřením svazku umístěna pod jeho ústím. Možný je v tomto případě i vliv záření gama, na který by neutronová deska mohla být taktéž citlivá. Opět by tento vliv byl ovlivněn otevřením svazku BNZT.

Díky naměřeným intenzitám je možné vykreslit též 3D graf, který je uveden na Graf. 3.



Graf. 3: 3D zobrazení neutronogramu.

Hodnoty na osách x, y představují pixely, tedy resp. jedna jednotka odpovídá jednomu pixelu, který je ekvivalentní 50 mikrometrům. Tedy např. 500 px = 2,5 cm, 1000 px = 5 cm, 2000 px = 10 cm atd. Na ose z jsou pak vyneseny intenzity excitace v jednotlivých pixelech. Jedná se o relativní hodnoty, které tedy nepředstavují reálné hustoty toků neutronů v daném bodě. Zároveň bod $[x, y] = [0, 0]$ reprezentuje levý horní roh neutronové desky umístěné při pohledu směrem do ústí svazku. Opět je na tomto grafu patrné zešíkmení, které je pravděpodobně dáno vlivem otevírání svazku, jak bylo zmíněno u komentáře Obr. 28.

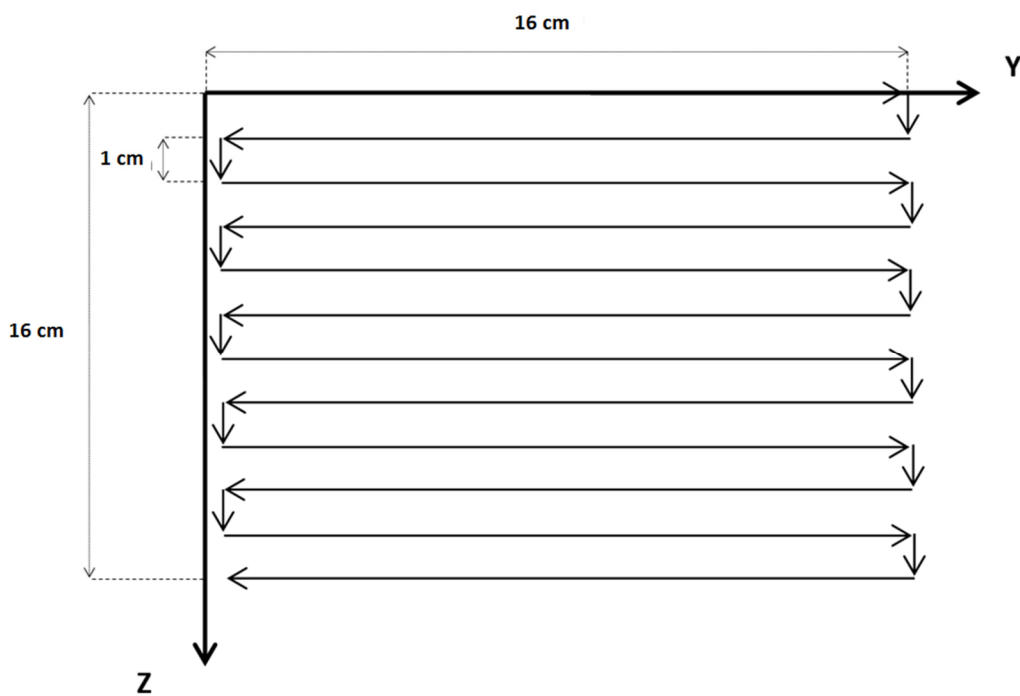
7. Experimentální mapování neutronového pole – 3D pole 16x16 cm

Cílem třetího experimentu bylo získání informací o prostorovém rozložení tepelné části neutronového svazku. Otázkou bylo, zda si svazek zachovává stabilní symetrii v různých vzdálenostech od jeho ústí. Pro účely experimentu byla trasa polohovadla s ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektorem rozšířena o třetí dimenzi v podobě osy x , kde první měření probíhalo ve vzdálenosti $x = 0$ cm a druhé měření při $x = 5$ cm od ústí svazku.

7.1 Měření v ose $x = 0$ cm od ústí neutronového svazku

7.1.1 Metodika měření

První část experimentu proběhla dne 3.5. 2016 14:53:34 h – 3.5. 2016 02:48:50 h. Opět bylo použito speciální polohovací zařízení, které neslo ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektor. Princip experimentu tedy spočíval v měření fluence, tedy četnosti impulsů zaznamenaných detektorem v dané poloze. Matice měřených pozic měla ovšem oproti 1. experimentu¹⁵ plánovanou dimenzi 16x16 cm, tedy celkový počet měřených pozic 256. Pevný krok po osách y, z byl zvolen 1 cm. Celé schéma trasy je uvedeno na Obr. 29.

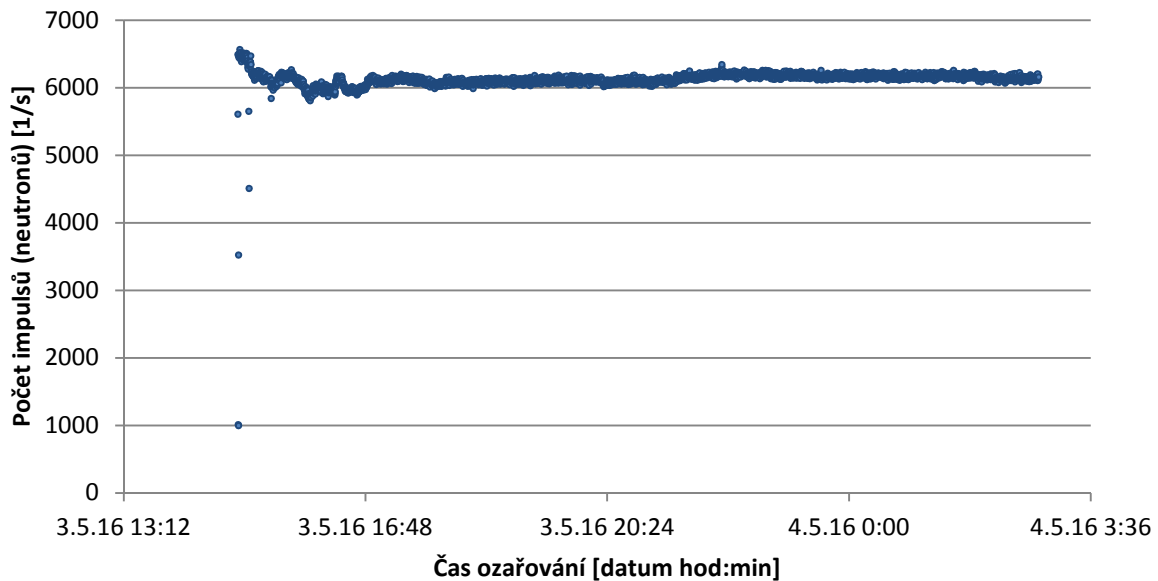


Obr. 29: Schéma trasy polohovacího zařízení s ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektorem pro experiment 3D pole 16x16 cm ($x = 0$ cm).

¹⁵ V tomto případě bylo mapované pole velikosti 12x12 cm (tedy obsahovalo 144 měřených pozic).

7.1.2 Zpracování výsledků

Stejně jako v případě experimentu 2D pole 12x12 cm, i nyní byla naměřená data z detektoru vyhodnocena v programu GENIE-2000. Byly získány stejné parametry (číslo souboru, začátek měření, live time atp.) a zejména byly určeny plochy píků v jednotlivých pozicích. Dále byly spočítány dle vzorce (1) korekce na výkon reaktoru, který byl po dobu měření poměrně konstantní až na propad počtu impulsů neutronů ke konci měření. Celý průběh výkonu reaktoru v průběhu experimentu je zobrazen na Graf. 4.



Graf. 4: Průběh výkonu reaktoru v průběhu experimentu 3D pole 16x16 cm (x = 0 cm) (data z ionizačních komor).

Výsledné hodnoty z měření a takéž spočítané plochy píků ^3H po korekci jsou uvedeny v příloze B. Příloha CD – výsledné hodnoty experimentální části diplomové práce v sekci B.2 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu 3D pole 16x16 cm (x = 0 cm) (Tab.2).

7.1.3 Výsledky z experimentu 3D pole 16x16 cm (měření v ose x = 0 cm)

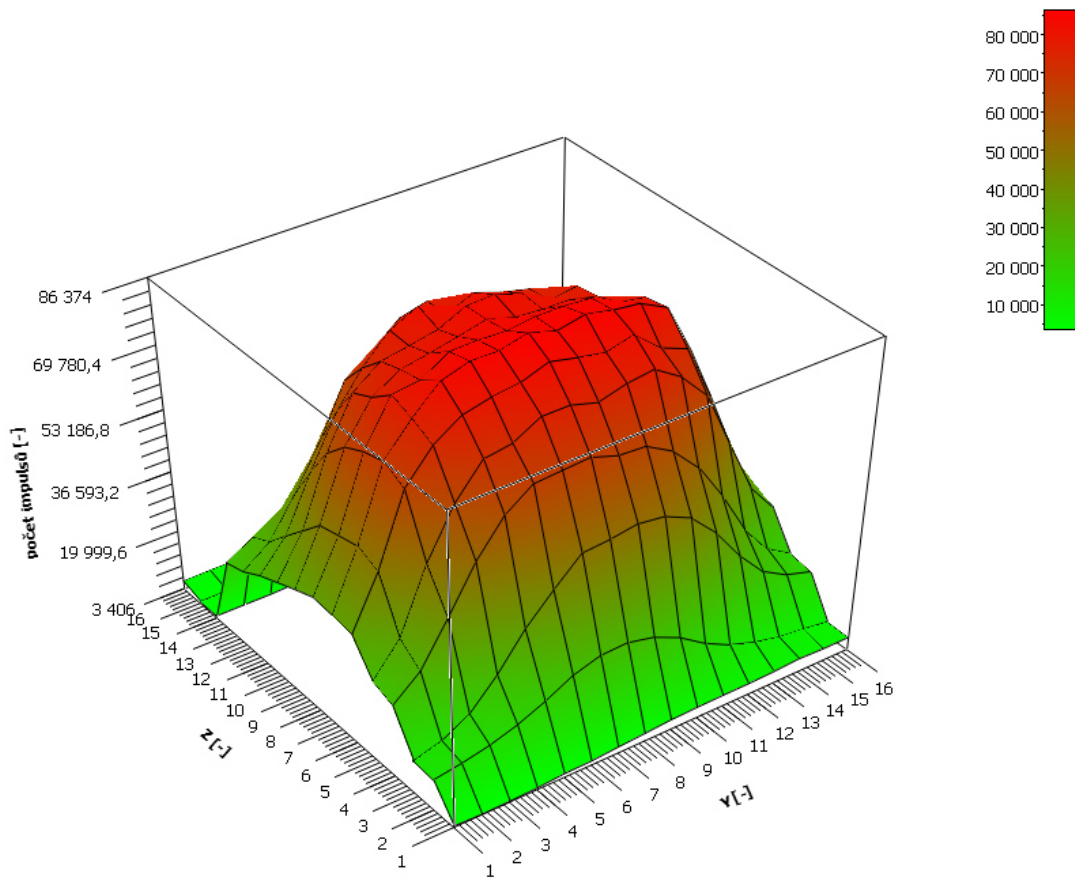
Na základě vypočtených hodnot ploch píků s korekcemi na výkon reaktoru LVR-15 v době měření v jednotlivých pozicích byla vykreslena mapa rozložení intenzity neutronového svazku (Obr. 30).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Y [-]
1	3503	3676	3800	3979	4466	4608	5128	5582	6051	6220	6395	6508	6701	7164	6891	6830	
2	11660	12850	14350	16680	20230	24120	25700	26060	24480	21240	16540	12880	10250	8638	7933	6952	
3	12270	14420	18620	26330	35430	42560	49190	49840	51010	50220	46920	40300	30980	23440	19370	17180	
4	23140	29150	40100	51520	60440	65580	66020	66440	64360	63440	59420	52510	42380	30670	22390	18220	
5	25160	33680	50200	62410	70680	71750	75420	75540	73630	75360	76350	72000	64990	49860	35490	27170	
6	33600	47180	65370	73130	77700	79260	80150	82530	80780	79690	81340	75670	72890	58400	40710	29050	
7	34480	49310	67820	75460	81920	84040	83900	85520	83820	84990	83590	82710	79270	65820	45650	32500	
8	35570	49010	67560	78770	79650	83680	83840	83440	84580	84510	83730	80180	78430	65880	46720	32880	
9	33480	47570	64960	74680	78680	80140	81610	83030	81210	80510	80600	79270	72520	61380	43750	31050	
10	30880	41900	59280	71820	76670	78090	79410	82900	83140	80930	76980	78000	69010	56320	39580	29960	
11	28490	36320	50410	64290	73360	78670	81870	79140	80400	78000	77900	71000	62980	46390	33800	27420	
12	25910	31250	40630	51800	66520	71590	75560	77330	75500	75610	69380	63720	50750	38510	30160	25430	
13	23710	27820	32420	40640	50380	61480	64390	67130	66990	64550	57390	47430	37690	31620	26850	22930	
Z [-]																	

Obr. 30: Rozložení intenzity neutronového pole ve svazku BNZT – experiment 3D pole 16x16 cm (x = 0 cm).

Z naměřených dat je patrná symetričnost průřezu svazku BNZT. Ovšem při zpracování výsledků bylo zjištěno, že se měření z důvodu selhání aparatury v bodě (y, z) = (13, 14) přerušilo.

Taktéž byl vykreslen 3D graf z 2D profilu neutronového pole svazku BNZT, který je uveden na Graf. 5, který představuje přehledný náhled na distribuci neutronů ve svazku. I zde je patrná symetrie svazku.



Graf. 5: 3D zobrazení 2D profilu neutronového pole svazku BNZT – experiment 3D pole 16x16 cm ($x = 0$ cm).

7.2.3 Výsledky z experimentu 3D pole 16x16 cm (měření pro x = 5 cm do ústí svazku)

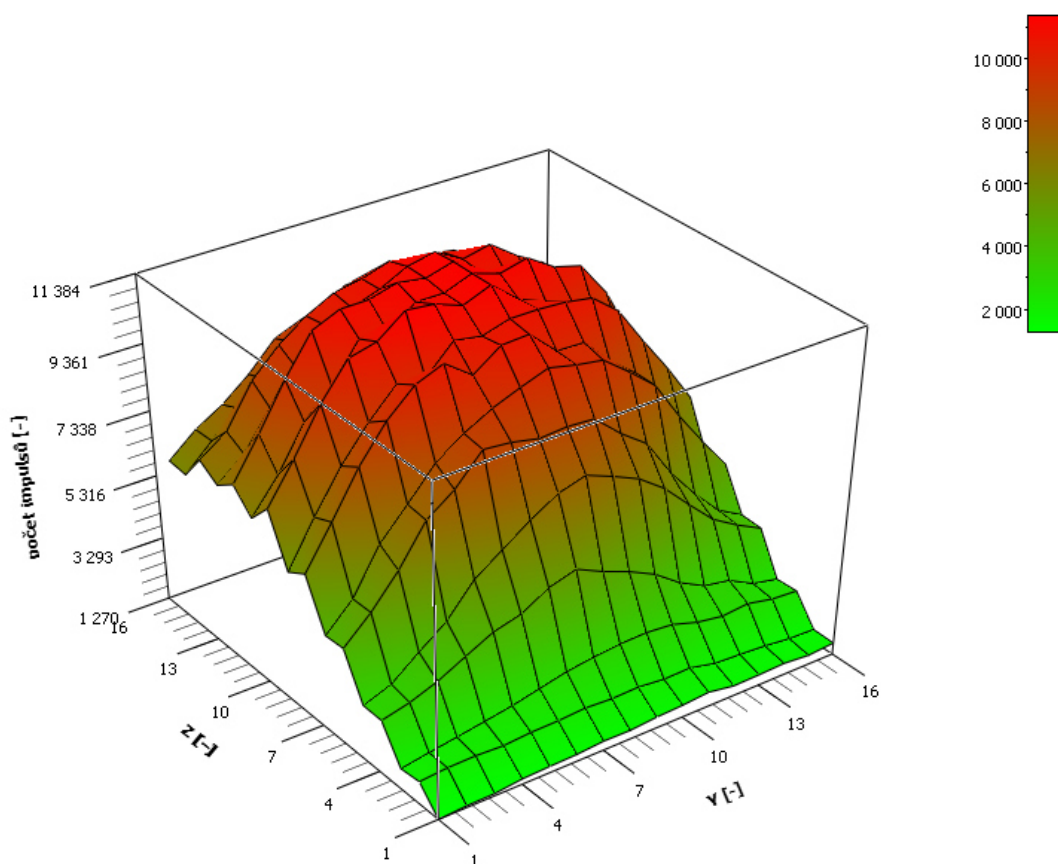
Na základě hodnot ploch píků ^3H po provedení korekce na výkon reaktoru bylo vykresleno vykresleno rozložení intenzity neutronového pole ve vzdálenosti x = 5 cm od ústí neutronového svazku (Obr. 32).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Y
1	1270	1327	1344	1445	1479	1499	1569	1557	1631	1667	1740	1598	1615	1648	1574	1640	
2	2013	2088	2103	2057	2124	2137	2192	2138	2163	2073	2092	1895	1847	1787	1687	1658	
3	1945	2096	2233	2379	2529	2731	2926	3050	3134	3158	3082	2820	2682	2762	2582	2521	
4	3034	3249	3575	4015	4445	4674	5169	5418	5021	4692	4285	3684	3255	3101	2671	2492	
5	3047	3380	4055	4693	5658	6248	6834	7333	7575	7241	6866	6268	5456	4680	4185	3767	
6	4414	5199	6165	7362	7964	8841	8757	8579	8637	8582	7858	7265	6061	5098	4264	3805	
7	4373	5192	6556	7438	8362	8938	9371	9694	9983	9795	9663	9042	8371	7159	6076	5057	
8	5862	7124	8455	9503	10248	10577	9969	10550	10596	9849	9822	8996	8386	7142	5985	4959	
9	5502	6872	8098	9091	9916	9808	10605	10466	10700	10701	10650	10516	9884	8733	7644	6445	
10	7032	8222	9537	10563	10768	11384	11298	11001	11322	10659	10339	10045	9122	8263	6917	5920	
11	6347	7359	8646	9409	10498	10424	11022	11019	11323	11067	11265	10757	10540	9509	7969	6964	
12	6980	8206	9523	10659	11007	11015	11236	11111	11334	10764	10396	10058	9505	8433	7320	6372	
13	6569	7227	8319	9212	10229	10446	10724	11123	11293	10837	11014	10440	9990	8764	7874	6871	
14	6956	7537	8780	9556	10135	10544	10692	10951	10542	10696	10359	9280	8683	7825	7011	6268	
15	6116	6873	7581	8197	9050	9760	10174	10359	10388	10340	10208	9540	8598	7843	7205	6455	
16	6167	6850	7332	7979	8788	9111	9324	9581	9424	9456	8636	8196	7445	6937	6284	5746	
Z																	

Obr. 32: Rozložení intenzity neutronového pole ve svazku BNZT – experiment 3D pole 16x16 cm (x = 5 cm).

Z výsledné neutronové mapy je vidět, že je střed svazku posunut do dolní poloviny Obr. 32. Tento jev však nemá souvislost s odklonem neutronového svazku, ale se změnou počáteční pozice detektoru, kdy nedošlo k přesnému vycentrování k ústí svazku. Je patrné větší rozptýlení svazku. Symetrie zůstává dle osy y, avšak není již tak patrná v ose z, což je dáno posunem polohovadla. Taktéž byl vykreslen 3D

graf neutronového pole svazku (Graf. 7). Na něm jsou patrné „pilové“ skoky. Přesnou příčinu se však nepodařilo odhalit. Z tohoto důvodu by bylo dobré experiment v některém z příštích měření zopakovat i za použití jiného typu detektoru a vyloučit tím jeho možnou chybu.



Graf. 7: 3D zobrazení 2D profilu neutronového pole svazku BNZT – experiment 3D pole 16x16 cm ($x = 5$ cm).

7.3 Výsledky z experimentu 3D pole 16x16 cm

Na základě měření prostorového rozložení tepelného neutronového svazku v maticích 16x16 pro vzdálenosti $x = 0$ cm a $x = 5$ cm od ústí svazku lze vyvodit určité závěry. Především je třeba podotknout, že data z obou vzdáleností nelze relativně ani absolutně srovnávat dle přesných pozic, neboť naměřené pozice si navzájem neodpovídají v důsledku posunutí bodu začátku měření. Na základě analýzy dat z naměřených hodnot ploch píků ^3H , na které byla provedena korekce na nerovnoměrné ozařování reaktoru, které jsou uvedeny Obr. 30 a Obr. 32, je možné tvrdit, že svazek je ve vzdálenosti $x = 0$ cm je symetrický, což je patrné i dle osy y na vzdálenosti $x = 5$ cm. Co se týká kolimovanosti svazku, je patrné, že již ve vzdálenosti $x = 10$ cm je svazek více rozptýlen do stran. Taktéž intenzita svazku se vzdáleností klesá a to oproti vzdálenosti $x = 0$. Z tohoto důvodu je vhodné další experimenty provádět co nejbližší ústí svazku. Pro účely srovnání obou měření byla zvolena ve vzorci (1) stejná hodnota mediánu a to $M = 6160$.

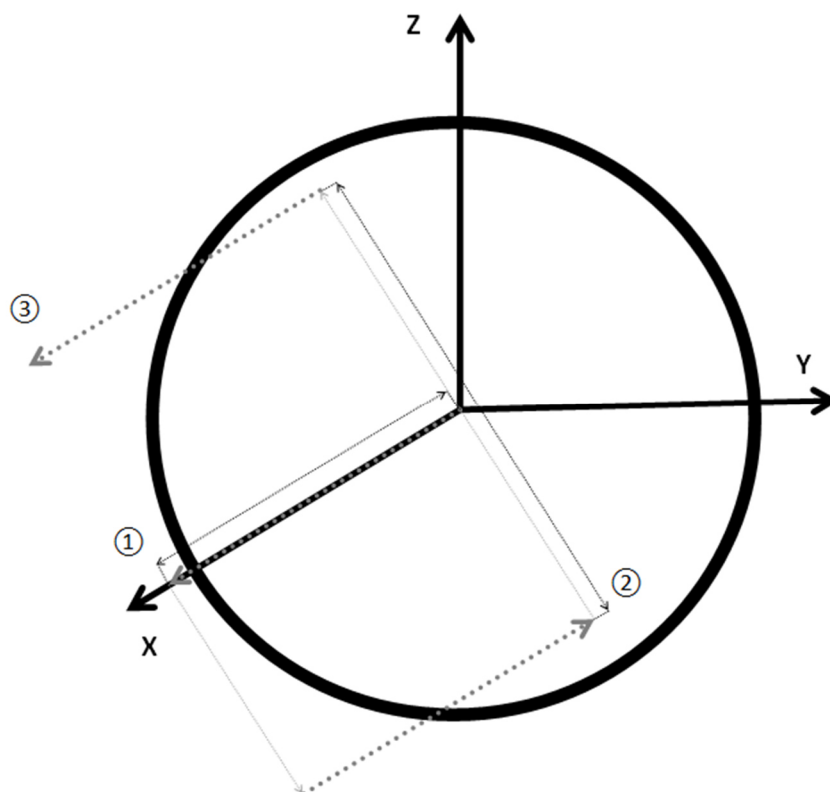
8. Experimentální mapování neutronového pole – osový profil svazku

Tato experimentální část se věnovala měření osového profilu neutronového svazku horizontálního kanálu BNZT reaktoru LVR-15. Měření probíhalo dvou fázích a to bez přítomnosti polyethylenového (PE) filtru a s jeho využitím. Obě měření se uskutečnila dnech 6.5. 2016 a 9.5. 2016.

8.1 Měření osového profilu bez polyethylenového filtru

8.1.1 Metodika měření

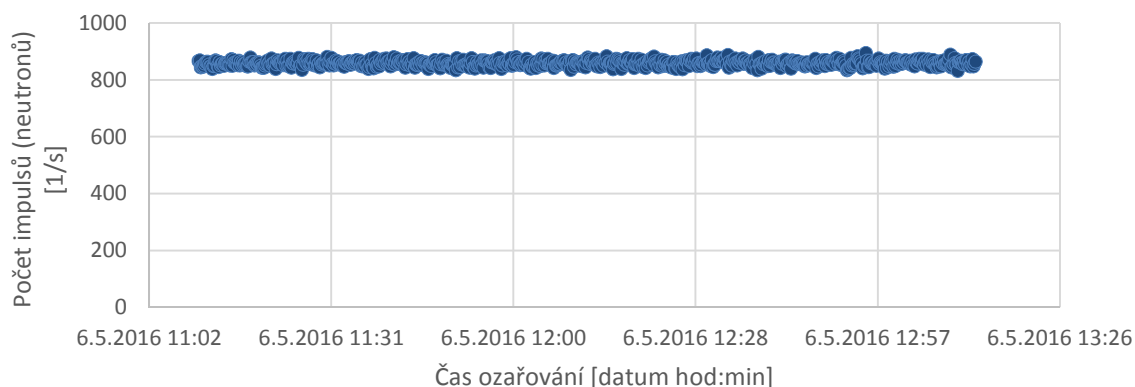
Opět bylo použito speciální polohovadlo, které neslo ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektor a plán jeho trasy probíhal dle schématu Obr. 33. Tedy začátek trasy (resp. souřadnice $[x, y, z] = [0, 0, 0]$) byl umístěn ve středu ústí svazku a polohovadlo se nejprve pohybovalo ve směru osy x od ústí svazku do vzdálenosti 30 cm (bod ①). Poté byla proměřena osa x směrem k ústí svazku v jeho pravé dolní polovině (bod ②) a poté třetí trasa, opět směrem od ústí svazku v jeho levé horní polovině (bod ③).



Obr. 33: Schéma trasy polohovacího zařízení s ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektorem pro měření osového průběhu intenzity svazku.

8.1.2 Zpracování výsledků

Data získaná z ${}^6\text{Li}$ + Si detektoru byla prostřednictvím programu GENIE-2000 zpracována a následně byla provedena korekce na nerovnoměrné ozařování reaktoru dle vzorce (1). Aktuální výkon reaktoru v průběhu měření je patrný z Graf. 8.

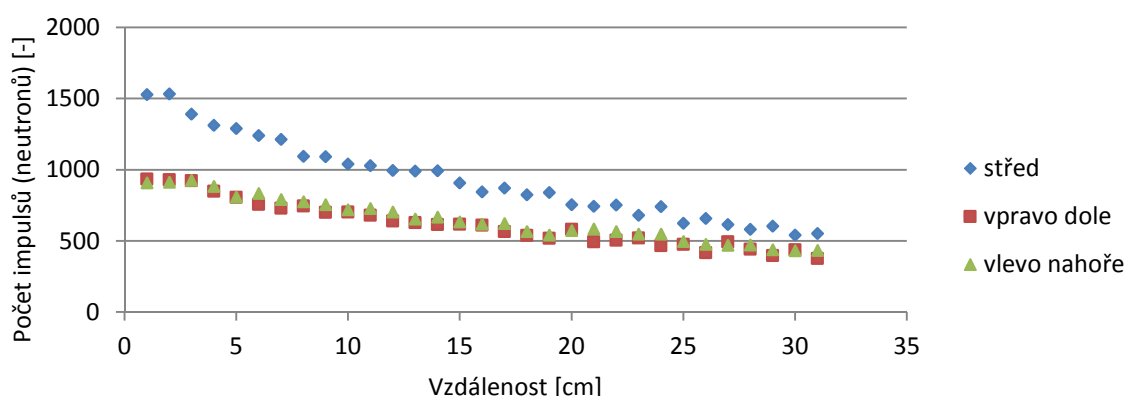


Graf. 8: Průběh výkonu reaktoru v průběhu experimentu osový profil svazku (s PE filtrem) (data z ionizačních komor).

Výsledné hodnoty z měření a spočítané korekce na nerovnoměrný výkon reaktoru lze nalézt v příloze B. Příloha CD – výsledné hodnoty experimentální části diplomové práce v sekci B.4 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu osový profil svazku (bez PE filtru) (Tab.4).

8.1.3 Výsledky z experimentu osový profil svazku (měření bez PE filtru)

Naměřené hodnoty ve středové ose svazku, v pravé dolní pozici a v levé horní pozici byly vyneseny do Graf. 9. Ve všech třech případech je patrný očekávaný útlum detekovaných neutronů v závislosti na vzdálenosti od ústí neutronového svazku. Otázkou je, zda-li si obě krajní pozice odpovídají v hodnotách útlumu, neboť tím lze dokázat, že jsou si obě polohy symetrické v tomto parametru.



Graf. 9: Srovnání hodnot pro osový profil bez PE filtru pro všechny měřené pozice.

Na Graf. 9 je patrné, že si polohy vpravo dole a vlevo nahoře navzájem relativně dobře odpovídají, čímž lze tvrdit, že obě polohy jsou vzájemně symetrické.

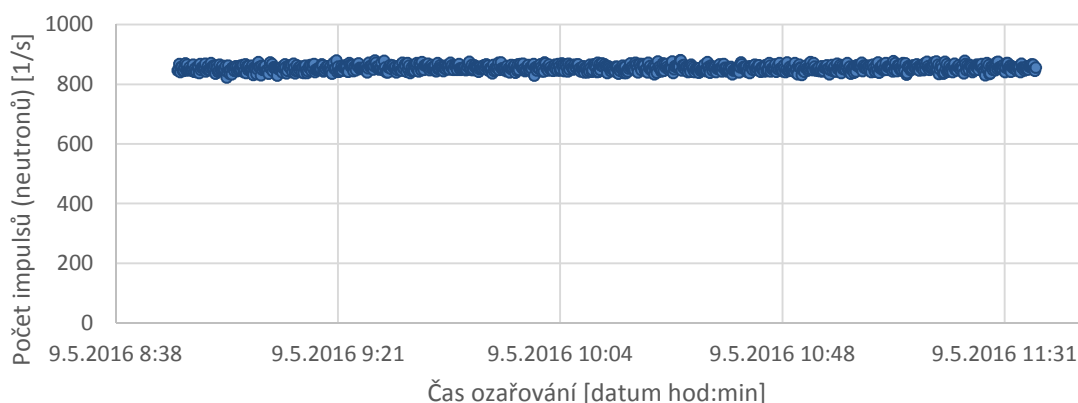
8.2. Měření osového profilu s polyethylenovým filtrem

8.2.1. Metodika měření

Experimentální uspořádání a taktěž pohyb polohovacího zařízení s ${}^6\text{Li}$ + Si detektorem bylo v případě tohoto měření stejné jako v předchozím případě, tedy pohyb detektoru je zobrazen na Obr. 34. Ozařování probíhalo ve dne 9.5.2016 8:50:25 – 9.5.2016 11:37:23 hodin. Polyethylenový filtr byl přidán před ${}^6\text{Li}$ + Si detektor a jeho účelem byla termalizace neutronového spektra do epitermální oblasti, která je vhodná pro ozařování metodou BNZT.

8.2.2 Zpracování výsledků

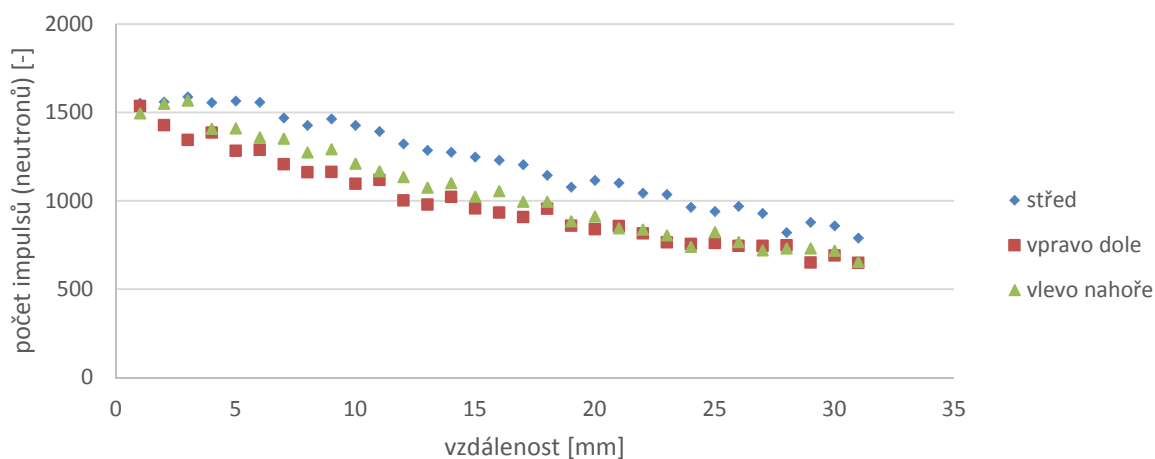
Naměřené hodnoty ploch píků ${}^3\text{H}$ byly zpracovány pomocí programu GENIE-2000 a dále byly přepočítány přes vzorec (1) pro korekci na nerovnoměrný výkon reaktoru. Výkon reaktoru dle záznamu z ionizačních komor v době měření je na Graf. 10. Výsledné naměřené a zpracované hodnoty jsou uvedeny v příloze B. Příloha CD – výsledné hodnoty experimentální části diplomové práce v sekci B.1 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu osový profil svazku (s PE filtrem) (Tab.5).



Graf. 10: Průběh výkonu reaktoru v průběhu experimentu osový profil svazku (s PE filtrem) (data z ionizačních komor).

8.2.3 Výsledky z experimentu osový profil svazku (měření s PE filtrem)

Naměřená data měření v ose svazku v prostřední pozici, v levé horní poloze a v pravé dolní poloze jsou vynesena v následujícím grafu Graf. 11. Je patrný útlum naměřených hodnot s rostoucí vzdáleností od ústí svazku. Nejvíce si navzájem korespondují hodnoty v pravé dolní a levé horní pozici. Je tedy, dle výsledků z tohoto měření, možné říci, že svazek je symetrický.



Graf. 11: Srovnání hodnot pro osový profil s PE filtrem pro všechny měřené pozice.

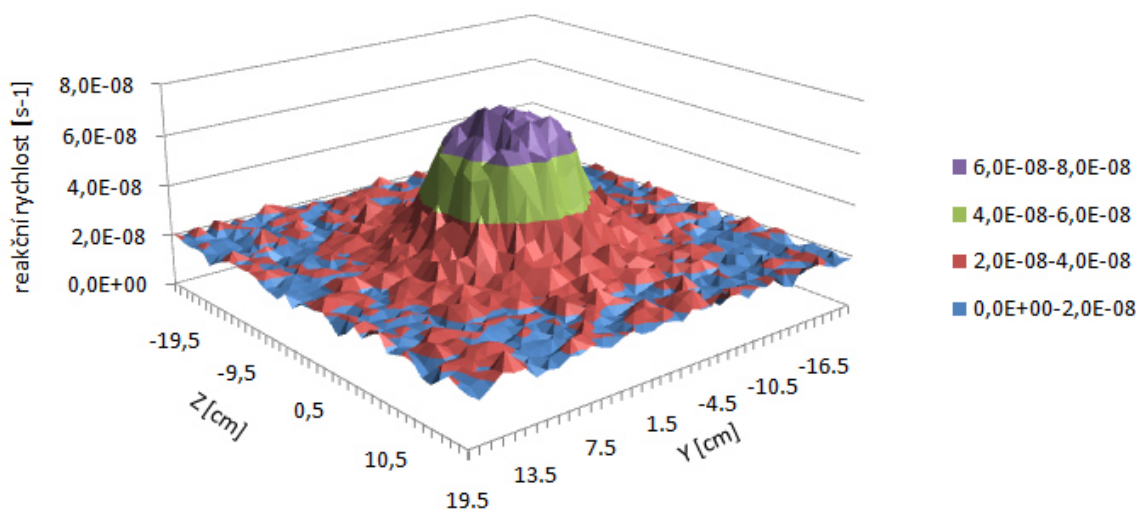
8.3 Výsledky z experimentu osový profil svazku

Výsledky měření osového profilu svazku jsou uvedeny na Graf. 9 a Graf. 11. Ve všech případech měření je znatelný útlum naměřených hodnot neutronů ve vazbě na vzdálenost od ústí neutronového svazku. V případě srovnání naměřených hodnot pro osový profil bez PE filtru a s PE filtrem pro všechny pozice lze vyhodnotit, že nejvíce si v korespondovaly pozice vpravo dole a vlevo nahoře. Svazek je tedy dle výsledků symetrický, neboť tyto polohy si navzájem mají být podobny (jsou ve stejné vzdálenosti od středu svazku).

9. MCNP simulace

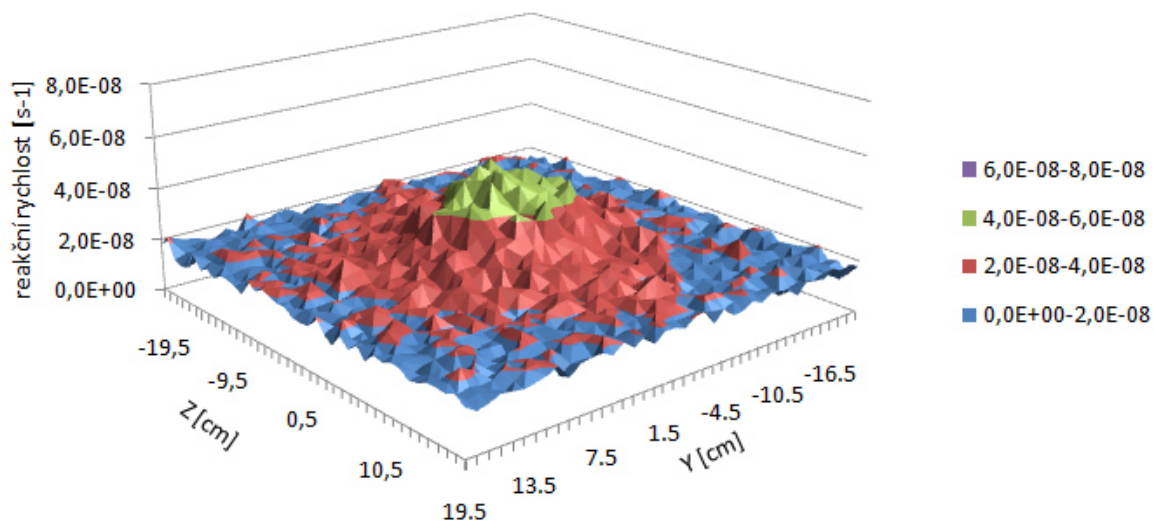
Výsledky získané z experimentální měření byly porovnány s výsledky teoretického výpočtu provedeného kódem MCNP pracovníky Centra výzkumu Řež s.r.o. Cílem bylo ověřit správnost modelu kanálu NZT a jeho použitelnost pro budoucí experimenty.

K porovnání získaných výsledků z experimentální části, konkrétně měření 3D prostorového rozložení neutronového svazku, byla provedena simulace ve výpočetním kódu Monte Carlo N -Particle Transport Code eXtended (MCNPX)¹⁶. K výpočtům byl použit kód verze MCNPX(v2.7) s knihovnou ENDF\B-VII. Jako vstupní zóna modelu reaktoru byla použita konfigurace označená K181 (používaná od 21.4. do 10.5. 2016). Výsledky simulace představují vypočtené hodnoty reakčních rychlostí $\text{Li}^6(n, t)$ ($\text{MT} = 105$), v místech měření. Reakční rychlost odpovídá saturované aktivitě na jedno terčové jádro ${}^6\text{Li}$ a tedy i odezvě detektoru na neutronové pole. Matice byla dimenze 40×40 se středem v centru svazku ($[y, z] = [0, 0]$). Výsledky simulace pro vzdálenosti od ústí svazku $x = 0 \text{ cm}$, $x = 5 \text{ cm}$ a $x = 10 \text{ cm}$ jsou uvedeny na následujících grafech (Graf. 12, Graf. 13 a Graf. 14). Výpočet byl z důvodu velké vzdálenosti ústí svazku NZT od aktivní zóny proveden dvoufázově přes SSW a SSR kartu a výstupem byla mesh tally modifikovaná FM kartou. Statistická nejistota se pohybovala kolem 10 %.

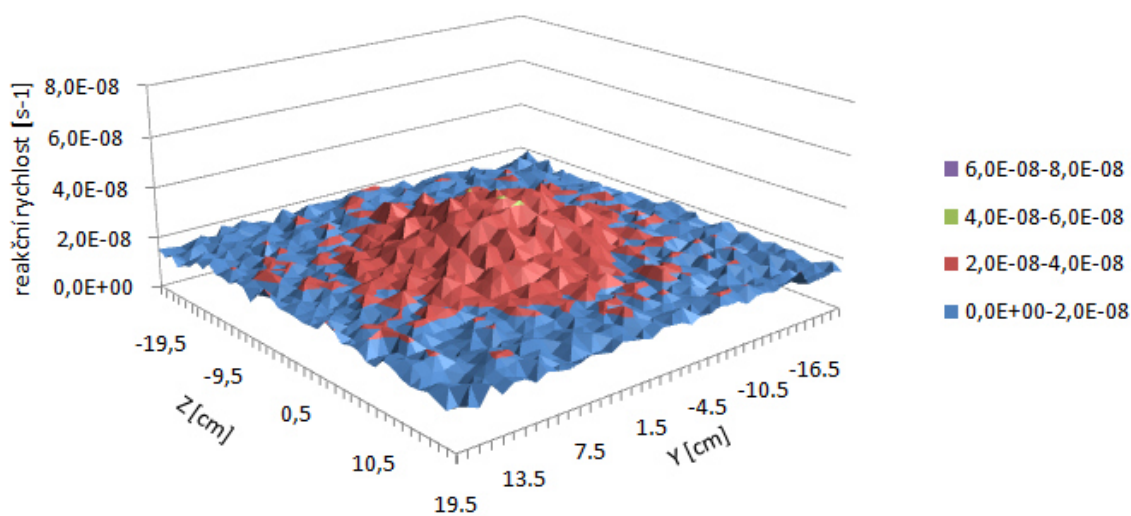


Graf. 12: MCNPX simulace pro $x = 0 \text{ cm}$.

¹⁶ Jde o verzi kódu MCNP vytvořenou v Los Alamos National Laboratory.



Graf. 13: MCNPX simulace pro $x = 5$ cm.



Graf. 14: MCNPX simulace pro $x = 10$ cm.

Výsledné hodnoty pro $x = 0$ cm a $x = 5$ cm získané prostřednictvím této simulace byly přepočteny na relativní hodnoty a totéž bylo provedeno pro výsledky experimentu 3D pole 16x16 cm taktéž pro obě vzdálenosti. Byly vybrány hodnoty tak, aby vždy bylo v matici patrné ústí neutronového svazku. Tyto relativní hodnoty jsou uvedeny na Obr. 34, Obr. 35, Obr. 36 a Obr. 37.

0.32	0.41	0.44	0.46	0.58	0.66	0.77	0.74	0.70	0.73	0.70	0.56	0.48	0.41	0.28	0.35
0.40	0.41	0.48	0.62	0.66	0.76	0.84	0.82	0.80	0.81	0.76	0.72	0.56	0.38	0.39	0.38
0.37	0.46	0.53	0.71	0.80	0.83	0.89	0.85	0.87	0.87	0.79	0.85	0.79	0.54	0.43	0.36
0.36	0.47	0.71	0.75	0.85	0.85	0.81	0.97	1.00	0.79	0.78	0.83	0.83	0.65	0.44	0.37
0.38	0.50	0.69	0.78	0.86	0.89	0.89	0.88	0.91	0.95	0.90	0.88	0.83	0.70	0.52	0.39
0.44	0.57	0.70	0.79	0.84	0.90	0.85	0.84	0.90	0.91	0.89	0.95	0.85	0.80	0.59	0.47
0.41	0.56	0.75	0.79	0.89	0.91	0.88	0.91	0.96	0.93	0.92	0.90	0.84	0.70	0.54	0.41
0.38	0.51	0.72	0.84	0.89	0.93	0.92	0.89	0.92	0.86	0.87	0.95	0.87	0.68	0.53	0.49
0.39	0.44	0.63	0.79	0.81	0.84	0.90	0.91	0.89	0.88	0.81	0.91	0.85	0.73	0.56	0.40
0.31	0.42	0.54	0.73	0.73	0.79	0.88	0.88	0.86	0.86	0.84	0.75	0.78	0.58	0.43	0.36
0.38	0.38	0.48	0.56	0.76	0.87	0.84	0.85	0.81	0.76	0.77	0.70	0.58	0.44	0.43	0.33
0.35	0.40	0.42	0.48	0.56	0.69	0.78	0.74	0.74	0.80	0.67	0.51	0.44	0.38	0.38	0.32
0.30	0.31	0.37	0.38	0.46	0.44	0.53	0.55	0.58	0.48	0.43	0.50	0.40	0.40	0.39	0.30

Obr. 34: Relativní hodnoty ze simulace MCNPX pro $x = 0$ cm.

0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
0.14	0.15	0.17	0.20	0.24	0.28	0.30	0.30	0.29	0.25	0.19	0.15	0.12	0.10	0.09	0.08
0.14	0.17	0.22	0.31	0.41	0.50	0.58	0.58	0.60	0.59	0.55	0.47	0.36	0.27	0.23	0.20
0.27	0.34	0.47	0.60	0.71	0.77	0.77	0.78	0.75	0.74	0.69	0.61	0.50	0.36	0.26	0.21
0.29	0.39	0.59	0.73	0.83	0.84	0.88	0.88	0.86	0.88	0.89	0.84	0.76	0.58	0.41	0.32
0.39	0.55	0.76	0.86	0.91	0.93	0.94	0.97	0.94	0.93	0.95	0.88	0.85	0.68	0.48	0.34
0.40	0.58	0.79	0.88	0.96	0.98	0.98	1.00	0.98	0.99	0.98	0.97	0.93	0.77	0.53	0.38
0.42	0.57	0.79	0.92	0.93	0.98	0.98	0.98	0.99	0.99	0.98	0.94	0.92	0.77	0.55	0.38
0.39	0.56	0.76	0.87	0.92	0.94	0.95	0.97	0.95	0.94	0.94	0.93	0.85	0.72	0.51	0.36
0.36	0.49	0.69	0.84	0.90	0.91	0.93	0.97	0.97	0.95	0.90	0.91	0.81	0.66	0.46	0.35
0.33	0.42	0.59	0.75	0.86	0.92	0.96	0.93	0.94	0.91	0.91	0.83	0.74	0.54	0.40	0.32
0.30	0.37	0.48	0.61	0.78	0.84	0.88	0.90	0.88	0.88	0.81	0.75	0.59	0.45	0.35	0.30
0.28	0.33	0.38	0.48	0.59	0.72	0.75	0.78	0.78	0.75	0.67	0.55	0.44	0.37	0.31	0.27

Obr. 35: Relativní hodnoty pro experiment 3D pole 16x16 cm pro $x = 0$ cm.

0.48	0.46	0.47	0.59	0.78	0.68	0.66	0.82	0.82	0.73	0.75	0.69	0.61	0.64	0.56	0.44
0.49	0.58	0.68	0.64	0.78	0.74	0.82	0.88	0.80	0.86	0.82	0.77	0.70	0.66	0.49	0.54
0.51	0.57	0.62	0.69	0.72	0.76	0.96	0.98	0.85	0.81	0.84	0.73	0.69	0.69	0.59	0.58
0.57	0.66	0.66	0.77	0.88	0.89	0.95	0.85	0.99	1.00	0.87	0.77	0.84	0.72	0.64	0.55
0.57	0.69	0.70	0.81	0.83	0.92	0.89	0.85	0.89	0.89	0.84	0.79	0.69	0.79	0.66	0.51
0.62	0.70	0.72	0.83	0.89	1.00	0.87	1.00	0.99	0.83	0.96	0.86	0.83	0.92	0.63	0.54
0.52	0.73	0.77	0.83	0.90	0.92	0.92	0.98	0.90	0.88	0.95	0.90	0.82	0.74	0.65	0.58
0.61	0.69	0.78	0.92	0.99	0.94	0.77	0.91	0.90	0.86	0.92	0.91	0.69	0.66	0.64	0.59
0.57	0.61	0.67	0.85	0.86	0.87	0.81	0.97	0.81	0.88	0.80	0.82	0.77	0.71	0.61	0.54
0.59	0.58	0.71	0.76	0.86	0.90	0.88	0.92	0.91	0.81	0.85	0.89	0.72	0.72	0.60	0.50
0.53	0.57	0.76	0.79	0.78	0.79	0.82	0.85	0.82	0.75	0.91	0.74	0.63	0.65	0.50	0.44
0.52	0.53	0.55	0.66	0.70	0.74	0.80	0.77	0.87	0.81	0.69	0.65	0.59	0.63	0.55	0.52
0.44	0.51	0.54	0.68	0.69	0.69	0.67	0.73	0.72	0.71	0.66	0.60	0.58	0.45	0.46	0.39
0.46	0.50	0.54	0.61	0.59	0.53	0.51	0.64	0.59	0.58	0.51	0.55	0.51	0.54	0.41	0.40
0.48	0.50	0.54	0.61	0.59	0.53	0.51	0.64	0.59	0.58	0.51	0.55	0.51	0.54	0.41	0.40
0.48	0.45	0.42	0.49	0.54	0.51	0.50	0.62	0.56	0.59	0.60	0.45	0.51	0.48	0.57	0.45

Obr. 36: Relativní hodnoty ze simulace MCNPX pro x = 5 cm.

0.11	0.12	0.12	0.13	0.13	0.13	0.14	0.14	0.14	0.15	0.15	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
0.18	0.18	0.18	0.18	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.18	0.18	0.17	0.16	0.16	0.15	0.15
0.17	0.18	0.20	0.21	0.22	0.24	0.26	0.27	0.28	0.28	0.27	0.25	0.24	0.24	0.23	0.22
0.27	0.29	0.31	0.35	0.39	0.41	0.45	0.48	0.44	0.41	0.38	0.32	0.29	0.27	0.23	0.22
0.27	0.30	0.36	0.41	0.50	0.55	0.60	0.64	0.67	0.64	0.60	0.55	0.48	0.41	0.37	0.33
0.39	0.46	0.54	0.65	0.70	0.78	0.77	0.75	0.76	0.75	0.69	0.64	0.53	0.45	0.37	0.33
0.38	0.46	0.58	0.65	0.73	0.79	0.82	0.85	0.88	0.86	0.85	0.79	0.74	0.63	0.53	0.44
0.51	0.63	0.74	0.83	0.90	0.93	0.88	0.93	0.93	0.87	0.86	0.79	0.74	0.63	0.53	0.44
0.48	0.60	0.71	0.80	0.87	0.86	0.93	0.92	0.94	0.94	0.94	0.92	0.87	0.77	0.67	0.57
0.62	0.72	0.84	0.93	0.95	1.00	0.99	0.97	0.99	0.94	0.91	0.88	0.80	0.73	0.61	0.52
0.56	0.65	0.76	0.83	0.92	0.92	0.97	0.97	0.99	0.97	0.99	0.94	0.93	0.84	0.70	0.61
0.61	0.72	0.84	0.94	0.97	0.97	0.99	0.98	1.00	0.95	0.91	0.88	0.83	0.74	0.64	0.56
0.58	0.63	0.73	0.81	0.90	0.92	0.94	0.98	0.99	0.95	0.97	0.92	0.88	0.77	0.69	0.60
0.61	0.66	0.77	0.84	0.89	0.93	0.94	0.96	0.93	0.94	0.91	0.82	0.76	0.69	0.62	0.55
0.54	0.60	0.67	0.72	0.79	0.86	0.89	0.91	0.91	0.91	0.90	0.84	0.76	0.69	0.63	0.57
0.54	0.60	0.64	0.70	0.77	0.80	0.82	0.84	0.83	0.83	0.76	0.72	0.65	0.61	0.55	0.50

Obr. 37: Relativní hodnoty pro experiment 3D pole 16x16 cm pro x = 5 cm.

Vypočtený profil svazku neodpovídá zcela profilu změřenému a to v obou vzdálenostech. Reálný profil je více vyrovnaný v celém řezu svazku (kruh o průměru 12 cm), naproti tomu mimo svazek klesají intenzity rychleji než v případě výsledků MCNPX. Nicméně je třeba vzít v potaz vyšší nejistotu napočtených dat (okolo 10 %) oproti experimentálním hodnotám (< 1 %). Zjištěné výsledky by bezpochyby měly být prověřeny přesnějším výpočtem a dalším měřením.

10. Závěr

Diplomová práce měla dva hlavní cíle, které korespondují s její teoretickou a experimentální částí. V první uvedené je předložen fyzikální princip metody léčby tumorů, zejména nádoru mozku typu Glioblastoma Multiforme, a to metody borové neutronové záchytové terapie. Je zde rozebrán její současný stav a možný budoucí směr vývoje jak v celosvětovém měřítku, tak v rámci České republiky na pracovišti BNZT výzkumného jaderného reaktoru LVR-15 v Centru výzkumu Řež s.r.o. Další část je věnována moderním způsobům léčby tumorů mozku, především těm nejmodernějším, mezi které patří gadoliniová neutronová záchytová terapie (která je variací metody BNZT), protonová terapie (jenž je nyní dostupná i v České republice) a karbonová terapie, načež jsou tyto metody konfrontovány s konvenční radioterapií. Tento celek uzavírají experimentální metody léčby na biologické úrovni doprovázené radioterapií. Závěr teoretické části je věnován samotnému tumoru typu Glioblastoma Multiforme, pro který je metoda borové neutronové záchytové terapie zejména používána. Zabývá se epidemiologií gliomových tumorů a jejich klasifikací, dále mikroskopické introspekci Glioblastomu Multiforme stejně tak jako jeho makroskopické histopatologii, přičemž obojí je důležitá partie pro pochopení náročnosti léčby tohoto agresivního typu tumoru. Celá část je uzavřena statistickými daty o GBM a to jak ve světovém rozměru, tak v České republice.

Experimentální část byla zaměřena na stanovení parametrů neutronového svazku horizontálního kanálu BNZT, kterým disponuje výzkumný jaderný reaktor LVR-15 v Centru výzkumu Řež s.r.o. Tato část diplomové práce se věnovala zejména stanovení prostorového rozložení neutronového svazku. Experimenty byly provedeny prostřednictvím speciálního polohovacího zařízení, které umožňovalo 3D pohyb ${}^6\text{Li} + \text{Si}$ detektoru. Taktéž byla aplikována metoda neutronové radiografie. V rámci experimentální části byla provedena celkem čtyři měření: 1. experiment byl zaměřen na zjištění 2D prostorové distribuce neutronového svazku a potvrzení funkčnosti polohovacího zařízení. Cílem 2. experimentu bylo pořízení neutronogramu, tedy fotografie tepelného neutronového svazku prostřednictvím zobrazovací desky. 3. experiment byl věnován 3D prostorovému rozložení neutronového svazku v rámci dvou vzdáleností od ústí svazku. Poslední, 4. experiment si kladl za cíl změření osového profilu a to jak s použitím polyethylenového filtru (sloužícímu k termalizaci neutronů), tak bez něj.

V rámci experimentální části se podařilo prokázat, že tepelný neutronový svazek BNZT na reaktoru LVR-15 je symetrický bez výrazných výkyvů píků, což bylo potvrzeno v rámci 1. a 2. experimentu. Ve 3. experimentu bylo zjištěna nepatrná rozbíhavost svazku srovnáním měření ve dvou vzdálenostech od ústí svazku. Měření osového profilu svazku byla taktéž potvrzena jeho symetrie a útlum počtu impulsů (resp. neutronů) se vzdáleností od ústí svazku tak, jak by se dalo očekávat. Diplomová práce též obsahuje výsledky simulace ve výpočetním kódu Monte Carlo Transport Code eXtended (MCNPX). Takto získaná data byla porovnána s experimentálním měřením (3D pole 16x16 cm).

V budoucích měřeních bude zajímavé pokračovat v měření distribuce neutronového svazku i ve více vzdálenostech od svazku a získání dat o jeho změnách se vzdáleností od jeho ústí. Neutronografická metoda ukázala větší naměřenou intenzitu neutronů v horní části snímku a do budoucna tak bude třeba dalším měřením tento jev ověřit a podrobněji prozkoumat. Další podrobnější znalosti parametrů svazku budou důležité pro budoucí aplikace a výzkum v oblasti metody borové neutronové záchytové terapie.

Reference

1. **FREITINGER SKALICKÁ, Z., HALAŠKA, J., et al.** Neutrony. *Radiobiologie*. [Online] [Citace: 10. červenec 2015.] <http://fbmi.sirdik.org/1-kapitola/14/144.html>.
2. **TRIVILLIN, V. A., GARABALION, M. A. et al.** Biodistribution of the boron carriers boronophenylalanine (BPA) and/or decahydrodecaborate (GB-10) for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an experimental model of lung metastases. *Applied Radiation and Isotopes*. 2014, Sv. 88, stránky 94 - 98.
3. **KORTESNIEMI, M. et al.** Enhanced blood boron concentration estimation for BPA-F mediated BNCT. *Applied Radiation and Isotopes*. 2004, Sv. 88, stránky 823 - 827.
4. **MALECKOVA, H.** Syntéza derivátu uracilu substituovaného v poloze 5 heterocyklem, studium reaktivity a biologické aktivity. Olomouc: *bakalářská práce Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, katedra organické chemie*, 2010.
5. **CHEN, B-G., ZHANG, M-Y. et al.** Structural and electronic properties of BPA-fructose complex used in boron neutron capture therapy. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2006, stránky 35 - 40.
6. **YOKOYAMA, K., MIYATAKE, S-I., et al.** Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT. *Laboratory Investigation, Journal of Neuro-Oncology*. 2006, stránky 227 - 232.
7. **MOSS, R.L.** Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). *Applied Radiation and Isotopes*. stránky 2 - 11.
8. **BAJORIA, A. A., KAMATH, G. et al.** Boron neutron capture therapy - redefining radiotherapy. *International Journal of Current Research*. 6, 2014, Sv. 09, stránky 8834 - 8838.
9. **YASUI, L., KROC, T., GLADDEN, S.** Boron neutron capture in prostate cancer cells. *Applied Radiation and Isotopes*. 2012, Sv. 70, stránky 6 - 12.
10. **SMILGYS, B. et al.** Boron thin films and CR-39 detectors in BNCT: A method to measure the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaction rate. *Radiation Measurements*. 2013, Sv. 50, stránky 181 - 186.
11. **SAVOLAINEN, S. et al.** Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences. *European Journal of Medical Physics, Physica Medica*. 2013, Sv. 29, stránky 233 - 248.
12. **KHAJEALI, A., FARAJOLLAHI, A. et al.** Role of gel dosimeters in boron neutron capture therapy. *Applied Radiation and Isotopes*. 103, 2015, stránky 72 - 81.
13. **RAHMANI, F., SHAHRIARI, M.** Dose calculation and in-phantom measurement in BNCT using response matrix method. *Applied Radiation and Isotopes*. 69, 2011, Sv. 12, stránky 1874 - 1877.
14. **WANG, J-N., LEE, K-W., JIANG, S-H.** Effective dose evaluation for BNCT brain tumor treatment based on voxel phantoms. *Applied Radiation and Isotopes*. 15th International Congress on Neutron Capture Therapy Impact of a new radiotherapy against cancer, 2014, Sv. 88, stránky 55 - 58.

15. **IGUCHI, Y., MICHIEUE, H. et al.** Tumor-specific delivery of BSH-3R for boron neutron capture therapy and positron emission tomography imaging in a mouse brain tumor model. *Biomaterials*. 2015, stránky 10 - 17.
16. **AGARWAL, H., KHALIL, A., et al.** Synthesis and evaluation of thymidine kinase 1-targeting carboranyl pyrimidine nucleoside analogs for boron neutron capture therapy of cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, stránky 197 - 209.
17. **TIETZE, R., UNTERWEGER, H. et al.** Boron containing magnetic nanoparticles for neutron capture therapy – an innovative approach for specifically targeting tumors. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015.
18. **GENADY, A.R., LOPPOLO, J. A., et al.** New functionalized mercaptoundecahydrododecaborate derivatives for potential application in boron neutron capture therapy: Synthesis, characterization and dynamic visualization in cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, stránky 574 - 583.
19. **MINSKY, D.M., KREINER, A.J.** Near threshold $7\text{Li}(p,n)7\text{Be}$ reaction as neutron source for BNCT. *Applied Radiation and Isotopes*.
20. **DURISI, E., ALIKANIOTIS, K., et al.** Design and simulation of an optimized e-linac based neutron source for BNCT research. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015.
21. **HALFON, S., ARENSHTAM, A. et al.** Demonstration of a High-Intensity Neutron Source Based on a Liquid-Lithium Target for Accelerator Based Boron Neutron Capture Therapy. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015.
22. **RASOULI, F.S., MASSOUDI, S.F.** Design and optimization of a beam shaping assembly for BNCT based on D-T neutron generator and dose evaluation using a simulated head phantom. *Applied Radiation and Isotopes*. 2012, stránky 1755 - 2762.
23. **TANAKA, K., SAKURAI, Y., et al.** Measurement of spatial distribution of neutrons and gamma rays for BNCT using multi imaging plate system. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015.
24. **CANSOLINO, L., CLERICI, A.M., et al.** Comparative study of the radiobiological Effects induced on adherent vs suspended Cells by BNCT, Neutrons and gamma Rays Treatments. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015.
25. **CARPANO, M., PERONA, M. et al.** Experimental studies of boronophenylalanine (10BPA) biodistribution for the individually tailored application of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma treatment. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2015.
26. **CARTELLI, D., CAPOULAT, M.E. et al.** Present status of accelerator-based BNCT: Focus on developments in Argentina. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015.
27. **GADAN, M.A., GONZÁLEZ, S.J. et al.** Application of BNCT to the treatment of HER2+ breast cancer recurrences: Research and developments in Argentina. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015, stránky 155 - 159.

28. **BADHREES, I., ALRUMAYAN, F., MAHUBE, F.** The Perspectives of the Boron Neutron Capture Therapy-Clinical Applications Research and Development in Saudi Arabia. *Physics Procedia*. 2015, stránky 59 - 67.
29. **MONSHIZADEH, M., KASESAZ, Y. et al.** MCNP design of thermal and epithermal neutron beam for BNCT at the Isfahan MNSR. *Progress in Nuclear Energy*. 2015, stránky 427 - 432.
30. **KASESAZ, Y., RAHMANI, F., KHALAFI, H.** Feasibility study of using laser-generated neutron beam for BNCT. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015, stránky 173 - 176.
31. **LEE, P-Y., LIU, Y-H., JIANG, S-H.** Are high energy proton beams ideal for AB-BNCT? A brief discussion from the viewpoint of fast neutron contamination control. *Applied Radiation and Isotopes*. 2014, stránky 206 - 210.
32. **LIU, Z., LI, G., LIU, L.** Feasibility of sealed D-T neutron generator as neutron source for liver BNCT and its beam shaping assembly. *Applied Radiation and Isotopes*. 2014, stránky 1 - 6.
33. **SHAABAN, I., ALBARHOUM, M.** Design calculation of an epithermal neutronic beam for BNCT at the Syrian MNSR using the MCNP4C code. *Progress in Nuclear Energy*. 2015, stránky 297 - 302.
34. **GRYZIŃSKI, M.A., MACIAK, M., WIELGOSZ, M.** Renaissance of the Boron Neutron Capture Therapy, BNCT. *Book of abstract RAD*. 2015, stránky 79 - 81.
35. **SKALYGA, V., IZOTOV, I. et al.** Gyrotron-driven high current ECR ion source for boron-neutron capture therapy neutron generator. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2014, stránky 146 - 150.
36. **ALBERTI, D., PROTTI, N. et al.** A theranostic approach based on the use of a dual boron/Gd agent to improve the efficacy of Boron Neutron Capture Therapy in the lung cancer treatment. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2015, stránky 741 - 750.
37. **ROMERO-CANELÓN, I., PHOENIX, B. et al.** Arene ruthenium dithiolato-carborane complexes boron neutron capture therapy (BNCT). *Journal of Organometallic Chemistry*. 2015.
38. **GAMBARINI, G., ARTUSO, E., et al.** Fricke-gel dosimetry in epithermal or thermal neutron beams of a research reactor. *Radiation Physics and Chemistry*. 2015.
39. **GAMBARINI, G., ARTUSO, E. et al.** Solid state detectors for dosimetry in the BNCT beam of the LVR-15 research reactor. *Radiation Measurements*. 2014, stránky 513 - 517.
40. **MAREK, M., VINŠ, M., et al.** Extended set of activation monitors for NCT beam characterization and spectral conditions of the beam after reactor fuel conversion. *Applied Radiation and Isotopes*. 2014, stránky 157 - 161.
41. **VINŠ, M., RABOCHOVÁ, M. et al.** Effectiveness of epithermal neutron beam and neutron radiation shielding of samples in BNCT experiments. *Book of abstracts INCT16*. 2014, str. 115.
42. **RABOCHOVÁ, M., VINŠ, M. et al.** Effectiveness of epithermal neutron beam and gamma radiation shielding for Boron Neutron Capture Therapy. *Book of proceedings RAD*. 2015, stránky 75 - 77.

43. **CAPOULAT, M.E., HERRERA, M.S. et al.** $^9\text{Be}(d,n)^{10}\text{B}$ -based neutron sources for BNCT. *Applied Radiation and Isotopes*. 15th International Congress on Neutron Capture Therapy Impact of a new radiotherapy against cancer, 2014, stránky 190 - 194.
44. **FAGHIHI, F., KHALILI, S.** Beam shaping assembly of a D-T neutron source for BNCT and its dosimetry simulation in deeply-seated tumor. *Radiation Physics and Chemistry*. 2013, stránky 1 - 13.
45. **ZLÁMAL, O.** Historie reaktorů VVR-S a LVR-15 v ÚJV Řež a.s. Praha : *Český svaz vědeckotechnických společností - Česká nukleární společnost*, 2008.
46. **BURIAN, J., MAREK, M. et al.** LVR-15 Reactor - Applications of Neutron Beam in Medicine, Biology, Dosimetry. *IAEA-F1-TM-40776*.
47. **BURIAN, J.** LVR-15 reactor - Applications of Neutron Beam in Medicine, Biology, Dosimetry. Vienna, Austria : *prezentace pro IAEA Technical Meeting*, 2011.
48. **BURIAN, J., MAREK, M. et al.** LVR-15 reactor epithermal neutron beam, research for BNCT. *14th International Congress of Neutron Capture Therapy*. 2010.
49. **GAMBARINI, G., NEGRI, A. et al.** Methods for dose measurements in small phantoms irradiated at BNCT epithermal column. *Applied Radiation and Isotopes*. 2014, stránky 118 - 124.
50. **GAMBARINI, G., VANOSI, E. et al.** Dose imaging in a thorax phantom with lung-equivalent volume at the epithermal neutron beam of LVR-15 reactor. *Applied Radiation and Isotopes*. 2009, stránky S214 - S217.
51. **MAREK, M., BURIAN, J.** Program zabezpečování jakosti pro pracoviště neutronové záchytové terapie ÚJV Řež a.s. - Část II: Příručka programu zabezpečování jakosti. Řež u Prahy : *ÚJV Řež a.s.*, 2003.
52. **VINŠ, M.** 16th International Congress on the Neutron Capture Therapy. Řež : *Centrum výzkumu Řež, s.r.o. - příspěvek ze semináře z konference*, 2014.
53. **BURIAN, J., MAREK, M. et al.** Závěrečná zpráva projektu - Etapa E05 Vývoj pro optimalizaci metody NZT na pracovišti LVR-15. Řež u Prahy : *ÚJV Řež a.s.*, 2001 - 2004. Evidenční číslo projektu: FD-K/048.
54. **BURIAN, J., MAREK, M. et al.** Report on the first patient group of the phase I BNCT trial at the LVR-15 reactor. *Elsevier, International Congress Series 1259*, 2004.
55. **WINTER, M.** Gadolinium: isotope data. *WebElements*. [Online] The University of Sheffield and WebElements Ltd, UK. [Citace: 10. červenec 2015.] <http://www.webelements.com/gadolinium/isotopes.html>.
56. **SHIRIN, A. E. et al.** Dosimetry for gadolinium neutron capture therapy (GdNCT). *Radiation Measurements*. 2013, Sv. 59, stránky 233 - 240.
57. **YANG, D. S. et al.** The effectiveness of gadolinium MRI to improve target delineation for radiotherapy in hepatocellular carcinoma: A comparative study of rigid image registration techniques. *Physica Medica*. 2014, Sv. 30, stránky 676 - 681.

58. **MAZÁNKOVÁ, J.** Kontrastní látky a jejich nežádoucí účinky. Brno : *bakalářská práce Masarykovy univerzity, Lékařská fakulta*, 2011.
59. **CERULLO, N., BUFALINO, D., DAQUINO, G.** Progress in the use of gadolinium for NCT. *Applied Radiation and Isotopes*. 2009.
60. **BUFALINO, D. et al.** Gadolinium dosimetry, a problematic issue in the neutron capture therapy. Comparison between experiments and computational simulations. Rok citace 2015.
61. **SALT, C., LENNOX, A. J. et al.** Boron and gadolinium neutron capture therapy. *Russian Chemical Bulletin, Interantional Edition*. 2004, Sv. 53, stránky 1871 - 1888.
62. **KUBEŠ, J.** Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. *Postgraduální medicína*. 3, 2013, stránky 264 - 268.
63. **KOLEKTIV AUTORŮ.** O protonovém centru. *Proton Therapy Center Czech s.r.o.* [Online] [Citace: 7. červenec 2015.] <http://www.ptc.cz/protonove-centrum/>.
64. **AKBARI, M. R., YOUSEFNIA, H., MIRREZAEI, E.** Calculation of water equivalent ratio of several dosimetric materials in proton therapy using FLUKA code and SRIM program. *Applied Radiation and Isotopes*. 90, 2014, stránky 89 - 93.
65. **KUBEŠ, J.** Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. *Postgraduální medicína*. 3, 2013, stránky 264 - 268.
66. **JIA, S. B. et al.** Evaluation of energy deposition and secondary particle production in proton therapy of brain using a slab head phantom. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 6, 2014, stránky 376 - 384.
67. **KAMADA, T. et al.** Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience. *The Lancet Oncology*. 16, 2015, stránky e93 - e100.
68. **GUO, CH. et al.** Studies on advantages of heavy ions in radiotherapy compared with γ -rays. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 259, 2007, stránky 997 - 1003.
69. **VAŇÁSEK, J.** Principy protonové terapie. *Lékařské listy*. 2012.
70. **NIKJOO, H., UEHARA, S., EMFIETZOGLU, D.** *Interaction of Radiation with Matter*. USA : CRC Press, 2012. 978-1-4398-5357-3.
71. **ENGELMANN, CH., KRAFT, G. et al.** *Modern mtehods for the determinantion of non-metals in non-ferrous metals*. New York, Berlin : Gerike GmbH, 1985. str. 74. ISBN: 0-89925-010-6 (New York), ISBN: 3-11-010342-7 (Berlin).
72. **WAGNER, V.** Urychlovače v boji proti nádorům. *Ústav jaderné fyziky AV ČR a FJFI ČVUT Praha*. [Online] [Citace: 3. červenec 2015.] <http://hp.ujf.cas.cz/~wagner/popclan/nadory/hadronovaterapie.html>.
73. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Workshop on Ion Beam Therapy - Summary Report. 2013.

74. **PEETERS, A., JANNEKE, P.C.G., et al.** How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiotherapy and Oncology*. 2010, stránky 45 - 53.
75. **MIZOE, J.E., TSUJII, H., et al.** Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2004, stránky 358 - 364.
76. **ORECCHIA, R., ZURLO, A., et al.** Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *European Journal of Cancer*. 1998, stránky 459 - 468.
77. **LARAMORE, G.E.** Role of particle radiotherapy in the management of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009, stránky 224 - 231.
78. **JERECZEK-FOSSA, B.A., KREGLI, M., et al.** Particle beam radiotherapy for head and neck tumors: radiobiological basis and clinical experience. *Head Neck*. 2006, stránky 750 - 760.
79. **RADES, D., FEHLAUER, F., et al.** Prognostic factors in head-and-neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional radiotherapy. *Oral Oncology*. 2007, stránky 535 - 543.
80. **KWONG, D.L., POW, E.H., et al.** Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer*. 2004, stránky 1584 - 1593.
81. **GARDEN, A.S., MORRISON, W.H., et al.** Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Biol Phys*. 2007, stránky 438 - 444.
82. **CHAO, K.S., MAJHAIL, N., et al.** Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiotherapy and Oncology*. 2001, stránky 275 - 280.
83. **KAM, M.K., TEO, P.M., et al.** Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2004, stránky 1440 - 1450.
84. **VELDEMAN, L., MADANI, I., et al.** Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *The Lancet Oncology*. 2008, stránky 367 - 375.
85. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Protocol of National Institute of Radiological Sciences. *NIRS, Chiba, Japan*. [Online] [Citace: 11. červenec 2015.] <http://www.nirs.go.jp/ENG/publications/pdf/radiological.pdf>.
86. **SHULZ-ERTNER, D., KARGER, C.P., et al.** Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2007, stránky 449 - 457.
87. **HUG, E.B., SWEENEY, R.A. et al.** Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2002, stránky 1017 - 1024.

88. **MUNZENRIDER, J.E., LIEBSCH, N.J.** Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol.* 1999, stránky 57 - 63.
89. **NOEL, G., HABRAND, J.L., et al.** Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol.* 2003, stránky 241 - 248.
90. **DEBUS, J., SCHULZ-ERTNER, D., et al.** Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2000, stránky 591 - 596.
91. **TSUJII, H., MIZOE, J., et al.** Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res (Tokyo).* 2007, stránky A1 - A13.
92. **NGUYEN, P.L., ZIETMAN, A.L.** High-dose external beam radiation for localized prostate cancer: current status and future challenges. *Cancer J.* 2007, stránky 295 - 301.
93. **ZIETMAN, A.L., DESILVIO, M.L., et al.** Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005, stránky 1233 - 1239.
94. **SLATER, J.D., ROSSI, C.J., et al.** Proton therapy for prostate cancer: the Initial Loma Linda University experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2004, stránky 348 - 352.
95. **PEETERS, S.T., HEEMSBERGEN, W.D., et al.** Dose–response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 2006, stránky 1990 - 1996.
96. **ZELEFSKY, M.J., FUKS, Z., LEIBEL, S.A.** Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002, stránky 229 - 237.
97. **LEIBEL, S.A., FUKS, Z., et al.** Intensity-modulated radiotherapy. *Cancer J.* 2002, stránky 164 - 176.
98. **LEBORGNE, F., FOWLER, J.** Late outcomes following hypofractionated conformal radiotherapy vs. standard fractionation for localized prostate cancer: a nonrandomized contemporary comparison. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2009, stránky 1441 - 1446.
99. **NGUYEN, P.L., ZIETMAN, A.L.** High-dose external beam radiation for localized prostate cancer: current status and future challenges. *Cancer J.* 2007, stránky 295 - 301.
100. **SHIPLEY, W.U., THAMES, H.D., et al.** Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA.* 1999, stránky 1598 - 1604.
101. **MIYAMOTO, T., BABA, M., et al.** Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. *J Thorac Oncol.* 2007, stránky 916 - 926.
102. **BUSH, D.A., SLATER, J.D., et al.** Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest.* 2004, stránky 1198 - 1203.

103. **HATA, M., TOKUUYE, K., et al.** Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2007, stránky 786 - 793.
104. **LAGERWAARD, F.J., HAASBEEK, C.J., et al.** Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2008, stránky 685 - 692.
105. **LAGERWAARD, F.J., SENAN, S., et al.** Has 3-D conformal radiotherapy (3D CRT) improved the local tumour control for stage I non-small cell lung cancer? *Radiother Oncol.* 2002, stránky 151 - 157.
106. **WAGNER, V.** Jaderná fyzika ve službách lékaře. Praha : Ústav jaderné fyziky AV ČR, materiál k přednáškám, citováno 2015.
107. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Protonová terapie v léčbě karcinomu prostaty. *Proton news.* 4, 2014, str. 4.
108. **TAHERI-KADKHODA, Z. et al.** Dávky záření pohlcené tkáněmi hlavy při dvou technikách ozařování nádoru v nosohltanu. *Radiation Oncology.* 2008.
109. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Imunologická léčba glioblastomů. *Medical Tribune CZ.* 2009.
110. **CHO, D-Y., YANG, W-K. et al.** Adjuvant Immunotherapy with Whole-Cell Lysate Dendritic Cells Vaccine for Glioblastoma Multiforme: A Phase II Clinical Trial. *World Neurosurgery.* 2012, stránky 736 - 744.
111. **YONG, R.L., LONSER, R.R.** Immunotherapy Trials for Glioblastoma Multiforme: Promise and Pitfalls. *World Neurosurgery.* 2012, stránky 736 - 744.
112. **BREGY, A., WONG, T. et al.** Active immunotherapy using dendritic cells in the treatment of glioblastoma multiforme. *Cancer Treatment Reviews.* 2013, stránky 891 - 907.
113. **SCHIJNS, V.E.J.C., PRETTO, CH. et al.** First clinical results of a personalized immunotherapeutic vaccine against recurrent, incompletely resected, treatment-resistant glioblastoma multiforme (GBM) tumors, based on combined allo- and auto-immune tumor reactivity. *Vaccine.* 2015, stránky 2690 - 2696.
114. **ABECASSIS, I.J., MORTON, R.P. et al.** Immunotherapy for Secondary Glioblastoma Multiforme: Toward an Isocitrate Dehydrogenase Vaccine. *World Neurosurgery.* 2014, stránky 933 - 935.
115. **RAHBAR, A., ORREGO, A. et al.** Human cytomegalovirus infection levels in glioblastoma multiforme are of prognostic value for survival. *Journal of Clinical Virology.* 2013, stránky 36 - 42.
116. **LEHRER, S.** Cytomegalovirus infection in early childhood may be protective against glioblastoma multiforme, while later infection is a risk factor. *Medical Hypotheses.* 2012, stránky 657 - 658.
117. **URBÁNEK, K.** Nádory mozku: gliomy - astrocytom, glioblastom - příznaky, léčba, diagnostika, prognóza. [Online] [Citace: 25. červen 2015.]
<http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/neurologie-nemoci-vysetreni/nadory-mozku-gliomy-astrocytom-glioblastom-priznaky-lecba-diagnostika-prognoza>.

118. **KRÁSENSKÁ, M.** Primární nádory centrálního nervového systému (CNS). 2006.
119. **JANČÁLEK, R., NOVÁK, Z., CHRASTINA, J.** Nízkostupňové difúzní astrocytomy - progresivní nádorové onemocnění. Brno : *XXXII. bněnské onkologické dny*.
120. **BALÁŽIOVÁ, E., BAUER, J.** Nitrolebeční nádory, Neuro-onkologie. Praha : *Výukový materiál 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze*, citace 2015.
121. **ZÁRUBOVÁ, J.** Nízkostupňový gliom (fibrilární astrocytom) a epilepsie. *Neurologie pro praxi*. 10, 2009, stránky 324 - 327.
122. **FADRUS, P.** Intrakraniální nádory - diagnostika a terapie. *Mezioborové přehledy, Interní medicína*. 2010, stránky 376 - 381.
123. **SKÁLOVÁ, A.** *Obecná patologie nádorů*. Plzeň : Výukový materiál k Obecné onkologii, 2005.
124. **BILNIKOVÁ, H., BUZRLA, P., DVOŘÁČKOVÁ, J.** Problematika mozkových nádorů astroglialní řady. Ostrava : *European Journal for Biomedical Informatic*, citováno 2015.
125. **ABD-EL-BARR, M.M., CHIOCCA, E.A.** How Much Is Enough? The Question of Extent of Resection in Glioblastoma Multiforme. *World Neurosurgery*. 2014, stránky e109 - e110.
126. **MAČINGOVÁ, Z.** Možnosti onkologické léčby high-grade gliomů. Hradec Králové : *Sborník postgraduálního kurzu v neurochirurgii*, 2011.
127. **LAKOMÝ, R., ŠLAMPA, P. et al.** Primární nádory centrálního nervového systému (CNS). Brno : *Masarykův onkologický ústav*, 2014.
128. **STYLLI, S. S., KAYE, A. H. et al.** Photodynamic therapy of high grade glioma - long term survival. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2005, Sv. 12, stránky 389 - 398.
129. **VEHLOW, A., CORDES, N.** Invasion as target for therapy of glioblastoma multiforme. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013, stránky 236 - 244.
130. **DAVIDOVÁ, P.** Analýza genových změn u chronické lymfocytární leukémie. Brno : *Diplomová práce Masarykovy univerzity, Přírodovědecká fakulta, Ústav Experimentální biologie*, 2012. str. 20.
131. **FIALOVÁ, B., BOUCHAL, J., EHRMANN, J.** Buněčný cyklus, onkogeny a nádorové supresory. Olomouc : Laboratoř molekulární patologie LF UP.
132. **KOLEKTIV BIOPTICKÉ LABORATOŘE.** Služby - EGFR a KRAS. *Bioptická laboratoř s.r.o.* [Online] [Citace: 30. červen 2015.] <http://www.biopticka.cz/sluzby/EGFR-KRAS.html>.
133. **RYBÁROVÁ, S. et al.** Interakcia medzi p53 a MDM2 v nádorových bunkách karcinómu pľúc. *Klinická onkologie*. 2014, stránky 33 - 37.
134. **BAČÁKOVÁ, L.** Regulace stability nádorového supresoru p53 onkogenem Mdm2. Brno : *Bakalářská práce, Masarykova univerzita*, 2008.
135. **BENEŠ, D.** Kmenové buňky nádorů, biologické vlastnosti a molekulární charakteristiky. Brno : *Bakalářská práce, Masarykova univerzita*, 2008.

136. **VOKURKA, M., HUGO, J.** Velký lékařský slovník. Praha : *Maxdorf*, 2010. ISBN: 978-80-7345-202-5.
137. **KOLEKTIV AUTORŮ.** CDK4 GENE (Protein Coding). *GeneCards, Human gene database*. [Online] [Citace: 30. červen 2015.] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDK4>.
138. **KOLÁŘ, Z.** Molekulární mechanismy vzniku a vývoje mesenchymových a neuroektodermových nádorů. Olomouc : *Výukový materiál pro Molekulární mechanismy kancerogeneze*.
139. **PHUPHANICH, A. et al.** Glioblastoma y astrocitoma maligno. Chicago : *American Brain Tumor Association*, 2012.
140. **NEČESALOVÁ, E., KUKGLÍK, P. et al.** Studium polyzomie chromozomu 7, monozomie chromozomu 10, amplifikace genu EGFR a delece genu P53 u multifornního glioblastomu pomocí metody fluorescenční in situ hybridizace (FISH). *Klinická onkologie*. 2006, stránky 9 - 14.
141. **NOVÁKOVÁ, J.** Nové poznatky z molekulární patologie multifornního glioblastomu a jejich využití v diagnostické a prediktivní onkologii. Brno : *Bakalářská práce Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně, Ústav biochemie*, 2009.
142. **DVOŘÁK, K.** Multifornní glioblastom. *Atlases - Pathology Images - Collection of high resolution histological pictures - Atlas patologie pro studenty medicíny - Mozkové nádory*. [Online] Masarykova univerzita. [Citace: 24. červenec 2015.] https://atlases.muni.cz/atlases/stud/atl_cz/main+cnspatol+tumcns.html#gliomy+glioblastom.
143. **TSENG, J-H., LIN, W-H.** Glioblastoma multiforme hiding behind the intracerebral hematoma. *Formosan Journal of Surgery*. 2012, stránky 183 - 186.
144. **ŘEHOUT, V.** Genetické patologické stavy - abnormální karyotypy. České Budějovice : *Studijní materiál*, citováno 2015.
145. **BRANDES, A. A. et al.** Glioblastoma in adults. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology*. 67, 2008, stránky 139 - 152.
146. **ADAMS, H. et al.** Adult Cerebellar Glioblastoma: Understanding Survival and Prognostic Factors Using a Population-Based Database from 1973 to 2009. *World Neurosurgery*. 80, 2013, stránky e237 - e243.
147. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Diagnosia beta. *Temozolomide Sandoz140mg tvrdé tobolky*. [Online] Příbalový leták. [Citace: 30. červen 2015.] <https://www.diagnosia.com/cz/leky/temozolomide-sandoz140mg-tvrde-tobolky>.
148. **STUPP, R. et al.** Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 10, 2009, stránky 459 - 466.
149. **ČR, NÁRODNÍ DATABÁZE.** Národní onkologický registr. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR*. [Online] [Citace: 13. červenec 2015.] <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
150. **DUŠEK, L., MUŽÍK, J., et al.** O projektu Web portál SVOD. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. [Online] [Citace: 13. červenec 2015.] <http://www.svod.cz/?sec=oprojektu>.

151. **DUŠEK, L., MUŽÍK, J., et al.** Epidemiologické analýzy. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. [Online] [Citace: 13. červenec 2015.] <http://www.svod.cz/>.
152. **VIERERBL, L., BURIAN, J., HLADKÝ, S. et al.** Si diode with converter used for measurement of epithermal neutron beam of LVR-15 reactor. *Nuclear Instruments and Methods in Physics, Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2007, Sv. 580, 1, stránky 366-368.
153. **VIERERBL, L., ŠOLTÉS, J., VINŠ, M. et al.** Measurement of thermal neutron beam parameters in the LVR-15 research reactor. *Centrum výzkumu Řež s.r.o.*
154. **AUTORŮ, KOLEKTIV.** Science Imaging Systems - Fujifilm's Proprietary Imaging Plate. *FUJIFILM Holdings Corporation*. [Online] [Citace: 16. březen 2016.] <http://www.sb.fsu.edu/~xray/Manuals/ip.pdf>.
155. **WILLIAMS, G. V. M., EDGAR, A., APPLEBY, G. A.** Glass-Ceramic X-Ray and thermal neutron imaging plates. Auckland : *12th Asia-Pacific Conference on Non-Destructive Testing 2006*, 2006.
156. **SHAIKH, A. M.** Applications of image plates in various NDE techniques at BARC. *Proceedings of the National Seminar and Exhibition on Non-Destructive Evaluation*, 2011. stránky 16 - 20.
157. **ULLMANN, V.** Detekce a spektrometrie ionizujícího záření. *AstroNuklFyzika*. [Online] [Citace: 16. březen 2016.] <http://astronuklfyzika.cz/DetekceSpektrometrie.htm>.
158. **NORI, D., SMITH, M., et al.** 3D-CRT. *Radiation Oncology*. [Online] [Citace: 12. červenec 2015.] <http://www.cornellradiationoncology.org/clinical-services-and-technologies/external-beam-radiation-therapy/3d-%C2%ADcrt>.
159. **ŠLAMPA, P., VORLÍČEK, J.** Konformní radioterapie. *Linkos*. [Online] 2008. [Citace: 12. červenec 2015.] <http://www.linkos.cz/chemoradioterapie/konformni-radioterapie/>.
160. **ČÍŽEK, P., URÍK, M.** Histologie. Brno : *Středisko Teiresiás, Masarykova univerzita Brno*, 2014. ISBN: 978-80-210-7821-5.
161. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Dediferenciace buněk. *Medvik*. [Online] [Citace: 12. červenec 2015.] <http://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D054337&a=0>.
162. **EBEN, A., APPLEY, A., et al.** Stereotactic Radiosurgery Overview. *IRSA*. [Online] [Citace: 12. červenec 2015.] <http://www.irsa.org/radiosurgery.html>.
163. **ŠÍPEK, A.** Gen. *Genetika - Biologie*. [Online] [Citace: 12. červenec 2015.] <http://www.genetika-biologie.cz/gen>.
164. **ŠÍPEK, A.** Genová exprese. *Genetika - Biologie*. [Online] [Citace: 12. červenec 2015.] <http://www.genetika-biologie.cz/genova-exprese>.
165. **HUDÁK, R., BALKO, J., et al.** Histologie. *Memorix anatomie*. [Online] [Citace: 12. červenec 2015.] <http://histologie.memorix.cz/histologie-0>.

166. **PETERA, J., VORLÍČEK, J.** Speciální metody radioterapie. *Linkos*. [Online] [Citace: 12. červenec 2015.] <http://www.linkos.cz/radioterapie-1/specialni-metody-radioterapie/>.
167. **ŠÍPEK, A.** Kdy je nádor dědičný - 1. část. *Gate2Biotech*. 2009.
168. **DYLEVSKÝ, I.** Obecná kineziologie. Praha : *Grada Publishing a.s.*, 2007.
169. **MARTAN, A., CIBULA, D., et al.** TNM klasifikace. *Onkogyn Onkogynekologické centrum, Gynecologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice*. [Online] [Citace: 13. červenec 2015.] <http://www.onkogyn.cz/lekari/tnm-klasifikace>.
170. **SOPKO, B.** Mechanismus přenosu signálu buňky. Olomouc : *Univerzita Palackého Olomouc - Biochemie*, citace 2015.
171. **ŠÍPEK, A.** Protoonkogeny a onkogeny. *Genetika*. [Online] [Citace: 12. červenec 2015.] <http://genetika.wz.cz/onkogenetika.htm>.
172. **ŠEDA, O., LIŠKA, F., ŠEDOVIČ, L.** Aktuální genetika, Multimediální učebnice lékařské biologie, genetiky a genomiky. *Úvod do proteomiky*. [Online] 2005 - 2006. [Citace: 30. červen 2015.] <http://biol.lf1.cuni.cz/ucebnice/proteomika.htm>.
173. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Performance status (PS, ECOG PS, Karnofski, Karnofského index). *Linkos*. [Online] Česká onkologická společnost České společnosti Jana Evangelisty Purkyně, 2015. [Citace: 29. červenec 2015.] <http://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofskeho-index/>.
174. **KULHÁNEK, P., ROZEHNAL, J., et al.** Glosář Aldebaran. *ALDEBARAN*. [Online] [Citace: 7. červenec 2015.] <http://www.aldebaran.cz/glossary/print.php?id=1651>.
175. **INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS.** Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues (Report 46). *ICRU*. [Online] [Citace: 7. červenec 2015.] <http://www.icru.org/home/reports/photon-electron-proton-and-neutron-interaction-data-for-body-tissues-report-46>.
176. **AGHION, D.M., AGRAWAL, Y. et al.** Skull Base Chordoma. *Johns Hopkins Medicine*. [Online] [Citace: 11. červenec 2015.] http://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/brain_tumor/center/skull-base/types/chordoma.html.
177. **ZHANG, W.** Why do some brain cancers resist treatment? *eCancer news - The latest oncology headlines*. [Online] [Citace: 13. červenec 2015.] <http://ecancer.org/news/7058-why-do-some-brain-cancers-resist-treatment.php>.
178. **REICHL, J.** Rozptyl nabitých částic. *Encyklopedie fyziky*. [Online] [Citace: 21. září 2015.] <http://fyzika.jreichl.com/main.article/print/1253-rozptyl-nabitych-castic>.

Seznam tabulek

TAB. 1: KLASIFIKACE NEUTRONŮ V ZÁVISLOSTI NA ENERGIÍ [1].	18
TAB. 2: CHARAKTERISTIKY NEUTRONOVÉHO ZDROJE (LVR-15) NA ÚSTÍ SVAZKU.	23
TAB. 3: POČET FRAKČÍ, DOBA OZAŘOVÁNÍ PRO JEDNU FRAKCI A NÁKLADY NA LÉČBU RŮZNYMI DRUHY RADIOTERAPIÍ PRO ČTYŘI INDIKACE [74].	29

Seznam obrázků

OBR. 1: ÚČINNÝ PRŮŘEZ ^{10}B VYKRESLENÝ VE VZTAHU K ENERGIÍM NEUTRONU [9].	19
OBR. 2: PŮDORYS VÝZKUMNÉHO JADERNÉHO REAKTORU LVR-15 S KANÁLY A EXPERIMENTÁLNÍM VYBAVENÍM [47].	22
OBR. 3: PODÉLNÝ ŘEZ SVAZKEM PRO BNZT JADERNÉHO REAKTORU LVR-15.	22
OBR. 4: NEUTRONOVÉ SPEKTRUM BNZT SVAZKU LVR-15 ZÍSKANÉ PROSTŘEDNICTVÍM KÓDŮ MCNP A STAY-NL [51].	23
OBR. 5: MEDIÁN DÁVKY ZÁŘENÍ ABSORBOVANÉ V TUMORU (T) A CELÉM MOZKU (B) PŘI I. KLINICKÉ ZKOUŠCE NA LVR-15.	24
OBR. 6: SROVNÁNÍ DÁVKOVÉ DISTRIBUCE FOTONŮ V LÁTCE A PROTONŮ V BRAGGOVĚ PÍKU A JEHO ROZŠÍŘENÉ FORMĚ [66].	27
OBR. 7: SROVNÁNÍ RŮZNYCH DRUHŮ ZÁŘENÍ POUŽÍVANÝCH V RADIOTERAPII [106].	30
OBR. 8: DÁVKOVÁ DISTRIBUCE FOTONŮ (VLEVO) A PROTONŮ (VPRAVO) V AXIÁLNÍM A SAGITÁLNÍM POHLEDU [108].	31
OBR. 9: SNÍMEK GMB POŘÍZENÝ METODOU MRI [139].	35
OBR. 10: INCIDENCE PACIENTŮ DIAGNOSTIKOVANÝCH S TUMOREM MOZKU A CNS V CELOSVĚTOVÉM MĚŘÍTKU [145].	36
OBR. 11: KAPLAN-MEIEROVA KŘIVKA PŘEŽITÍ PACIENTŮ S GBM S RADIČNÍ LÉČBOU A BEZ NÍ [146].	37
OBR. 12: KAPLAN-MEIERŮV GRAF PŘEŽITÍ PRO LÉČBU RADIOTERAPIÍ A RADIOTERAPIÍ KOMBINOVANOU S TEMOZOLOMIDEM [148].	38
OBR. 13: ČASOVÝ VÝVOJ HRUBÉ INCIDENCE A MORTALITY ZN MOZKU [151].	39
OBR. 14: ČASOVÝ VÝVOJ HRUBÉ INCIDENCE ZN MOZKU – SROVNÁNÍ MUŽŮ A ŽEN [151].	39
OBR. 15: VĚKOVÁ SPECIFICKÁ INCIDENCE A MORTALITA ZN MOZKU [151].	40
OBR. 16: ZASTOUPENÍ KLINICKÝCH STÁDIÍ ZN MOZKU V ČASE [151].	40
OBR. 17: POLOHOVACÍ ZAŘÍZENÍ UMÍSTĚNÉ PŘED SVAZKEM BNZT.	41
OBR. 18: POLOHOVACÍ ZAŘÍZENÍ.	41
OBR. 19: ^6Li + Si DETEKTOR.	42
OBR. 20: ^6Li + Si DETEKTOR PŘI EXPERIMENTU U ÚSTÍ NEUTRONOVÉHO SVAZKU.	42
OBR. 21: NEUTRONOVÁ ZOBRAZOVACÍ DESKA POUŽITÁ PŘI MĚŘENÍ.	43
OBR. 22: SCHÉMA TRASY POLOHOVACÍHO ZAŘÍZENÍ S ^6Li + Si DETEKTOREM PRO 2D POLE 12X12 CM.	44
OBR. 23: KOBKA BNCT (VYZNAČENÁ V ČERVENÉM RÁMU) U REAKTORU LVR-15.	44
OBR. 24: PROSTŘEDÍ GENIE-2000 PŘI ZPRACOVÁNÍ NAMĚŘENÝ DAT NA POZICI (X, Y) = (7, 7).	45
OBR. 25: ROZLOŽENÍ INTENZITY NEUTRONOVÉHO POLE VE SVAZKU BNZT – EXPERIMENT 2D POLE 12X12 CM.	47
OBR. 26: NEUTRONOVÁ ZOBRAZOVACÍ DESKA (V ČERVENÉM RÁMU) UMÍSTĚNÁ VE VÝCHOZÍ EXPERIMENTÁLNÍ POZICI POD ÚSTÍM NEUTRONOVÉHO SVAZKU (ZELENÝ RÁM).	49
OBR. 27: ZAŘÍZENÍ FUJIFILM BAS – 1800 PRO POEXPOZIČNÍ ZPRACOVÁNÍ VÝSLEDKŮ Z NEUTRONOVÉ ZOBRAZOVACÍ DESKY.	50
OBR. 28: VÝSLEDNÝ NEUTRONOGRAM Z NEUTRONOVÉ ZOBRAZOVACÍ DESKY.	51
OBR. 29: SCHÉMA TRASY POLOHOVACÍHO ZAŘÍZENÍ S ^6Li + Si DETEKTOREM PRO EXPERIMENT 3D POLE 16X16 CM (X = 0 CM).	53
OBR. 30: ROZLOŽENÍ INTENZITY NEUTRONOVÉHO POLE VE SVAZKU BNZT – EXPERIMENT 3D POLE 16X16 CM (X = 0 CM).	55
OBR. 31: SCHÉMA TRASY POLOHOVACÍHO ZAŘÍZENÍ S ^6Li + Si DETEKTOREM PRO EXPERIMENT 3D POLE 16X16 CM (X = 5 CM).	57
OBR. 32: ROZLOŽENÍ INTENZITY NEUTRONOVÉHO POLE VE SVAZKU BNZT – EXPERIMENT 3D POLE 16X16 CM (X = 5 CM).	58
OBR. 33: SCHÉMA TRASY POLOHOVACÍHO ZAŘÍZENÍ S ^6Li + Si DETEKTOREM PRO MĚŘENÍ OSOVÉHO PRŮBĚHU INTENZITY SVAZKU.	60
OBR. 34: RELATIVNÍ HODNOTY ZE SIMULACE MCNPX PRO X = 0 CM.	66
OBR. 35: RELATIVNÍ HODNOTY PRO EXPERIMENT 3D POLE 16X16 CM PRO X = 0 CM.	66

OBR. 36: RELATIVNÍ HODNOTY ZE SIMULACE MCNPX PRO X = 5 CM.	67
OBR. 37: RELATIVNÍ HODNOTY PRO EXPERIMENT 3D POLE 16X16 CM PRO X = 5 CM.	67

Seznam grafů

GRAF. 1: PRŮBĚH VÝKONU REKTORU V PRŮBĚHU 1. EXPERIMENTU (DATA Z IONIZAČNÍCH KOMOR).	46
GRAF. 2: 3D ZOBRAZENÍ 2D PROFILU NEUTRONOVÉHO POLE SVAZKU BNZT – EXPERIMENT 2D POLE 12X12 CM.	48
GRAF. 3: 3D ZOBRAZENÍ NEUTRONOGRAMU.	52
GRAF. 4: PRŮBĚH VÝKONU REKTORU V PRŮBĚHU EXPERIMENTU 3D POLE 16X16 CM (X = 0 CM) (DATA Z IONIZAČNÍCH KOMOR).	54
GRAF. 5: 3D ZOBRAZENÍ 2D PROFILU NEUTRONOVÉHO POLE SVAZKU BNZT – EXPERIMENT 3D POLE 16X16 CM (X = 0 CM).	56
GRAF. 6: PRŮBĚH VÝKONU REKTORU V PRŮBĚHU EXPERIMENTU 3D POLE 16X16 CM (X = 5 CM) (DATA Z IONIZAČNÍCH KOMOR).	57
GRAF. 7: 3D ZOBRAZENÍ 2D PROFILU NEUTRONOVÉHO POLE SVAZKU BNZT – EXPERIMENT 3D POLE 16X16 CM (X = 5 CM).	59
GRAF. 8: PRŮBĚH VÝKONU REKTORU V PRŮBĚHU EXPERIMENTU OSOVÝ PROFIL SVAZKU (S PE FILTREM) (DATA Z IONIZAČNÍCH KOMOR).	61
GRAF. 9: SROVNÁNÍ HODNOT PRO OSOVÝ PROFIL BEZ PE FILTRU PRO VŠECHNY MĚŘENÉ POZICE.	61
GRAF. 10: PRŮBĚH VÝKONU REKTORU V PRŮBĚHU EXPERIMENTU OSOVÝ PROFIL SVAZKU (S PE FILTREM) (DATA Z IONIZAČNÍCH KOMOR).	62
GRAF. 11: SROVNÁNÍ HODNOT PRO OSOVÝ PROFIL S PE FILTREM PRO VŠECHNY MĚŘENÉ POZICE.	63
GRAF. 12: MCNPX SIMULACE PRO X = 0 CM.	64
GRAF. 13: MCNPX SIMULACE PRO X = 5 CM.	65
GRAF. 14: MCNPX SIMULACE PRO X = 10 CM.	65

Terminologický slovník

Pojem	Význam	Zdroj
3DCRT	3DCRT – Three dimensional conformal radiation therapy (tj. 3D konformní radiační terapie). Technika konvenční radioterapie, kdy jsou jednotlivé gama paprsky zacíleny tak, aby odpovídaly tvaru nádoru. Je v mnoha ohledech podobná IMRT. Používá se k léčbě nádorů, které jsou blízko životních orgánů a struktur, neboť minimalizuje expozici zdravých tkání.	[158]
3DRT	Three dimensional radiation therapy (tj. 3D radiační terapie). Radiační terapie určená pro zevní ozáření na základě snímků vyšetření počítačové tomografie a magnetické rezonance.	[159]
Amplifikace	Zvětšení, zmnožení, zesílení. Amplifikace DNA – zvýšení počtu kopií příslušného úseku pro její další vyšetření např. genetické.	[136]
Axonální rozvětvení	Terminální rozvětvení výběžků neuronu, označovaný též jako telodendron.	[160]
Dediferenciace buňky	Fyziologicky se jedná o zpětný vývojový proces, při kterém se z diferenciované buňky se specifickými funkcemi stává znovu nediferenciovaná tzv. progenitorová buňka. Dediferenciace a následná proliferace poskytuje základ tkáňové regenerace a umožňuje vznik nových linií kmenových buněk.	[161]
Delece genu	Druh chromozomové mutace aberace, při níž chybí část chromozomu včetně příslušných genů na ní uložených. Chybění těchto genů způsobuje závažné poruchy. D. je možné prokázat cytogenetickým vyšetřením. Obecně pak ztráta, chybění části genetické informace, nukleotidu, nukleotidové sekvence apod.	[136]

Pojem	Význam	Zdroj
Dendritická buňka	Buňky patřící k antigen prezentujícím buňkám APC. Nacházejí se v lymfatických folikulech, mají četné výběžky, schopnost vychytávat imunokomplexy a interagovat s B buňkami.	[136]
Ependym	Tenká blána tvořená buňkami neuroglie vystylající vnitřek mozkových komor a míšního kanálu.	[136]
Fenotyp	Pozorovatelný vzhled či vlastnost jedince, který je výsledkem jeho dědičných vloh genotypu a působení prostředí. V klasických Mendelových pokusech je f. zbarvení květu hrachoru, zatímco genotypem se rozumí příslušná genetická informace pro toto zbarvení uložená v genech řec. faino zjevovat.	[136]
FSRT	Fractionated stereotactic radiation therapy (tj. frakcionovaná stereotaktická radiační terapie). Forma stereotaktické radioterapie, kdy léčba probíhá v několika frakcích po dobu dnů nebo týdnů.	[162]
Gen	Specificky umístěná jednotka dědičné informace, kódující sekvenci pro tvorbu proteinového produktu. Z hlediska molekulární genetiky jde o úsek molekuly DNA, který má svou přesnou strukturu. Konkrétní forma genu se nazývá alela.	[163]
Genová exprese	Proces, v průběhu kterého je genetická informace uložená v genu (DNA) převedena (nejčastěji) do struktury proteinu. Tento proces je v každém případě přísně regulován, neboť jakékoliv výkyvy v genové expresi mohou mít závažné klinické následky.	[164]
Hemisféra	Polokoule. Mozek se skládá ze dvou h. u praváků je levá h. tzv. dominantní zodpovědná za rozumové pochody, má spíše analytickou funkci, zatímco pravá h. plní spíše syntetické funkce.	[136]
Histologie	Popis orgánů, tkání a jednotlivých buněk lidského těla. Umožňuje pochopit jejich funkci a definovat diagnózu.	[165]
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy (tj. intenzitně-modulovaná radiační terapie). Podstatou metody je rozložení svazku záření na jednotlivé paprsky s různou intenzitou. Tak je možné ozářit i velmi nepravidelné cílové objemy s maximálním šetřením zdravých tkání v okolí. Radioterapie s modulovanou intenzitou se využívá zejména v léčbě karcinomu prostaty a nádorů oblasti hlavy a krku.	[166]
Inaktivační mutace	Tyto mutace vyřazují gen z funkce nebo se jejich následkem tvoří nefunkční produkt.	[167]
Komisura	C. anterior posterior cerebri – přední zadní spojení obou mozkových polokoulí.	[136]
Nekróza	Intravitální odumření buňky, tkáně či části orgánu. Příčiny n. jsou různé fyzikální a chemické vlivy, těžký zánět, ischemie. Z hlediska patologie se dělí na koagulační, kolikvační a kazeifikovanou n. Např. infarkt, gangréna.	[136]
Nervová polarizace	Proces, při němž tělesa původně elektricky či magneticky neutrální získávají elektrické či magnetické vlastnosti dielektrická p., magnetická p. Základní stav na membránách živých buněk, kdy je vnitřek buněk záporný proti okolí. Vzniká v důsledku rozložení iontů na obou stranách membrány. Pro vznik p. jsou důležité vlastnosti membrány, zejm. její různá propustnost pro různé ionty dobrá pro kalium, špatná pro natrium, nepropustná pro bílkoviny. Hodnota napětí ve stavu p. se označuje jako klidový potenciál. Ten je u různých buněk různý, např. vysoký je u dráždivých buněk – tj. nervových, a svalových 80 mV a více. Polarizace umožňuje vznik akčního potenciálu, šíření impulsu a vlastní funkci těchto buněk.	[136]
Prekurzorová buňka	Buňka vznikající dělením progenitorových buněk; buněčný typ vývojově směřující k určité buněčné populaci.	[168]

Pojem	Význam	Zdroj
SBRT	Stereotactic body radiation therapy (tj. stereotaktická tělová radiační terapie). Radioterapeutická metoda využívající přesné lokalizace cílového objemu pomocí 3D koordinátového systému a příslušné zobrazovací metody bez přímé vizuální kontroly (stereotaxe). Nejvíce se používá v léčbě mozkových lézí. Napodobuje neurochirurgický výkon a provádí se jednorázově. Přesnost je zajišťována fixací hlavy pacienta pomocí stereotaktického rámu, který je šrouby připevněn invazivním způsobem k lebečním kostem pacienta a zároveň pevně přichycen k ozařovacímu stolu.	[166]
TNM klasifikace	Systém TNM je založen na popisu tří složek anatomického rozsahu onemocnění: T (tumor) – rozsah primárního nádoru, často doplněný o podrobnější vyjádření zařazením do podskupiny, N (nodus) – přítomnost nebo nepřítomnost a rozsah metastáz v regionálních lymfatických uzlinách a M (metastáza) – přítomnost nebo nepřítomnost vzdálených metastáz.	[169]
Transmembránový receptor	Receptor spřažený s enzymovou aktivitou.	[170]
Tumor-supresorový gen	Gen, který svým normálním účinkem dělení buňky brání, tj. potlačuje vznik nádorového onemocnění. Jejich prvotní funkcí je regulace buněčného cyklu. Na rozdíl od onkogenů, musí být obě kopie tumor-supresorového genu v buňce vyřazeny z funkce (lze se setkat s označením recesivní onkogeny), by mohlo dojít k procesu maligní transformace. Mají důležitou úlohu při dědičnosti nádorových onemocnění, zdědí-li potomek jednu kopii tohoto genu ve zmutované formě.	[171]

Přílohy

A. Protokol klinických zkoušek BNZT na pracovišti LVR-15 [53]

A.1. Vstupní a vylučující kritéria studie

Vstupní kritéria pro zařazení pacienta do studie:

- věk: 40 – 60 let
- Karnofského¹⁷ index: > 70 %
- histologicky potvrzená diagnóza Glioblastoma Multiforme po subtotální resekci, subkortikální lokalizace
- krevní obraz, jaterní a ledvinné funkce v rozmezí normálních hodnot
- psychická schopnost pacienta porozumět informacím o způsobu léčby
- písemný souhlas pacienta

Vylučující kritéria pro vyřazení ze studie:

- Karnofského index: < 70 %
- histologicky neverifikované onemocnění
- abnormální biochemické vyšetření
- nespolupráce pacienta

A.2. Předoperační vyšetření

Seznam předoperačních vyšetření a výkonů:

- RTG plic, EKG, biochemie, interní vyšetření
- CT, NMR, angiografie mozku
- Aplikace BSH v dávce 100 mg/1 kg tělesné váhy. BSH se podává v 500 ml fyziologického roztoku nebo destilované vody. Infuze je podávána pomocí infuzní pumpy a trvá cca 1 hodinu. Odběry 2 ml krve v předepsaných intervalech před zahájením infuze, po skončení a pak dále ve dvouhodinových intervalech, přičemž poslední odběr je po 16 hodinách od skončení infuze. Hodnotí se koncentrace bóru v krvi. Za 2 hodiny po aplikaci BSH se odebírá krev na krevní obraz a biochemii. Současně nemocný sbírá moč za 48 hodin.

¹⁷ Hodnocení celkové fyzické aktivity pacienta. Plná fyzická aktivita bez omezení je rovna 100 % a smrt je klasifikována jako 0 % [173].

A.3. Operace

Seznam operačních a postoperačních výkonů:

- operace následuje 14 hodin po aplikaci BSH
- odběr alespoň 6 vzorků nádoru ke stanovení koncentrace bóru
- NMR mozku do 48 hodin po výkonu jako nutný průkaz odstranění minimálně 70 % nádoru
- histologická verifikace

A.4. Radioterapie

Seznam požadavků na radioterapii:

- radioterapie se uskuteční do 4 týdnů od operace
- Zhotovení fixační masky na onkologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Maska je vyrobena z termoplastu, který měkne v teplé vodě při 70 °C. Maska je pacientovi upevněna ve speciálním podhlavníku. Ve stejné poloze a s maskou je pak pacient snímkován na CT. Snímky musí být ve vzdálenosti 5 mm a musí být zachycen i podhlavník. Snímky jsou přeneseny na CD nosič.
- výpočet ozařovacího programu v ÚJV Řež. Lékař ve vybraných řezech zakreslí cílový objem a současně stanoví polohu vstupu svazku s ohledem na polohu pacienta
- přijetí pacienta den před ozařováním do nemocnice, kontrolní odběr na krevní obraz a biochemii
- Aplikace BSH ve stejné dávce jako před operací 12 hodin před předpokládanou dobou radiace. Odběr 2 ml krve za 4 a 8 hodin od skončení infuze BSH.
- převoz pacienta do ÚJV Řež v doprovodu lékaře a sestry
- stanovení hladiny bóru v krvi, podle poklesu se určí maximální koncentrace v CNS a optimální doba pro ozařování a celková doba radioterapie podle požadované dávky
- dávka záření: 100 % = 11,8 Gy Eq
- Nastavení pacienta v masce s využitím laserů mimo ozařovací místnost. To znamená simulace vypočítaných ozařovacích podmínek včetně stanoveného sklonu lehátka a nastavení úhlu, pod kterým bude umístěno lehátko s pacientem vůči svazku.
- ozáření pacienta (na těle umístěny dozimetry neutronů a gama záření)
- Proměření pacienta dozimetrem, uložení nemocného na lůžko v určené místnosti. Sledování jeho reakce a vitálních funkcí. Kontrolní odběr krve na stanovení hladiny bóru v krvi.

Toxicita:

- hodnocení klinického stavu během hospitalizace 0. – 2. den po terapii
- snížení dávky při zjištění jakékoli toxicity
- zvýšení dávky nad 110 % bude možné, pokud se u pacientů při této dávkové hladině nevyskytnou žádné vedlejší účinky

A.5. Sledování pacientů

Seznam úkonů pro postiradiační sledování pacientů:

- krevní obraz, biochemie, klinické vyšetření za 2 týdny po skončení léčby a pak dle možností každé 4 týdny
- NMR mozku každé 2 měsíce
- krevní obraz, biochemie, NMR, klinické vyšetření kdykoli při zhoršení stavu pacienta

B. Příloha CD – výsledné hodnoty experimentální části diplomové práce

Obsah:

- B.1 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu 2D pole 12x12 cm
- B.2 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu 3D pole 16x16 cm ($x = 0$ cm)
- B.3 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu 3D pole 16x16 cm ($x = 5$ cm)
- B.4 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu osový profil svazku (bez PE filtru)
- B.5 Tabulka s výslednými hodnotami z experimentu osový profil svazku (s PE filtrem)