

1. Lékařská fakulta University Karlovy v Praze

# **Možnosti ovlivnění terapeutického poměru v radiační onkologii**

Habilitační práce

(Soubor uveřejněných vědeckých prací doplněných komentářem)

Jiří Kubeš

2019

## Poděkování

Rád bych vyjádřil svůj dík všem, kteří mě v průběhu let odborně vedli, inspirovali a podporovali mě ve vědecko-výzkumné práci. Můj dík patří též rodině za její trpělivost a shovívavost.

## Obsah:

1. Úvod	4
2. Hypertermie	5
2.1. Kubeš, J., Cvek, J., Oppl L., et al. Hypertermie - standardní modalita komplexní protinádorové léčby. <i>Radiační onkologie</i> , 2003, Roč. 3, č. 2, s. 11-15. ISSN: 1213-1695.	8
2.2. Kubes J, Svoboda J, Rosina J, Starec M, Fiserova A., Immunological response in the mouse melanoma model after local hyperthermia, <u>Physiological research</u> . 2008, roč. 57, č. 3, s. 459-465. ISSN: 0862-8408; 1802-9973	13
3. Potenciace ionizujícího záření současně aplikovanou hormonální léčbou	20
3.1. Kubeš J, Cvek J, Vondracek V, et al., Results of combined radiotherapy and hormonal treatment of prostate cancer patients with initial PSA value >40 ng/ml. <i>Rep Pract Oncol Radiother</i> . 2012 Feb 9;17(2):79-84.	21
3.2. Kubes J, Dedeckova K, Cvek J, Vondráček V, Dvorak J, Argalacsová S, Navrátil M, Buriš J. Treatment of high risk prostate cancer with combined radiotherapy and hormonal treatment- results and identification of factors influencing outcome. <i>J BUON</i> . 2013 Jul-Sep;18(3):669-74.	27
4. Potenciace ionizujícího záření současně aplikovanou chemoterapií	33
4.1. Pala, M., Odrazka, K., Holeckova, P., Vitek, P., Kubes, J., Dvorak, J., Podlesak, T. Definitive radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer. Single institution outcome analysis. <i>J BUON</i> 2012 Jul-Sep;17(3):471-7.	34
4.2. Pala, M., Odrazka, K., Holeckova, P., Vitek, P., Kubes, J., Podlesak, T., Klozar, J., Petruzalka, L. Postoperative radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer. Single institution outcome analysis. <i>Neoplasma</i> . 2012, roč. 59, č. 2, s. 129-36. ISSN: 0028-2685; 1338-4317 (elektronická verze).	41

<b>5. Alternativní frakcionační režimy</b>	<b>49</b>
<b>5.1.</b> Kubes J, Cvek J, Vondracek V, Pala M, Feltl D Accelerated radiotherapy with concomitant boost technique (69.5 Gy/5 weeks) : An alternative in the treatment of locally advanced head and neck cancer. <u>Strahlentherapie und Onkologie</u> . 2011, roč. 187, č. 10, s. 651-5. ISSN: 0179-7158; 1439-099X (elektronická verze).	51
<b>5.2.</b> J. Cvek, J. Kubes, Skacelikova B. Otahal, P. Kominek, Klimesova D. Feltl, Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy with Concomitant Integrated Boost 70-75 Gy in 5 Weeks for Advanced Head and Neck Cancer: A Phase I Dose Escalation Study, <u>Strahlentherapie und Onkologie</u> , 2012 Aug;188(8):666-70	56
<b>5.3.</b> Kubeš J., Dědečková K., Alternativní frakcionační režimy v radioterapii – proč a kdy je využívat? <u>Radiační onkologie</u> . 2006, Roč. 6, č. 1, s. 1-8. ISSN: 1213-1695.	61
<b>6. Částicová radioterapie</b>	<b>68</b>
<b>6.1.</b> Ntentas G, Dedeckova K, Andrlik M, Aznar MC, George B, Kubeš J, Darby SC, Cutter DJ. Clinical Intensity Modulated Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: Which Patients Benefit the Most? <u>Pract Radiat Oncol</u> . 2019 May;9(3):179-187. doi: 10.1016/j.prro.2019.01.006. Epub 2019 Jan 29.	70
<b>6.2.</b> Beddok A, Vela A, Calugaru V, Tessonier T, Kubes J, Dutheil P, Gérard A, Vidal M, Goudjil F, Florescu C, Kammerer E, Bénézery K, Hérault J, Bourhis J, Thariat J; Gortec et de trois centres français. Proton therapy for head and neck squamous cell carcinomas: From physics to clinic. <u>Cancer Radiother</u> . 2019 Sep;23(5):439-448. doi: 10.1016/j.canrad.2019.05.015. Epub 2019 Jul 26.	79
<b>6.3.</b> Stock M, Gora J, Perpar A, Georg P, Lehde A, Kragl G, Hug E, Vondracek V, Kubes J, Poulova Z, Algranati C, Cianchetti M, Schwarz M, Amichetti M, Kajdrowicz T, Kopeć R, Mierzwińska G, Olko P, Skowrońska K, Sowa U, Góra E, Kisielewicz K, Sas-Korczyńska B, Skóra T, Bäck A, Gustafsson M, Sooru M, Witt Nyström P, Nyman J, Björk Eriksson T. Harmonization of proton treatment planning for head and neck cancer using pencil beam scanning: first report of the IPACS collaboration group. <u>Acta Oncol</u> . 2019 Aug 8:1-11. doi: 10.1080/0284186X.2019.1648858.	89

<b>6.4.</b> Navrátil M., Vondráček V, Andrlík M., Kubeš J. Low dose bath from IMPT vs IMXT for the pelvic area when treating advanced prostate cancer. Radiation Protection Dosimetry	101
<b>6.5.</b> Kubeš J., Vondráček V., Andrlík M. et al., Extreme hypofractionated proton radiotherapy for prostate cancer using pencil beam scanning: Dosimetry, acute toxicity and preliminary results. J Med Imaging Radiat Oncol. 2019 Sep 4. doi: 10.1111/1754-9485.12947.	105
<b>7.</b> Závěr	112
<b>8.</b> Další publikace autora	113

## 1. Úvod

Ionizující záření je používáno k léčbě nádorových onemocnění již od roku 1896. Účinky ionizujícího záření byly v průběhu let podrobně popsány na fyzikální, chemické, molekulárně biologické úrovni a byly podrobně rozpracovány modely účinku ionizujícího záření jak na nádorové, tak na zdravé tkáně. Vývoj oboru je charakterizován snahou o dosažení co nejlepšího terapeutického poměru, tedy zvýšení účinku v oblasti nádoru a jeho snížení v oblasti zdravých tkání. K dosažení tohoto cíle je možno použít řadu postupů, z nichž některé byly předmětem mé klinické praxe a které byly průběžně publikovány.

Obecně lze uvést, že terapeutický poměr můžeme měnit zvýšením citlivosti nádorové tkáně, zvýšením resistance zdravých tkání, případně kombinací obou metod. Další možností je využití technologií, které umožní aplikovat vysokou dávku do nádoru za aplikace nižší dávky na zdravé tkáně. Prvního mechanismu využívá hypertermie, která snižuje reparační kapacitu nádorových buněk při poškození ionizujícím zářením a potencuje protinádorovou imunitní reakci. Stejného mechanismu využívá potenciace účinků ozáření současně aplikovanou hormonální léčbou nebo chemoterapií. Reakci zdravé tkáně na ionizující záření lze snížit na základě radiobiologického modelování a užití vhodně změněné (alternativní) frakcionace ozáření. Těchto postupů se využívá zejména v léčbě nádorů hlavy a krku (hyperfrakcionovaných či akcelerovaných režimů) či karcinomu prostaty (hypofrakcionované režimy). Dodání vyšší dávky do nádoru za stejné či nižší dávky na zdravé tkáně umožňují jednak pokročilé techniky fotonové radioterapie (IMRT, Stereotaktické metody), ale zejména částicová radioterapie (protonová nebo uhlíková radioterapie). Terapeutické okno je při výhodnějším poměru mezi dávkou v nádoru a ve zdravé tkáni potom širší.

V následujícím textu jsou publikovány klíčové práce autora zabývající se zvyšováním terapeutického poměru doprovázené stručným vysvětlujícím komentářem. Tyto práce se týkají hypertermie, kombinace ionizujícího záření s hormonální léčbou nebo chemoterapií, použití alternativních frakcionačních režimů a částicové radioterapie.

## 2. Hypertermie

Principem hypertermie je zvýšení teploty nádorové tkáně na 41-44 °C. Dle léčené lokality se hypertermie rozděluje na lokální (povrchovou, do hloubky 4 cm), hloubkovou a celotělovou. Zatímco celotělová hypertermie je metodou dosud experimentální, hloubková a povrchová jsou uznávanými modalitami protinádorové léčby, které mají místo v národních standardech některých Evropských zemí.

K ohřevu tkání lze použít různé fyzikální prostředky. Nejběžnější je hypertermie mikrovlnná, která využívá mikrovlnného záření a jednoduchých antén (při povrchové hypertermii) či sestav antén (hloubkové hypertermii). Střídavé elektromagnetické pole o frekvencích 0,3-2,4 MHz interaguje s elektricky nabitými částicemi ve tkáni vyvolává ztrátové proudy, které ohřívají tkáňové dielektrikum. Výhodou mikrovlnných aplikátorů je možnost skládání více aplikátorů z různých směrů s cílem dosáhnout ohřevu hlouběji uložených tkání. Dalšími možnostmi ohřevu jsou ultrazvuk (přeměna mechanické energie na tepelnou), ohřev pomocí magnetických nanočástic (přeměna mechanické energie na tepelnou), nebo infračervená (absorpce záření a jeho přeměna na tepelnou energii).

Primárním mechanismem zvýšení teploty během ohřevu je různá reakce cévního řečiště ve zdravé a v nádorové tkáni. Ve zdravé tkáni dochází k vasokonstrikci, zrychlení průtoku krve a tedy rychlejšímu ochlazování tkáně. V nádorové vaskulatuře je vasokonstrikce minimální a zahřívání nádoru vyšší. Zvýšení teploty v nádoru vede ke změně teplotního optima pro většinu enzymů přítomných v buňkách. Z hlediska potenciace účinků chemoterapie jsou zásadní enzymy odpovědné buď za transport cytostatických léků, nebo reparaci poškození buňky způsobené cytostatikou. Z hlediska potenciace radioterapie je zásadní inhibice aktivity enzymů odpovědných za reparaci poškození DNA způsobené ionizujícím zářením, tedy zejména dvojitých, ale i jednoduchých zlomů v DNA. Tato inhibice se týká zejména komplexů enzymů mechanismu NHEJ (non-homologous end joining) a HR (homologous recombination). Inhibice reparace zvýší terapeutický účinek ionizujícího záření – nižší dávka záření vede k persistenci většího počtu potenciálně letálních zlomů DNA. Křivka TCP se posouvá doleva, křivka NTCP méně významně či vůbec, a terapeutické okno se zvětšuje.

1. Kubeš, J., Cvek, J., Oppl L., et al. Hypertermie - standardní modalita komplexní protinádorové léčby. *Radiační onkologie*, 2003, Roč. 3, č. 2, s. 11-15. ISSN: 1213-1695.

## Vliv hypertermie na protinádorovou imunitní reakci

Kromě inhibičního účinku na reparační enzymy potencuje hypertermie protinádorovou imunitní reakci. Indukcí proteinů tepelného šoku (hsp) zlepšuje prezentaci antigenů specifických pro nádor a potencuje vznik tumor specifických T lymfocytů.

Zvýšení tělesné teploty je fyziologickým mechanismem vyvinutým na obranu proti virům a bakteriím, neboť některé tyto organismy mají růstová teplotní optima mezi 35 a 37 °C a vyšší teploty inhibují nebo zcela znemožňují jejich růst. Samotné zvýšení teploty však ve většině případů nestačí k eliminaci mikroorganismů a větší roli hraje aktivace imunologických mechanismů. Aktivace imunitního systému při hypertermii je prokázána na mnoha úrovních a v kombinaci s léčbou vedoucí k destrukci nádoru (zejména radioterapií) se předpokládá aktivace protinádorové imunitní reakce.

Předpokládá se, že primárním krokem v této stimulaci je exprese proteinů tepelného šoku (Hsp) v nádorových buňkách působením tepla. Tyto proteiny jsou jednak molekulárními chaperony, jednak regulátory imunitního systému. Při rozpadu nádorových buněk se váží na antigeny nádorových buněk a komplexy se následně naváží na dendritické buňky nebo jiné buňky prezentující antigen. Tyto následně prezentují tyto antigeny naivním T-lymfocytům, což vede k jejich aktivaci a vzniku subpopulace T-lymfocytů specifických pro antigen. Dalším mechanismem by mohla být přímá aktivace NK buněk, které se rovněž podílejí na protinádorové imunitní reakci.

Práce „Immunological response in the mouse melanoma model after local hyperthermia “ použila zvířecí model pro průkaz imunostimulačních účinků lokální hypertermie nádorového ložiska. Podařilo se prokázat řetězec dějů, který začíná aktivací monocytů v nádorovém ložisku, následně se odráží ve zvýšení počtu CTL a NK buněk ve slezinách pokusných zvířat. Toto zvýšení počtu buněk bylo doprovázeno zvýšením cytotoxické aktivity těchto buněčných subpopulací proti nespecifickým cílovým buňkám i proti buňkám maligního melanomu (který byl nádorem použitým v modelu). Lze tedy uvést, že lokální hypertermie v našem modelu aktivuje protinádorovou imunitní reakci u pokusných zvířat. Práci jsme doplnili pokusy in vitro, které prokázali souvislost mezi předchozím kontaktem imunitních a nádorových buněk a jejich aktivací hypertermií.

1. Kubes J, Svoboda J, Rosina J, Starec M, Fiserova A., Immunological response in the



mouse melanoma model after local hyperthermia, Physiological research. 2008, roč. 57, č. 3, s. 459-465. ISSN: 0862-8408; 1802-9973

## **2.1. Radiační onkologie 2003**

## **2.2. Physiological research. 2008. Impact factor 1.56 (2008)**

## **3. Potenciace ionizujícího záření současně aplikovanou hormonální léčbou**

Hormonální léčba je nedílnou součástí komplexní onkologické terapie. Její kombinace s léčbou ionizujícím zářením je nejčastěji používaná u karcinomu prostaty. V mnoha randomizovaných studiích bylo prokázáno, že hormonální terapie zlepšuje u vysoce rizikových karcinomů prostaty léčebné výsledky, zejména přežití bez PSA relapsu, ale i celkové přežití, ve srovnání se samostatnou radioterapií. Pro středně rizikové karcinomy prostaty je efekt hormonální terapie sporný, pro nízké rizikové naopak převažují nežádoucí účinky nad efektem a hormonální terapie se v kombinaci s radioterapií nepoužívá.

Předpokládá se, že mechanismem účinku je zablokování efektu androgenů na dráhy zasahující do reparace DNA v reakci na ionizující záření. Toto se týká zejména sensorů poškození DNA (MRE 11, NBN, ATR), složek komplexu non-homologous end joining (NHEJ) a homologní rekombinace (HR), které jsou androgeny indukovány a jejichž zvýšená exprese vede k vyšší radioresistenci. Je rovněž prokázáno, že vysoký transkripční efekt androgenních receptorů je přítomen více u agresivnějších nádorů, tedy zejména u karcinomu prostaty s vysokým rizikem.

V následujících publikacích jsme analyzovali vlastní léčebné výsledky kombinované radioterapie a hormonální léčby u vysoce rizikových karcinomů prostaty.

Publikace:

1. Kubeš J, Cvek J, Vondracek V, et al., Results of combined radiotherapy and hormonal treatment of prostate cancer patients with initial PSA value >40 ng/ml. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2012 Feb 9;17(2):79-84.
2. Kubes J, Dedeckova K, Cvek J, Vondráček V, Dvorak J, Argalacsová S, Navrátil M, Buriš J. Treatment of high risk prostate cancer with combined radiotherapy and

hormonal treatment- results and identification of factors influencing outcome. J BUON. 2013 Jul-Sep;18(3):669-74.

### **3.1. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 2012.**

### **3.2. JBUON 2013, Impact factor 0.706 (2013)**

## **4. Potenciace ionizujícího záření současně aplikovanou chemoterapií**

Současně aplikovaná chemoterapie zvyšuje účinek ionizujícího záření tím, že přidává další zásah do genomu nádorových buněk a ovlivňuje kinetiku nádorové populace. Nejlepších výsledků je dosahováno u spinocelulárních karcinomů, zejména spinocelulárních karcinomů hlavy a krku. U této diagnózy je aditivní přínos konkomitantní chemoterapie mezi 3-8% z hlediska lokální kontroly i celkového přežití nemocných. Tento příznivý efekt konkomitantně podávané chemoterapie je kompromitován poměrně významným zvýšením akutní i pozdní toxicity léčby. Z hlediska terapeutického poměru se křivka pravděpodobnosti kontroly nádoru posouvá doleva, ale stejně – a možná více – se doleva posouvá křivka pravděpodobnosti komplikací. Lze říci, že tento přístup terapeutické okno spíše zužuje. Díky pokrokům v léčbě vedlejších efektů a podpůrné terapie je však výsledkem mírné zlepšení celkových výsledků.

Konkomitantní chemoterapie je standardem v radikální i adjuvantní léčbě nádorů hlavy a krku, zejména spinocelulárních karcinomů. Následující dvě práce hodnotily léčebné výsledky u nádorů hlavy a krku u nemocných léčených v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce a 1.LF UK.

Publikace:

1. Pala, M., Odrazka, K., Holeckova, P., Vitek, P., Kubes, J., Dvorak, J., Podlesak, T. Definitive radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer. Single institution outcome analysis. J BUON 2012 Jul-Sep;17(3):471-7.
2. Pala, M., Odrazka, K., Holeckova, P., Vitek, P., Kubes, J., Podlesak, T., Klozar, J., Petruzalka, L. Postoperative radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer. Single institution outcome analysis. [Neoplasma](#). 2012, roč. 59, č. 2, s. 129-36. ISSN: 0028-2685; 1338-4317 (elektronická verze).

#### **4.1. JBUON 2012 Impact factor 0.761 (2012)**

#### **4.2. Neoplasma 2012, Impact factor 1.574 (2012)**

### **5. Alternativní frakcionační režimy v radioterapii**

V radioterapii je za standardní frakcionační režim považován režim aplikující jednotlivé dávky v rozmezí 1,8-2,2 Gy na frakci s aplikací 5 frakcí za týden, 1 frakce za den. Při aplikaci více denních dávek nižších než 1,8 Gy (typicky 1,2 Gy) se hovoří o hyperfrakcionaci, při aplikaci méně než 5 dávek za týden s dávkou na frakci vyšší než 2,2 Gy se jedná o hypofrakcionaci, a při aplikaci 5 a více dávek za týden s dávkou na frakci 1,8 Gy a vyšší se jedná o akcelerovanou radioterapii. Modifikace lze kombinovat – příkladem může být akcelerovaná hyperfrakcionace, tedy aplikace dávek nižších než 2 Gy na frakci, vícekrát denně, s celkovou vyšší dávkou za týden.

Tyto režimy jsou používány s cílem rozšíření terapeutického okna díky radiobiologickému rozdílu mezi zdravými a nádorovými tkáněmi. Různé tkáně reagují rozdílně na účinek ionizujícího záření na základě řady faktorů, mezi které patří růstová fáze buněčného cyklu, oxygenace tkání, ale zejména schopnost jednotlivých buněk reparovat poškození DNA způsobené ionizujícím zářením. Obecně lze říci, že buňky, které v organismu žijí dlouho, mají vysokou schopnost reparační, zatímco krátkodobě žijící buňky mají tuto schopnost omezenou. Příkladem prvních jsou gliové buňky, jejichž reparační schopnost je vysoká a jsou tedy radioresistentní. Příkladem druhého typu buněk je slizniční epitel, který je tedy radiosensitivní. Nádorové buňky se ve většině případů chovají podobně jako tkáň, ze které vycházejí. Původní tkáň jsou často epitely, tedy krátkodobě žijící buněčné populace, a jejich schopnost reparační je ve srovnání s dlouhodobě žijícími buněčnými populacemi nižší.

Faktorem, který je při volbě režimů rovněž nutno brát v úvahu, je celková doba terapie. Díky akcelerované repopulaci nádorových buněk je jakékoliv prodloužení radioterapie nežádoucí, pro rychle rostoucí nádory se za optimální celkovou dobu léčby považují 3-4 týdny.

Pro tkáň s nízkou schopností reparační poškození DNA způsobené ionizujícím zářením je typické, že i nižší dávky na frakci povedou k nevratnému poškození DNA díky nižší schopnosti reparační. Naopak, pro tkáň s vysokou schopností reparační budou nižší dávky méně škodlivé, neboť buňky budou schopny reparovat relativně větší procento poškození. Bude-li nádorové onemocnění s nižší reparační schopností lokalizováno v oblasti, kde klíčové

kritické orgány mají vyšší schopnost reparace, bude hyperfrakcionovaná radioterapie zvětšovat terapeutické okno. V případě, že se bude jednat o rychle rostoucí nádory, bude rovněž žádoucí zkrácení celkové doby radioterapie. Typickým nádorovým onemocněním, kde by tento předpoklad měl platit, jsou spinocelulární karcinomy v oblasti hlavy a krku, jako je například karcinom laryngu či oropharyngu.

Následující publikace hodnotily vlastní léčebné výsledky hybridních alternativních režimů – konkomitantního boostu a hyperfrakcionovaného integrovaného boostu – u nemocných s nádory hlavy a krku léčených v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce a na Onkologické klinice FN Ostrava. Dále uvádím přehledný článek zdůvodňující použití alternativní frakcionačních režimů.

## Publikace

1. Kubes J, Cvek J, Vondracek V, Pala M, Feltl D Accelerated radiotherapy with concomitant boost technique (69.5 Gy/5 weeks) : An alternative in the treatment of locally advanced head and neck cancer. Strahlentherapie und Onkologie. 2011, roč. 187, č. 10, s. 651-5. ISSN: 0179-7158; 1439-099X (elektronická verze).
2. J. Cvek, J. Kubes, Skacelikova B. Otahal, P. Kominek, Klimesova D. Feltl, Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy with Concomitant Integrated Boost 70-75 Gy in 5 Weeks for Advanced Head and Neck Cancer: A Phase I Dose Escalation Study, Strahlentherapie und Onkologie, 2012 Aug;188(8):666-70
3. Kubeš J., Dědečková K., Alternativní frakcionační režimy v radioterapii – proč a kdy je využívat? Radiační onkologie. 2006, Roč. 6, č. 1, s. 1-8. ISSN: 1213-1695.

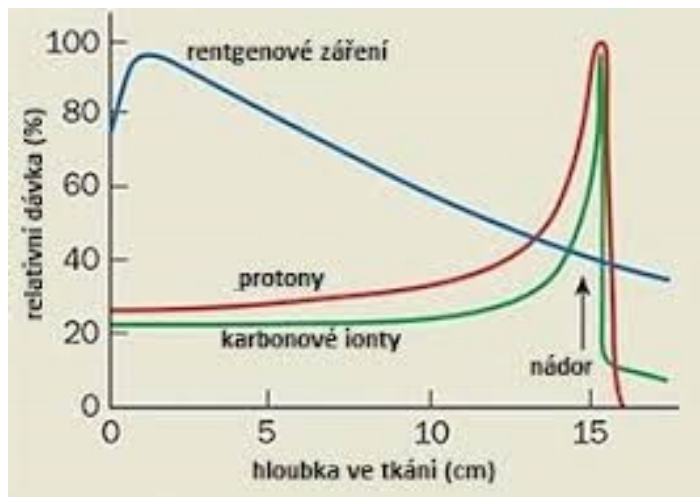
**5.1. Strahlentherapie und Onkologie 2011, Impact factor 3.561 (2011)**

**5.2. Strahlentherapie und Onkologie 2012, Impact factor 4.163 (2012)**

**5.3. Radiační onkologie 2006**

## 6. Částicová radioterapie

Částicová radioterapie využívá pro léčbu ionizujícím zářením urychlených nabitých částic, nejčastěji protonů, případě jader uhlíku. V principu je možno použít jakýchkoliv částic s nábojem, ale klinické využití je zatím omezeno na tyto dva způsoby. Kladně nabitě částice se liší od ostatních druhů ionizujícího záření svou interakcí s hmotou, která v důsledku vede k odlišné křivce procentuální hloubkové dávky (viz obr.1).



Obr. 1. Křivky procentuálních hloubkových dávek pro rentgenové záření, protony a uhlíkové ionty.

Tato křivka určuje hlavní výhodu částicové radioterapie – relativně nízkou dávku ionizujícího záření při průchodu hmotou za vysoké rychlosti částic a vysokou dávku při zpomalení a zastavení částic, v oblasti tzv. Braggova peaku. Výsledkem je dozimetrická výhoda nižší zátěže zdravých tkání, která je nejviditelnější v oblasti nízkých a středních dávek ionizujícího záření.

Částicová radioterapie je používána od roku 1955, kdy proběhlo první klinické ozáření pacienta. Až do přelomu tisíciletí se používalo techniky pasivního rozptylu protonového svazku, která je vhodná pro ozařování relativně malých objemů, dobře lokalizovatelných, které se nemění v průběhu ozařovací série. Proto bylo její použití omezeno zejména na nádory baze lební a oka. V prvním desetiletí tohoto milénia se do klinické praxe dostala technologie skenování tužkovým svazkem (pencil beam scanning), která významným způsobem rozšířila možnosti klinického použití protonové radioterapie pro řadu dalších diagnos, jako jsou nádory hlavy a krku, jícnu, maligní lymfomy, bronchogenní karcinom, retroperitoneální sarkomy

nebo karcinom prsu. Je třeba uvést, že protonová terapie není vhodná pro všechny typy nádorových onemocnění léčených radioterapií. Ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie je citlivější na nejistoty provedení, jako jsou anatomické změny (změny kontury pacienta, změny náplně orgánů či jejich lokalizace, regrese nádoru).

U řady nádorových onemocnění vede částicová radioterapie ke zvýšení terapeutického poměru díky nižším dávkám na kritické orgány. Tím umožňuje buď eskalaci dávky na nádorové ložisko s nárůstem pravděpodobnosti dosažení lokální kontroly, nebo – při použití standardních dávek na nádor – snížení rizika komplikací vyvolaných ionizujícím zářením.

### Publikace

1. Ntentas G, Dedeckova K, Andrlík M, Aznar MC, George B, Kubeš J, Darby SC, Cutter DJ. Clinical Intensity Modulated Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: Which Patients Benefit the Most? *Pract Radiat Oncol*. 2019 May;9(3):179-187. doi: 10.1016/j.prro.2019.01.006. Epub 2019 Jan 29.
2. Beddok A, Vela A, Calugaru V, Tessonnier T, Kubes J, Dutheil P, Gérard A, Vidal M, Goudjil F, Florescu C, Kammerer E, Bénézery K, Hérault J, Bourhis J, Thariat J; Gortec et de trois centres français. Proton therapy for head and neck squamous cell carcinomas: From physics to clinic. *Cancer Radiother*. 2019 Sep;23(5):439-448. doi: 10.1016/j.canrad.2019.05.015. Epub 2019 Jul 26.
3. Stock M, Gora J, Perpar A, Georg P, Lehde A, Kragl G, Hug E, Vondracek V, Kubes J, Poulouva Z, Algranati C, Cianchetti M, Schwarz M, Amichetti M, Kajdrowicz T, Kopeć R, Mierzwińska G, Olko P, Skowrońska K, Sowa U, Góra E, Kisielewicz K, Sas-Korczyńska B, Skóra T, Bäck A, Gustafsson M, Sooaru M, Witt Nyström P, Nyman J, Björk Eriksson T. Harmonization of proton treatment planning for head and neck cancer using pencil beam scanning: first report of the IPACS collaboration group. *Acta Oncol*. 2019 Aug 8:1-11. doi: 10.1080/0284186X.2019.1648858.
4. Navrátil M., Vondráček V, Andrlík M., Kubeš J. Low dose bath from IMPT vs IMXT for the pelvic area when treating advanced prostate cancer. *Radiation Protection Dosimetry*
5. Kubeš J., Vondráček V., Andrlík M. et al., Extreme hypofractionated proton radiotherapy for prostate cancer using pencil beam scanning: Dosimetry, acute toxicity and preliminary results. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019 Sep 4. doi: 10.1111/1754-9485.12947.

- 6.1. Practical Radiation Oncology 2019, Impact factor 1.024 (2019)**
- 6.2. Cancer/Radiothérapie 2019, Impact factor 1.263 (2019)**
- 6.3. Acta Oncologica 2019, Impact factor 3.473 (2019)**
- 6.4. Radiation Protection Dosimetry, 2019, Impact factor 0,831 (2019)**
- 6.5. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology, 2019. Impact factor 1.478 (2019)**

## **7. Závěr**

Standardní fotonová radioterapie má – i přes značný technologický i klinický vývoj v posledních desetiletích – v mnoha situacích nepříznivý terapeutický poměr mezi pravděpodobností kontroly nádoru a rizikem nežádoucích účinků v zdravých tkáních. Tento terapeutický poměr je možno příznivě ovlivnit různými způsoby. V předkládané práci popisují různé možnosti tohoto ovlivnění použité ve snaze o zvýšení lokální kontroly nádorového onemocnění za zachování nebo i snížení rizika vzniku pozdních nežádoucích účinků radioterapie.

## 8. Další publikace autora:

### Publikace v časopisech s IF:

1. Feltl D., Vošmik M., Jirásek M., Stáhalová V., Kubeš J. Symptomatic osteoradionecrosis of pelvic bones in patients with gynecological malignancies – result of a long-term follow up., International journal of gynecological cancer 2006, roč. 16, č. 2, s. 478-483. ISSN: 1048-891X; 1525-1438 (elektronická verze). **Impact factor 0.604 (2006)**
2. Halamka M., Cvek J., Kubes J., Zavadova E., Kominek P., Horacek L., Dusek L., Feltl D., Plasma levels of vascular endothelial growth factor during and after radiotherapy in combination with celecoxib in patients with advanced head and neck cancer Oral oncology. 2011, roč. 47, č. 8, s. 763-7. ISSN: 1368-8375. **Impact factor 2.857 (2011)**

### Publikace v časopisech bez IF, recenzované,

1. **Kubeš, J.**, Cvek, J., Oppl L. et al. Hypertermie - standardní modalita komplexní protinádorové léčby. Radiační onkologie, 2003, Roč. 3, č. 2, s. 11-15. ISSN: 1213-1695.
2. **Kubeš J.**, Dědečková K., Alternativní frakcionační režimy v radioterapii – proč a kdy je využívat? Radiační onkologie. 2006, Roč. 6, č. 1, s. 1-8. ISSN: 1213-1695.
3. Vojáčková, N., Šebková, M. Knotová, N., **Kubeš J.**, Schmiedbergerová, R., Hercogová, J., Metastazující kožní melanom léčený chirurgicky a radioterapií s hypertermií Československá dermatologie. 2006, Roč. 81, č. 2, s. 88-90. ISSN: 0009-0514; 1805-448X (elektronická verze).
4. **Kubeš J.**, Cvek J., Konformní radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku. Onkologie, 2008, roč. 2, č. 2, s. 79-81. ISSN: 1802-4475.
5. **Kubeš J.**, Kalinovský J., PET a PET/CT pro plánování radioterapie. Časopis lékařů českých 2009 (9), 449. ISSN: 0008-7335; 1805-4420 (elektronická verze).
6. **Kubeš, Jiří.** Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. Onkologie, 2010, roč.



- 4, č. 2, s. 79-83. ISSN: 1802-4475.
7. **Kubeš, J.**, Postavení radioterapie v léčbě karcinomu prostaty, Postgraduální medicína. 2010, roč. 12, č. 3, s. 300-304. ISSN: 1212-4184.
  8. Cvek, J., **Kubeš, J.**, Otáhal, B., Komínek, P., Skácelíková, E., Halamka, M., & Feltl, D. (2011). Hyperfrakcionovaná radioterapie 70–75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku–studie fáze I. *Onkologie*, 5(6), 359–362. ISSN: 1802-4475
  9. Cvek, J., **Kubeš, J.**, Otáhal, B., Komínek, P., Skácelíková, E., Halamka, M., Feltl, D., Hyperfrakcionovaná radioterapie 70–75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku – studie fáze I, *Onkologie*. 2011, roč. 5, č. 6, s. 359-362. ISSN: 1802-4475; 1803-5345 (elektronická verze).
  10. **Kubes J**, Cvek J, Vondráček V., Dvořák J., Argalacsová S, Navrátil M., Buřil J.: Results of combined radiotherapy and hormonal treatment of prostate cancer patients with initial PSA value > 40 ng/ml. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2012 Volume 17, Number 2, 2012; p. 79-84
  11. Třebický, F. **Kubeš, J.**, Bartoš, R., Malucelli, A., Sameš, M., Navrátil, M. Vondráček, V. Medková, S. Mašek, M. Zárubová, J. Léčba nízkostupňového gliomu supratentoriální oblasti mozku po neurochirurgické subtotální resekcí s projevy objemového up-gradingu *Klinická onkologie*. 2012, roč. 25, č. 4, s. 294-298. ISSN: 0862-495X; 1802-5307 (elektronická verze).
  12. **Kubeš J**, Ondrová B, Vítek P, Vinakurau S. Radiobiologická úskalí nových Technik v radioterapii. *Klinická Onkologie* 2013; 26(6): 394-8. ISSN: 0862-495X
  13. **Kubeš, J.**, Vítek, P., Dědečková, K., Ondrová, B. Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik. *Klinická onkologie*, 2014; 27 (3): 161-165. ISSN: 0862-495X
  14. **Kubeš J.**, Клиническое применение протонной радиотерапии при лечении опухолевых заболеваний; Published in *Российский Онкологический Журнал* in 2014; SOURCE-WORK-ID: 0915170429702-3

15. Zapletal, Radek; **Kubeš, Jiří**; Nejnovější názory na adjuvantní radiační léčbu nepokročilého karcinomu prsu, *Onkologie* 2017, 179-184; ISSN: 1802-4475
16. **Kubeš J.**, Vondráček V., Zevní radioterapie karcinomu prostaty, *Onkologická revue*. 2018, roč. 2018, č. 3, s. 36-38. ISSN: 2464-7195
17. **Kubeš, J.**, Vondráček, V., Abrahámová J. Protonová radioterapie v léčbě solidních nádorů. *Praktický lékař*, 2019; 99(1): 3-10. ISSN: 0032-6739;

#### **Další publikace v časopisech:**

2. **Kubeš J.**, *Radioterapie sarkomů měkkých tkání. Referátový výběr z onkologie*. 2007, Roč. 24, č. I, s. 47-50. ISSN: 0034-2815; 1803-7798 (elektronická verze).
3. **Kubeš, Jiří**. Alternativní frakcionační režimy v radioterapii. *Postgraduální medicína*, 2009, roč. 11, č. 3, s. 308-311. ISSN: 1212-4184.
4. **Kubeš, Jiří**. Postavení radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína*, 2010, roč. 12, č. 3, s. 300-304. ISSN: 1212-4184.
5. **Kubeš, Jiří**. Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. *Postgraduální medicína*, 2013, roč. 15, č. 3, s. 295-299. ISSN: 1212-4184.
6. Petruželka, L., **Kubeš, J.**, Betlachová, L., Engelová, D., *Radiotherapy-chemotherapy integration in breast-conservation therapy Bulletin HPB*. 2003, roč. 11, č. 4, s. 170. ISSN: 1210-6755.
7. Dvořák, J., **Kubeš, J.**, *Použití pegfilgrastimu u pacienta s malobuněčným karcinomem prostaty*. [Praha : Farmakon Press, 201-]. 2010-2012, s. 2.
8. Babjuk, Marko — **KUBEŠ, Jiří**. *Společný závěr s doporučením - nádory prostaty*. *Postgraduální medicína*, 2010, roč. 12, č. 3, s. 305. ISSN: 1212-4184.
9. **Kubeš, J.**, Vondáček, V. *Zevní radioterapie karcinomu prostaty*. *Onkologická revue*, 2018/03.

10. **Kubeš, J.**, Pasztorová, A., Andrlík, M. *Protonová terapie v léčbě karcinomu prsu*.  
Postgraduální medicína. 2018, roč. 20, č. 2, s. 129-132. ISSN: 1212-4184.

**Kapitoly v knihách:**

1. Petruželka, Luboš — **Kubeš J.**  
*Terapie mnohočetného myelomu. Radioterapie.*  
In: *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*  
Praha : Galén, c2005. 2005, s. 84-85. ISBN: 80-7262-330-3.
2. Navrátil, Leoš, Rosina, Josef – **Kubeš, J.** a kol.  
*Základy radioterapie.*  
In: *Medicínská biofyzika.*  
Praha: Grada, 2019. ISBN: 978-80-271-0209-9
3. Šlampa, Petera a kol. – **Kubeš J.**  
*Radiační onkologie, kapitoly: Obecná část – Radiobiologie, Alternativní frakcionační režimy v léčbě nádorů ORL oblasti, Hypertermie.*  
Galén 2008; ISBN: 978-80-7262-469-0
4. Radiobiologie. E-learningová učebnice. FBMI. 2011. <http://fbmi.sirdik.org>