



INDIKACE PROTONOVÉ TERAPIE - NÁDORY CNS

1. Indikace

1. Low-Grade gliom
2. High-Grade gliom
3. Benigní meningeom (Grade I)
4. Atypický a anaplastický meningeom (Grade II-III)
5. Chordom a Chondrosarkom
6. Medulloblastom dospělých
7. Adenom hypofýzy
8. Neurinom akustiku
9. Vzácné nádory
10. Reirradiace

2. Zdůvodnění protonové terapie

Protonová radioterapie se od fotonové radioterapie odlišuje jinou absorpcí ionizujícího záření ve tkáních. Obecně lze říci, že protonová radioterapie má lepší dávkovou distribuci (rozložení dávek záření) v oblasti středních a nízkých dávek záření a obdobnou dávkovou distribuci v oblasti vysokých dávek. Nízké a střední dávky záření jsou zdrojem pozdních a velmi pozdních nežádoucích účinků radioterapie a proto má být její použití zvažováno v situacích, kdy se předpokládá vyléčení nemocného a dlouhá předpokládaná doba přežití. Druhou situací, při které je použití protonů vhodné, jsou nádorová onemocnění lokalizovaná v blízkosti zdravých tkání, které mohou být i v krátkodobém horizontu zářením poškozeny a fotonová radioterapie neumožňuje aplikaci dávek dostatečných k eradikaci nádoru.



3. Výhody užití protonové RT u jednotlivých indikací:

■ 3.1 Low-Grade gliom

- adjuvantní nebo radikální radioterapie (v případě kontraindikace resekce) s indikovanou radioterapií (s výjimkou difusního postižení mozku): indikace u nádorů vysokého rizika (věk > 40 let, subtotalní resekce/biopsie, IDH-wild-type, absence ko-delece 1p/19q, KPS < 70%, tumor velikosti > 6cm, tumor šířící se přes střední čáru, tumor lokalizovaný v nebo v blízkosti eloquentní zóny, významný neurologický deficit před operací)

- vzhledem k rozsahu nebo lokalizaci onemocnění jsou situace, kdy fotonová radioterapie neumožňuje dostatečnou protekci zdravé mozkové tkáně (například hippokampů) s očekávaným výraznějším poklesem mentálních funkcí

- při protonové radioterapii se minimalizuje dávka záření na tyto struktury a tím i toxicita léčby

- cílem je snížení zátěže zdravé mozkové tkáně, obzvláště kontralaterálních mozkových struktur (včetně hippokampu) a tím zlepšení kvality života u pacientů s příznivou dlouhodobou prognózou.

Literatura:

1. JHAVERI, Jaymin, En CHENG, Sibao TIAN, et al. Proton vs. Photon Radiation Therapy for Primary Gliomas: An Analysis of the National Cancer Data Base. *Frontiers in Oncology* [online]. 2018, 8(1), 1 [cit. 2019-01-14]. DOI: 10.3389/fonc.2018.00440. ISSN 2234-943X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00440/full>
2. ADEBERG, Sebastian, Semi B. HARRABI, Vivek VERMA, Denise BERNHARDT, Nicole GRAU, Jürgen DEBUS a Stefan RIEKEN. Treatment of meningioma and glioma with protons and carbon ions. *Radiation Oncology* [online]. 2017, 12(1), 1 [cit. 2018-10-24]. DOI: 10.1186/s13014-017-0924-7. ISSN 1748-717X. Dostupné z: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-017-0924-7>
3. HOLM, Anne Ivalu Sander, Jørgen Breede Baltzer PETERSEN, Ludvig Paul MUREN, Klaus SEIERSEN, Per BORGHAMMER a Slávka LUKACOVA. Functional image-guided dose escalation in gliomas using of state-of-the-art photon vs. proton therapy. *Acta Oncologica* [online]. 2017, 56(6), 826-831 [cit. 2017-05-22]. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1285498. ISSN 0284186X. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2017.1285498>
4. HARRABI, S. B., N. BOUGATF, A. MOHR, T. HABERER, K. HERFARTH, S. E. COMBS, J. DEBUS a S. ADEBERG. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlentherapie und Onkologie* [online]. 2016, 192(11), 759-769 [cit. 2017-04-08]. DOI: 10.1007/s00066-016-

1005-9. ISSN 01797158. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00066-016-1005-9>

5. FITZEK, Markus M, Allan F THORNTON, Griffith HARSH, et al. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Dumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* [online]. 2001, 51(1), 131-137 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01589-9. ISSN 03603016. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301601015899>

3.2 High-grade gliom

- individuálně vybrané pacienty, kteří budou očekávaně profitovat z protonové RT

- tumory lokalizované v blízkosti mozkového kmene (bez jeho infiltrace), chiasmatu a lateralizované (bez kontralaterálního postižení a bez postižení corpus callosum)

Indikaci však posuzujeme velmi individuálně, vzhledem k rozsáhlému subklinickému postižení (infiltrací mozkové tkáně i mimo abnormální nález na MRI) se jedná o poměrně méně častou indikaci s potvrzeným nebo očekávaným neakceptovatelným zatížením okolních zdravých tkání mozku jinými technikami radioterapie (například fotonovou radioterapii) u oligo- nebo asymptomatického pacienta.

Literatura:

1. ADEBERG, S., S. B. HARRABI, N. BOUGATF, et al. Intensity-modulated proton therapy, volumetric-modulated arc therapy, and 3D conformal radiotherapy in anaplastic astrocytoma and glioblastoma. *Strahlentherapie und Onkologie* [online]. 2016, 192(11), 770-779 [cit. 2017-04-08]. DOI: 10.1007/s00066-016-1007-7. ISSN 01797158. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00066-016-1007-7>

3.3 Meningeom Grade 1

- U meningiomů velikosti do 30mm - radikální RT při hrozící neurologické symptomatologie a blízkostí rizikových struktur a nemožnosti provedení resekcí výkonu.

- U meningiomů velikosti \geq 30mm – zvážení RT při neradikální resekcí. Cílem je maximální šetření zdravé mozkové tkáně u pacientů s očekávanou příznivou prognózou.

- Redukce jak akutní tak pozdní toxicity včetně rizika vzniku sekundárních tumoru u pacientů s příznivou dlouhodobou prognózou.

Literatura:

1. Shepherd AF et al. Proton Therapy for post-operative radiation therapy of non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7 (2) : 205-209
2. WEBER, Damien C, Pei S LIM, Sebastien TRAN, et al. Proton therapy for brain tumours in the area of evidence-based medicine. *The British Journal of Radiology* [online]. 2020, 93(1107) [cit. 2020-04-01]. DOI: 10.1259/bjr.20190237. ISSN 0007-1285. Dostupné z: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20190237>
3. VLACHOGIANNIS, Pavlos, Olafur GUDJONSSON, Anders MONTELIUS, Erik GRUSELL, Ulf ISACSSON, Kristina NILSSON a Erik BLOMQUIST. Hypofractionated high-energy proton-beam irradiation is an alternative treatment for WHO grade I meningiomas. *Acta Neurochirurgica* [online]. 2017, 159(12), 2391-2400 [cit. 2020-04-01]. DOI: 10.1007/s00701-017-3352-4. ISSN 0001-6268. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00701-017-3352-4>

4. ADEBERG, Sebastian, Semi B. HARRABI, Vivek VERMA, Denise BERNHARDT, Nicole GRAU, Jürgen DEBUS a Stefan RIEKEN. Treatment of meningioma and glioma with protons and carbon ions. *Radiation Oncology* [online]. 2017, 12(1), 1 [cit. 2018-10-24]. DOI: 10.1186/s13014-017-0924-7. ISSN 1748-717X. Dostupné z: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-017-0924-7>

5. RYTTLEFORS, Mats, Torsten DANFORS, Francesco LATINI, Anders MONTELIUS, Erik BLOMQUIST a Olafur GUDJONSSON. Long-term evaluation of the effect of hypofractionated high-energy proton treatment of benign meningiomas by means of ¹¹C-l-methionine positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2016, 43(8), 1432-1443 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1007/s00259-016-3310-z. ISSN 16197070. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3310-z>

3.4 Maligní meningeom (atypický Grade II a anaplastický Grade III)

- Adjuvantní radioterapii meningeomů Grade II po radikálním resekcí výkonu.

- Obligátní radioterapie u neradikální resekcí meningeomů Grade II a radikální nebo neradikální resekcí meningiomů Grade III.

- Protonová radioterapie umožňuje eskalaci dávky se zlepšením lokální kontroly.

Literatura:

1. WEBER, Damien C, Pei S LIM, Sebastien TRAN, et al. Proton therapy for brain tumours in the area of evidence-based medicine. *The British Journal of Radiology* [online]. 2020, 93(1107) [cit. 2020-04-01]. DOI: 10.1259/bjr.20190237. ISSN 0007-1285. Dostupné z: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20190237>
2. NOEL, Georges a Vinal GONDI. Proton therapy for tumors of the base of the skull. *Chinese Clinical Oncology* [online]. 2016, 5(4), 51-51 [cit. 2017-04-03]. DOI: 10.21037/cco.2016.07.05. ISSN 23043865. Dostupné z: <http://cco.amegroups.com/article/view/11270/11899>
3. MCDONALD, Mark W., David A. PLANKENHORN, Kevin P. MCMULLEN, Mark A. HENDERSON, Edward J. DROPCHO, Mitesh V. SHAH a Aaron A. COHEN-GADOL. Proton therapy for atypical meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology* [online]. 2015, 123(1), 123-128 [cit. 2017-04-03]. DOI: 10.1007/s11060-015-1770-9. ISSN 0167594x. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-015-1770-9>
4. MADANI, Indira, Antony J LOMAX, Francesca ALBERTINI, Petra TRNKOVÁ a Damien C WEBER. Dose-painting intensity-modulated proton therapy for intermediate- and high-risk meningioma. *Radiation Oncology* [online]. 2015, 10(1), - [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1186/s13014-015-0384-x. ISSN 1748717x. Dostupné z: <http://www.ro-journal.com/content/10/1/72>

3.5 Chordom a chondrosarkom

- Chordom a chondrosarkom i přes svůj odlišný původ (chordom pochází z embryonálních zbytků chordy a chondrosarkom - z kostně-chrupavčité tkáně) mají společnou vysokou lokální agresivitu, vysoké procento lokálních recidiv i po makroskopicky radikálním výkonu a nezbytnost aplikace vysoké dávky k zajištění terapeutického efektu.

- Adjuvantní a radikální radioterapie po radikálním a neradiálním resekcčním výkonu.

- Protonová radioterapie umožňuje eskalaci dávky v blízkosti zdravých orgánů s vysokým rizikem poškození při aplikaci optimální dávky k dosažení maximální lokální kontroly (mozkový kmen, chiasma, zrakový nerv, vnitřní ucho, mícha, event. tlusté střevo, konečník, močový měchýř v případě lokalizace tumoru v oblasti sakra a pánve)

Literatura:

1. FUNG, Vivien, Valentin CALUGARU, Stéphanie BOLLE, et al. Proton beam therapy for skull base chordomas in 106 patients: A dose adaptive radiation protocol. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2018, 128(2), 198-202 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.12.017. ISSN 01678140. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016781401732772X>
2. RINALDO, Lorenzo, David S. PRIEMER, Alexander O. VORTMEYER, Aaron A. COHEN-GADOL, Daniel J. BRAT, Anita MAHAJAN, Caterina GIANNINI a Terry C. BURNS. Chordoma of the corpus callosum: case report. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2019, 131(5), 1380-1386 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.3171/2018.6.JNS181028. ISSN 0022-3085. Dostupné z: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/131/5/article-p1380.xml>
3. MURRAY, Fritz R., James W. SNIDER, Ralf A. SCHNEIDER, Marc WALTER, Alessandra BOLSI, Alessia PICA, Antony J. LOMAX a Damien C. WEBER. Prognostic factors for spinal chordomas and chondrosarcomas treated with postoperative pencil-beam scanning proton therapy: a large, single-institution experience. *Journal of Neurosurgery: Spine* [online]. 2020, , 1-10 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.3171/2019.11.SPINE1927. ISSN 1547-5654. Dostupné z: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg-spine/aop/article-10.3171-2019.11.SPINE1927/article-10.3171-2019.11.SPINE1927.xml>
4. WEBER, Damien C, Pei S LIM, Sebastien TRAN, et al. Proton therapy for brain tumours in the area of evidence-based medicine. *The British Journal of Radiology* [online]. 2020, 93(1107) [cit. 2020-04-01]. DOI: 10.1259/bjr.20190237. ISSN 0007-1285. Dostupné z: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20190237>
5. DELANEY, Thomas F., Norbert J. LIEBSCH, Francis X. PEDLOW, et al. Phase II Study of High-Dose Photon/Proton "

3.6 Medulloblastom dospělých

- adjuvantní radioterapie (samostatná nebo konkomitantní s chemoterapií)

- progresivní multiorgánová redukce dávek na vnitřní ucho, srdce, plíce, jícen, žaludek, plíce, slinivku, ledviny, štítnou žlázu a obratlová těla

Významným důvodem indikace protonové terapie je redukce jak akutní tak pozdní toxicity vč. rizika vzniku sekundárních tumoru (vč. malignit pro žaludek, plíce, štítnou žlázu a slinivku břišní). Vzhledem ke skutečnosti, že u dospělých pacientů není nutné, na rozdíl od dětských pacientů, ozařovat obratlová těla, je zde unikátní možnost redukce dávek na kostní dřev lokalizovanou v obratlových tělech, která plní významnou hematopoetickou funkci a to bez difuzního prozáření trupu nízkými dávkami (tak zvanou low-dose bath).

Literatura:

1. KOTECHEA, Rupesh, Minesh P MEHTA, Eric L CHANG, et al. Updates in the management of intradural spinal cord tumors: a radiation oncology focus. *Neuro-Oncology* [online]. 2019, 21(6), 707-718 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.1093/neuonc/noz014. ISSN 1522-8517. Dostupné z: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/21/6/707/5421429>
2. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610008904>
3. SERAVALLI, Enrica, Mirjam BOSMAN, Yasmin LASSEN-RAMSHAD, et al. Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: analysis on behalf of the SIOPE-E-BTG (radiotherapy working group). *Acta Oncologica* [online]. 2018, 57(9), 1240-1249 [cit. 2020-03-31]. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1465588. ISSN 0284-186X. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2018.1465588>
4. Clinical Implementation of Robust Optimization for Craniospinal Irradiation. *Cancers* [online]. 2018, 10(1), 7- [cit. 2018-04-17]. DOI: 10.3390/cancers10010007. ISSN 2072-6694. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2072-6694/10/1/7>
5. KAUFFMANN, Greg, Robin A BUERKI, Rimas V LUKAS, Vinai GONDI a Steven J CHMURA. Case Report of Bone Marrow-Sparing Proton Therapy Craniospinal Irradiation for Central Nervous System Myelomatosis. *Cureus* [online]. 2017, 2017(28;9(11):e1885), - [cit. 2018-04-17]. DOI: 10.7759/cureus.1885. ISSN 2168-8184. Dostupné z: <https://www.cureus.com/articles/8353-case-report-of-bone-marrow-sparing-proton-therapy-craniospinal-irradiation-for-central-nervous-system-myelomatosis>

3.7 Adenom hypofýzy

- Důvodem indikace frakcionovaní radioterapie je redukce ozáření okolní zdravé mozkové tkáně vč. hipokampů ke zmenšení negativního dopadu na neurokognitivní funkce u pacientů s příznivou dlouhodobou prognózou.

Literatura:

1. MCDONALD, Mark W, Mark R WOLANSKI, Joseph W SIMMONS a Jeffrey C BUCHSBAUM. Technique for sparing previously irradiated critical normal structures in salvage proton craniospinal irradiation. *Radiation Oncology* [online]. 2013, 8(1) [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.1186/1748-717X-8-14. ISSN 1748-717X. Dostupné z: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-8-14>
2. STIEB, Sonja, James W. SNIDER, Lorenzo PLACIDI, Ulrike KLIEBSCH, Anthony J. LOMAX, Ralf A. SCHNEIDER a Damien C. WEBER. Long-Term Clinical Safety of High-Dose Proton Radiation Therapy Delivered With Pencil Beam Scanning Technique for Extracranial Chordomas and Chondrosarcomas in Adult Patients: Clinical Evidence of Spinal Cord Tolerance. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* [online]. 2018, 100(1), 218-225 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.037. ISSN 03603016. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301617338348>
3. IMBER, Brandon S., Brian NEAL, Dana L. CASEY, et al. Clinical Outcomes of Recurrent Intracranial Meningiomas Treated with Proton Beam Reirradiation. *International Journal of Particle Therapy* [online]. 2019, 5(4), 11-22 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.14338/IJPT-18-00045.1. ISSN 2331-5180. Dostupné z: <http://theijpt.org/doi/10.14338/IJPT-18-00045.1>
4. SEIDENSAAL, Katharina, Semi Ben HARRABI, Matthias UHL a Juergen DEBUS. Re-irradiation with protons or heavy ions with focus on head and neck, skull base and brain malignancies. *The British Journal of Radiology* [online]. 2020, 93(1107) [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.1259/bjr.20190516. ISSN 0007-1285. Dostupné z: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20190516>

4. Postup pro indikování nemocných k protonové radioterapii

1. Zvážení indikace ošetřujícím specialistou/MDT týmem
2. Kontaktování PTC: dostačují je zaslání identifikace pacienta, anamnézy, obrazové dokumentace ePASem (případně stačí sdělit, kde byla vyšetření provedena, snímky vyžádá PTC)
3. Nález bude zhodnocen do 3 dnů radiačním onkologem PTC a odesílající lékař obdrží do 3 dnů odpověď.
4. Nemocného kontaktuje PTC a pozve ho do 5 dnů na konzultační vyšetření.
5. Pro schválení léčby zdravotní pojišťovnou je vyžadováno doporučení KOC. Toto může být buď z odesílajícího pracoviště, nebo je možno posoudit v rámci Koordinační skupiny.
6. Při splnění legislativních požadavků (tedy doporučení KOC) je léčba zdravotními pojišťovnami schvalována obratem.

Kontaktní osoba za PTC:

Pro komunikaci s lékaři:

MUDr. Stěpan Vinakurau
Email: stepan.vinakurau@ptc.cz
Tel: +420 222 998 949
Mobil: +420 607 060 153

Pro komunikaci s pacientem a administrativní záležitosti:

Tereza Knoteková
Email: tereza.knotekova@ptc.cz
Tel: +420 222 999 081

