



INDIKACE PROTONOVÉ TERAPIE - NEMALOBUNĚČNÉ KARCINOMY PLIC

Indikace

1. Nemalobuněčný Ca plic časně stádium, inoperabilní z interních či jiných příčin, u kt. byla indikována kurativní RT
2. Nemalobuněčný Ca plic lokálně pokročilý (inoperabilní onemocnění) – st. III
3. Pooperační radioterapie – u R1 resekci a pN2 postižení
4. Recidiva nemalobuněčného Ca plic bez předchozí RT
5. Reiradiace
6. Pacienti s nemalobuněčným Ca plic s fibrotizujícími plicními procesy
7. Oligometastatické onem. lokalizované v plicích

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 dostačujících k eradikaci nádoru.

Výhody užití protonové RT u jednotlivých indikací:

1. Nemalobuněčný Ca plic časně stádium, inoperabilní z interních či jiných příčin u kterých byla indikována kurativní RT.

Tato skupina méně početných pacientů jednoznačně profituje ze SBRT, některé práce dokonce dokladují noninferioritu proti chirurgickému řešení.

Protonová RT se u těchto pacientů může uplatnit v některých pečlivě zvolených indikacích, jak plyne z doporučení PTCOG.

- nádory nad 4cm
- nádory centrálně uložené nebo tumory lokalizované v apexu plic tedy v blízkosti plexus brachialis
- pacienti se synchronním bilaterálním event. vícečetným nádorem plic

V této indikaci je možné použít akcelerovanou radioterapii. **(1), (2), (3), (4), (5)**

Literatura:

1. **Gomez DR, Li H, Chang JY.** Proton Therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Review article. . *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(2):199-204 . 2018.
2. **Andrea Bezjak, Rebecca Paulus, Laurie E. Gaspar, Robert D. Timmerman, William L. Straube, William F. Ryan, Yolanda I. Garces, Anthony T. Pu, Anurag K. Singh, Gregory M. Videtic, Ronald C. McGarry, Puneeth Iyengar, Jason R. Pantarotto, James J. Urbanic,.** Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. . *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15, 1316-1325 . 2019.
3. **Chang JY, Komaki R, Wen HY et al.** Toxicity and patterns of failure of adaptive/ablative proton therapy for early-stage, medically inoperable non-small cell lung cancer. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Aug 1;80(5):1350-7. Epub 2011 Jan 20. 2011.
4. **Register SP, Zhang X, Mohan R, Chang JY.** Proton stereotactic body radiation therapy for clinically challenging cases of centrally and superiorly located stage I non-small-cell lung cancer. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 15;80(4):1015-22. Epub 20. 2011.

2. Nemalobuněčný Ca plic lokálně pokročilý (inoperabilní onemocnění) – st. IIIA, IIIB, IIIC

Nemalobuněčný Ca plic lokálně pokročilý představuje nejčastěji diagnostikované onemocnění a zároveň největší léčebnou výzvu v strategii léčby NSCLC. Jedná se o inoperabilní onemocnění bez vzdálené diseminace, kdy je metodou volby konkomitantní chemoradioterapie následovaná imunoterapií. Vzhledem k rozsahu a lokalizaci onemocnění jsou situace, kdy fotony neumožňují aplikaci kurativních dávek za současného chránění struktur mediastina a zdravé plicní tkáně. Protonovou radioterapií se minimalizuje dávka záření na tyto struktury a tím i toxicita léčby. Cílem je snížení zátěže plic, srdce, míchy a toxicity na oblast jícnu a tím zlepšení kvality života pacienta a potažmo i celkového přežití. **(6), (7), (8), (9), (10), (11)**

Literatura:

1. **Zhang X. et al.** Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small-cell lung cancer: a virtual clinical study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 77, No. 2, pp. 357–366, 2010. 2010, stránky pp. 357–366,.
2. **Koay EJ et.** Adaptive/Nonadaptive Proton Radiation Planning and Outcomes in a Phase II Trial for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 27. 2012.
3. **Gjyshi O, Liao Z., MD.** Proton Therapy for locally advanced non-small cell lung cancer: Review Article. *Br J Radiol* 2019;92:20190378.
4. **Abigail T.Berman, Sara St.James and Ramesh Rengan et al.** Proton Beam Therapy for Non-Small Cell lung Cancer: Current Clinical Evidence and Future Directions. *Cancers* 2015,7,1178-1190. 2015.
5. **Melissa A.L. Vyfhuys, Nasarachi Onyeuku, Tejan Diwanji, Sina Mossahebi, Neha P. Amin, Shahed N. Badiyan, Pranshu Mohindra, Charles B. Simone,.** Advances in proton therapy in lung cancer. *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan-Dec; 12:. Vol. 12: 1–16, DOI: 10.1177/1753466618783878, 2018, str. 1753466618783878. Published online 2018 Jul 17. doi: 10.1177/1753466618783878 .

3. Pooperační radioterapie – indikována u R1 resekcí a pN2 postižení.

(12), (13), (14), (15), (16), (17)

Cílem je maximální šetření zdravé plicní tkáně u pacientů s pooperačně zmenšenou ventilační kapacitou. Toxicita při pooperační radioterapii plyne z nutnosti ozáření centrálních struktur resp. struktur mediastina (vyšší riziko RIHD) u pacientů po chirurgickém výkonu s nižší funkční plicní kapacitou s již možným preexistujícím plicním onemocněním. Proto se dozimetrické výhody protonové RT zdají být dobrou alternativou v taktice pooperační RT u N2 postižení NSCLC. (18), (19)

Literatura:

1. **Herskovic A, Mauer E, Christos P, et al.** Role of Postoperative Radiotherapy in Pathologic Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer in a Prospective Nationwide Oncology Outcomes Database. *J Thorac Oncol* 2017;12:302-13. [Crossref] [PubMed]. 2017.
2. **Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al.** Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2015;33:870-6. [Crossref] [PubMed]. 2015.
3. **Billiet C, Decaluwe H, Peeters S, et al.** Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014;110:3-8. 2014.
4. **Shepherd AF et.** Proton Therapy for post-operative radiation therapy of non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7 (2) : 205-209. 2018.
5. **Berman AT, Teo BKK, Dolney D ,et al.** An in-silico comparison of proton beam and IMRT for postoperative radiotherapy in completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer. *Radiat.Oncol.*2013,8, 144 (CrossRef) (PubMed). 2013.

4. Recidiva nemalobuněčného Ca plic po operaci lokálně či v uzlinách, bez předchozí RT

Jedná se o skupinu pacientů po úspěšné operaci (kompletní resekcí), kdy nebyla indikována adjuvantní RT (nešlo o postižení N2) s lokalizovanou recidivou v mediastinálních uzlinách event. lokálně bez prokázané vzdálené diseminace. U těchto pacientů neexistuje standardní terapeutický přístup a nadějí pro tyto pacienty je pravděpodobně kombinovaný přístup - radikální lokální radioterapie v kombinaci s chemoterapií a imunoterapií. Největším problémem zůstává riziko vzdáleného relapsu. (20)

Nicméně lze říct, že se jedná opět o pacienty s rizikem zvýšené toxicity v oblasti centrálních mediastinálních struktur, kdy má protonová radioterapie racionální předpoklad aplikace radikální dávky při zachování nízkých dávek na rizikové orgány. (19)

Literatura:

1. **Berman AT, Teo BKK, Dolney D ,et al.** An in-silico comparison of proton beam and IMRT for postoperative radiotherapy in completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer. *Radiat.Oncol.*2013,8, 144 (CrossRef) (PubMed). 2013.
2. **Terada Y, Isaka M, Harada H, et al.** Radiotherapy for local recurrence of non-small-cell lung cancer after lobectomy and lymph node dissection-can local recurrence be radically cured by radiation?. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(4):425433. doi:10.1093/jjco/hyz188.

5. Reiradiace

Je odhadováno cca 25% riziko izolované lokoregionální recidivy po léčbě NSCLC - často v již jednou ozařovaném terénu. Protonová RT se v této indikaci jeví jako velice nadějná, dobře tolerovatelná metoda s akceptovatelnou toxicitou a relativně vysokou účinností. (21), (22), (23), (24) Fotonová RT zde naráží na dávkové limity již jednou ozařené tkáně a vysokou míru rizika poškození okolních tkání.

Jako nejpočetnější se jeví skupina pacientů s lokalizovanou recidivou dle PET/CT v oblasti mediastina po předchozí RT normofrakcionací fotonovým svazkem do CLD 50Gy pro N2 postižení. Do této skupiny pacientů ale patří i pacienti s diagnostikovanou duplicitou v oblasti hrudníku, kt. jsou již jednou ozařeni. Nejčastěji se jedná o pacienty s lymfomem v kompletní remisi po předchozí léčbě a pacientky s karcinomem prsu v anamnéze.

Literatura:

1. **Shahed N. Badiyan, MD, Michael S. Rutenberg, MD, PhD, Bradford S. Hoppe, MD, Carlos Vargas, MD Steven J. Feigenberg, MD, Charles B. Simone II, MD .et al.** Clinical Outcomes of Patients With Recurrent Lung Cancer Reirradiated With Proton Therapy on the Proton Collaborative Group and University of Florida Proton Therapy Institute Prospective Registry Studies, ORIGINAL REPORT I, Practical radiation Oncology , VOLUME 9, ISSUE 4, P280-288, JULY 01, 2019. 2019.
2. **McAvoy S, Ciura K, Wei C, et al.** Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:819-27. [Crossref] [PubMed]. 2014.

3. **Chao HH, Berman AT, Simone CB 2nd, et al.** Multi-institutional prospective study of reirradiation with proton beam radiotherapy for locally recurrent non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 12: 128-137. 2016.

Vyfhuis MAL, Rice S, Remick J et al. Reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer: Review Article. J Thorac Dis 2018;10(Suppl 21): S2522-S2536. 10 2018, stránky S2522-S2536.

6. Pacienti s nemalobuněčným Ca plic s fibrotizujícími plicními procesy

Jedná se o skupinu pacientů, která v léčbě NSCLC představuje obrovský problém. Vzhledem k pravidelné dispenzarizaci těchto pacientů na plicních ambulancích se může jednat o relativně včas zachycený plicní karcinom, terapie je však omezená. Chirurgická léčba je zatížena obrovskou plicní morbiditou a pooperační mortalitou. Častokrát není možné provedení fotonové RT pro nemožnost dodržení dávkových limitů při snaze o aplikaci kurativní dávky a léčba je zatížena život ohrožující postradiační pneumonitidou. Protonovou RT je možné provést u pacientů s IPF bezpečněji pro nižší toxicitu **(25)** ale i zde vedlejší účinky vyžadují zvláštní pozornost, cílem je maximální šetření plic a dávkové limity by se měli držet známého principu ALARA.

Literatura:

1. **Kim, H., Pyo, H., Noh, J.M. et al.** Preliminary result of definitive radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer who have underlying idiopathic pulmonary fibrosis: comparison between X-ray and proton therapy. Radiat Oncol 14, 19 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1221-4>, 2019.

U všech indikací je radioterapie prováděna v hlubokém nádechusystémem DIBH, dávkynapřícejsou redukovány na méně než 50% ve srovnání s fotonovou RT, snížení toxicity je jednoznačné na rizikové struktury mediastina - srdce, koronární arterie, jícnu a míchu.

7. Oligometastázy plic

Za zmínku stojí ještě pacienti s oligometastázou v plicích bez rozdílu lokalizace prim. tumoru. Nejčastěji se jedná o kolorektální karcinom, karcinom prsu ale i metastatické ložisko primárního plicního nádoru.

Na základě německé retrospektivní multicentrické studie publikované v Lancetu 2019, která srovnávala SABR s paliativní RT byl jednoznačně prokázáno zlepšení v OS (celkového přežití) i signifikantně delší PFS (progression free survival) u pacientů léčených radikálně SABR. **(26)**

Provedené studie s protonovou RT při léčbě plicních oligometastáz také prokazují slibné výsledky. Je to léčba dobře tolerovatelná s efektivní lokální kontrolou. **(27)**

Literatura:

1. **Alexander Fabian, David Krug.** Oligometastasierung unterschiedlicher Entitäten – Stereotaktische ablative Radiotherapie vs. Palliativversorgung: Ergebnisse einer weiteren randomisierten Phase II Studie „SABR-COMET“ (Palma et al., Lancet 2019). (Palma et al., Lancet 2019) Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel. 2019.
2. **Sulaiman NS, Fujii O, Demizu Y, et al.** Particle beam radiation therapy using carbon ions and protons for oligometastatic lung tumors. Radiat Oncol. 2014;9:183. Published 2014 Aug 16. doi:10.1186/1748-717X-9-183. 2014.

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 ePACSem (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. Alexandra Haas
email: alexandra.haas@ptc.cz
tel: +420 222 998 941

Pro komunikaci s pacientem a administrativní záležitosti:

Ing. Andrej Uram
email: andrej.uram@ptc.cz
tel: +420 222 999 082