



INDIKACE PROTONOVÉ TERAPIE - PROSTATA

Radioterapie je jednou ze základních metod léčby karcinomu prostaty. Jednou z radioterapeutických metod je **protonová, resp. částicová radioterapie**. V léčbě karcinomu prostaty je její předností výhodnější dávková distribuce ve tkáních ve srovnání s technikami fotonové léčby. Tato dozimetrická výhoda se zvyšuje s rostoucí velikostí cílového objemu a při složitějších tvarech cílového objemu (například při ozařování semenných váčků nebo mízních uzlin). Pro radioterapii platí obecné pravidlo dávkové závislosti – **čím vyšší je dávka na zdravé tkáně, tím vyšší je riziko vzniku nežádoucích účinků**.

1. Použití protonové terapie v léčbě karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je nejčastější diagnosou léčenou v protonových centrech ve světě. Důvodem je vysoká míra kurability, snaha o redukcii pozdních nežádoucích účinků a důraz na kvalitu života nemocných. Indikace protonové terapie v léčbě karcinomu prostaty ze strany PTC je součástí doporučení „seznamu indikací protonové terapie“, jak byly zpracovány odbornou radou PTC (zahrnující jak radiační onkology, tak ostatní specialisty). Vychází z indikací obvyklých v protonových centrech ve světě a doporučovaných odbornými organizacemi zabývajícími se protonovou radioterapií (PTCOG, NAPT).

■ Postavení protonové radioterapie karcinomu prostaty ve světě:

Protonová radioterapie je běžnou metodou v protonových centrech ve světě. Její použití v léčbě karcinomu prostaty podpořil výbor ASTRO (American Society for Radiation Oncology) v rámci klinických studií nebo registrů v roce 2013 (<https://www.astro.org/News-and-Media/News-Releases/2013/ASTRO-Board-of-Directors-approves-statement-on-use-of-proton-beam-therapy-for-prostate-cancer.aspx>). Totéž výbor ASTRO doporučil ve svém modelu pro úhrady protonové terapie ze zdravotního pojištění v roce 2014 (https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf). V roce 2017 výbor ASTRO aktualizoval svá doporučení směrem k plátcům péče a výslovně uvedl nemetastazu-

jící karcinom prostaty jako indikaci vhodnou k úhradě za podmínek klinických studií nebo prospektivních registrů (<https://www.astro.org/News-and-Publications/News-and-Media-Center/News-Releases/2017/ASTRO-updates-insurance-coverage-recommendations-for-proton-therapy/>)

Protonová radioterapie karcinomu prostaty se provádí ve všech světových protonových centrech. Všechna centra (a jedná se o leadery světové onkologie) jí mají v základních indikacích. Viz například:

■ **MD Anderson Cancer Center** - <http://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/proton-therapy-center/conditions-we-treat/prostate-cancer/index.html>

■ **MGH Boston** - <http://www.massgeneral.org/radiationoncology/research/researchlab.aspx?id=1630>

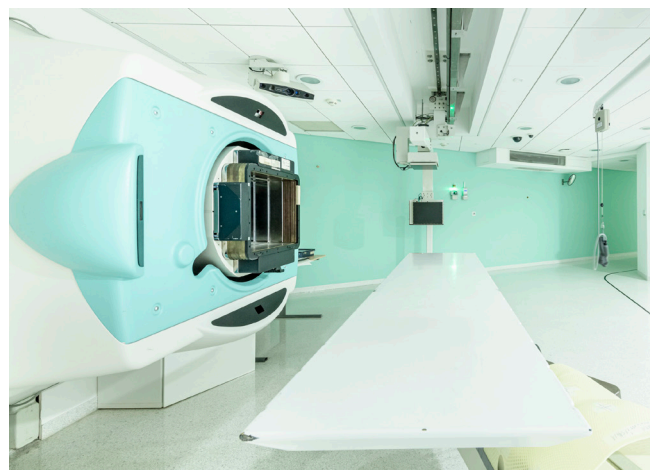
■ **UPENN** - <http://www.pennprotontherapy.org/cancers-we-treat/>

■ **University of Florida** - <http://www.floridaproton.org/cancers-treated/prostate-cancer>

■ **Scripps proton therapy center, San Diego** - http://www.scripps.org/services/cancer-care__proton-therapy/conditions-treated__proton-therapy-for-prostate-cancer

■ **Loma Linda Proton therapy center, California** - <http://www.protons.com/proton-therapy/proton-treatments/prostate-cancer/about-the-prostate.page>

■ **University of Florida** - <http://www.floridaproton.org/cancers-treated/prostate-cancer>



2. Indikace protonové terapie a taktika léčby zářením

Důvody pro protonovou radioterapii:

1. Protonová radioterapie je vysoce účinnou metodou. Pravděpodobnost vyléčení měřená v 5ti - letém přežití bez PSA relapsu je dle posledních publikovaných dat pro nízké a středně rizikové karcinomy prostaty vyšší než 95 %. Takovýchto výsledků obvykle není dosahováno při použití fotonových technik ani operačních zákroků.
2. Protonová radioterapie má minimální toxicitu. Poslední publikované práce popisují na rozsáhlých souborech nemocných závažnou toxicitu léčby u méně než 1% nemocných. Ve srovnání s publikovanými daty pro fotonovou radioterapii a operačními zákroky je tato toxicita minimální a významně nižší než pro ostatní metody.
3. Při srovnání dat získaných z databází poskytovalů péče mají pacienti po protonové radioterapii lepší celkové přežití než pacienti po fotonové radioterapii.
4. Ve srovnání s chirurgickou terapií nevede protonová léčba ke vzniku močové inkontinence a šetří plátcům náklady vynakládané na řešení tohoto problému.
5. Ve srovnání s chirurgickou terapií nevede protonová radioterapie ke vzniku impotence a významně tak zlepšuje kvalitu života nemocných.
6. Protonová léčba ve srovnání s brachyterapií má významně nižší riziko vzniku stenosis močové trubice a vzniku impotence.
7. Protonová radioterapie je plně ambulantní léčba, ve většině případů bez nutnosti pracovní neschopnosti. Pro nízké a středně rizikový karcinom prostaty je možné použít stereotaktické ozáření s celkovým trváním 10 dnů.

Standardním postupem pro zevní fotonovou radioterapii je normofrakcionovaná léčba do celkové dávky vyšší než 78 Gy, což znamená léčbu v 39-42 frakcích/8 týdnech. Pro kombinaci s vnitřním ozářením je používán režim 25 frakcí/5 týdnů zevního ozáření v kombinaci se 2 frakcemi vnitřního ozáření, které se provádí v celkové anestetii, za hospitalizace.

Režimy vhodné pro protonovou radioterapii umožňují zvýšení jednotlivých dávek na frakci a celkové dávky a zkrácení celkové ozařovací doby, za dodržení stejné biologicky ekvivalentní dávky. Srovnání režimů je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Srovnání frakcionačních režimů v léčbě karcinomu prostaty

Režim	Dávka (Gy)	Počet frakcí / dávka na frakci (Gy)	Celková doba (týdny)
IMRT fotony	82.0	41 x 2.0 Gy	8
Protony - nízké rizikový karcinom (aktuální režim PTCC)	36,25	5 x 7,25 Gy	2
Protony - střední a vyšší riziko (aktuální režim PTCC)	63.0	21 x 3.0 Gy	4

Protonová terapie umožňuje další zvyšování dávky na jednotlivou frakci za zachování biologicky ekvivalentní dávky.

Tabulka 2: Recentní výsledky prospektivních studií

Autor	Počet pacientů	Režim	FU (median)	5-leté přežití bez biochemického relapsu	Toxicita	Poznámka
Mendenhall et al., 2014 (1)	211 (89 low risk, 82 intermediate risk, 40 high risk)	78-82 CGE/ 39-41 frakcí	5,2 y	Low risk – 99% Intermediate risk – 99% High risk – 76%	CTCEA v.4 (grade 3+) GI – 0,5% GU – 1%	High risk v kombinaci s HORT a CHT
Takagi et al., 2017 (2)	1375 (249 low risk, 602 intermediate risk, 499 high risk)	74 CGE/ 37 fr	5,8 y	Low risk – 98,7% Intermediate risk – 90,8% High risk – 85,6%	CTCEA v.4 (grade 2+) GI – 4,1% GU – 5,4%	Pouze 4% nemocných adjuvantní hort
Bryant et al., 2016 (3)	1327 (547 low risk, 551 intermediate risk, 229 high risk)	75-82 CGE/ 1,8-2 CGE na frakci	5,5 y	Low risk – 99% Intermediate risk – 94% High risk – 74%	CTCEA v.4 (grade 3+) GI – 0,6% GU – 2,9%	
Iwata et al., 2017 (4)	1291 (215 low risk, 520 intermediate risk, 556 high risk)	98.8% konvenční frakcionace	5,8 y	Low risk – 97% Intermediate risk – 91,1% High risk – 83,1%	CTCEA v.4 (grade 2+) GI – 4,1% GU – 4,0%	21,5% pacientů na adjuvantní hort
Kubeš et al. (5)	279 (121 low risk, 125 favorable intermediate risk, 33 unfavorable intermediate risk)	36.25CGE/ 5 fr	4,8 y	Low risk – 96.9% Favorable Intermediate risk – 91,7% Unfavorable Intermediate risk – 83,5%	CTCEA v.4 (grade 3+) GI – 0,4% GU – 0%	0% pacientů na adjuvantní hort

Tyto výsledky jsou lepší než recentní publikované práce pro fotonovou radioterapii. Například Spratt a kol. (12) popisují pro karcinom prostaty středního rizika (intermediate risk) léčený buď zevní radioterapií technikou IMRT nebo kombinací IMRT a brachyterapie 5ti-leté přežití bez biochemického relapsu přibližně 90% pro IMRT (81,4% v 7 letech) a přibližně 95% pro kombinaci IMRT a BRT (92% v 7 letech). Toxicita stupně 2 a vyšší (CTCAE v. 4) byla při hodnocení v 7 letech: GU (genitourinární) – 19,6% pro IMRT a 21,2% pro kombinovanou léčbu; stupeň 3 GU toxicity byl 3,1 a 1,4%; GI (gastrointestinální) – stupeň 2 a vyšší 4,6 a 4,1%, stupeň 3 0,4% a 1,4%.

Odrážka a kol. (13) popisují 5-letou biochemickou kontrolu pro karcinom prostaty léčený IMRT 86%, 89%, 82% pro nízké riziko, střední riziko a vysoké riziko, v příslušném pořadí. Pozdní toxicita (RTOG/FC-LENT) stupně 2 a vyšší byla: GU 17,7% a GI 22,4%.

Tabulka 3: Srovnání efektivity a toxicity pro jednotlivé radioterapeutické metody a léčbu karcinomem prostaty nízkého rizika:

	Protonová léčba	IMRT	Brachyterapie
Účinnost (5-leté přežití bez nemoci)	99%	86-90%	97%
Toxicita – genitourinární, stupeň 2 a vyšší	<5%	15-20%	20-30%
Toxicita – gastrointestinální, stupeň 2 a vyšší	4%	15-25%	0-5%
Erektivní dysfunkce	90%	78%	60%

Jak je z údajů v tabulce zřejmé, je pravděpodobnost nežádoucích účinků po protonové radioterapii významně menší než po léčbě fotonové.

2.1. Účinnost hypofrakcionovaného režimu - výsledky PTC

Nejnovější prací, která na základě dat o léčbě pacientů v Protonovém centru vyšla v polovině února letošního roku, je studie s názvem Ultra-hypofrakcionová protonová radioterapie v léčbě středně a nízkorizikových nádorů prostaty – výsledky za období 5 let od ukončení léčby. Studie sledovala mezi lednem 2013 a březnem 2016, 284 pacientů, kteří byli léčeni pomocí protonové terapie s modulovanou intenzitou svazku (IMPT) s ultrahypofrakcionovaným schématem (36,25 GyE v 5 frakcích pomocí protonové radioterapie (v průměru léčba trvala 9 dní) metodou tužkového skenování.

Průběh studie

Data pro 279 pacientů (5 pacientů bylo ze studie vyloučeno) byla prospektivně shromážděna a analyzována s mediánem doby sledování 56,5 (rozmezí 3,4-87,5)

měsíců. Průměrný věk v době léčby byl 64,5 (40,1 - 85,7) let a průměrná hodnota prostatického specifického antigenu (PSA) byla 6,35 µg/l (0,67-17,3 µg/l). Celkem 121 (43,4 %) pacientů mělo karcinom prostaty nízkého rizika, 125 pacientů (44,8 %) mělo středně rizikový karcinom prostaty příznivé prognózy a 33 (11,8 %) pacientů mělo středně rizikový karcinom prostaty se špatnými prognostickými rysy. 49 (17,6 %) pacientů podstoupilo neoadjuvantní hormonální terapii, a žádný pacient nepodstoupil adjuvantní hormonální terapii. Byly hodnoceny profily bDFS a pozdní toxicity.

Výsledky

Průměrná doba léčby byla 9 dní (rozmezí 7 - 18 dní). Pětiletý bDFS činil 96,9 % u nízcerezikového karcinomu, 91,7 % u středně rizikového karcinomu s příznivou prognózou a 83,5 % u středně rizikového karcinomu se špatnými prognostickými rysy. Pozdní toxicita (Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4 - Běžná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky v.4) byla následující: gastrointestinální: stupeň 1, 62 pacientů (22 %), stupeň 2, 20 pacientů (7,2 %) a stupeň 3, 1 pacient (0,36 %); urogenitální: stupeň 1, 80 pacientů (28,7 %), stupeň 2, 14 pacientů (5 %) a stupeň 3, 0 pacientů.

Relaps PSA byl pozorován u 17 pacientů (6,1 %) a recidiva lymfatických uzlin nebo kostí byla zjištěna u 11 pacientů. Byly zjištěny čtyři (1,4 %) lokální recidivy. Devět pacientů (3,2 %) zemřelo na příčiny nesouvisející s rakovinou prostaty. Nebyla hlášena žádná úmrtí související s rakovinou prostaty.

Závěr:

Ultrahypofrakcionovaná radioterapie protonovým svazkem v léčbě rakoviny prostaty je účinná a s dlouhodobým bDFS srovnatelná s jinými frakcionačními režimy, ale s minimální závažnou dlouhodobou gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) toxicitou. Ukázalo se, že 5 let po léčbě je 97 % pacientů s nízké rizikovým karcinomem prostaty vyléčeno a nedošlo u nich ke zvýšení PSA. U pacientů s karcinomem prostaty středního rizika můžeme konstatovat, že jich bylo vyléčeno celkem 90 %.

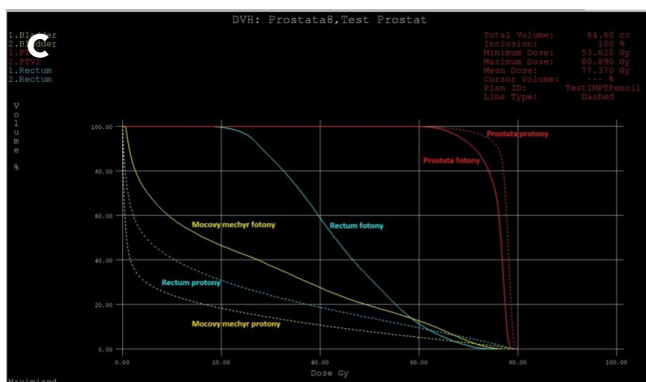
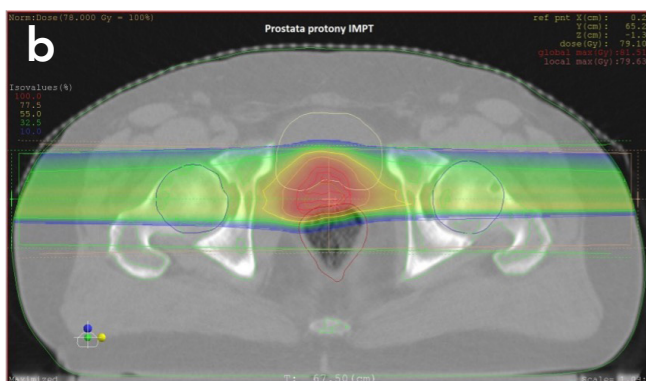
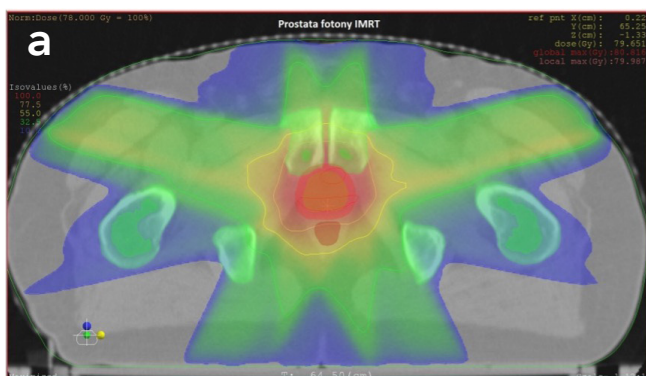


3. Přednosti protonové terapie

Hlavní výhodou protonové terapie je výrazně lepší dávková distribuce dávky záření na kritické orgány. Dávky aplikované na močový měchýř a rektum jsou typicky 25%-50% ve srovnání s publikovanými dávkami pro moderní fotonové techniky. V případě radioterapie pánevních uzlin jsou dávky na orgány dutiny břišní na úrovni 5-10% předepsané dávky. Obrázek 1 a tabulka 4 jsou příkladem ozařovacího plánu a dávkové distribuce na jednotlivé orgány.

Obr.: Příklad plánu:

(a) fotonová IMRT; (b) protonová IMPT; (c) DVH (histogram dávka-objem).



Tabulka: Dávka na jednotlivé struktury/orgány

		IMRT (fotony)	IMPT (protony)
Cílový objem	Prostata	78 Gy (100%)	78 Gy (100%)
Orgány v riziku	Rektum Dmean	40,2 Gy (51%)	17,5 Gy (18,7%)
	Močový měchýř D(50%)	9,5 Gy (12%)	0,9 Gy (1%)

4. Závěr

Částicová radioterapie v léčbě karcinomu prostaty dosahuje nejlepších dávkových distribucí z dostupných radioterapeutických technik, prospektivní nerandomizované studie dokladují její vysokou efektivitu a velmi nízkou toxicitu a soubor nemocných léčených v PTC tato data potvrzuje.

5. Dosažené výsledky s protonovou terapií u karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je společně s očními nádory nejčastějším nádorovým onemocněním léčeným protonovou terapií. Recentní publikované práce popisující výsledky protonové terapie jsou:

1. Kubeš J, Haas A, Vondráček V, Andrlík M, Navrátil M, Sláviková S, Vítek P, Dědečková K, Prausová J, Ondrová B, Vinakurau Š, Grebenyuk A, Doležal T, Velacková B, Rosina J. Ultrahypofractionated Proton Radiation Therapy in the Treatment of Low and Intermediate-Risk Prostate Cancer-5-Year Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Feb 12:S0360-3016(21)00189-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.014.
2. Iwata H, Ishikawa H, Takagi M Long-term outcomes of proton therapy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group. *Cancer Med.* 2018 Mar;7(3):677-689. doi: 10.1002/cam4.1350. Epub 2018 Feb 14.
3. Takagi M, Demizu Y, Terashima K. Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. *Cancer Med.* 2017 Oct;6(10):2234-2243.
4. Bryant C, Smith TL, Henderson RH Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 May 1;95(1):422-34;

5. Colaco RJ, et al., Rectal Toxicity After Proton Therapy For Prostate Cancer: An Analysis of Outcomes of Prospective Studies Conducted at the University of Florida Proton Therapy Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Nov 5. pii: S0360-3016(14)04060-7;
6. Mendenhall NP, et al., Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1;88(3):596-602.;
7. Henderson RH, et al., Urinary functional outcomes and toxicity five years after proton therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: results of two prospective trials. *Acta Oncol.* 2013 Apr;52(3):463-9.;
8. Hoppe BS, Nichols RC, Henderson RH, Morris CG, Williams CR, Costa J, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Li Z, Mendenhall NP. Erectile function, incontinence, and other quality of life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger. *Cancer.* 2012 Jan 17. doi: 10.1002/cncr.27398.
9. Nichols RC Jr, Morris CG, Hoppe BS, Henderson RH, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Li Z, Williams CR, Costa JA, Mendenhall NP. Proton radiotherapy for prostate cancer is not associated with post-treatment testosterone suppression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1;82(3):1222-6.
10. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Williams CR, Costa J, Henderson R. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):213-21.
11. Henderson et al., Five-year outcomes from prospective trial of image-guided accelerated hypofractionated proton therapy for prostate cancer. *PTCOG 55*, San Diego, USA
12. Spratt et al., Comparison of high-dose (86,4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate risk prostate cancer
13. Odražka a kol., Five year results of IMRT for prostate cancer – tumor control. *Klin Onkol* 2013; 26(6):415-20
14. Sheets NC, Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012 Apr 18;307(15):1611-20.
15. Kase Y. et al., A treatment planning comparison of passive-scattering and intensity-modulated proton therapy for typical tumor sites. *J Radiat Res.* 2012;53(2):272-80. Epub 2011 Dec 1.
16. Hartsell F. et al., Hypofractionated vs Standard Fractionated Proton Beam Therapy for Early-Stage Prostate Cancer: Interim Results of a Randomized Prospective Trial *Oncology (Williston Park).* 2015 Apr 21;29(4 Suppl 1).
17. Chung C. et al., Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Sep 1;87(1)
18. FANG, Penny, Rosemarie MICK, Curtiland DEVILLE, et al. A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer [online].* 2015, 121(7): 1118-1127 [cit. 2015-12-02]. DOI: 10.1002/cncr.29148. ISSN 0008543x.
19. McGee L, et al., Outcomes in men with large prostates (≥ 60 cm³) treated with definitive proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol.* 2013 Apr;52(3):470-6.;
20. Hoppe BS, et al., Erectile function, incontinence, and other quality of life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger. *Cancer.* 2012 Sep 15;118(18):4619-26.

Odkazy:

1. Mendenhall NP, et al., Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1;88(3):596-602.;
2. Takagi M, Demizu Y, Terashima K. Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. *Cancer Med.* 2017 Oct;6(10):2234-2243.
3. Bryant C, Smith TL, Henderson RH Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 May 1;95(1):422-34;
4. Iwata H, Ishikawa H, Takagi M Long-term outcomes of proton therapy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group. *Cancer Med.* 2018 Mar;7(3):677-689. doi: 10.1002/cam4.1350. Epub 2018 Feb 14."
5. Kubeš J, Haas A, Vondráček V, Andrlík M, Navrátil M, Sláviková S, Vítek P, Dědečková K, Prausová J, Ondrová B, Vinakurau Š, Grebenyuk A, Doležal T, Velacková B, Rosina J. Ultrahypofractionated Proton Radiation Therapy in the Treatment of Low and Intermediate-Risk Prostate Cancer-5-Year Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Feb 12;S0360-3016(21)00189-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.014.
6. Spratt et al., Comparison of high-dose (86,4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate risk prostate cancer
7. Odražka a kol., Five year results of IMRT for prostate cancer – tumor control. *Klin Onkol* 2013; 26(6):415-20