

Protonová radioterapie – dozimetrické výhody při ozařování pacientek s karcinomem prsu

Pásztorová A., Haas A., Al-Hamami S., Abrahámová J., Kubeš J., Ondrová B., Andrlík M., Šimánková D.

Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha
Primář: doc. MUDr. Jiří Kubeš, PhD.

Prakt. Léč. 2024; 104(2): 84–92

SOUHRN

Adjuvantní radioterapie je velmi častou součástí léčby nemetastatického nádoru prsu. Přestože se jedná o velmi účinnou léčebnou metodu, může být zatížena mnoha nežádoucími účinky. Ty mohou zvýšit riziko vzniku kardiovaskulárních či plicních nemocí, sekundárních malignit a dle nejnovějších dat mohou také vést k nežádoucí lymfopenii.

Protonová radioterapie díky svým jednoznačným dozimetrickým výhodám přináší možnost snížení integrální dávky, dávky na rizikové orgány a současně umožňuje zachovat optimální pokrytí cílového objemu. Tato výhoda stoupá s rostoucí komplexností cílového objemu.

Čím je plánovaný objem větší nebo komplikovanější, tím je výhoda protonové terapie významnější. Jedná se zejména o objemy, u kterých je v plánu ozařování vnitřních mamárních uzlin, komplikované či klenuté tvary hrudníku (např. pectus excavatum) nebo bilaterální karcinomy prsu. Tady protonová terapie nabízí unikátní fyzikální možnosti při výborném pokrytí plánovaného cílového objemu a současně ochraně zdravých tkání.

V článku uvádíme situace, u kterých je při použití protonové radioterapie v léčbě karcinomu prsu významný dozimetrický benefit a potenciální profit z protonové terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA

protonová radioterapie – karcinom prsu – dozimetrické výhody

SUMMARY

Pásztorová A, Haas A, Al-Hamami S, Abrahámová J, Kubeš J, Ondrová B, Andrlík M, Šimánková D. Proton radiotherapy – dosimetric advantages for patients with breast cancer

Adjuvant radiotherapy is a frequently used treatment option for non-metastatic breast cancer. Although highly effective, it can be burdened with several negative side-effects that may increase the risk of cardiovascular and pulmonary diseases, secondary malignancies, and according to recent data, may lead to unwanted suppression of the immune system.

Proton radiotherapy has unique dosimetric advantages that offer the possibility of reducing the integral dose and unwanted dose to the surrounding organs at risk, while simultaneously allowing for optimal coverage of the treatment volume. This benefit becomes more evident in larger or more complex target volumes.

Treatment plans with increased complexity, such as those for bilateral breast cancer, complicated or arched chest shapes (e.g., pectus excavatum), or those involving irradiation of the internal mammary nodes, stand to benefit significantly from proton therapy.

In this article, we highlight situations in which proton radiotherapy offers pronounced dosimetric advantages for breast cancer patients.

KEYWORDS

proton radiotherapy – breast cancer – dosimetric advantages

ÚVOD

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen. V roce 2022 byla tato diagnóza v České republice

stanovena u 7918 žen. I když incidence je i nadále rostoucí, příznivým ukazatelem je vývoj mortality, která je dlouhodobě stejná nebo dokonce mírně klesající (průměrný meziroční pokles o 1 %) (1). Je to důsledkem

celoplošného screeningu a také úspěšnější onkologické léčby. Mamografický screening zavedený v České republice od roku 2002, posouvá staging do nižších stadií. Záchyt časných stadií představuje až 83 %, a právě proto stoupá šance na vyléčení pacientek a na jejich dlouhodobé přežití.

Adjuvantní radioterapie je nedílnou součástí léčby nemetastatického karcinomu prsu a její úloha je nezapustitelná. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním žen a podíl neprokročilých onemocnění stoupá, podstupuje tuto léčbu vysoký počet pacientek, a to téměř 65 % (2).

Skupinou Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group provedená metaanalýza zkoumala 10 801 žen v 17 klinických studiích se závěrem, že provedená radioterapie po prs zachovávající operaci vede k 50% snížení výskytu lokální recidivy. Dále vede ke snížení úmrtnosti na karcinom prsu přibližně o šestinu ve srovnání se ženami léčenými pouze operací (3).

U žen s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (N⁺) je přínos ozařování regionálních uzlin rovněž dobře prozkoumán. Existují důkazy prvního stupně, které podporují provedení lokoregionálního ozařování uzlin u pacientek s karcinomem prsu a N⁺ nálezem. Prokazují zlepšení jak lokoregionální kontroly, tak i přežití bez nádoru (4).

Cílem moderní radioterapie je nejen zajištění kvalitního pokrytí cílového objemu, ale i současná redukce radiační dávky na kritické orgány. Tím dojde ke snížení rizika pozdních následků protinádorové terapie.

Přestože moderní techniky fotonové radioterapie v posledních dekádách prodělaly významný technologický vývoj a pro mnoho pacientek představují optimální léčebný postup, zůstává stále nezanedbatelná skupina žen, pro které je i nejpokročilejší fotonová radioterapie postupem rizikovým, a kde může právě protonová radioterapie nabídnout šetrnější alternativu.

PROTONOVÁ VERSUS FOTONOVÁ RADIOTERAPIE

Zdrojem fotonového záření užívaného v léčbě karcinomu prsu je nejčastěji lineární urychlovač či přístroj pro tomoterapii. Fotonové záření vznikající v lineárním urychlovači je pronikavé a jeho intenzity ubývá se čtvercem vzdálenosti. Fotonové záření předává energii sloupcem s maximem blízko povrchu tkáně. S rostoucí hloubkou tkáně dávka klesá. Záření prochází sloupcem tkáně pacienta (i za cílovým objemem), a má tedy i tzv. výstupní dávku.

V současnosti je v léčbě karcinomu prsu možné použít ozařování protonové. Protony jsou urychlovány v cyklotronech nebo synchrotronech. Protonová radioterapie až do roku 2011 používala techniky pasivního rozptylu, při kterém byla dávka do cílového objemu aplikována najednou a byla modulována pomocí individuálně vyráběných kolimátorů a kompenzátorů. Zlom nastal s vývojem skenování tužkovým svazkem

(pencil beam scanning – PBS, intensity modulated proton therapy – IMPT). Tato technologie zcela změnila možnosti využití protonů a posunula je k ozařování složitých cílových objemů. Vzhledem k významné redukci radiační zátěže zdravých tkání se tak protonová radioterapie dostává i do léčby karcinomu prsu.

V pražském protonovém centru probíhá terapie pomocí PBS od roku 2012.

Protonová radioterapie metodou PBS je velmi šetrnou a účinnou modalitou zevní radioterapie. Protony procházející tkání jsou postupně zpomalovány. Těsně předtím, než se proton v tkáni zcela zastaví, prudce naroste množství předané energie. Tento mechanismus lze popsat tzv. Braggovou křivkou, pro oblast maximální depozice energie na konci doletu protonů se používá výraz Braggův peak. Základní rozdíl mezi fotonovým a protonovým zářením je v tom, že u protonového záření chybí tzv. výstupní dávka, v praxi to znamená, že zátěž zdravých tkání za cílovým objemem je prakticky nulová.

Hloubka dosahu protonů je určena jejich vstupní energií. Výsledkem je, že takto možné ozařit téměř libovolně tvarovaný cílový objem v lidském těle. Snížení dávky na okolní zdravé tkáně snižuje toxicitu léčby. Protonová radioterapie je spojena, v porovnání s klasickým fotonovým ozařováním, s velmi nízkou integrální dávkou, tedy dávkou záření na okolní zdravé tkáně. Díky tomu klesá pravděpodobnost výskytu vzniku sekundárních malignit.

PROTONOVÁ RADIOTERAPIE U KARCINOMU PRSU V PRAXI

Adjuvantní radioterapie je indikována po předchozím chirurgickém zákroku, a to parciálním nebo totálním, s odstraněním nebo bez odstranění spádových lymfatických uzlin.

Cílovým objemem u karcinomu prsu je prs po parciálním zákroku nebo hrudní stěna po totální mastektomii. Ozařování spádových uzlin představují uzliny axilární (etáž I., II., III.), nadklíčkové, podklíčkové uzliny a vnitřní mamární.

Při ozařování pomocí protonového skenovaného svazku lze dosáhnout výrazně nižší dávkové zátěže zejména na srdce, věnčité tepny, plíce a protilehlý zdravý prs. Tato výhoda je výraznější u levostranného postižení prsu, hrudní stěny či lymfatických uzlin. Její výhoda je jednoznačná při nutnosti ozařování uzlin v parasternální oblasti (tzv. vnitřní mamární uzliny).

Pro moderní technologie fotonové terapie jako IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy, radioterapie s modulovanou intenzitou terapie) nebo VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) může být provedení ozařování celé spádové oblasti včetně vnitřních mamárních uzlin složitým kompromisem mezi ideálním pokrytím cílového objemu a dodrženu dávkou na zdravé, tedy kritické orgány. Při nedodržení požadované

dávky na cílový objem může dojít k nežádoucí recidivě nemoci, naopak při navyšování dávky na zdravé tkáně se zvyšuje riziko sekundárních malignit či nežádoucí lymfopenie.

Fontanila et al. zjistili, že radiační pokrytí cílového objemu (při nutnosti ozářit vnitřní mamární uzliny) fotonovou terapií je velmi obtížné (5). Autoři v retrospektivní studii analyzovali pokrytí hrudní stěny, uzlinových oblastí (axilární I, II, III, nadklíčkové a vnitřní mamární uzliny) pro reálně provedené plány. Výsledky prokazují poměrně vysokou radiační zátěž.

Je známo, že incidence postižení vnitřních mamárních uzlin se pohybuje u pacientek s N0 nálezem mezi 4–9 % a naproti tomu u pacientek s N+ postižením činí jeho četnost až 16–65%. Vyšší pravděpodobnost postižení vnitřních mamárních uzlin je u vysoce rizikových pacientek, dále u rozsáhlého uzlinového postižení nebo u centrálně či mediálně uloženého primárního tumoru (6).

Ozařování vnitřních mamárních uzlin u pacientek s N+ postižením provádíme na našem pracovišti a opíráme se o výsledky publikované Poortmans et al. (7). Cílem studie bylo zjistit vliv elektivního ozáření vnitřních mamárních a mediálních supraklavikulárních uzlin (IM-MS) na celkové přežití nemocných. Tato randomizovaná studie fáze 3 provedená na 46 odděleních radiační onkologie ve 13 zemích zahrnovala ženy do 75 let s jednostranným, histologicky potvrzeným karcinomem prsu ve stadiu I až III, s postiženými lymfatickými uzlinami nebo centrálně či mediálně umístěným primárním nádorem, a to po chirurgickém zákroku. Pacientky byly náhodně (1 : 1) centrálně rozděleny na skupinu s ozařováním IM-MS v dávce 50 Gy ve 25 frakcích (skupina s ozařováním IM-MS) nebo na skupinu bez ozařování IM-MS (kontrolní skupina). Primárním cílovým ukazatelem bylo celkové přežití nemocných (overall survival – OS), sekundárními cíli bylo zhodnocení přežití bez onemocnění (disease free survival – DFS), přežití bez vzdálených metastáz, úmrtnost na karcinom prsu, jakákoliv recidiva karcinomu prsu a příčina jiných úmrtí.

Od 5. srpna 1996 do 13. ledna 2004 autoři zařadili 4004 pacientek, z nichž 2002 bylo náhodně zařazeno

do skupiny s ozařováním IM-MS a 2002 dalších nemocných vstoupilo do skupiny kontrolní.

Celkové přežití bylo 73,1 % (71,0–75,2) ve skupině s ozařováním IM-MS a 70,9 % (68,6–72,9) ve skupině kontrolní (HR 0,95, p = 0,36). Recidiva karcinomu prsu a úmrtnost na karcinom prsu byly signifikantně nižší ve skupině ozařované IM-MS než v kontrolní skupině (bez ozařování IM-MS). V parametru přežití bez onemocnění (DFS) ani v parametru přežití bez vzdálených metastáz nebyly mezi skupinami IM-MS a skupinou kontrolní pozorovány žádné významné rozdíly. Příčiny úmrtí mezi oběma skupinami byly podobné.

Patnáctileté výsledky ukazují, že ozařování IM-MS u pacientů s karcinomem prsu ve stadiu I až III významně snižuje úmrtnost na karcinom prsu a výskyt recidivy karcinomu prsu. To se však nepromítlo do zlepšení celkového přežití (OS).

Na základě výše uvedených údajů považujeme za rozumné doporučit pacientkám ozařování regionálních uzlin zahrnující i vnitřní mamární uzliny u více rizikových nálezů a to:

1. u případů s vyšším počtem postižených uzlin (tři a více)
2. u pacientek s velkým primárním tumorem (≥ 5 cm)
3. u nemocných s mediálně nebo centrálně umístěným nádorem

Použití protonové terapie u karcinomu prsu umožňuje výborné pokrytí cílového objemu i při zahrnutí vnitřních mamárních uzlin do ozařovacího objemu při bezpečném dodržení dávek na zdravé orgány. Kompromis mezi pokrytím ozařovaného objemu a redukcí dávky na zdravé tkáně u protonové terapii odpadá.

Doporučené dávkové limity, tedy constraints pro srdce a jeho podstruktury při ozařování karcinomu prsu, shrnula německá skupina DEGRO (Deutsche Gesellschaft Für Radioonkologie). Při vyhodnocování ozařovacího plánu se sleduje hlavně střední dávka (Dmean) na srdce, doporučený limit je $< 2,5$ Gy a střední dávka (Dmean) na levou přední sestupnou arterii (left anterior descending artery – LAD), doporučený limit je < 10 Gy (8). Dávkové parametry na srdce, jeho oddíly i plíce platné na našem pracovišti uvádíme v tabulce 1.

Tab. 1 Průměrné dávky na kritické orgány při protonové radioterapii

Struktura	Sledovaný parametr	Dávka při protonové RT
srdce	Dmean (střední dávka)	0,40 Gy
levá komora	Dmean	0,30 Gy
levá hlavní věnčitá tepna (LAD)	Dmean	3,20 Gy
pravá komora	Dmean	0,50 Gy
levá síň	Dmean	0 Gy
pravá síň	Dmean	0 Gy
ipsilaterální plíce	Dmean	6,20 Gy
kontralaterální plíce	Dmean	3,30 Gy

Kardiotoxicita

Radioterapie je rizikovým faktorem pro rozvoj kardiální toxicity (nachází-li se srdce v oblasti radiačního objemu). Zvyšuje riziko koronární stenózy, akutního infarktu myokardu, srdečního selhání nebo kardiomyopatie, zvyšuje také riziko chlopní stenózy, perikardiálního výpotku a arytmií. Pro soubor kardiálních obtíží objevujících se po ozáření v oblasti hrudníku je v literatuře užíván pojem „onemocnění srdce indukované zářením“ (radation-induced heart disease – RIHD). Jedná se o syndrom zahrnující kardiomyopatii, perikarditidu, postižení koronárních arterií, chlopního aparátu a převodního systému srdečního (9).

Konkrétní dopad nadměrné dávky záření na srdce byl kvantifikován v přelomové studii publikované Darby et al., která se zabývala mírou závažných koronárních příhod po radioterapii, definovaných jako infarkt myokardu, koronární revaskularizace nebo smrt v důsledku ischemické choroby srdeční. Tato analýza prokázala 7,4 % lineární nárůst závažných koronárních příhod, a to s každým zvýšením průměrné srdeční dávky o 1 Gy (Gray). Pozoruhodné je, že toto riziko bylo přítomno při všech úrovních dávky, přičemž neexistovala žádná prahová hodnota, pod níž by záření nemělo na srdce vliv (10).

Sledovaným parametrem ve studiích bývá typicky střední dávka na srdce jako celek, doporučený limit je < 2,5 Gy. Neméně významná je i střední dávka na levou sestupnou koronární arterii (left anterior descending arteria – LAD). Při jejím ozařování stoupá riziko stenózy tepny a následně riziko ischemie myokardu. Doporučená střední dávka na levou komoru je < 3 Gy.

Obdobně Jacobse et al. popsali lineárně se zvyšující riziko infarktu myokardu o 6,4 % na každý Gray střední dávky na srdce, přičemž nebyla pozorována žádná prahová dávka, tzn., riziko roste již od velmi malých dávek (11). V této studii byl střední věk pacientek v době diagnózy 50 let, jednalo se tedy o relativně mladé pacientky. Přidané riziko bylo identické, ať byly pacientky jinak bez rizikových faktorů kardiiovaskulární morbidit, nebo s nimi. Pacientky zatížené vstupně rizikovými faktory, jako je předchozí podání antracyklinů či trastuzumabu, hypertoničky, s ICHS, byly skupinou více ohroženou.

Patofyziologie RIDH je zatím nejasná a hlavní role se přičítá dysfunkci endotelu s následným profibrotickým a prozánětlivým stavem, který po akutní fázi predisponuje cévy k ateroskleróze a stenózám. Prokázalo se, že radioterapie indukuje vznik aterosklerotických lézí (12).

Jak je uvedeno výše, může k rozvoji kardiotoxicity dojít i po aplikaci nízkých dávek ionizujícího záření. Pravděpodobnost poškození srdce významně stoupá po předchozí kardiotoxické chemoterapii či biologické léčbě (antracykliny, trastuzumab). Mezi další rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko, patří ICHS, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, obezita, kouření. Čím více rizikových faktorů, tím větší riziko RIDH. V současnosti existuje jediná možnost jak

zabránit vzniku RIDH, a to je redukce dávky na srdce a koronární tepny v průběhu radioterapie na nejnižší možnou míru.

Pneumotoxicita

U pacientek s předpokládanou dlouhou dobou přežití po radioterapii je nutné počítat s tím, že ozáření významnějšího objemu plic může být spojeno s rozvojem plicní fibrózy. Plicní fibróza potencuje kardiotoxicitu a může být spojena s recidivujícími pneumoniemi či chronickým kašlem. Redukovat dávku záření na plíce má svá opodstatnění.

Dopad nadměrné dávky záření na plíce zahrnuje riziko vzniku sekundární malignity nebo poradiační pneumonitidy. V populační studii více než 20 000 pacientů léčených radioterapií pro karcinom prsu autoři zjistili, že riziko sekundárních plicních nádorů lineárně narůstá s každým zvýšením dávky záření o 8,5 Gy (13).

Riziko radiační pneumonitidy bylo přezkoumáno v metaanalýze, která navrhla zvážit alternativní způsoby léčby, pokud by objem ipsilaterální plíce s aplikovanou dávkou 20 Gy byl větší než 30 % nebo pokud by byla průměrná dávka na plíce vyšší než 15 Gy (14).

Sekundární zhoubné nádory

Sekundární malignity patří mezi nejobávanější pozdní nežádoucí účinky radioterapie. Jedná se o nádory indukované ionizujícím zářením; vnikají v ozařovaném objemu po předchozí radioterapii. U pacientek ozařovaných pro karcinom prsu se jedná hlavně o karcinom druhostranného prsu, nádor jícnu a nemalobuněčný karcinom plic. Zejména u mladších pacientek s dobrou prognózou, s delším časovým odstupem od ukončení léčby riziko vzniku sekundárních malignit stoupá. Riziko vzniku tumoru v kontralaterálním prsu u žen, které v době ozařování byly mladší 40 let, je 2,5krát vyšší než u žen, které ozařování nepodstoupily. Toto riziko již bylo pozorováno u dávky nad 1,1 Gy, tedy relativně nízké (15).

Jedinou možností jak zabránit vzniku sekundárních malignit je minimalizace dávek záření na kritické orgány a snižování integrálních dávek. Pro moderní techniky fotonové terapie je obtížné další významnější snižování dávek na rizikové orgány. Naopak při použití některých moderních technik fotonové radioterapie z více polí (technika IMRT, včetně pohybové IMRT) může docházet k navýšení objemu ozářené tkáně. Jedná se o dávku relativně nízkou a nevýznamnou z hlediska vývoje akutní toxicity, ale z hlediska vývoje pozdní toxicity jde o dávku významnou.

Výhoda protonové radioterapie roste s komplikovaností cílového objemu, jak prokazují Ares et al. (16). Při ozařování oblasti prsu bez nutnosti ozařovat spádové uzlinové oblasti bylo pokrytí u IMRT techniky (fotonová radioterapie s modulovanou intenzitou) a IMPT techniky (protonová radioterapie s modulovanou intenzitou) splněno bez kompromisu na pokrytí cílového objemu, při současném šetření kritických orgánů. Při požadavku

ozářit jak prs, tak spádovou lymfatickou oblast včetně vnitřních mamárních uzlin, již nebylo možné 3D konformní radioterapií dodržet limity na kritické orgány. IMPT snížila proti IMRT dávku na 5 % objemu levé plíce více než 2,5krát, objem srdce ozářený 22,5 Gy snížila 20krát.

Paganetti et al. v retrospektivní analýze dospěli k závěru, že použití protonové terapie s využitím techniky PBS je spojeno s nižším rizikem sekundárního karcinomu plic a kontralaterálního karcinomu prsu ve srovnání s konvenční radioterapií IMRT/VMAT (17).

Existuje tedy potřeba takových radioterapeutických technik, které umožní kvalitní pokrytí cílového objemu, za současné redukce dávky na kritické orgány, a to zejména u těch nemocných, kde jsou dávky na kritické orgány vysoké.

Při použití protonové radioterapie technikou IMPT lze bezpečně ozářit i komplikované objemy, včetně např. pectus excavatum, bez zbytečného navyšování dávek na zdravé tkáně. Tak se významně snižuje riziko vzniku sekundárních malignit.

Radiačně indukovaná lymfopenie (RIL)

Otázka radiačně indukované lymfopenie je aktuálním tématem a týká se i léčby karcinomu prsů. Výsledků zatím není mnoho, ale z těch, které máme k dispozici, vyplývá, že pokles lymfocytů po ukončení radioterapie je nežádoucí a rizikový.

Chen et al. (18) z roku 2021 ve svém souboru 735 pacientek sledovali množství lymfocytů před a po radioterapii. Při použití technik fotonové radioterapie bylo potvrzeno, že u 60,5 % pacientek došlo k poklesu lymfocytů po ukončení radioterapie. Mean PLC (peripheral lymphocyte count, počet periferních lymfocytů) byl $1,58 \times 10^9/l$ před a $0,99 \times 10^9/l$ po radioterapii. Fotonová radioterapie byla signifikantně riziková pro poměr nadir-PLC/pre-PLC $< 0,8$. Technika ozařování byla jediným významným rizikovým faktorem ($P < 0,05$) pro nadir-PLC/pre-PLC $< 0,8$. U pacientů léčených RapidArc došlo k významnějším snížení PLC vzhledem k vyššímu objemu ozářených plic. Z dané analýzy vyplývá, že volba techniky radioterapie pro minimalizaci možné RIL a zlepšení výsledků léčby je zcela klíčová.

Mezi faktory ovlivňující riziko a závažnost RIL patří cílový objem, technika ozařování, dávka a frakcionace.

Srovnání frakcionačních režimů u karcinomu prsů provedli Guang-Yi et al. u 598 pacientů v randomizované kontrolované studii (19). Porovnali hypofrakcionovanou radioterapii (HFRT; 43,5 Gy/15 frakcí/3 týdny) s konvenční frakcionovanou radioterapií (CFRT; 50 Gy/25 frakcí/5 týdnů). Zajímalo je průměrný počet periferních lymfocytů (PLC). Přežití bez onemocnění (disease-free survival – DFS) a celkové přežití (overall survival – OS) byly analyzovány Kaplanovou-Meierovou metodou. Z jejich analýzy vyplynulo, že výskyt lymfopenie byl významně nižší ve skupině HFRT (45,4 % vs. 55,7 %; $p = .01$).

Pacienti léčení hypofrakcionačním režimem mají menší riziko vzniku lymfopenie než pacienti léčení konvenční frakcionovanou radioterapií.

Závěry studií doporučují použití takové techniky radioterapie, které nevedou k lymfopenii po jejím ukončení. Protonová terapie dle dosavadních výsledků potvrzených i na našem pracovišti toto kritérium jednoznačně splňuje.

Možnou indikací pro protonovou terapii v souvislosti s radiací indukovanou lymfopenií se jeví pacientky s triple negativním karcinomem prsu (TNBC), u kterých je nově součástí léčebného algoritmu podávání anti-PD1 protilátek, jejichž účinnost je závislá na zachování funkční lymfocytární populace.

Bilaterální karcinomy prsů

Léčba bilaterálního karcinomu prsu pomocí ozařovacích technik je vzhledem k velkému ozařovanému objemu technicky náročná.

S postupným rozvojem technik, jako jsou IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) a HT (Helical Tomotherapy), se prokazatelně zlepšuje dávková distribuce a proti konvenční 3D-CRT (3D Conformal Radiotherapy) se i snižují dávky na rizikové orgány. Při dozimetrickém srovnání pouze fotonových technik se VMAT jeví jako kompromisní řešení, dávky na rizikové orgány jsou přijatelné, provedení je v relativně krátkém ozařovacím čase. Tomoterapie vykazuje nejpríznivější profil, co se týče šetření rizikových orgánů, na druhou stranu zvyšuje diskomfort pacienta a riziko nepřesnosti z důvodu dlouhých ozařovacích časů (20).

Výše uvedené techniky zevního fotonového záření často překračují nebo se blíží hranicím tolerance kritických orgánů, zejména srdce a plic. To platí zejména v případech, že jsou léčeny regionální uzliny, jako jsou vnitřní mamární uzliny, v blízkosti srdce a jeho koronárních cév.

Naproti tomu se protonová terapie jeví jako elegantní řešení pro léčbu bilaterálního karcinomu prsu. Umožňuje ozařovat velké objemy a současně šetřit kritické tkáně.

Při přípravě takového plánu se vždy jedná o velkoobjemové ozáření, které je potenciálně zatíženo daleko vyššími dávkami na rizikové orgány, a je tudíž i zjevnou příležitostí k využití benefitů protonové terapie. Ta díky svým dozimetrickým výhodám přináší možnost snížení integrální dávky, dávky na kritické orgány a současně umožňuje zachovat optimální pokrytí cílového objemu. Dodržení dávkových limitů při použití fotonových technik je u těchto objemů téměř vždy velmi obtížné.

V dosud nejrozsáhlejší dozimetrické srovnávací studii byla u pacientek s oboustranným karcinomem prsu průměrná dávka na srdci snížena z průměrných 7,2 Gy na 0,7 Gy při použití protonové terapie oproti fotonové terapii (21).

Genetické mutace *BRCA1,2* a ionizující záření

Geny *BRCA1* a *BRCA2* se podílejí na reparaci zlomů DNA. Pokud jsou tyto geny mutované, jejich nosičky jsou předurčeny k vyššímu riziku vzniku rakoviny prsu a vaječníku.

Při ionizujícím záření vznikají zlomy v DNA, na jejichž reparaci se podílejí právě geny *BRCA1,2*. Při mutacích v daných genech dochází k selhání procesu opravy poškozené DNA, což vede ke vzniku chromozomálních aberací, které mohou vést ke vzniku nádorů.

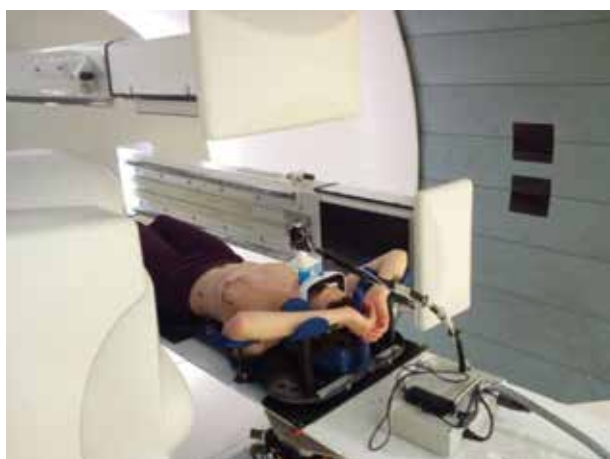
Kote-Jarai et al. (22) hodnotili chromozomové aberace vzniklé v lymfocytech u pěti nosiček s mutací genu *BRCA1* a porovnali je se stejnou skupinou pěti žen bez *BRCA1* mutace (kontrolní skupina). Krevní kultury obou skupin byly ozářeny dávkou 8 Gy a následně byly vyhodnocovány 6 dní po ozáření. V lymfocytech pacientek s *BRCA1* mutací byla zjištěna významně vyšší úroveň chromozomálních aberací ve srovnání se skupinou bez *BRCA1* mutace. Průměrný počet aberací na mitózu byl 3,48 ve srovnání s 1,62 u kontrolní skupiny ($p = 0,0001$). To poskytuje nezvratný důkaz, že nositelé mutace genu *BRCA1* mají výrazně zhoršenou reakci na poškození DNA při působení ionizujícího záření ve srovnání se skupinou kontrolní, což vede u nich k hromadění chromozomálních aberací.

Protonová terapie je metodou volby u pacientek s danými genetickými mutacemi, a to díky významně nižší integrální dávce při ozařování.

PŘÍPRAVA A PRŮBĚH PROTONOVÉ TERAPIE

Radioterapie je proces náročný, a proto je základem pečlivá příprava procedury. Pro protonovou radioterapii je zajištění reprodukovatelnosti stejné polohy pacientky a tím i cílového objemu, který se bude ozařovat, zcela zásadní.

Aby se zabránilo nechtěným pohybům v souvislosti s dýcháním, využíváme v PTC techniku tzv. řízeného



Obr. 1a Nastavení pacientky v ozařovně, poloha vleže, systém Dyn'R

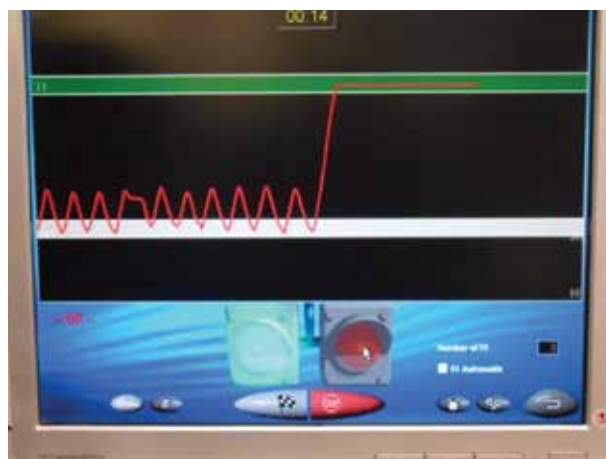
dýchání, tj. zadržování dechu v hlubokém nádechu (Deep Inspiration Breath Hold – DIBH). Informace o dýchání a pokyny k nádechu a výdechu jsou pacientce zobrazovány pomocí brýlí (obr. 1a, b).

Před každým ozařováním probíhá pečlivé nastavení stejné polohy na ozařovně. Při nastavování pacientky se nejdříve provedou dva rentgenové snímky, kde se zkontroluje správnost polohy pacientky. Správnost polohy pacientky a tím i ozařované oblasti se navíc kontroluje pomocí dvou infračervených stereoskopických kamer na ozařovně. Tyto kamery monitorují povrch těla pacientky a kontrolují správnost její polohy, tzv. Vision RT (obr. 2). Sledování povrchu těla představuje zcela nezávislou kontrolu správnosti nastavení. Po přesném nastavení pacientky následně proběhne její ozáření v hlubokém řízeném nádechu.

Pacientky vhodné k protonové radioterapii

Jako vhodnou kandidátku považujeme pacientku s jednostranným karcinomem prsu, musí být spolupracující a zvládnout techniku tzv. řízeného dýchání. Vhodná je menší až střední velikost prsu, pevnější prsa, nevhodně anatomicky tvarovaný hrudník (např. pectus excavatum) či blízkost srdce k hrudní stěně. Naopak nevhodné pacientky pro protonovou léčbu jsou ty s objemnými, pendlujícími prsy a pacientky po implantaci kardiostimulátoru nebo s kovem v blízkosti ozařovaného objemu. Nevhodné jsou i pacientky bez předchozí operace či s generalizovaným nálezem.

Jednoznačnou indikací k protonové radioterapii je nemožnost dodržet doporučené radiační limity na srdce a/nebo jeho podstruktury (dle DEGRO doporučení) při plánování fotonové radioterapie. Existuje skupina pacientek, u které doporučujeme zvážit indikaci k protonové léčbě, a to tam, kde je dozimetricky jednoznačný benefit a kdy pacientky profitují z protonové léčby.

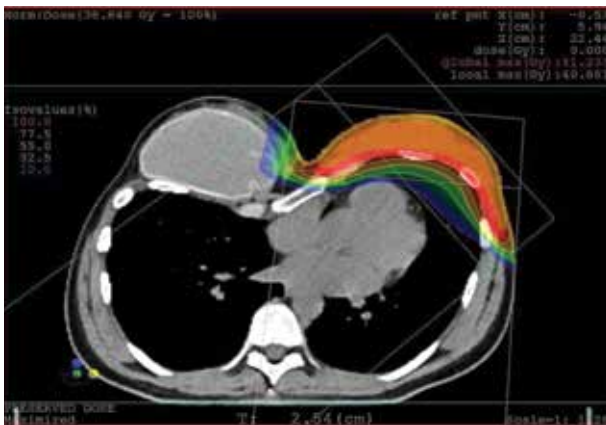


Obr. 1b Obraz řízeného dýchání, který vidí jak pacientka v brýlích, tak personál na obrazovce při nastavování. Červená křivka ukazuje nádechy/výdechy, zelené pásmo představuje požadovanou hladinu nádechu, do které se pacientka nádechne a vydrží v ní při ozařování.

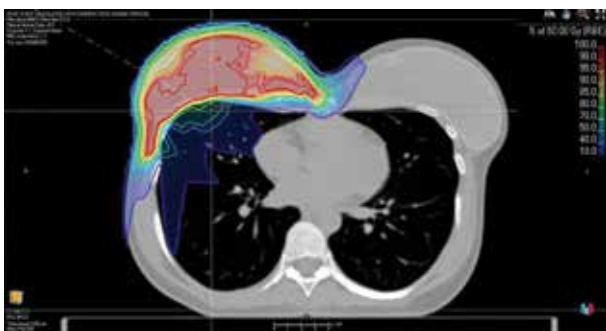
Z RŮZNÝCH OBORŮ



Obr. 2 Nastavení pacientky na ozařovně, kontrola povrchu těla systémem VisionRT. Kamery snímají povrch pacientčina těla (zelený obrys těla) a nasnímaný povrch je porovnán s virtuálním povrchem těla (fialový obrys těla). Systém zajišťuje přesnost nastavení.



Obr. 3 Pectus excavatum, vpadlý hrudník: pokrytí cílového objemu oranžově, pokles dávky v barevném rozlišení izodóz, jednoznačná ochrana srdce a plic. Oproti klasickým fotonovým technikám je téměř zcela chráněno srdce a velká část přilehlé plic. Také kontralaterální prs je vyloučen z ozařovaného objemu.



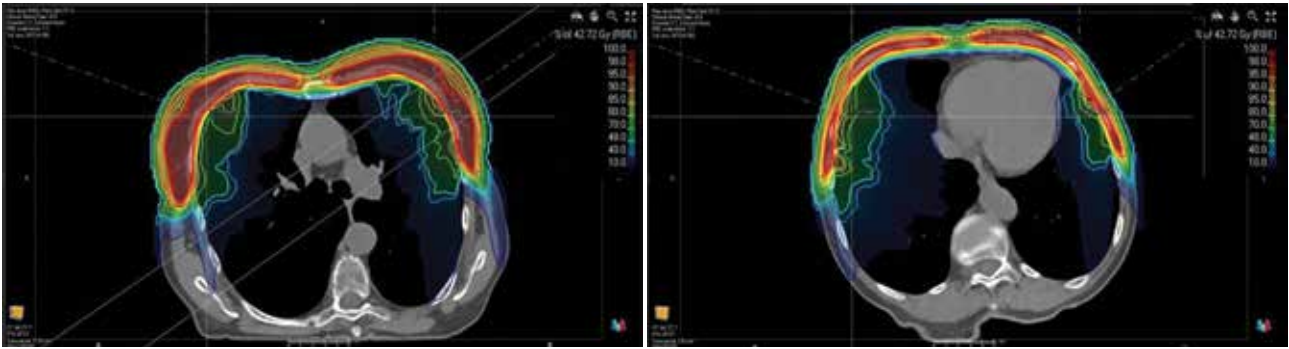
Obr. 4 Bilaterálně prsní implantáty, protonová radioterapie umožňuje výrazné šetření kontralaterálního prsu

Jsou to:

- pacientky s levostranným karcinomem prsu, po předchozí kardiotoxické léčbě – chemoterapie, biologická léčba (antracyklíny, trastuzumab)
- TNBC s léčbou anti-PD1 protilátek
- pacientky s přidruženým kardiálním onemocněním, jako jsou insuficience chlopně, ICHS, arytmie aj., protože dávkové limity pro tyto pacientky by měly být nižší
- při indikaci k ozařování velkých objemů zahrnující vnitřní mamární uzliny
- bilaterální ozařování prsů, které představuje velký ozařovaný objem a riziko zatížení kritických tkání je zde velmi vysoké
- pacientky po předchozí radioterapii druhostranného prsu, kde je nutné zohlednit možné ozáření mediální části hrudníku a ozařování tomuto přizpůsobit
- pacientky s genetickým syndromem predisponující k vyšší toxicitě během ozařování nebo k vyššímu výskytu vzniku tumorů (např. *BRCA* mutace)
- komplikované tvary hrudníku (pectus excavatum, klenutý hrudník, „naléhání srdce“ k hrudní stěně apod.) (obr. 3)



Obr. 5 Klenutý tvar hrudníku, srdce naléhající na hrudní stěnu. To je jeden z největších benefitů protonové terapie, kde lze velmi výrazně redukovat dávku na srdce.



Obr. 6 Bilaterální karcinom prsů: jednoznačná výhoda protonového plánu vzhledem k bilateralitě nálezu, klenutému tvaru hrudníku a srdci naléhajícímu na hrudní stěnu. Tady protonový plán kromě výrazně nižší dávky na srdce a plíce umožní velmi snadno a bezpečně separovat jednotlivá pole v oblasti sternu, při zachování požadovaného pokrytí cílových objemů.

U všech vyjmenovaných skupin umožňuje protonová radioterapie homogenní pokrytí cílového objemu při redukcí ozáření kritických orgánů.

Atypické anatomické poměry a velké ozařovací objemy

Protonová radioterapie je vhodná zejména u velkých a komplikovaných objemů, klenutých tvarech hrudníku apod. Na obrázcích 4, 5 a 6 uvádíme několik protonových plánů z našeho pracoviště pro ilustraci benefitu u těchto atypických a velkoobjemových případů.

ZÁVĚR

Protonová radioterapie umožňuje redukcí dávek na srdeční sval, koronární arterie, plíce i kontralaterální prs, což prokazují zde uvedené dozimetrické studie. Umožňuje tak redukovat existující riziko vzniku velmi pozdních komplikací radioterapie, zejména pozdní kardiotoxicity, pneumotoxicity, vzniku sekundárních malignit a dle nejnovějších poznatků i riziko poradiačně indikované lymfopenie.

Dozimetrická data ukazují, že určitá podskupina žen s karcinomem prsu bude profitovat z protonové radioterapie. Můžeme tedy definovat podskupinu nemocných, které budou mít největší prospěch z protonové terapie. Jsou to dále uvedené skupiny:

1. Jednoznačně vhodné jsou pacientky s jednostranným karcinomem prsu, u kterých by fotonová radioterapie vedla k vysoké zátěži kritických orgánů (srdce $D_{mean} > 2,5$ Gy, levá sestupná koronární arterie $D_{mean} > 10$ Gy) a předpokládáme u nich delší dobu přežití.
2. Nejvíce ohrožené jsou nemocné po předchozí kardiotoxické léčbě – chemoterapii, biologické léčbě (antracykliny, trastuzumab) včetně pacientek léčených pembrolizumabem z důvodu obávané lymfopenie u triple-negativního karcinomu prsu.
3. Další skupinou jsou pacientky s preexistujícím kardiálním onemocněním, u kterých nelze aplikovat stejné dávkové limity na srdce jako u zdravé populace.

4. Indikované jsou pacientky, u kterých je v plánu ozařování většího objemu, jako jsou bilaterální karcinomy prsu či ozařování lokoregionální, včetně ozařování vnitřních mamárních uzlin. Protonová radioterapie zde nemusí volit kompromis mezi pokrytím cílového objemu a redukcí toxicity kritických orgánů.
5. Dalším faktorem mluvícím ve prospěch protonové radioterapie je stav po předchozí radioterapii v oblasti hrudníku, včetně předchozí radioterapie druhostranného prsu či nevhodný anatomický tvar hrudníku (pectus excavatum, srdce naléhající na hrudní stěnu apod.).
6. Poslední skupinou jsou ženy se zjištěným genetickým syndromem predisponujícím pacientku buď k vyššímu riziku vzniku tumoru, nebo zvýšené toxicitě při ozařování (např. *BRCA* mutace).

Protonová radioterapie je stále dostupnější modalitou ve světě a může být optimální léčebnou metodou pro nezanedbatelnou skupinu pacientek s karcinomem prsu.

Konflikt zájmů: žádný.

LITERATURA

1. www.svod.cz
2. **Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al.** Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast* 2022; 66: 15–23.
3. **Darby S, McGale P, Correa C, et al.** Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707–1716.
4. **Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WE, et al.** Regional nodal irradiation in early stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(4): 307–316.
5. **Fontanilla HP, Woodward WA, Lindberg ME, et al.** Current clinical coverage of Radiation Therapy Oncology Group-defined target volumes for postmastectomy radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2012; 2(3): 201–209.
6. **Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, et al.** Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg.* 2004; 239: 232–237.
7. **Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al.** European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage

- I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(12): 1602–1610.
8. **Wöckel A, Festl J, Stuber T, et al.** Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) – Part 2 with recommendations for the therapy of primary, recurrent and advanced breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018; 78(11): 1056–1088.
 9. **Wang H, Wei J, Zheng Q, et al.** Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci.* 2019; 15(10): 2128–2138.
 10. **Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al.** Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(11): 987–998.
 11. **Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, et al.** Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 103(3): 595–604.
 12. **Virmani R, Farb A, Carter AJ, et al.** Pathology of radiation-induced coronary artery disease in human and pig. *Cardiovasc Radiat Med.* 1999; 1(1): 98–101.
 13. **Grantzau T, Thomsen MS, Vaeth M, et al.** Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2014; 111(3): 366–373.
 14. **Gokula K, Earnest A, Wong LC.** Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat. Oncol.* 2013; 8: 268.
 15. **Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al.** Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(4): 1021–1030.
 16. **Ares C, Khan S, Macartain AM, et al.** Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3): 685–697.
 17. **Paganetti H, DePauw N, Johnson A, et al.** The risk for developing a secondary cancer after breast radiation therapy: Comparison of photon and proton techniques. *Radiother. Oncol.* 2020; 149: 212–218.
 18. **Chen F, Yu H, Zhang H, et al.** Risk factors for radiation induced lymphopenia in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy. *Ann Transl Med.* 2021; 9(16): 1288.
 19. **Sun GY, Wang SL, Song YW, et al.** Radiation-induced lymphopenia predicts poorer prognosis in patients with breast cancer: a post hoc analysis of a randomized controlled trial of postmastectomy hypofractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 108(1): 277–285.
 20. **Garda AE, Hunzeker AE, Michel AK, et al.** Intensity modulated proton therapy for bilateral breast or chest wall and comprehensive nodal irradiation for synchronous bilateral breast cancer: initial clinical experience and dosimetric comparison. *Adv Radiat Oncol.* 2022; 7(3): 100901.
 21. **Kote-Jarai Z, Salmon A, Mengitsu T, et al.** Increased level of chromosomal damage after irradiation of lymphocytes from BRCA1 mutations carriers. *Br J Cancer.* 2006; 94(2): 308–310.
-

adresa pro korespondenci:

MUDr. Andrea Pásztorová
Proton Therapy Center Czech, s. r. o.
Budínova 2437/1a, 180 00 Praha 8
email: andrea.pasztorova@ptc.cz