

Postavení protonové radioterapie v komplexním diagnosticko léčebném programu karcinomu prsu

Barbora Ondrová, Andrea Pásztorová, Jiří Kubeš

Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha

Adjuvantní radioterapie je velmi častou součástí léčby non-metastatického nádoru prsu. Přestože je tato léčba velmi účinná, je zatížena nežádoucími účinky, které u části pacientek mohou vést zejména k neakceptovatelnému zvýšení kardiovaskulárního rizika, ale také k rostoucímu riziku rozvoje sekundární malignity. Protonová radioterapie díky svým 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 (např. při indikaci k ozáření vnitřních mamárních uzlin) a u mladších pacientek s levostranným karcinomem prsu. Dostupná klinická data prokazují její proveditelnost i absenci neočekávaných nežádoucích účinků. Probíhající klinické studie a sběr dat v rámci follow-up potom nabídnou možnost upřesnění kritérií, na základě kterých by měly být pacientky k protonové radioterapii referovány.

Klíčová slova: protonová radioterapie, karcinom prsu, toxicita radioterapie.

The current position of proton radiotherapy in a comprehensive treatment of breast cancer

Adjuvant irradiation is frequently used for treatment of non-metastatic breast cancer patients. Although photon irradiation improved local control and overall survival, its use could lead to unacceptable increase of cardiovascular toxicity or secondary cancer risk. Proton therapy due to its dosimetric advantages compared to photon radiotherapy decreases the integral dose, dose to organs at risk and at the same time allows optimal coverage of the treatment volume. This advantage is more evident in more complex volumes, like in cases where internal mammary nodes have to be irradiated, and in younger patients with left-sided breast cancer. Available early clinical data confirms that proton irradiation is feasible and not connected with unacceptable or unexpected risk of complications. Ongoing clinical trials and data collection during the follow-up will lead to identification of prognostic factors, which could help in identifying of patients, who will most benefit from proton radiotherapy use.

Key words: proton radiotherapy, breast cancer, radiotherapy toxicity.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen, v roce 2017 byla v České republice tato diagnóza stanovena u 7 877 žen (cca 146 případů/100 000 žen). Přestože počet pacientek s touto diagnózou stoupá, mortalita klesá. Zvyšuje se tak počet pacientek, které jsou úspěšně vyléčeny a které mohou být zatíženy pozdními následky protinádorové léčby. 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 protonová radioterapie nabídnout šetrnější alternativu.

V počátcích zavádění protonové radioterapie (PT) se vzhledem k omezenému počtu i kapacitě jednotlivých center pozornost sou-

středila na nádorová onemocnění, u kterých nebyla radikální fotonová radioterapie vůbec možná – např. tumory báze lební, paraspinální sarkomy, dětské malignity a další spíše vzácná onemocnění. Jak dostupnost PT stoupá, indikace se rozšiřují i na situace, kdy není PT přínosná ve smyslu kontroly onemocnění, ale kdy „pouze“ redukuje toxicitu, a to i u poměrně častých nádorů. Do této skupiny můžeme zařadit i pacientky s karcinomem prsu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Ondrová, barbora.ondrova@ptc.cz

Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Budínova 2437/1a, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 157–161

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2020

Radioterapie může být u karcinomu prsu indikována se záměrem kurativním (radikálním) – příkladem může být např. inflamatorní karcinom prsu, v indikaci paliativní (léčba metastatického onemocnění), nebo nejčastěji v indikaci adjuvantní, tzn. v kombinaci s chirurgickým výkonem, zde se uplatňuje právě protonová radioterapie.

Adjuvantní radioterapie je až na výjimky indikována u všech žen po parciálním chirurgickém výkonu. V případě negativních lymfatických uzlin pouze na oblast prsu, v případě postižení axilárních nebo dalších spádových uzlin je pak ozařovací pole adekvátně rozšířeno. Pokud pacientka absolvuje radikální výkon, není ozaření nutné vždy, pouze v případě pokročilejšího onemocnění a/nebo postižení lymfatických uzlin. Ještě komplikovanější je situace po předchozí neoadjuvantní systémové léčbě. Podrobnější popis přesahuje možnosti tohoto sdělení, existuje mnoho hraničních situací, kdy se jednotlivá mezinárodní doporučení (např. NCCN vs. ESMO guidelines) zcela neshodují. Optimální postup pro danou pacientku je proto nutné stanovit vždy cestou multidisciplinárního týmu.

Protonová versus fotonová radioterapie

Zdrojem fotonového záření užívaného v léčbě karcinomu prsu je nejčastěji lineární urychlovač, přístroj pro tomoterapii, případně vzácně CyberKnife. Fotonové záření předává energii v tkáni s maximem blízko povrchu (nikoliv přímo na něm, což je nazýváno tzv. built-up efekt) a s rostoucí hloubkou tkáně dávka klesá. Fotony nemají konečný dolet, tedy prochází celým tělem pacienta a z pohledu cílového objemu mají tzv. výstupní dávku. Protony jsou urychlovány v cyklotronech nebo synchrotronech. Proti fotonovému záření mají vyšší biologickou účinnost, proto se dávka přepočítává tzv. konverzním faktorem (aktuálně je konsensuálně stanoven na 1,1 pro všechny klinické situace). Protony mají ale konečný dolet, hloubka jejich dosahu je určena vstupní energií. Pro oblast maximální depozice energie na konci jejich doletu je používán výraz Braggův peak. Chybí u nich tzv. výstupní dávka, což je základním fyzikálním rozdílem, který je následně využíván v klinické praxi.

Základní odlišností protonového svazku od fotonového záření je jeho způsob depozice dávky ve tkáních. Maximum energie je předáno v oblasti

Braggova peaku. Před touto oblastí je předáváno relativně málo energie (přibližně 30 % pro monoenergetický svazek), za touto oblastí není absorbována již žádná dávka záření. Tato fyzikální vlastnost protonů vede k redukci dávek i při použití starší modality, pasivního rozptylu (široce rozptýlený svazek je stíněn a zároveň modulován tak, aby ozářil celý ozařovaný objem). Skenování tužkovým svazkem (PBS) používá tenký svazek protonů ($\sigma = 3-8$ mm) a dávku dodává ve formě tzv. „spotů“ (neboli jednotlivých různě vážených „bodů“ dodaných tužkovým svazkem). Spoty se vzájemně překrývají, po jednotlivých vrstvách vykresluje cílovou oblast a to vede k vytvoření požadované dávkové distribuce v celém objemu.

PBS přináší oproti starším protonovým technikám jako je DS (dvojitý rozptyl – „double scattering“) a US (uniformní skenování – „uniform scanning“) nesporné dozimetrické výhody v podobě možnosti skutečné 3D optimalizace. Tato technika tzv. IMPT (protonové radioterapie s modulovanou intenzitou) představuje protonový ekvivalent fotonové IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou). IMPT umožňuje kromě laterálního profilu tvarovat homogenitu pole i ve směru svazku. Jedná se o techniku 3D optimalizace dávkové distribuce. IMPT navíc dovoluje plynulé napojování několika polí a to bez vzniku „cold a hot spotů“. Nevýhodou PBS je možný vznik tzv. „interplay“ efektů, které vznikají důsledkem periodického pohybu cílového objemu a interferencí pohybu skenovaného svazku během ozařování. Toto může vést k narušení plánované dávkové distribuce. Strategii vhodnou k potlačení interplay efektu a zároveň k zlepšení reprodukovatelnosti pozice a tvaru cílového objemu, se ukázala metoda ozařování v hlubokém reprodukovatelném nádechu.

Často diskutovanou otázkou je produkce tzv. sekundárních neutronů, a to zejména s ohledem na potenciální zvýšení rizika léčbou indukovaných nádorů. Tyto částice vznikají jak při fotonovém, tak při protonové radioterapii, a to jak interakcí fotonů/protonů s materiálem ozařovače, tak v těle pacienta. U fotonové radioterapie vznikají (nezanedbatelné množství) při energiích nad 10 MeV, v případě protonové radioterapie vzhledem k používaným vysokým energiím svazku vždy, přičemž u skenovaného svazku (PBS) je tato produkce vzhledem k minimu materiálu (absence kolimačního systému) významně menší proti starším rozptylovým technikám. Analýza

potenciálního reálného dopadu na pacienty je velmi komplikovaná, nicméně dle aktuálních prací není prokázáno, že by právě sekundární neutronová kontaminace měla být důvodem pro volbu jedné nebo druhé modality radioterapie.

Proč protonová radioterapie u karcinomu prsu?

Cílovým objemem je u karcinomu prsu typicky prs/hrudní stěna s nebo bez ozaření lymfatických oblastí (axila v různém rozsahu, nadklíček, vnitřní mamární uzliny). Rizikovými orgány jsou tedy obvykle jícen, mícha, štítná žláza, plíce, druhostranný prs a zejména srdce a jeho podstruktury (koronární arterie, chlopně).

Radioterapie je rizikovým faktorem pro rozvoj kardiální toxicity. Zvyšuje riziko koronární stenózy, akutního infarktu myokardu, srdečního selhání nebo kardiomyopatie, zvyšuje také riziko chlopenní stenózy nebo perikardiálního výpotku. Pro soubor kardiálních obtíží objevujících se po ozaření v oblasti hrudníku je v literatuře užíván pojem „onemocnění srdce indukované zářením“ (anglicky radiation-induced heart disease, RIHD). Jde o syndrom zahrnující kardiomyopatii, perikarditis, postižení koronárních arterií, chlopenního aparátu a převodního systému srdečního. Nejedná se o jev specifický pro karcinom prsu, ale vyskytuje se u všech pacientů ozařovaných v oblasti hrudníku. Protože jde o jev objevující se se značnou latencí, je v dostupné literatuře poměrně široký rozptyl uváděné incidence, u karcinomu prsu 0,5–37 % (1).

Incidence ischemické choroby srdeční roste s rostoucí dávkou na srdce, sledovaným parametrem ve studiích bývá typicky střední dávka na srdce jako celek (mean heart dose). Darby a kol. ve své práci prokázali 7,4% zvýšení rizika na každý Gray střední dávky na srdce (2). Obdobně Jacobse a kol. 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 (3). V této studii byl střední věk patientek v době diagnózy 50 let, jednalo se tedy o relativně mladé pacientky. Přidané riziko bylo identické, ať byly pacientky jinak bez rizikových faktorů kardiovaskulární morbidit, nebo s nimi. Pacientky již vstupně zatíženy riziky, jako např. podání antracyklinů nebo trastuzumabu, hypertoničky, pacientky s vyšším BMI a dalšími obecnými riziky, byly tedy skupinou více ohroženou.

Přestože kardiální toxicita radioterapie je v centru pozornosti, nejedná se pouze o ni. Zejména u mladších pacientek s dobrou prognózou s odstupem od ukončení léčby významně stoupá riziko sekundární malignity. U pacientek s karcinomem prsu se jedná zejména o riziko druhostranného karcinomu prsu, nádoru jícnu a nemalobuněčného plicního karcinomu. Relativní riziko pro rozvoj plicního karcinomu je 1,66, pro nádor jícnu 2,17, pokud jsou srovnávány pacientky s nádorem prsu, které podstoupily nebo nepodstoupily radioterapii, tato rizika rostou významně 15 a více let po ukončení radioterapie (4). Riziko rozvoje druhostranného tumoru prsu je u žen mladších 40 let v době léčby 2,5x větší než u žen, které radioterapii nepodstoupily. Toto zvýšení bylo pozorováno u pacientek, u kterých dávka na kvadrant prsu, ve kterém sekundární tumor vznikl, převýšila 1,1 Gy, tedy dávku relativně velmi malou (5). Moderní techniky fotonové radioterapie jsou vysoce konformní, co se týče pokrytí cílového objemu nebo redukce dávky na definované kritické orgány, je toho však dosaženo mnohdy za cenu zvýšení objemu tkání ozářených dávkami nízkými a středními. Roste tak integrální dávka a s ní riziko sekundárních tumorů. Srovnáme-li například fotonovou techniku VMAT (volumetrické radioterapie s modulovanou intenzitou) s protonovými technikami (ať již starší rozptylové metody, ale i novější techniku skenování tužkovým svazkem), pak je riziko sekundárního tumoru plic i druhostranného karcinomu prsu signifikantně nižší ($p < 0,001$) (6).

Výhoda protonové radioterapie roste s rostoucí „komplikovaností“ nebo komplexitou cílového objemu, jak prokázali Ares a kol. (7) Zatímco při ozáření prsu bez lymfatické oblasti bylo při ozáření 3D konformní radioterapií, IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou) i IMPT (protonová radioterapie s modulovanou intenzitou) možné splnit požadavky na šetření kritických orgánů (OAR) bez kompromisů při pokrytí cílového objemu, při požadavku na ozáření prsu a regionálních lymfatických uzlin již nebylo možné 3D konformní radioterapii požadované limity na OAR dodržet. IMPT snížila proti IMRT dávku na 5 % objemu levé plíce více než 2,5x, objem srdce ozářený 22,5 Gy byl pak více než 20x menší. Obdobné výsledky publikovali MacDonald a kolegové, kdy V20 (objem ipsilaterální plíce ozářený dávkou 20 Gy) v případě ozařování vnitřních mamárních uzlin fotony byl 30 %, zatímco u protonové ra-

dioterapie 15 %, střední dávka na srdce u fotonů 4–10 Gy, u protonů < 1 Gy (8).

Že může být pokrytí cílového objemu fotonovou radioterapií, pokud je nutné ozáření vnitřních mamárních uzlin, obtížné, publikovali již v roce 2012 Fontanilla a kolegové z MD Anderson. (9) Analyzovali retrospektivně u reálné klinicky užitých plánů pokrytí hrudní stěny, jednotlivých úrovní axily (I, II, III), nadklíčku a vnitřních mamárních uzlin, konturovaných dle RTOG doporučení. Požadovanou dávkou bylo pokryto např. u hrudní stěny 74 % objemu, u vnitřních mamárních uzlin 80 % objemu, naproti tomu pokrytí axilárních a nadklíčkových lymfatických uzlin bylo velmi dobré. Přes tyto kompromisy byl objem srdce ozářený více než 10 Gy u levostranných tumorů prsu 11 %, u pravostranných tumorů 6 %. V20 ipsilaterální plíce (objem plic ozářený 20 Gy) byl 28 % u levostranných karcinomů, 34 % u pravostranných karcinomů, což představuje poměrně významnou radiační zátěž. Nutnost výše uvedených kompromisů odpadá při použití protonové radioterapie.

Klinická data

Užití protonové radioterapie u karcinomu prsu lze zjednodušeně rozdělit do dvou základních skupin. První skupina je akceleroaná parciální radioterapie (APBI), používaná zejména v zahraničí pro pacientky s časným karcinomem prsu, druhá skupina zahrnuje ozáření velkoobjemové, tzn. prsu/hrudní stěny s nebo bez ozáření lymfatických uzlin.

Akceleroaná parciální radioterapie

APBI protonovou radioterapií se v České republice neprovádí. I v zahraničí je vedena diskuse, zda existuje při malém ozáření objemu při srovnání s moderními fotonovými technikami klinický benefit, přestože jsou publikovány práce popisující vynikající lokální kontrolu i kosmetický efekt. Prospektivní klinická studie fáze II pod záštitou PTCOG (kooperativní skupina pro částečnou radioterapii) PCG BRE007–12 předepisující dávku 40 Gy/10 frakcích probíhá v několika centrech ve Spojených státech amerických. Výsledky zatím nejsou k dispozici (10).

Ozáření prsu/hrudní stěny s nebo bez ozáření lymfatických oblastí

Tato indikace je v publikovaných pracích zastoupena častěji. Důvody jsou uvedeny v odstavcích výše – s rostoucí komplexitou cílového

objemu roste potenciální klinický benefit protonové radioterapie, zejména jde o situace, kdy je nezbytné ozáření vnitřních mamárních uzlin.

Nejsou k dispozici výsledky žádné randomizované klinické studie srovnávající protonovou vs. fotonovou radioterapii. Publikované práce (pocházející obvykle z jedné instituce) se zaměřují na akutní toxicitu a časné výsledky, což je vzhledem ke krátké době sledování očekávatelné. Potvrzují však proveditelnost a přijatelnou toxicitu protonové radioterapie.

Metaanalýzu publikovaných studií shrnuli ve své práci z roku 2018 Kammerer a kolegové (11). Zahrnuli celkem 13 studií hodnotících jak ozáření starší technologií rozptylovou, tak technikou tužkového skenování. Ve srovnání s fotonovými technikami (včetně pokročilých, jako IMRT nebo tomoterapie) bylo dosaženo lepšího pokrytí cílového objemu, ale zejména snížení střední dávky na srdce – 1 Gy u protonové radioterapie vs. 3 Gy u 3D konformní RT resp. 6 Gy u IMRT.

Práce zahrnující největší soubor pacientek – 91 žen – byla publikována v roce 2017 autory Verma a kol. (12) Hodnotili toxicitu u pacientek podstupujících adjuvantní radioterapii zahrnující vnitřní mamární uzliny, medián sledování 15,5 měsíce. Přerušení RT kvůli toxicitě bylo popsáno v 8 % případů, Grade 3 dermatitida se vyskytla u 5 % pacientek. Tato dermatitida však odezněla s mediánem 32 dní po ukončení RT. Vzhledem ke krátké době sledování nejsou data týkající se kardiotoxicity nebo sekundárních malignit.

V současné době probíhají dvě randomizované studie registrované u ClinicalTrials.gov. Studie randomizující pacientky s non-metastatickým karcinomem prsu k protonové nebo fotonové radioterapii je vedena tzv. Radiotherapy Comparative Effectiveness (RadComp) konsorciem (33 center v USA). Primárním endpointem je redukce kardiovaskulárních příhod, sekundárními endpointy pak jsou lokální kontrola, kvalita života a dlouhodobé přežití. Nábor pacientek probíhá, plánováno je zahrnout více než 1 200 pacientek (13). Randomizovaná studie srovnávající dvě frakcionační schémata protonové radioterapie (50 Gy ve 25 frakcích vs. 40 Gy v 15 frakcích) probíhá aktuálně v USA na Mayo Clinic (14). Do studie mohou být zařazeny pacientky s uzlinovým rozsahem onemocnění N0–N3, dále také pacientky s implantáty. Primárním endpointem je četnost komplikací (výskyt toxicity G3 nebo vyšší, případně u pacientek s rekonstrukční

Tab. 1. Dávkové limity na srdce a srdeční struktury dle DEGRO

Struktura	Sledovaný parametr	Doporučený limit
Srdce	Dmean (střední dávka)	< 2,5 Gy
Levá komora	Dmean	< 3,0 Gy
	V5 (objem ozářený 5 Gy)	< 17 %
	V23 (objem ozářený 23 Gy)	< 5 %
Levá hlavní věnčitá tepna (LAD)	Dmean	< 10 Gy
	V30 (objem ozářený 30 Gy)	< 2 %
	V40 (objem ozářený 40 Gy)	< 1 %

operací nutnost chirurgické intervence). Také do této studie nábor probíhá.

Potenciální nevýhody protonové radioterapie

U pohyblivých cílů obecně se vedou diskuse, zda je možné protonovou radioterapií ozářit tyto cíle dostatečně homogenně a se zachováním dávkové distribuce i při všech možných geometrických a prostorových změnách cílového objemu, vyloučit přitom nežádoucí vliv již zmíněného interplay efektu. Plánování vyžaduje v těchto situacích pečlivé hodnocení robustnosti daného plánu vůči vlivu pohybů, jde však o komplikaci v této indikaci řešitelnou.

Základními pohyby při radioterapii karcinomu prsu jsou pohyby v souvislosti s dýcháním. V zásadě jsou možná dvě řešení – řízené dýchání (nádech), případně 4D CT s konturací tzv. ITV (cílového objemu stanoveného na základě pohybů). V PTC preferujeme první možnost a využíváme ozáření v hlubokém nádechu (DIBH – Deep Inspiration Breath Hold), tedy se pacientka nadechuje do rozmezí předem individuálně určeného, v tomto nádechu je také provedeno plánovací CT. Samotná radioterapie pak probíhá tzv. gatovaným ozářením (ozáření se spustí po dosažení předepsané dechové hladiny a automaticky vypne při jejím opuštění). Tento způsob je pacientkami velmi dobře tolerovaný a vyžaduje jen krátký nácvik. Pokud se (vzácně) stane, že pacientka není schopna řízeného nádechu, nahrazujeme ho již zmíněným 4D CT. Jak prokázali Patel a kol., pro protonovou radioterapii (a to pro starší rozptylovou techniku, ale i pro tužkové skenování) nepřináší užití metod řízeného nádechu přínos proti ozáření ve volném dýchání, obě metody jsou z hlediska pokrytí cílového objemu i šetření kritických orgánů (srdce, plíce) srovnatelné (15).

Výhodou proti jiným pohyblivým orgánům je fakt, že tvar a velikost prsu/hrudní stěny se v průběhu ozáření obvykle nemění. U ně-

kterých pacientek se ale může stát, že dojde vlivem edému ke změně objemu prsu nebo měkkých tkání hrudní stěny, případně se změni tvar např. progresí velikosti pooperačního seromu. V takových případech je nutné analyzovat dopad změny na dávkovou distribuci a v případě neakceptovatelné změny provést tzv. replanning (změnu ozařovacího plánu). K detekci těchto změn provádíme v PTC kontrolní CT zobrazení, obvykle v týdenním intervalu.

Akutní kožní reakce vyššího grade (vlhká deskvamace, ulcer) je poměrně často reportovaným parametrem v protonových studiích. Incidence G3 a vyšší kožní toxicity se pohybuje od 0 % až k 43 % v práci autorů z protonového centra v Jacksonville, Florida, USA (16). Vzhledem k absenci build-up efektu (přítomnému u fotonové radioterapie brzdným zářením) je nutné v procesu plánování zahrnout i kůži do souboru kritických orgánů, na které je plán optimalizován. Autoři Liang a kol. (16) analyzovali dozimetrické parametry ozáření kůže (definované jako strukturu sahající 5 mm pod povrch prsu) a riziko výskytu akutní dermatitidy G3. Statisticky signifikantní byla dávka na 10 cm³ kůže (53,1 Gy vs. 52,2 Gy, $p = 0,03$), dále objem kůže ozářený dávkou 52,5 Gy (20,7 cm³ vs. 5,2 cm³, $p = 0,03$), riziko také významně stoupl, pokud byla pacientka kuřačka ($p = 0,02$). Je nutné říci, že tato práce hodnotila výsledky dosažené starší rozptylovou technikou, kde je obtížnější optimalizovat dávku na kůži ve srovnání s technikou tužkového skenování. Užití techniky IMPT naproti tomu dovo-luje snížení dávky na kůži ve srovnání s IMRT, jak ukázali ve své publikaci Tommasino a kol. (17), a to bez zvýšení rizika zátěže dalších orgánů.

Dostupnost protonové radioterapie může být nemedicínskou limitací a potenciální nevýhodou. Počet center se celosvětově zvyšuje, roste také skupina center, která pacientky s tumorem prsu ozařují. Do této skupiny se řadí i PTC, dostupnost pro pacientky v České republice tedy není zásadní překážkou pro užití v této indikaci.

Výběr pacientek vhodných k protonové radioterapii

Přestože dozimetrická výhoda na jakékoliv úrovni je typická pro téměř všechny srovnávací plány protonové vs. fotonové radioterapie, ne každá pacientka má ze snížení dávky klinický benefit, zejména ve snížení rizika kardiovaskulární morbidit.

Recentně shrnula doporučení k stanovení tzv. constraints (dávkových limitů) pro srdce a jeho podstruktury německá skupina DEGRO (Deutsche Gesellschaft Für Radioonkologie) (tabulka 1) (18).

Autoři však připomínají, že pokud je nutné dělat kompromisy mezi pokrytím cílového objemu a zatížením srdce, je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, aby zvážil rizika případné recidivy vs. toxicity léčby. Jako jedna z možností řešení této situace se nabízí odeslání pacientky k protonové radioterapii.

Velmi propracovaný systém indikace a referování k protonové radioterapii je zaveden v Nizozemsku. Pro nádory prsu není založen pouze na parametrech konkrétního plánu, ale pro každou pacientku je stanoveno individuálně tzv. absolutní zvýšení rizika (absolute excess risk). Základní kardiovaskulární riziko (bez radioterapie) je určeno na základě národní statistiky, která bere v úvahu věk, pohlaví a přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů. Riziko plynoucí z ozáření je modelováno na základě práce Darbyho a kol. (2), kdy za každý Gray střední dávky na srdce roste riziko o 7,4 %. Limit je pak stanoven odečtením individuálního rizika z radioterapie od základního kardiovaskulárního rizika. Pokud je 2 % a vyšší, je vypracován srovnávací protonový plán. Pacientka je odeslána k protonovému ozáření, pokud je rozdíl rizika mezi protonovým a fotonovým plánem 2 % a vyšší. Typickou pacientkou, pro kterou je tímto způsobem indikace stanovena, je mladší pacientka s levostranným karcinomem prsu, zvláště pak pokud je indikováno ozáření vnitřních mamárních uzlin, případně pak také pacientka s nepříznivým tvarem hrudníku, jako např. u pectus excavatum (19).

V České republice stejně jako v jiných zemích takového podrobného doporučení neexistuje. Vychází se z individuálního posouzení ideálně multidisciplinárním týmem, na základě kterého je pak pacientka odeslána ke zvážení protonové radioterapie. Ačkoliv roste riziko vyšší dávky na srdce s rostoucím ozářeným objemem, je zde

velká individuální variabilita. Záleží na mnoha faktorech, kromě již zmíněného tvaru hrudníku je to např. blízkost srdce k hrudní stěně. Vhodnou pacientkou je pak jednoznačně žena, u které je při plánování fotonové radioterapie zjištěna vyšší dávka na srdce a jeho struktury (např. dle limitů DEGRO) a zároveň má life expectancy delší než 15–20 let a/nebo má preexistující srdeční onemocnění a/nebo absolvovala kardiotoxickou systérovou terapii (antracykliny, trastuzumab) (20). Dalším faktorem mluvícím ve prospěch

protonové radioterapie je bilaterální postižení vyžadující oboustranné ozáření, stav po předchozí radioterapii v oblasti hrudníku nebo zjištěný genetický syndrom predisponující pacientku buď k vyššímu riziku sekundárního tumoru nebo zvýšené toxicitě (např. BRCA1 mutace).

Úhrada protonové radioterapie v České republice je vázána na doporučení komplexního onkologického centra a schvalována revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Při splnění legislativních požadavků je tak léčba dostupná a hrazená.

Závěr

Protonová radioterapie může být optimální léčebnou modalitou pro nezanedbatelnou skupinu patientek s karcinomem prsu. Ačkoliv nejsou stanovena a konsensuálně přijímána jednoznačná kritéria pro jejich výběr, měla by být indikace diskutována u každé pacientky s levostranným karcinomem prsu vyžadujícím radioterapii, přičemž lze očekávat další zpřesnění s přicházejícími výsledky probíhajících klinických studií.

LITERATURA

1. 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. doi:10.7150/ijbs.35460.
2. 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. doi:10.1056/NEJMoa1209825.
3. 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.10.025.
4. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol*. 2015; 114(1): 56–65. doi:10.1016/j.radonc.2014.10.004.
5. 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.040.
6. Hernandez M, Zhang R, Sanders M, Newhauser W. A treatment planning comparison of volumetric modulated arc therapy and proton therapy for a sample of breast cancer patients treated with post-mastectomy radiotherapy. *J Proton Ther*. 2015; 1(1): 119. doi:10.14319/jpt.11.9.
7. 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.062.
8. MacDonald SM, Patel SA, Hickey S, et al. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86(3): 484–490. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.01.038.
9. 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. doi:10.1016/j.prro.2011.10.001.
10. ClinicalTrials.gov [online] [cit. 10.4.2020]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01766297>.
11. Kammerer E, Guevelou JL, Chaikh A, et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2018; 63: 19–27. doi:10.1016/j.ctrv.2017.11.006.
12. Verma V, Iftekaruddin Z, Badar N, et al. Proton beam radiotherapy as part of comprehensive regional nodal irradiation for locally advanced breast cancer. *Radiother Oncol*. 2017; 123(2): 294–298. doi:10.1016/j.radonc.2017.04.007.
13. Bekelman JE, Lu H, Pugh S, et al. Pragmatic randomised clinical trial of proton versus photon therapy for patients with non-metastatic breast cancer: the Radiotherapy Comparative Effectiveness (RadComp) Consortium trial protocol. *BMJ Open*. 2019; 9(10): e025556. Published 2019 Oct 15. doi:10.1136/bmjopen-2018-025556.
14. ClinicalTrials.gov [online] [cit. 10.4.2020]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783690>.
15. Patel SA, Lu HM, Nyamwanda JA, et al. Postmastectomy radiation therapy technique and cardiopulmonary sparing: A dosimetric comparative analysis between photons and protons with free breathing versus deep inspiration breath hold. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7(6): e377–e384. doi:10.1016/j.prro.2017.06.006.
16. Liang X, Bradley JA, Zheng D, et al. Prognostic factors of radiation dermatitis following passive-scattering proton therapy for breast cancer. *Radiat Oncol*. 2018; 13(1): 72. Published 2018 Apr 19. doi:10.1186/s13014-018-1004-3.
17. Tommasino F, Durante M, D'Avino V, et al. Model-based approach for quantitative estimates of skin, heart, and lung toxicity risk for left-side photon and proton irradiation after breast-conserving surgery. *Acta Oncol*. 2017; 56(5): 730–736. doi:10.1080/0284186X.2017.1299218.
18. Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention. *Kardiale Toxizität durch Strahlentherapie bei Brustkrebs: Aktuelle Ergebnisse, Bewertung und Prävention. Strahlenther Onkol*. 2019; 195(1): 1–12. doi:10.1007/s00066-018-1378-z.
19. Maduro JH. Future options: the potential role of proton irradiation. *Breast*. 2019; 48(Suppl 1): S76–S80. doi:10.1016/S0960-9776(19)31129-4.
20. Hug EB. Proton Therapy for Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2018; 13(3): 168–172. doi:10.1159/000489893.