

Protonová radioterapie u nádorů kolorekta – možnosti a očekávání

Pavel Vítek

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

Protonová radioterapie se odlišuje od konvenční fotonové (záření gama), dávkovou distribucí ve tkáních, ne mechanismem efektu. Výhody proto jsou jen dozimetrické. Indikace protonové radioterapie vznikají u diagnóz, které principiálně lze léčit zářením a současně lze uplatnit dozimetrické výhody. U nádorů kolorekta může být předmětem úvah úloha protonového ozařování předoperačního, případně pooperačního radioterapie ca rekta. Indikace radioterapie nádorů rekta vycházejí z prací, které prokázaly benefit v parametru přežívání i rizika relapsu a dále prací, které prokázaly benefit zařazení radioterapie před chirurgický výkon a benefit potenciace chemoterapií. Současně s kontinuálně rostoucí kvalitou totální mezorektální excize, rostoucí evidencí akutní i chronické toxicity radioterapie a rostoucí kvalitou radioterapie samotné, jsou k řešení otázky indikační šíře radioterapie v kontextu toxicity a otázky dlouhodobého efektu radioterapie při dosažení kompletní regrese a odkladu chirurgického výkonu. Navíc při prokázané závislosti toxicity vs. efekt vznikají podmínky pro využití možnosti maximálně snižovat toxicitu a případně eskalovat dávku. Obojí přináší protonová radioterapie. První modely protonové radioterapie vznikly již před 20 lety. V posledních 4 letech jsou publikovány další, prokazující výhody protonové radioterapie s novými technologiemi a dozimetrií. Klinická aplikace zatím chybí. Vývoj v oblasti indikace ozařování i chirurgických výkonů u ca rekta ale zařazení protonové radioterapie do kliniky podporuje.

Klíčová slova: protonová radioterapie, ca rekta, předoperační chemoradioterapie, kompletní regrese.

Proton radiotherapy of colorectal cancer-options and expectations

Proton radiotherapy differs from conventional photon one (gamma radiation) in dose distribution in tissues, not in mechanisms of effect. The advantage of proton radiation consists in dosimetry only. Indications of proton radiotherapy are warranted in diagnoses principally indicated to radiotherapy simultaneously with some potential advantage resulting of dosimetry. In field of colorectal cancer only preoperative radiotherapy may be a subject of proton therapy considerations. The indications of radiotherapy for rectal cancer are based on data proving survival benefit and decreased risk of local relapse as well as data proving the advantage of preoperative setting and chemotherapy potentiation. Together with a continuously increasing quality of total mesorectal excision, growing evidence of acute and chronic toxicity of radiotherapy and increasing quality of radiotherapy itself substantial questions occur. They concern indication area of radiotherapy in context of toxicity and long term effect of radiotherapy if a complete regression was achieved and surgery deferred. Moreover a documented toxicity/effect relationship desires to take a chance of toxicity reduction and eventually dose escalation, both provided by proton radiation. The initial proton radiotherapy models in rectal cancer are more than 20 years old. Within the last 4 years the next ones have been published, proving the advantage of advanced technologies of proton administration. A clinical application is still missing. However the recent advances in both radiotherapy and surgery indications strongly support proton radiotherapy.

Key words: proton radiotherapy, rectal cancer, preoperative chemoradiotherapy, complete regression.

Onkologie 2015; 9(4): 175–177

Úvod, fyzikální aspekty

Absorbce energie různých typů ionizujícího záření v živé hmotě a následné biologické efekty byly detailně popsány. Protonové záření odlišují především specifika v absorpci energie, specifika v biologických efektech jsou již málo významná. Je to hlavně průběh absorpce záření pod povrchem formou Braggova peaku, jehož pozice je dána energií protonového záření. Z toho vycházejí základní výhody, jichž lze dosáhnout při aplikaci protonové radioterapie, kterými jsou:

- Vysoká konformita, tzn. aplikace předepsané dávky selektivně do určeného objemu včetně složitých geometrických tvarů. Přirozeně konformita není ve srovnání s metodami aplikace fotonového záření výhodnější v kaž-

dém případě. Výhoda je patrná zejména u tvarů s konkavitami, kde je benefit proti technikám IMRT markantní.

- Nízká integrální dávka mimo cílový objem, tzn. minimální „pokrytí“ okolních tkání různými dávkami záření od nuly do maxima. Tato výhoda odlišuje protonovou radioterapii od pokročilých technik aplikace fotonového záření – tomoterapie, „cyber-knife“, „gama-knife“ a dalších, kterými lze také dosáhnout vysokou konformitu, ale integrální dávka v okolí zůstává významná.

Uvedené výhody se přirozeně mohou manifestovat primárně jako snížení rizika nežádoucích efektů vycházejících z poškození nenádorových tkání (kterých je většina, ale nejsou to všechny).

Navíc ale lze dosáhnout ještě nejméně dva další sekundární přínosy:

- Při snížení rizika nežádoucích efektů lze zvyšovat aplikovanou dávku záření a dosáhnout vyšší protinádorovou účinnost.
- Při nižším riziku nežádoucích efektů lze měnit frakcionaci radioterapie a měnit (krátit) celkovou dobu ozařování, se všemi pozitivními konsekvencemi.

Mechanismus biologického efektu energie předané fotonovým nebo protonovým zářením molekulární úrovni se považuje za shodný. Pak je patrné, že protonové záření není žádná nová metoda léčebné intervence, ale pouze nový nástroj, jak biologický efekt záření o definovaných dávkách dosáhnout. Shodná ale ne-

ní kvantifikace biologického efektu. Protonové záření způsobí více biologických efektů, což lze kvantifikovat „relativní biologickou účinností“ (RBE) vztaženou k efektům záření fotonového (pro fotonové záření má hodnotu 1). Ve zjednodušeném pojetí lze přiřadit protonovému záření hodnotu RBE rovnou 1,1. Nicméně při výpočtu dávkové distribuce zohledňujeme ještě další proměnné, které ovlivňují reálnou RBE, jako je výše dávky na frakci, pozice specifikovaného bodu na dráze protonového svazku, poměr α/β v dané ozařované tkáni, LET (linear energy transfer) a další (1). Dále je při využití protonového záření nutné zohlednit a kompenzovat některé nejistoty a proměnné v predikci biologického efektu. V první řadě je to zásadní vliv jakýchkoliv strukturálních změn v průběhu protonového svazku na pozici Braggova peaku resp. na rozložení dávek. V případě ozařování v oblasti pánve je to zejm. riziko „vmezeření“ náplně plynů v dutém orgánu (střevě) do průběhu svazku. Je proto nutné preferovat vedení svazku přes homogenní tkáň bez potenciálních dutin. Další je vliv kontaminace protonového svazku sekundárním neutronovým zářením. Nicméně tato je významná při aplikaci „rozptylovaného“ svazku (technika „scattering“). Při aplikaci „rozmetaného“ svazku (technika „scanning“) je neutronová kontaminace cca 100x menší a dokonce méně významná než při aplikaci fotonového záření se standardní kolimací. Na jediném pracovišti v ČR se nyní využívá výhradně technika scanningu. Simplifikovaná je představa konstantní RBE rovné 1,1. Při použití více energií a skládání adekvátních Braggových peaků do tzv. „Spread Out Bragg Peak“ – SOBP, není pravděpodobně RBE konstantní, ale v distálním okraji SOBP roste na hodnotu 1,2 a vyšší. Detailní popis uvedených nejistot je přirozeně nad rámec tohoto sdělení. Spíše je nutné přijmout fakt, že při plánování protonové radioterapie zohledňujeme některé proměnné, které není nutné zohledňovat při plánování radioterapie fotonové.

Radioterapie u nádorů kolorekta

Indikace k protonové radioterapii vycházejí z indikací radioterapie per se, tzn. protonová radioterapie se aplikuje u onemocnění, kde radioterapie má ověřenou účinnost a postavení v léčebné strategii. Zaměříme-li se na terapii nádorů kolorekta, je úloha radioterapie do jisté míry omezená. V kurativním přístupu je základní indikace předoperační nebo pooperační ozařování nádorů rekta. Méně častou, spíše vzácnou indikaci představuje samostatná radioterapie nádorů rekta z různých příčin inoperabilních. Další

indikace jsou v rámci jednoznačně paliativní terapie. Z hlediska úvah o protonové radioterapii nejsou předmětné.

Techniky ozařování nádorů rekta v algoritmu radikální kurativní léčby byly detailně vyvinuty. U lokálně pokročilých stadií onemocnění byl prokázán benefit chemoradioterapie v parametru doby bez příznaků onemocnění i v parametru přežívání (2). Studie z předchozího desetiletí potvrdily přednosti zařazení chemoradioterapie před chirurgickým výkonem, zejm. významné snížení rizika lokálního relapsu (3). Již více než 5 let jsou ale publikovány práce, které znovu řeší otázku, do jaké míry a u kterých stadií onemocnění je chemoradioterapie přínosná. Předmětná jsou zejm. stadia T3a-bN0 (4–6). Jistě toto „oživení“ souvisí i s vývojem chirurgických technik zejm. s provedením i bioptickým hodnocením totální mezorektální excize. V těchto pracích se již nedaří jednoznačně u některých stadií onemocnění prokázat benefit předoperační radioterapie ve smyslu přežívání, vliv na riziko lokálního relapsu je zachován. Předmětná jsou i stadia N+. Tentokrát to ale není v porovnání proti chemoradioterapii pooperační, ale proti totální mezorektální excizi samotné, bez radioterapie (7). Proto se v poslední době dostává do popředí otázka pozdní i akutní toxicity předoperační chemoradioterapie nádorů rekta. Zaznívá více ze strany chirurga. Logicky, chirurg-proktolog, který obvykle dispenzarizuje nemocné, setkává se s projevy pozdní toxicity, mezi nimiž jsou i funkční poruchy análního svěrače. Zabývá se otázkou, zda toxicita je dostatečně vyvážena snížením rizika lokální recidivy, pokud délka přežívání není ovlivněna (8).

Recentně je aktuální ještě další zásadní otázka, kterou opět intenzivně řeší chirurg. Je to optimální postup v případě dosažení kompletní regrese nádoru rekta předoperační radioterapií. Iniciální práce, které řešily otázku odložení chirurgického výkonu při dosažení kompletní regrese předoperační chemoterapií, byly publikovány již před více než 10 lety (9). Tyto a další potvrzují, že po dosažení kompletní regrese lze udržet kurativní efekt i bez resekčního výkonu (10). M. j. proto i standardy NCCN připouštějí observaci jako postup volby. Tato problematika je složitá a všechny aspekty od identifikace kompletní regrese po její predikci jsou nad rámec tohoto sdělení. Oba póly problému jak indikace předoperační chemoradioterapie tak indikace resekčního výkonu obnažují další aspekty radioterapie samotné, a to otázky toxicity a dávkové eskalace. Ty přirozeně již vedou k úvaze o potenciálu protonové radioterapie.

Pozdní toxicita předoperační radioterapie ca rekta je jen omezeně zmapována (11, 12). Pokud vyjdeme z toxicity akutní, stojí určitě za pozornost pozorovaná závislost mezi rizikem akutních nežádoucích efektů a pravděpodobností dosažení efektu a prognózou. U nádorů rekta ji popisují Wolff et al. (13). Proto také trvá úsilí o predikci dosažení efektu i predikci toxicity současně. Některé práce již identifikují klinické, laboratorní i genetické parametry (BMI, SUV v PET zobrazení, genové polymorfizmy) podle nichž lze predikční model do určité míry stanovit (14–16). Vyjdeme-li z předpokladu (kterému predikční modely nasvědčují), že pravděpodobnost efektu i toxicity nejsou nezávislé anebo mají společný prediktor, anebo přinejmenším narůstají ve stejné závislosti na dávce záření, pak jistě stojí za úvahu využít takových předností jako je dozimetrická výhoda snižující integrální zátěž nenádorové tkáně. Tím spíše, pokud bude efekt radioterapie „odměněn“ odložením nebo absencí chirurgického výkonu.

K řešení je dále otázka, jak je protonová radioterapie nádorů rekta blízká realizaci a zařazení do strategie standardní léčby? Nádory rekta nikdy nepatřily k prioritním cílovým diagnózám protonové radioterapie. Z několika příčin:

- Až recentně se významně zvyšuje dostupnost protonové radioterapie.
- Toxicita předoperační radioterapie nebyla limitující a její otázky nebyly intenzivně řešeny, zvláště po zavedení capecitabinu.
- Nízká dávková intenzita užívaná v předoperačních režimech nepodporovala úsilí o dosažení dozimetrických výhod.

Preklinické práce, které srovnávaly dozimetrii protonové a fotonové radioterapie nádorů rekta pocházejí již z 90. let předchozího století (17, 18). Potvrzují dozimetrickou výhodu protonů, zejm. v oblasti střeva a potvrzují možnost dávkové eskalace. Nicméně v době, kdy ještě nebylo srovnání předoperační vs. pooperační radioterapie, nebyla ještě evidentní úloha potenciace chemoterapií a nebyly vyvinuty režimy chemoterapie, nemohla ještě protonová radioterapie mít žádnou podporu. Další práce přicházejí s téměř 20letým odstupem. Také nedosahují dále než do prekliniky.

Srovnávací studii 4 metodik radioterapie lokálně pokročilých nádorů rekta (protonová radioterapie vs. RapidArc vs. IMRT vs. 3D-CRT) prezentuje německá skupina autorů (19). U protonového plánu vychází signifikantně nižší dávky Dmean a objemy V10Gy v nenádorových tkáních ve srovnání se všemi fotonovými technikami. Tento rozdíl predikuje významné snížení čas-

né i pozdní toxicity u protonové radioterapie. Podobné srovnání prezentuje Colaco et al. (20). Porovnává dozimetrii ozařovacích plánů protonové radioterapie (uniform scanning), IMRT, 3D CRT. Podobně jako předchozí práce prokazuje významné snížení dávkové zátěže a to v oblasti kostní dřene a střeva, částečně i močového měchýře. Výhody popsané v těchto studiích ve prospěch dozimetrie protonového záření jsou jasné a kvantifikovatelné. Zbývá také ověřit robustnost protonových plánů proti specifickým proměnným, které se uplatní v průběhu radioterapie, a dále kalkulovat, jak se dozimetrická výhoda projeví jako snížené riziko (frekvence) nežádoucích efektů.

V současné době je k dispozici technika PBS („Pencil Beam Scanning“), m.j. zavedená v Proton Therapy Center v Praze, pomocí které lze pravděpodobně dosáhnout ještě vyšší dozimetrické výhody než bylo dosaženo v uvedených publikovaných pracích.

Závěr

U nádorů kolorekta je malý okruh indikací radioterapie, převážně předoperační radioterapie ca rekta. Protonová radioterapie se zde zatím v klinice neuplatnila. Protonová radioterapie je nyní zaváděna v řadě indikací s příznivými výsledky, byť chybí srovnání s ostatními technikami ozařování ve formě randomizovaných studií a to z řady důvodů, včetně etických.

Je to v době, kdy otázky toxicity, časné i pozdní, mají zásadní význam. Současně se totiž uvažuje na jedné straně o omezení indikací z důvodů toxicity radioterapie na straně druhé o úloze radioterapie samostatné, bez chirurgického výkonu. Terapeutická varianta

protonové radioterapie s výhodami prokázanými v preklinických modelech přichází právě včas a protonová radioterapie se může začlenit do strategie léčby.

Literatura

1. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer Phys. Med. Biol. 2014; 59: R419–R472.
2. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials Ann. Surg. Oncol. 2013; 20: 4169–4182.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 1926–1933.
4. Peng LC, Milsom J, Garrett K, et al. Surveillance, epidemiology and endresults-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T3N0 rectal cancer. Cancer Epidemiol. 2014; 38: 73–78.
5. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2) Radiother. Oncol. 2009; 92: 148–163.
6. Shin R, Jeong SY, Yoo HY, et al. Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer Dis. Colon Rectum 2012; 55: 1220–1228.
7. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicenter, randomised trial Lancet 2009; 373: 811–820.
8. Berardi R, Maccaroni E, Onofri A, et al. Locally advanced rectal cancer: The importance of a multidisciplinary approach World Journal of Gastroenterology 2014; 20: 17279–17287.
9. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results.
10. Smith JJ, Chow OS, Eaton A, et al. Organ preservation in patients with rectal cancer with complete response after neoadjuvant therapy J. Clin. Oncol. 2015; 33(suppl. 3), abstr. 509.
11. Pietrzak L, Bujko K, Nowacki MP, et al. Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial Radiother. Oncol. 2007; 84: 217–225.

12. Nathanson DR, Espat NJ, Nash GM, et al. Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis Dis. Colon Rectum 2003; 46: 888–894.

13. Wolff HA, Gaedcke J, Jung K, et al. High-grade acute organ toxicity during preoperative radiochemotherapy as positive predictor for complete histopathologic tumor regression in multimodal treatment of locally advanced rectal cancer Strahlenther. Onkol. 2010; 286: 30–35.

14. Wolff HA, Conradi LC, Schirmer M, et al. Gender-specific acute organ toxicity during intensified preoperative radiochemotherapy for rectal cancer Oncologist 2011; 16: 621–631.

15. Andreassen CN. Searching for genetic determinants of normal tissue radiosensitivity, are we on the right track? Radiother. Oncol. 2010; 97: 1–8.

16. Janssen MH, Oellers MC, van Stiphout RG, et al. PET-based treatment response evaluation in rectal cancer: prediction and validation Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012; 82: 871–876.

17. Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG. 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992; 22: 369–374.

18. Isacsson U, Montelius A, Jung B, et al. Comparative treatment planning between proton and X-ray therapy in locally advanced rectal cancer Radiother. Oncol. 1996; 41: 263–272.

19. Wolff H.A., Wagner D.M., Conradi L. et al. Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: A planning study with clinical implications. Radiother. Oncol. 2012; 102: 30–37.

20. Colaco RJ, Nichols RJ, Huh S, et al. Protons offer reduced bone marrow, small bowel, and urinary bladder exposure for patients receiving neoadjuvant radiotherapy for resectable rectal cancer J. Gastrointest. Oncol. 2014; 5: 3–8.

Článek přijat redakcí: 4. 5. 2015
Článek přijat k publikaci: 24. 6. 2015

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA
Proton Therapy Center Czech, s.r.o.
Budínova 2437/1a, 180 00 Praha
p-vitek@email.cz
