

Protonová terapie v léčbě meningiomů

Stěpan Vinakurau¹, Renata Emmerová²

¹Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha

²Oddělení klinické a radiační onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Meningiomy patří k častým nádorovým onemocněním mozku a míchy. V léčbě se používají invazivní (neurochirurgické) a neinvazivní (radioterapeutické) metody. Radioterapie se provádí stereotakticky nebo nestereotakticky, fotonovým nebo korpuskulárním zářením (protony, případně ionty uhlíku). Protonová terapie využívá fyzikálních vlastností protonů k šetření necílových tkání mozku.

Klíčová slova: meningiomy, benigní meningiomy, atypické meningiomy, anaplastické meningiomy, radioterapie, protonová radioterapie, frakcionovaná radioterapie.

Proton therapy in the treatment of meningiomas

Meningiomas are among the most common tumors of the brain and spinal cord. Invasive (neurosurgical) and non-invasive (radiotherapy) methods are used in the treatment. Radiotherapy can be delivered by stereotactic or non-stereotactic methods, with photons or particles (protons or carbon ions). Proton therapy uses the physical properties of protons to spare non-target brain tissues.

Key words: meningiomas, benign meningiomas, atypical meningeomas, anaplastic meningiomas, radiotherapy, proton beam therapy, fractionated radiotherapy.

Úvod

S meningiomy se setkáváme poměrně často, a to jak při vyšetření mozku nebo míchy z neurologické indikace, nebo je meningiom diagnostikován jako náhodný nález při vyšetření z jiných důvodů. Většina meningiomů, cca 80 %, je benigních, tj. Grade 1 podle WHO klasifikace. Tato skupina se obvykle vyznačuje pomalým růstem, příznivou dlouhodobou prognózou a popsáním 10letým celkovým přežitím pacientů v 81,4 % případů. Další skupinu, ke které patří kolem 20 % nádorů, jsou nebenigní meningiomy, tj. atypické (Grade 2) a maligní (Grade 3), které mají agresivnější chování, s častým prorůstáním do okolních tkání. U těchto nádorů se 10leté celkové přežití udává kolem 53 % u Grade 2 a 0 % u Grade 3 (1).

V současné době přibývají důkazy o přínosu molekulárního profilování meningiomů s upřesněním vlivu genetických a epigene-

tických alterací na jejich biologické chování (2, 3, 4). U některých benigních meningeomů dojde časem k maligní transformaci do atypických nebo anaplastických meningeomů tzv. dediferenciací.

V diagnostice meningiomů hraje v současné době dominantní roli magnetická rezonance (MR).

Vzhledem ke skutečnosti, že meningiomy ve větší míře exprimují somatostatinové receptory, lze využít v klinické praxi značený 68-Galium analog somatostatinových receptorů – vyšetření [68Ga]-DOTATATE PET (5, 6, 7), případně metabolitů tryptofanu (α -[(11C)-methyl-L-tryptophan PET] (8).

Logickým směrem v přesnějších možnostech diagnostiky je i využití umělé inteligence v multifaktoriálním propojení zobrazovacích metod s dalšími charakteristikami meningiomů, např. molekulárně-genetickým profilem (9).

Terapie

V léčbě meningiomů lze zvolit chirurgický a nechirurgický přístup. Prioritou je provedení resekce, která kromě kurativního záměru může zlepšit neurologickou symptomatologii, a získat vzorky tkáně k histologickému a molekulárně-genetickému vyšetření.

V některých případech je indikována adjuvantní radioterapie, buď bezprostředně po výkonu, nebo při zvětšení rezidua.

Podobně jako v ostatních oborech, tak i v radioterapii se používají stále dokonalejší techniky včetně IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou), stereotaktická radiochirurgická léčba pomocí Leksellova gama nože, CyberKnife (kybernetický nůž) nebo využití korpuskulární radioterapie (protonové, uhlíkové) k minimalizaci vedlejšího účinku radioterapie na okolní zdravé orgány.

Protonová terapie

V současné době jsou publikovány údaje přibližně o 500 pacientech s meningiome Grade 1 a 97 pacientech s meningiome Grade 2 nebo Grade 3 léčených protonovou terapií (10).

Hlavní odlišností protonové terapie před fotonovou je specifická a pro cíle ozařování výhodnější distribuce dávky u protonů. U moderních technik protonové terapie (Pencil Beam Scanning (PBS) Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT)) dochází k předání dávky v úzké oblasti na distálním konci trajektorie protonů (tzv. Braggův vrchol). Tím je významně redukováno ozáření zdravých struktur. Při dozimetrickém srovnávání ozařovacích plánů protonové a moderní fotonové terapie se potvrzuje redukce dávky na bilaterální hippokampy, kochleární aparáty, snížení integrální dávky na mozek a další struktury (od 16 do 83 %) (11).

Vzhledem k dlouhodobému přežívání pacientů s meningiomy je rovněž důležité sledovat vliv ozařování na vznik sekundárních nádorů. Bylo provedeno porovnání rizika vzniku sekundárních malignit u 558 pacientů léčených protony se shodnými pacienty dle SEER databáze léčených fotony (12). V 10letém sledovacím období byla incidence sekundárních malignit u pacientů léčených fotony 8,6 %, u pacientů léčených protony 5,4 % (poměr rizika 0,54; $p < 0,09$).

K prioritním cílům protonové terapie patří šetření subgranulární zóny hippocampu v oblasti gyrus dentate, jejíž ozáření již poměrně nízkými dávkami vede k poškození mitoticky aktivních neurálních kmenových buněk. Tyto buňky hrají klíčovou roli v procesu formování

nových paměťových stop a jejich poškození způsobuje kognitivní poruchy (13).

Další výhodou protonové terapie je redukce až absence ozáření vzdálenějších okolních tkání nízkými dávkami, které je jednou z příčin akutní postradiační toxicity u moderních technik fotonové terapie, tzv. „low-dose bath“ efekt (14).

Jsou publikovány zkušenosti u 61 pacientů s meningiome Grade 1, kteří byli léčeni pomocí tužkového svazku střední dávkou 54 CGE. Lokální kontrola nádoru (LC) a celkové přežití (OS) bylo 95,7 a 92,1 % resp. (15).

Byly publikovány i údaje o aplikaci vyšší dávky u meningiomu Grade 1 (medián 59 CGE). Zde při střední době sledování 53 měsíců byly doba bez recidivy a OS 88 a 77 % resp. 10leté přežití bez toxicity bylo 80 % (16). U 8,7 % pacientů se projevila zraková toxicita. Hlášeno bylo jedno úmrtí pacienta se známkami nekrózy mozku 22 měsíců po ukončení radioterapie.

Nebenigní meningiomy mají obecně horší prognózu než benigní meningiomy a vyžadují agresivnější terapeutický přístup.

Publikované zkušenosti s aplikací protonové terapie u 33 pacientů s meningiomy Grade 2 a 3 léčenými protonovou terapií dávkou 62 CGE (54–69 CGE). 5letá lokální kontrola činila 68 %. U jednoho pacienta byla zjištěna nekróza mozku (CTCAE grade 3) a u jednoho pacienta bylo potvrzeno zhoršení zraku (15).

Další publikace hodnotící výsledky protonové terapie u 22 pacientů s atypickým meningiome a průměrným sledováním 39,2 měsíců (7–104 měsíců) deklaruje 5letou lokální kontrolu u 71 % pacientů, přičemž byla zjištěna signifikantní souvislost mezi efektivitou

léčby a vyšší aplikované dávky – 5letá lokální kontrola při dávce méně než 60 CGE byla 50 % a při aplikované dávce 60 CGE a vyšší 87,5 %. U 1 pacienta byla zjištěna symptomatická nekróza temporálního laloku (17).

Prognostický význam elevace aplikované dávky na lokální kontrolu u nebenigních meningiomů (nad 60 CGE) je aktuálně jedním z nejvíce slibných parametrů (18).

Indikace a provedení protonové terapie

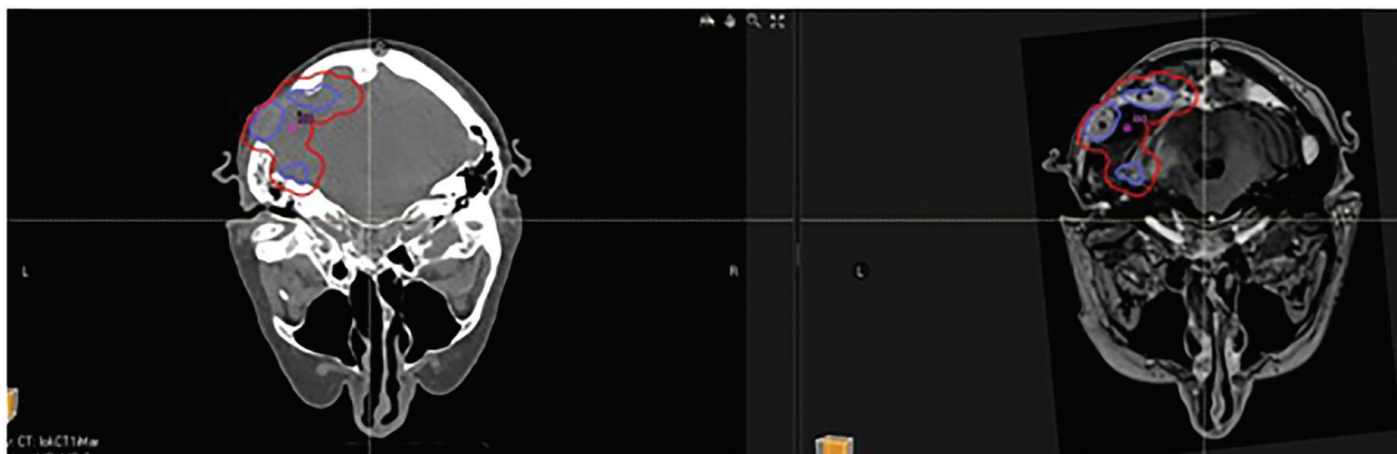
Strategie léčby meningiomů se standardně určuje podle velikosti nádoru, jeho stupně diferenciace (grade) a symptomatologie pacienta.

Protonová terapie se aplikuje u meningiomů frakcionovaným nebo stereotaktickým režimem ve stejných indikacích jako u jiných typů radioterapie. Radikální protonová terapie se aplikuje u benigních meningiomů Grade 1 v případě odmítnutí resekčního výkonu neurochirurgem nebo pacientem, nebo při inoperabilní recidivě s preexistující nebo hrozící neurologickou symptomatologií. Adjuvantní protonová radioterapie se indikuje v případě neradikality chirurgického zákroku – STR (tj. Simpson IV–V)).

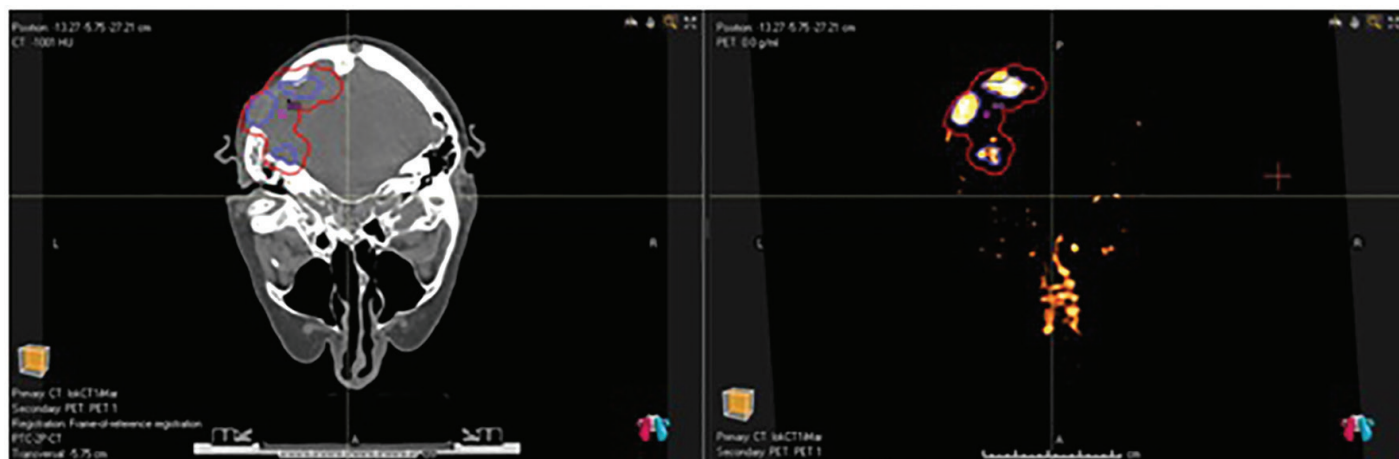
U nebenigních meningiomů Grade 2–3 se protonová terapie uplatní ve stejných indikacích jako u benigních meningiomů a také často i po radikální resekci tumoru (vždy u anaplastických meningiomů a často u rozsáhlejších atypických meningiomů).

Při protonové terapii se používají k imobilizaci pacienta po dobu ozařování fixační pomůcky, např. plastové termomodifikovatelné masky, nebo vzácně pevnější fixace pomocí tzv. „bit-block“.

Obr. 1. Fúze plánovacího CT a MRI při přípravě radioterapie v PTC Praha



Obr. 2. Fúze plánovacího CT a [68Ga]-DOTATATE při přípravě radioterapie v PTC Praha



K preciznějšímu stanovení propagace tumoru při konturacích cílových objemů a zdravých struktur mozku se používá MRI vyšetření s kontrastem, a také případně PET/CT ([68Ga]-DOTATATE 45-52, event. PET CT 11-C Met).

Následně se spoluprací lékařského a fyzikálního úseku připraví ozařovací plán, který je ve své podstatě počítačovým programem, do kterého se zadají přesné digitální údaje o ozařovaném úseku těla, nádoru a okolních zdravých orgánech.

Kromě samotné přípravy ozařovacího plánu se klade důraz na IGRT (obrazem řízenou radioterapii). Kontrola polohy pacienta se provádí denně pomocí kV-kV ortogonálních rtg snímků, event. CT (con-beam CT).

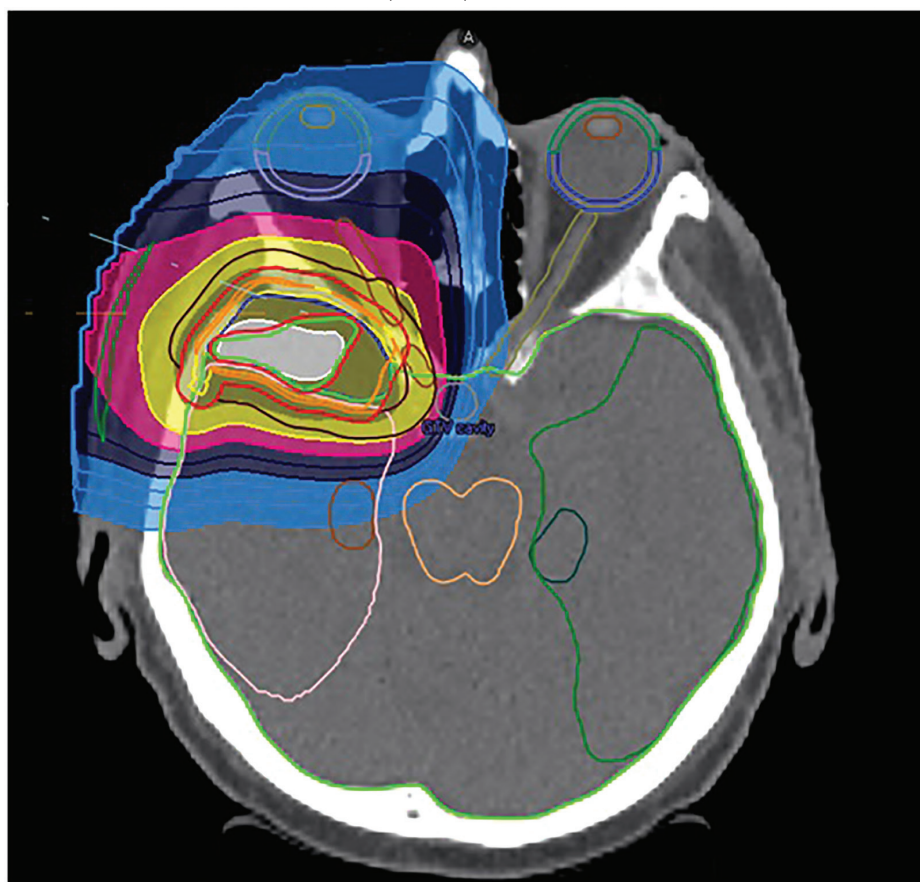
V průběhu léčby, která se aplikuje nejčastěji ve 27–38 frakcích (u stereotaktických režimů v 1–5 frakcích), je u pacientů v rámci klinických kontrol monitorována případná akutní toxicita.

Akutní toxicita protonové terapie, stejně jako i fotonové radioterapie, se nejčastěji projevuje fokální alopecií a dermatitidou, celkovou únavou, méně často nevolností, bolestmi hlavy, slabostí, poruchou spánku, konjunktivitidou, lokalizovaným otokem.

Díky množství empirických dat lze již během přípravy radioterapie s větší mírou jistoty předpokládat pravděpodobnost přechodného nebo trvalého poškození orgánů zasažených dávkou záření, ke kterému může dojít již v průběhu ozařování nebo za několik měsíců až let po ukončeném ozařování.

Chronická toxicita (tj. toxicita přetrvávající nebo se objevující po více než 3 měsících po ukončení léčby) je většinou mírná a závisí na lokalizaci dávky záření dostatečně vysoké

Obr. 3. Dávková distribuce v ozařovacím plánu u pacienta v PTC Praha



k vyvolání případných pozdních změn v jednotlivých orgánech. Může se jednat o alopecii, hypopituitarismus, zhoršení zraku, nebo sluchu nebo zhoršení krátkodobé a střednědobé paměti. Vzácně může v ozářené oblasti docházet k přechodnému nebo trvalému poškození zraku, sluchu nebo mozkové tkáně, tzv. radiační nekróze, a to v závislosti na lokalizaci a rozsahu postižení a na aplikované dávce záření.

Pravděpodobnost vzniku chronické toxicity patří k nejdůležitějším aspektům, které jsou zvažovány při plánování radioterapie

a obvykle jsou hlavním důvodem preference protonové terapie.

Protonová terapie umožňuje ohraničit oblast exponovanou terapeutickému záření, v některých případech zcela ochránit některé zdravé struktury (spíše kontralaterální), a tím redukovat rozsah a pravděpodobnost postradiační toxicity se zlepšením kvality života pacientů (19).

Zajímavou diskutovanou možností dalšího vývoje je aplikace tzv. FLASH protonové terapie, která umožňuje provést ozařování v násobně rychlejším čase s velice slibným poměrem

účinnosti a toxicity (20). Klinická data o této léčebné možnosti však nejsou dostupná.

Závěr

Protonová terapie je díky svým fyzikálním vlastnostem a minimálnímu ozáření okolních

tkání vhodnou léčebnou metodou pro meningiomy. Kombinace velmi dobré lokální kontroly a nízkého výskytu závažných vedlejších účinků v léčbě benigních meningiomů činí z protonové radioterapie zajímavou možnost při terapii rozsáhlých a recidivujících menin-

geomů a u pacientů s rizikem zhoršení neurokognitivních funkcí po moderních technikách fotonové terapie, především u mladších pacientů. U nebenigních meningiomů dosahuje protonové terapie vyváženého poměru efektivity léčby a přijatelného profilu toxicity.

LITERATURA

1. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas. *Future Oncol.* 2018;14(21):2161-2177. doi: 10.2217/fon-2018-0006. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30084265; PMCID: PMC6123887.
2. Aizer AA, Abedalthagafi M, Bi WL, et al. A prognostic cytogenetic scoring system to guide the adjuvant management of patients with atypical meningioma. *Neuro Oncol.* 2016;18(2):269-274.
3. Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, et al. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro Oncol.* 2019;21(7):901-910.
4. Spiegl-Kreinecker S, Lötsch D, Neumayer K, et al. TERT promoter mutations are associated with poor prognosis and cell immortalization in meningioma. 2018;20(12):1584-1593.
5. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, et al. Increased ⁶⁸Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med.* 2015;56(3):347-353. doi: 10.2967/jnumed.114.149120. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25635133.
6. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [⁶⁸Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):222-227.
7. Stade F, Dittmar JO, Jakel O, et al. Influence of (⁶⁸Ga)-DOTATOC on sparing of normal tissue for radiation therapy of skull base meningioma: differential impact of photon and proton radiotherapy. *Radiat Oncol [Internet].* 2018;13(1):58 [cited 1.1.2021]. doi: 10.1186/s13014-018-1008-z.
8. Bosnyák E, Kamson DO, Guastella AR, Varadarajan K, Robinette NL, Kupsky WJ, Muzik O, Michelhaugh SK, Mittal S, Juhász C. Molecular imaging correlates of tryptophan metabolism via the kynurenine pathway in human meningiomas. *Neuro Oncol.* 2015;17(9):1284-1292. doi: 10.1093/neuonc/nov098. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26092774; PMCID: PMC4588760.
9. Galldiks N, Angenstein F, Werner JM, et al. Use of advanced neuroimaging and artificial intelligence in meningiomas. *Brain Pathol.* 2022;32(2):e13015. doi: 10.1111/bpa.13015. PMID: 35213083; PMCID: PMC8877736.
10. Weber DC, Bizzocchi N, Bolsi A, Jenkinson MD. Proton Therapy for Intracranial Meningioma for the Treatment of Primary/Recurrent Disease Including Re-Irradiation. *Front Oncol.* 2020;10:558845.
11. Arvola ND, Niemierko A, Broussard GP, Adams J, Fullerton B, Loeffler JS, Shih HA. Projected second tumor risk and dose to neurocognitive structures after proton versus photon radiotherapy for benign meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e495-500.
12. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(1):46-52.
13. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, et al. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002;8:955-962.
14. Petersson K, Gebre-Medhin M, Ceberg C, et al. Haematological toxicity in adult patients receiving craniocervical irradiation—indication of a dose-bath effect. *Radiother Oncol.* 2014;111(1):47-51.
15. Murray FR, Snider JW, Bolsi A, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Benign and Non-benign Intracranial Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(5):1190-1198.
16. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(5):1363-1370.
17. McDonald MW, Plankenhorn DA, McMullen KP, et al. Proton therapy for atypical meningiomas. *J Neurooncol.* 2015;123(1):123-128.
18. Chan AW, Bernstein KD, Adams JA, Parambi RJ, Loeffler JS. Dose escalation with proton radiation therapy for high-grade meningiomas. *Technol Cancer Res Treat.* 2012;11(6):607-614.
19. Verma V, Simone CB, Mishra MV. Quality of life and patient-reported outcomes following proton radiation therapy: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110:341-353.
20. de Kruiff RM. FLASH radiotherapy: ultra-high dose rates to spare healthy tissue. *Int J Radiat Biol.* 2020;96(4):419-423.