

Wskazania do radioterapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w Polsce

Raport Zespołu Konsultanta Krajowego do spraw Radioterapii Protonowej

Gdańsk, 27 maja 2015

Skład Zespołu:

Dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko, prof. nadzw., Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny (przewodniczący)

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski, Prezes Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej dla Województwa Śląskiego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth, Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Łódzki Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. Andrzej Kawecki, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej dla Województwa Mazowieckiego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Marian Reinfuss, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej dla Województwa Małopolskiego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Dr hab. n. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. nadzw., Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Dr hab. n. med. Paweł Kukołowicz, prof. nadzw., Prezes Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Warszawie

Dr hab. n. med. Adam Maciejczyk, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Dr n. med. Dorota Kiprian, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Warszawie

Dr n. med. Andrzej Badzio, Centrum Radioterapii i Usprawniania, Elbląg

Dr n. med. Krzysztof Małecki, Zakład Radioterapii Dzieci i Dorosłych Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

Wstęp

Radioterapia protonowa jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną radioterapii, wykorzystującą charakterystyczny rozkład pochłoniętej dawki, który w porównaniu z innymi rodzajami promieniowania jonizującego umożliwia przede wszystkim lepszą ochronę narządów zdrowych. Od ponad pięciu lat polscy pacjenci chorzy na nowotwory złośliwe mają możliwość leczenia z wykorzystaniem wiązki protonowej w zagranicznych ośrodkach na podstawie indywidualnych wniosków kierowanych do Oddziałów Wojewódzkich Narodowego Funduszu Zdrowia. Radioterapia protonowa znajduje się obecnie w katalogu świadczeń gwarantowanych stanowiącym załącznik nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. poz. 1520, z późn. zm.) jako procedura medyczna *92.288 Teleradioterapia hadronowa wiązką protonów*. Od dwóch lat radioterapia wiązką protonów nowotworów gałki ocznej jest realizowana w Oddziale Klinicznym Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Centrum Radioterapii Hadronowej Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie-Bronowicach. Ze względu na wzrastające znaczenie radioterapii protonowej w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oraz w odpowiedzi na plany uruchomienia leczenia z wykorzystaniem skanującej wiązki protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku, w porozumieniu z Ministerstwem Zdrowia w 2014 roku powołano Zespół Konsultanta Krajowego do spraw radioterapii protonowej. Zespół ten składa się z ekspertów radioterapii (lekarzy specjalistów w dziedzinie radioterapii onkologicznej oraz fizyka medycznego), reprezentujących kilka krajowych ośrodków onkologicznych. Celem Zespołu jest obiektywne, bezstronne ustalenie wskazań do radioterapii protonowej w oparciu o zasady *Evidence Based Medicine*. Zaproponowane poniżej wskazania zostały ustalone na podstawie analizy najnowszych danych z piśmiennictwa. Uwzględniono w nim także propozycje wskazań kierowanego przez Prof. Beatę Sas-Korczyńską Zespołu do spraw Radioterapii Protonowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Krakowie. Instytucja ta zaangażowana jest w stworzenie zaplecza medycznego do leczenia chorych w Centrum Radioterapii Hadronowej Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie-Bronowicach. Celem prac Zespołu Konsultanta Krajowego jest również osiągnięcie ogólnokrajowego konsensusu środowiska radioterapii w zakresie równego dostępu do radioterapii protonowej dla wszystkich chorych wymagających tego leczenia, niezależnie od ich miejsca zamieszkania w Polsce.

Kryteria ogólne kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem wiązki protonowej:

1. Leczenie radykalne (samodzielna radioterapia oraz uzupełniająca radioterapia po niedoszczętnym zabiegu operacyjnym)
2. Potwierdzone rozpoznanie nowotworu w badaniu mikroskopowym
3. Brak przerzutów odległych
4. Brak przeciwwskazań do radioterapii

Lista wskazań klinicznych do radioterapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku

Wskazanie	ICD-10	Warunki kwalifikacji do leczenia	Poziom dowodów naukowych*
Nowotwory dorosłych			
Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrzęstniakomięsak	C41	Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego lub wznowa miejscowa	III
Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3)	C70	Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego lub wznowa miejscowa	III
Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak niskozróżnicowany	C06, C30, C43	Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego lub wznowa miejscowa	III - IV
Rak nosowej części gardła	C11	Dodatek na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadkach naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki	III
Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki	C06-C08	Stan po leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego lub wznowa miejscowa	III
Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną	C01-C14; C30-C32	Wymagana jest kwalifikacja przez zespół wielodyscyplinarny wyspecjalizowany w leczeniu nowotworów głowy i szyi	IV
Wysokozróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2)	C71	Przypadki wymagające radioterapii zgodnie z aktualnymi „Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” i przewidywanej znaczącej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej IMRT	IV

Nowotwory wieku dziecięcego			
Czaszko gardlak	D44	Stan po nieradykalnym leczeniu chirurgicznym lub brak możliwości leczenia operacyjnego	III
Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrzęstniakomięsak	C41	Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego lub wznowa miejscowa	III
Pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci w sytuacjach, w których przewidywana jest kliniczna korzyść z zastosowania radioterapii protonowej w porównaniu z IMRT	C71	Wymagana jest kwalifikacja przez zespół wielodyscyplinarny wyspecjalizowany w leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego	IV
Nawrót miejscowy nowotworów centralnego układu nerwowego oraz głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną	C71, C01 – C14	Wymagana jest kwalifikacja przez zespół wielodyscyplinarny wyspecjalizowany w leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów głowy i szyi	IV
Mięsaki tkanek miękkich i kości	C41, C49	Przypadki o lokalizacji okołooponowej, podstawy czaszki i przykręgosłupowej	IV
Nowotwory wymagające napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej	C71	Nowotwory zarodkowe (rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do osi mózgowo-rdzeniowej, rak splotu naczyniówkowego)	III

*Poziom dowodów naukowych:

I – Dowody pochodzące z metaanaliz lub kilku dobrze zaplanowanych, prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych z losowym doбором

II – Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dobrze zaplanowanego, prospektywnego, kontrolowanego badania klinicznego z losowym doбором

III – Dowody pochodzące z prospektywnych lub retrospektywnych, porównawczych badań klinicznych bez losowego doboru

IV – Dowody pochodzące z prospektywnych lub retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej

V – Dowody pochodzące z opisów przypadków lub serii chorych

Omówienie

Zaproponowane powyżej wskazania do radioterapii protonowej dotyczą nowotworów występujących względnie rzadko, w przypadkach których istnieje najwięcej klinicznych danych co do korzyści wynikającej z zastosowania tego leczenia w porównaniu do radioterapii wiązką fotonową. Po przeanalizowaniu piśmiennictwa i zaleceń międzynarodowych, pomimo względnie niskiego poziomu dowodów naukowych, Zespół widzi potrzebę leczenia tych nowotworów z zastosowaniem wiązki protonowej, pod warunkiem ścisłej kwalifikacji do leczenia oraz systematycznie prowadzonej kontroli wyników leczenia. Procedury radioterapii protonowej u dzieci i dorosłych powinny być wdrażane z zachowaniem zasad opieki wielodyscyplinarnej i po przeanalizowaniu alternatywnych metod terapeutycznych.

Zastosowanie radioterapii wiązką protonową w przypadkach innych nowotworów złośliwych, w szczególności raka gruczołu krokowego, raka piersi, raka trzustki, raka płuca i raka wątroby, jest obecnie przedmiotem prospektywnych badań klinicznych z losowym doбором, których wyniki są spodziewane w ciągu najbliższych 3 – 5 lat. Do czasu ich opublikowania, nie ma podstaw do rutynowego stosowania radioterapii protonowej w powyższych i innych, nie wymienionych w niniejszym dokumencie nowotworach. Zysk kliniczny z zastosowania terapii protonowej, mierzony prawdopodobieństwem miejscowej kontroli nowotworu, czasem przeżycia chorych i ryzykiem rozwoju objawów niepożądanych, powinien być oceniony również pod względem kosztów z uwzględnieniem alternatywnych metod leczenia. Uruchomienie radioterapii protonowej w Polsce stwarza unikatową okazję udziału w krajowych i międzynarodowych badaniach klinicznych, których doświadczenia staną się podstawą do rozszerzania zaproponowanych wskazań. Powyższe wskazania powinny być uaktualniane przynajmniej co dwa lata z uwzględnieniem danych pochodzących z badań klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. DeLaney TF, Liebsch NL, Pedlow FX i wsp. Long-term results of phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol*. 2014; 110:115-22.
2. DeLaney TF, Liebsch NL, Pedlow FX i wsp. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74:732-9.
3. Deraniyagala RL, Yeung D, Mendenhall WM i wsp. Proton therapy for skull base chordomas: An outcome study from the University of Florida Proton Therapy Institute. *J Neurol Surg B* 2014;75:53–57.
4. Combs SE, Laperriere N, Brada M. Clinical Controversies: Proton Radiation Therapy for Brain and Skull Base Tumors. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23: 120-126.
5. Combs SE, Kessel K, Habermehl D. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors and tumors of the skull base. *Acta Oncol* 2013; 52:1504-1509.
6. Madani I, Lomax AJ, Madani FA i wsp. Dose-painting intensity-modulated proton therapy for intermediate- and high-risk meningioma. *Radiation Oncology* 2015; 10:72-79.
7. Weber DC, Lomax AJ, Rutz HP i wsp. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiother Oncol*. 2004; 71:251-258.
8. Holliday EB, Frank SJ. Proton radiation therapy for head and neck cancer: a review of the clinical experience to date. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 89:292-302.
9. Ramaekers BL, Pijls-Johannesma M, Joore MA i wsp. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons. *Cancer Treat Rev*. 2011; 37:185-201.
10. Morimoto K, Demizu Y, Hashimoto N i wsp. Particle Radiotherapy Using Protons or Carbon Ions for Unresectable Locally Advanced Head and Neck Cancers with Skull Base Invasion. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44:428–434 .
11. Hauswald H, Rieken S, Ecker S i wsp. First experiences in treatment of low-grade glioma grade I and II with proton therapy. *Radiation Oncol* 2012, 7:189.
12. Rombi B, Vennarini S, Vinante L i wsp. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results. *Italian J Ped* 2014, 40:74.
13. Merchant T. Clinical controversies: proton therapy for pediatric tumors. *Semin Rad Oncol* 2013; 23:97-108.
14. Johnstone P, McMullen KP, Buchsbaum JC i wsp. Pediatric CSI: are protons the only ethical approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:228-230.
15. Wolden S. Protons for craniospinal radiation: are clinical data important? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:231-32.
16. Jimenez RB, Sethi R, Depauw N i wsp. Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:120-126.
17. Herr MV, Sethi RKV, Meier JC i wsp. Esthesioneuroblastoma: An Update on the Massachusetts Eye and Ear Infirmary and Massachusetts General Hospital Experience with Craniofacial Resection, Proton Beam Radiation, and Chemotherapy. *J Neurol Surg B* 2014; 75:58-64 .
18. Rombi B, DeLaney TF, Mc Donald SM i wsp. Proton radiotherapy for pediatric Ewing’s sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82:1142-8.
19. Allen AM, Pawlicki T, Dong L. i wsp. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO’s emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012; 103:8–11.
20. Ogino T. Clinical evidence of particle beam therapy (proton). *Int J Clin Oncol* 2012; 17:79–84.