

Radioterapia protonowa w leczeniu najczęstszych nowotworów złośliwych

Beata Sas-Korczyńska¹, Jerzy Jakubowicz¹, Marian Reinfuss²

Przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący zastosowania radioterapii protonowej w leczeniu chorych na najczęstsze nowotwory złośliwe, tj. raka płuca, raka piersi i raka stercza. Dokonano tego w oparciu o prezentowane w piśmiennictwie analizy parametrów dozymetrycznych, wyników klinicznych (skuteczność i toksyczność) oraz przeprowadzone analizy opłacalności w porównaniu z konwencjonalną radioterapią fotonową.

Proton radiotherapy for treating the most common carcinomas

A literature review is presented on proton radiotherapy when used for treating the most common carcinoma types such as cancer of the lung, breast and prostate. This is based on analytic parameters of dosimetry and clinical outcomes (efficacy and toxicity), along with studies on cost-effectiveness as compared to those achieved by conventional photon radiotherapy.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 2: 150–157

Słowa kluczowe: radioterapia protonowa, rak płuca, rak piersi, rak stercza

Key words: proton radiotherapy, lung cancer, breast cancer, prostate cancer

Wprowadzenie

Postęp technologiczny w radioterapii przekłada się na poprawę wyników leczenia. Po okresie zwiększania energii wiązki (od kilowoltażu do megawoltażu) nastąpiła adaptacja zaawansowanych technologii w radioterapii (aparatura, sposoby formowania wiązki, stosowanie zaawansowanych technik terapii, takich jak: radioterapia ze zmiennym natężeniem wiązki — IMRT, stereotaktyczna radioterapia — SBRT, dynamiczna terapia łukowa, radioterapia sterowana obrazem — IGRT, adaptacyjna radioterapia — ART) oraz wprowadzenie terapii cząsteczkowych (m.in. protony, jony węgla) [1]. Wprawdzie postęp ten pozwolił na coraz bardziej precyzyjne

podawanie dawki do objętości tarczowej, ale w odniesieniu do oszczędzenia zdrowych tkanek, w przypadku radioterapii fotonowej, czynnikiem ograniczającym są fizyczne parametry wiązki. Jednym z rozwiązań tego problemu jest użycie wiązki protonowej, której właściwości fizyczne, a szczególnie sposób deponowania energii (tzw. krzywa Bragga) umożliwia precyzyjne podanie planowanej dawki terapeutycznej do objętości tarczowej, przy jednoczesnym ograniczeniu (w porównaniu z wiązką fotonową) dawki w obszarze tkanek zdrowych i narządów krytycznych znajdujących się w sąsiedztwie nowotworu oraz na drodze przejścia wiązki protonów [2–4]. Zatem radioterapia protonowa umożliwia eskalację

¹Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

²Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Sas-Korczyńska B, Jakubowicz J, Reinfuss M. Proton radiotherapy for treating the most common carcinomas. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 396–402.

Należy cytować wersję pierwotną.

dawki bez zwiększenia ryzyka rozwoju objawów ubocznych i powikłań (tzw. bezpieczna eskalacja dawki).

Właściwości fizyczne wiązki protonowej decydują o wskazaniach klinicznych, które obejmują przede wszystkim nowotwory o małej promieniowrażliwości zlokalizowane w sąsiedztwie istotnych narządów krytycznych [3, 4].

Radioterapia protonowa jest stosowana od 50. lat XX wieku i tu również obserwowany jest stały technologiczny postęp, od technik z biernie „rozpraszonym” pikiem Bragga do stosowanych obecnie systemów aktywnego skanowania wiązki, co wpływa na dalszą poprawę dystrybucji dawki [1, 5–9]. Brak randomizowanych badań klinicznych powoduje, że radioterapia protonowa jest postępowaniem standardowym w czerniaku naczyniówki oka (w celu zachowania gałki ocznej i zachowania widzenia) oraz w innych rzadkich nowotworach, takich jak guzy podstawy czaszki i nowotwory wieku dziecięcego, gdzie głównym celem jest zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań. Od 90. lat XX wieku obserwowany jest rozwój radioterapii protonowej, związanej z ośrodkami klinicznymi (wcześniej związana była z ośrodkami fizycznymi), któremu towarzyszy stosowanie tej metody również w leczeniu chorych na nowotwory o innych niż wymienione powyżej (tzw. klasycznych) lokalizacjach.

W ostatnich latach obserwowane jest stałe zwiększanie liczby ośrodków prowadzących radioterapię na świecie. Według danych Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) w pierwszym kwartale 2016 roku na świecie czynne były 63 ośrodki, w trakcie budowy — 33. Dla porównania w 2010 roku czynnych było 28 ośrodków. Zwiększenie liczby ośrodków oraz stosowanie radioterapii protonowej w innych niż klasyczne wskazaniach klinicznych wpływają na stały wzrost liczby leczonych chorych, która w 2010 roku wynosiła 73 804, a w 2014 roku — 118 195 [10, 11].

Pojawia się pytanie o zastosowanie radioterapii protonowej w najczęstszych nowotworach złośliwych, takich jak rak płuca, rak piersi i rak stercza, które w 2012 roku rozpoznano na świecie odpowiednio u 1,8 mln osób (1,2 mln — mężczyźni, 0,6 mln — kobiety), 1,7 mln kobiet i 1,1 mln mężczyzn [12]. W tym samym roku w Polsce na nowotwory te zachorowało: 22 tys. osób (rak płuca; 15 tys. mężczyzn i 7 tys. kobiet), 17 tys. (rak piersi) i 11 tys. (rak stercza) [13, 14].

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC — non-small cell lung cancer)

Radioterapia jest standardowym postępowaniem w przypadku nieoperacyjnego z przyczyn medycznych (I–II stopień zaawansowania) oraz zaawansowanego w stopniu III NSCLC [15]. Wymaga ona jednak podania odpowiednio wysokiej dawki promieniowania. Potwierdzają to wyniki badań, w których wykazano wpływ eskalacji dawki na wyliczalność miejscową (LC — *local control*), gdzie na każdy 1 Gy eskalacji dawki przypada zwiększenie LC o 1% [16–19]. W przypadku miejscowo zaawansowanego (III stopień)

NSCLC radioterapia jest stosowana w skojarzeniu z chemioterapią, zazwyczaj jako leczenie równoczesne [15, 20–24].

Czynnikiem ograniczającym stosowanie radioterapii u chorych na NSCLC jest rozwój powikłań w płucach i przełyku, które u chorych I–II NSCLC uniemożliwiają eskalację dawki, a u chorych III–NSCLC są przyczyną suboptymalnego leczenia skojarzonego, równoczesnej radio-chemioterapii. Pojawia się pytanie: czy radioterapia protonowa, ze względu na właściwości fizyczne wiązki i związane z tym „oszczędzenie” narządów krytycznych, umożliwi eskalację dawki w porównaniu z radioterapią fotonową i czy przez to będzie mogła mieć wpływ na poprawę wyników leczenia?

Badania, w których porównywano wartości dozymetryczne (dawka i objętości otrzymujące określone poziomy dawki) w narządach krytycznych, wskazują, że u chorych na NSCLC zarówno w I, jak i w III stopniu zaawansowania zastosowanie wiązki protonowej istotnie wpływa na redukcję dawki i objętości napromienianej w narządach krytycznych oraz dawki integralnej [23, 25–27]. Szczególnie dotyczy to objętości otrzymujących niskie dawki (np. objętości płuc otrzymujące dawkę 5 Gy lub 10 Gy, tj. wartości: V5, V10), gdzie w porównaniu z radioterapią fotonową obserwowane jest 2–3-krotne (w I stopniu) i 1,5–2-krotne (w III stopniu) zmniejszenie tych wartości, nawet w przypadku eskalacji dawki (87,5 Gy_{RBE} vs 66 Gy) [23].

Register i wsp. wykazali, że w przypadku centralnej lokalizacji guza NSCLC-I radioterapia protonowa w porównaniu z SBRT istotnie redukuje: średnią dawkę i objętości płuc otrzymujących 5 Gy, 10 Gy i 20 Gy, maksymalną dawkę w aorcie, sercu, naczyniach płucnych oraz w rdzeniu kręgowym. Różnice są szczególnie widoczne w przypadku radioterapii protonowej stosowanej przy użyciu technik zmiennej modulacji dawki (IMPT) z wykorzystaniem tzw. wiązki ołówkowej [28]. Zysk wynikający z „ochronnego” wpływu radioterapii protonowej na narządy krytyczne obserwowany jest również u chorych NSCLC- III. Nichols i wsp. w badaniu dozymetrycznym porównującym radioterapię protonową z 3D CRT i IMRT wykazali istotną redukcję: objętości płuc otrzymującej 20 Gy (V20), średniej dawki w płucach (MLD), objętości szpiku otrzymującej 10 Gy (V10), średniej dawki w sercu oraz średniej dawki w przełyku. Redukcja ta w porównaniu z 3D CRT wynosi odpowiednio: 29%, 33%, 30%, 66%, 22%, natomiast w porównaniu z IMRT wartości te wynoszą: 26%, 31%, 27%, 42%, 12% [29].

Skutkiem klinicznym redukcji dawki i napromienianej objętości narządów krytycznych jest zmniejszenie toksyczności radioterapii. W przypadku radioterapii protonowej powikłania w płucach lub przełyku w stopniu G2 obserwowane są u kilkunastu procent chorych, natomiast bardzo rzadko obserwowane są powikłania w stopniu G3 [30–44].

Powyższe dane wskazują, że radioterapia protonowa, dzięki „oszczędzającemu” narządy krytyczne działaniu, którego konsekwencją jest zmniejszenie częstości i stopnia

nasilenia powikłań, potencjalnie może poprawić wskaźnik terapeutyczny u chorych na nieoperacyjnego raka płuca zarówno w NSCLC-I, jak i w NSCLC-III.

Wyniki badań z eskalacją dawki poprzez stosowanie hipofrakcjonacji (50–70 Gy_{RBE} w 10 frakcjach albo 45–60 Gy_R w 15 frakcjach) z użyciem wiązki protonowej u chorych na niezaawansowanego raka płuca wskazują na wysoką skuteczność i dobrą tolerancję tej metody leczenia [31, 33, 34, 36, 38, 45]. Przeżycia 2- i 3-letnie wynosiły 81–98% i 72–88% (przeżycia całkowite) oraz 80–97% i 74–96% (LC) [33–36, 38, 39, 46]. Częstość niepowodzeń wahała się od 2–6% (nawroty lokoregionalne) do 17–22% (przerzuty odległe) [34, 35, 38].

Możliwość „bezpiecznej” eskalacji dawki w przypadku radioterapii protonowej ma również zastosowanie w NSCLC-III, gdzie potencjalnie może wpłynąć na poprawę LC, a przez to również na odsetki przeżycia całkowitego bez zwiększenia ryzyka śmiertelności związanej z leczeniem [23, 47]. Standardowe postępowanie u chorych na NSCLC-III polega na stosowaniu radio-chemioterapii, jednak leczenie to ma ograniczoną skuteczność, bowiem u 50% chorych dochodzi do rozwoju nawrotu lokoregionalnego, co z kolei pogarsza wyniki w zakresie przeżycia całkowitego [48–51]. Eskalacja dawki w radioterapii fotonowej w leczeniu NSCLC-III jest kontrowersyjna, ponieważ ze względu na wielkość objętości napromienianej towarzyszą jej nasilone powikłania oraz zwiększone ryzyko zgonu związanego z leczeniem. Istotne znaczenie prognostyczne dla przeżycia całkowitego mają parametry dozymetryczne (m.in. V5, V30) dla narządów krytycznych (płuca, przełyk) [48, 52, 53]. Dlatego radioterapia protonowa, poprzez możliwość „oszczędzenia” narządów krytycznych i przez to potencjalne zmniejszenie częstości powikłań (popromienne zapalenie płuc u 8% w porównaniu z 32% po radioterapii fotonowej), niesie nadzieję na poprawę wyników leczenia [47]. Opublikowane w 2015 roku wyniki badań, w których oceniano tolerancję leczenia z eskalacją dawki radioterapii protonowej stosowanej z równoczesną chemioterapią u chorych na NSCLC-III, wskazują, że takie postępowanie jest dobrze tolerowane, a odsetki 2-letnich przeżyć całkowitych wynoszą 51–57% [43, 44].

Wyniki retrospektywnej analizy toksyczności różnych metod radioterapii (wiązka protonowa vs 3D CRT vs IMRT) stosowanej w skojarzeniu z chemioterapią opublikowane przez Sejpala i wsp. wskazują, że radioterapia protonowa istotnie wpływa na zmniejszenie częstości nasilonych powikłań (G ≥ 3) w płucach i przełyku. Częstości takich powikłań wynosiły odpowiednio, w przypadku stosowania wiązki protonowej, 3D CRT, IMRT: 2%, 30%, 9% (powikłania w płucach) oraz 5%, 18%, 44% (powikłania w przełyku). Należy zwrócić uwagę, że w przypadku radioterapii protonowej podawano większą dawkę na obszar guza — 74 Gy_{RBE} vs 63 Gy w radioterapii fotonowej [40]. Wyniki tego badania

stały się podstawą do rozpoczęcia badań prospektywnych. W jednym z nich — badaniu randomizowanym — porównywana jest toksyczność i LC równoczesnej chemioterapii i radioterapii protonowej (stosowanej w dawce 66 i 74 Gy_{RBE}) vs fotonowej (w dawce 74 Gy). Drugim jest badanie RTOG III fazy, w którym oceniane jest całkowite przeżycie po radioterapii dawką 70 Gy (fotonowa vs protonowa) stosowaną z równoczesną chemioterapią.

Rak piersi (BC — *breast cancer*)

Rola radioterapii w wielodyscyplinarnym leczeniu chorych na raka piersi jest ustalona zarówno w postępowaniu po mastektomii, jak i po oszczędzającym leczeniu, gdzie radioterapia jest jego integralną częścią. Zysk ze stosowania pooperacyjnej radioterapii dotyczy zmniejszenia częstości niepowodzeń lokoregionalnych oraz umieralności z powodu raka piersi i w 15-letnim okresie obserwacji zysk ten wynosi odpowiednio 19% i 5%. Niestety, ten korzystny wpływ radioterapii obciążony jest zwiększonym ryzykiem rozwoju późnych powikłań kardiologicznych. Ryzyko wystąpienia zgonu z powodu powikłań kardiologicznych wzrasta w miarę upływu czasu po leczeniu i wynosi 1,27 w czasie 15 lat po radioterapii [54–57].

Wśród klinicznych objawów kardiotoxyczności popromiennej dominuje choroba niedokrwienna serca, której towarzyszą tzw. poważne zdarzenia wieńcowe (MCE — *major coronary events*). Oszacowana częstość MCE wynosi 7,5% na każdy 1 Gy średniej dawki zdeponowanej w sercu [57]. Oprócz dawki na zwiększenie ryzyka rozwoju powikłań kardiologicznych istotny wpływ mają sposób jej frakcjonowania oraz napromieniana objętość serca [58, 59]. Z kolei wielkość dawki i napromieniana objętość serca zależą od lokalizacji guza (lewostronna vs prawostronna), wielkości obszaru tarczowego (napromienianie z regionalnymi węzłami chłonnymi albo bez nich) oraz zastosowanej techniki radioterapii. W przypadku lewostronnej — w porównaniu z prawostronną lokalizacją — ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej, zastawkowej oraz zgonu z przyczyn kardiologicznych wynosi odpowiednio: 1,25, 1,54 oraz 1,58 [60, 61].

Wyniki badań, w których porównywano parametry dozymetryczne w radioterapii chorych na BC, wskazują, że wiązka protonowa w porównaniu z fotonową powoduje zmniejszenie objętości serca otrzymujących wysokie i niskie dawki (V20, V5), zmniejszenie średniej dawki, jaką otrzymuje serce (19 Gy vs 23–25 Gy) [62–68]. Oszacowane prawdopodobieństwo rozwoju powikłań kardiologicznych wynosi 0,5% dla wiązki protonowej i 2,1% dla wiązki fotonowej [69].

Radioterapia protonowa — w porównaniu z fotonową — umożliwia bardziej homogenne pokrycie wysoką dawką objętości tarczowej z ograniczeniem dawki w sercu, płucach i miększu drugiej piersi, co jest szczególną zaletą

zastosowania techniki IMPT [70–73]. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji klinicznych, w których konieczne jest napromienianie regionalnych węzłów chłonnych.

Obserwacje Bradleya i wsp. wskazują, że radioterapia protonowa — w porównaniu z fotonową — zarówno w postępowaniu po mastektomii, jak i po leczeniu oszczędzającym nie tylko zapewnia istotnie lepsze pokrycie wysoką dawką (D95) węzłowej objętości tarczowej, ale również wpływa na zmniejszenie średnich wartości: V5 w sercu (0,6% vs 16,3%), V5 i V20 w płucach (odpowiednio: 35,3% i 21,6% vs 60,5% i 35,5%) [81].

Z kolei MacDonald i wsp. porównali wartości V5 w sercu dla różnych technik radioterapii po mastektomii i stwierdzili, że parametr ten wynosił: 36% (wiązka fotonowo-elektronowa), 21% (wiązka fotonowa) i 4% (wiązka protonowa) [74].

Wpływ radioterapii protonowej na „oszczędzenie” narządów krytycznych szczególnie widoczny jest w przypadku lewostronnej lokalizacji BC, gdzie zastosowanie IMPT w porównaniu z IMRT pozwoliło na 20-krotne zmniejszenie dawki w sercu oraz w obszarze LAD (*left anterior descending* — ramię zstępujące lewej tętnicy wieńcowej), która jest krytyczną strukturą dla rozwoju późnych powikłań kardiologicznych [67, 75–80]. Obserwacje te wskazują na potencjalny zysk ze stosowania radioterapii protonowej w adiuwantowym postępowaniu u chorych na BC, szczególnie w przypadku obecności czynników zwiększających ryzyko powikłań kardiologicznych [80].

W badaniach klinicznych oceniane są również efekt kosmetyczny i tolerancja skóry u chorych na BC poddanych radioterapii protonowej. Stosowanie dawki w zakresie 30–50 Gy_{RBE} w 10–24 frakcjach jest dobrze tolerowane; reakcja na skórze o nasileniu G1–2 stwierdzana jest u 60–79%, teleangiektazje w stopniu G1 u 15–26%, a efekt kosmetyczny oceniany przez chore jako dobry lub zadowolający u 80–90% [65, 81–84].

Podjęmowane są również badania nad wykorzystaniem wiązki protonowej w przyspieszonym napromienianiu części piersi (APBI — *accelerated partial breast irradiation*) [85, 86]. Radioterapia protonowa charakteryzuje się skutecznością podobną do obserwowanej po innych technikach radioterapii stosowanych w takim przypadku. 5-letnie przeżycia bezobjawowe i całkowite wynoszą 94% i 95% [81]. Dozymetryczne porównanie różnych technik stosowanych w APBI wykazało, że radioterapia protonowa w porównaniu z IMRT i brachyterapią istotnie zmniejsza wartości maksymalnych dawek w mięszu piersi, średniej dawki w sercu, średniej dawki w ścianie klatki piersiowej oraz średniej dawki w płucu [87]. Obserwacje Galland-Girodet i wsp. wskazują, że po radioterapii protonowej — w porównaniu z fotonową — częściej występują objawy reakcji na skórze [82].

W przypadku radioterapii protonowej u chorych na BC rekomendowane jest stosowanie wielu wiązek w każdej sesji

radioterapii lub stosowanie wiązki skanującej, co ma wpływać na poprawę tolerancji i efektu kosmetycznego [82, 83].

Rak stercza (PC — prostate cancer)

Skuteczność radioterapii w leczeniu chorych na PC zależy od wielkości dawki podanej do objętości tarczowej, co potwierdzają wyniki badań randomizowanych z eskalacją dawki do 76–79 Gy, stosowanej w teleradioterapii [88–91]. Jednak pomimo stosowania zaawansowanych technik radioterapii (m.in. IMRT, techniki łukowe i helikalne), w których wykorzystywane są nowoczesne rozwiązania technologiczne (np. radioterapia kierowana obrazem, adaptacyjna radioterapia), nie można całkowicie wyeliminować istotnego z punktu widzenia rozwoju powikłań deponowania dawki w narządach krytycznych i związanego z tym ryzyka rozwoju powikłań ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego oraz ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów [92, 93].

Dzięki fizycznym właściwościom radioterapia protonowa jest metodą, która oferuje potencjalnie dalsze zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań. Badania dozymetryczne wykazały zmniejszenie dawki w narządach krytycznych o 30–50% w przypadku zastosowania wiązki protonowej w porównaniu z wiązką fotonową, nawet gdy stosowano zaawansowane techniki radioterapii [94–100]. Redukcja średnich dawek w odbytnicy, ścianie odbytu, pęcherzu moczowym, jelicie cienkim (i niestety zwiększenie dawki w główkach kości udowych) obserwowane są nawet w przypadku stosowania wiązki protonowej jako „boost” po IMRT [101].

Obserwacje kliniczne wskazują, że w przypadku tolerancji wczesnej rozwój powikłań w stopniu G2 i G3 wynosi odpowiednio 5–12% i 1–2% dla układu moczowego oraz mniej niż 3,5% i mniej niż 0,5% dla odbytnicy [95, 96, 99]. Wraz z upływem czasu po leczeniu obserwowane jest zwiększenie częstości powikłań: po 5 latach powikłania w stopniu G2 występują u 21–31% w układzie moczowym oraz u 10–18% w odbytnicy [88, 95, 96, 102–107]. Zaznaczyć należy, że późne powikłania częściej dotyczą tych chorych, u których podejmowano próby eskalacji dawki przy użyciu radioterapii protonowej samodzielnej albo w postaci „boostu” po radioterapii konwencjonalnej [103, 107, 109]. Potwierdzają to obserwacje Shipleya i wsp., którzy w badaniu randomizowanym III fazy porównywali skuteczność 75,6 Gy (wiązka fotonowa i protonowa „boost”) vs 67,2 Gy (wiązka fotonowa). W czasie 8 lat po leczeniu częstość powikłań w odbytnicy i układzie moczowym wynosiła odpowiednio 32% i 19% w przypadku dodania radioterapii protonowej jako boost po radioterapii fotonowej, podczas gdy po samodzielnie stosowanej radioterapii fotonowej — 12% i 8% [109]. Retrospektywna analiza wczesnej toksyczności wykazała w czasie 6 miesięcy po radioterapii protonowej — w porównaniu z IMRT — istotne statystycznie zmniejszenie częstości

powikłań w układzie moczowym, ale w miarę upływu czasu różnice te stopniowo zanikały [102].

Inne obserwacje kliniczne wykazały odmienne różnice w częstości powikłań ze strony przewodu pokarmowego; tutaj mniej toksyczną metodą okazała się radioterapia fotonowa z użyciem techniki IMRT [110]. Hoppe i wsp. w ocenie jakości życia (QOL — *quality of life*), porównując radioterapię protonową i IMRT, wykazali brak różnic w podsumowanych skalach dla jelita, nietrzymania moczu, niedrożności dróg moczowych i aktywności seksualnej. Jedyna różnica dotyczyła objawów ze strony odbyticy, które częściej występowały po IMRT [111].

Opublikowane przez Zietmana i wsp. wyniki badania randomizowanego z użyciem „boostu” protonowego w dawce 19,8 Gy_{RBE} vs 28,8 Gy_{RBE}, który stosowano po podaniu dawki 50,4 Gy wiązką fotonową, wykazały istotne różnice w częstości występowania niepowodzenia biochemicznego, które w 10-letnim okresie po podaniu dawki całkowitej 70,2 Gy vs 79,2 Gy wynosiło 32,4% vs 16,6% ($p < 0,0001$). Autorzy ci nie stwierdzili istotnych różnic w częstości i nasileniu objawów ubocznych oraz w uzyskanych przeżyciach całkowitych [88, 103].

Radioterapia protonowa jest również stosowana jako samodzielna metoda radioterapii w celu zwiększenia dawki do 74–78 Gy_{RBE} frakcjonowanej konwencjonalnie lub w schematach hipofrakcjonowania dawki (35–60 Gy_{RBE} w 5–20 frakcjach) [99, 104, 106, 107]. Uzyskane wyniki wskazują na wysoką skuteczność przy małej toksyczności. Odsetki 5-letniego przeżycia bez wznowy biochemicznej w zależności od grupy ryzyka wynoszą 93–100% (niskie ryzyko), 85–99% (średnie ryzyko) oraz 74–76% (wysokie ryzyko). Z kolei opublikowane przez Vargasa i wsp. wyniki prospektywnego randomizowanego badania porównującego dwa schematy frakcjonowania dawki (38 Gy_{RBE} w 5 frakcjach vs 79,2 Gy_{RBE} w 44 frakcjach) w radioterapii protonowej wskazują na podobną skuteczność oraz tolerancję leczenia. Autorzy nie stwierdzili również różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie jakości życia przy użyciu skali EPIC (*Expanded Prostate Index Composite*) [112].

Wprawdzie radioterapia protonowa umożliwia eskalację dawki bez nasilenia toksyczności wczesnej (zarówno w przypadku boostu, jak i w wyłącznym stosowaniu), jednak efekt ten jest „tracony” z upływem czasu po leczeniu, co dotyczy objawów ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego.

Podsumowanie

Radioterapia protonowa, pomimo niewątpliwych zalet, uważana jest ciągle za metodę badaną. Wynika to z braku nowoczesnych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących ją z nowoczesnymi technikami radioterapii fotonowej oraz z wysokich kosztów jej stosowania. W publikacjach dotyczących zastosowania klinicznego prezentowane są,

pomimo ponad 60 lat stosowania radioterapii protonowej, stosunkowo małe liczebnie grupy chorych, co szczególnie w przypadku często występujących nowotworów nie tylko uniemożliwia opracowanie jednoznacznie określonych wskazań, ale utrudnia nawet ustalenie wstępnych wniosków. Klasycznym przykładem jest problem porównania toksyczności i skuteczności radioterapii protonowej i brachyterapii u chorych na niezaawansowanego raka stercza.

Przeprowadzona przez Verma i wsp. [113] analiza koszt–efekt wykazała, że radioterapia protonowa jest najbardziej opłacalna (na podstawie wartości współczynnika QALY, który uwzględnia liczbę lat skorygowanych jakością przeżycia) w nowotworach centralnego systemu nerwowego u dzieci, u wybranych chorych na raka piersi, u chorych na lokoregionalnie zaawansowanego raka płuca oraz u chorych na nowotwory głowy i szyi z wysokim ryzykiem toksyczności ze strony błony śluzowej. Natomiast w przypadku raka stercza i niezaawansowanego raka płuca nie wykazano opłacalności tej procedury medycznej.

Tak więc jeśli chodzi o najczęstsze nowotwory, „drzwi” do szerokiego zastosowania radioterapii protonowej „otworzyć” mogą jedynie nowoczesne, kontrolowane badania kliniczne (o ile ich wyniki wykażą jej wyższość nad terapią fotonową w zakresie toksyczności, kontroli miejscowej i przeżyć całkowitych) oraz obniżenie kosztów jej realizacji.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Prof. COI dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska

Klinika Onkologii
Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31–115 Kraków
tel. 12 634 83 63
e-mail: z5korczy@cyf-kr.edu.pl

Otrzymano: 1 kwietnia 2016 r.

Przyjęto do druku: 10 maja 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Myint AS i wsp. Past, present, and future of radiotherapy for benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 52–60.
2. Paganetti H, van Luijk P. Biological considerations when comparing proton therapy with photon therapy. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23: 77–87.
3. Uhl M, Hrfarth K, Debus J. Comparing the use of protons and carbon ions for treatment. *Cancer J* 2014; 20: 433–439.
4. Jiang GL. Particle therapy for cancers: a new weapon in radiation therapy. *Front Med* 2012; 6: 165–172.
5. Tobias CA, Lawrence JH, Born JL i wsp. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer Res* 1958; 18: 121–134.
6. Lawrence JH. Proton irradiation of the pituitary. *Cancer* 1957; 10: 795–798.
7. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946; 47: 487–491.
8. Shirai T, Furukawa T, Inaniwa T i wsp. Recent progress of new cancer therapy facility at HIMAC. *Proc IPAC2011* 2011; 3604–3606.
9. Suit H, DeLaney T, Goldberg S i wsp. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiother Oncol* 2010; 95: 3–22.
10. www.ptcog.com.

11. Jerman M. Particle therapy statistics in 2014. *Int J Particle Ther* 2015; 2: 50–54.
12. Torre LA, Bray F, Siegel RL i wsp. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
13. Zatoński WA, Sulkowska U, Didkowska J. Kilka uwag o epidemiologii nowotworów w Polsce. *Nowotwory J Oncol* 2015; 65: 179–196.
14. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, 2014.
15. Jett JR, Schild SE, Keith RL i wsp. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 2665–2765.
16. Bradley J, Graham MV, Winter K i wsp. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 318–328.
17. Onishi H, Araki T, Shirato H i wsp. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101: 1623–1631.
18. Partridge M, Ramos M, Sardaro A i wsp. Dose escalation for non-small cell lung cancer: analysis and modelling of published literature. *Radiother Oncol* 2011; 99: 6–11.
19. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK i wsp. Dose escalation in non-small cell cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 127–136.
20. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ i wsp. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1452–60.
21. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M i wsp. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresected stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692–2699.
22. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM i wsp. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3201–3206.
23. Chang JY, Zhang X, Wang X i wsp. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1087–1096.
24. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ i wsp. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: Randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1452–1460.
25. Hoppe BS, Huh S, Flampouri S i wsp. Double-scattered proton-based stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer: a dosimetric comparison with photon-based stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 97: 425–430.
26. Macdonald OK, Kruse JJ, Miller JM. i wsp. Proton beam radiotherapy vs three-dimensional conformal stereotactic body radiotherapy in primary peripheral, early-stage non-small-cell lung carcinoma: a comparative dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 950–958.
27. Wang C, Nakayama H, Sugahara S i wsp. Comparisons of dose-volume histograms for proton-beam vs 3-D conformal x-ray therapy in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 231–234.
28. Register SP, Zhang X, Mohan R i wsp. Proton stereotactic body radiation therapy for clinically challenging cases of centrally and superiorly located stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1015–1022.
29. Nichols RC, Huh SN, Henderson RH i wsp. Proton radiation therapy offers reduced normal lung and bone marrow exposure for patients receiving dose-escalated radiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a dosimetric study. *Clin Lung Cancer* 2011; 12: 252–257.
30. Nakayama H, Satoh H, Sugahara S i wsp. Proton beam therapy of stage II and III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 979–984.
31. Bush DA, Cheek G, Zaheer S i wsp. High-dose hypofractionated proton beam radiation therapy is safe and effective for central and peripheral early-stage non-small cell lung cancer: results of a 12-year experience at Loma Linda University Medical Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 964–968.
32. Iwata H, Murakami M, Demizu Y i wsp. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116: 2476–2485.
33. Bush DA, Slater JD, Shin BB i wsp. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198–1203.
34. Hata M, Tokuyue K, Kagei K i wsp. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 786–793.
35. Nihei K, Ogino T, Ishikura S i wsp. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 107–111.
36. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M i wsp. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the University of Tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 467–471.
37. Nakayama H, Satoh H, Sugahara S i wsp. Proton beam therapy of stage II and III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 979–984.
38. Hatayama Y, Nakamura T, Suzuki M i wsp. Clinical outcomes and prognostic factors of high-dose proton beam therapy for peripheral stage I non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2016; 11: 5–10.
39. Makita C, Nakamura T, Takada A i wsp. High-dose proton beam therapy for stage I non-small cell lung cancer: clinical outcomes and prognostic factors. *Acta Oncol* 2015; 54: 307–314.
40. Sejal S, Komaki R, Tsao A i wsp. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117: 3004–3013.
41. Chang JY, Komaki R, Lu C i wsp. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117: 4707–4713.
42. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T i wsp. Results of proton beam therapy without concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: e370–375.
43. Hatayama Y, Nakamura T, Suzuki M i wsp. Preliminary results of proton-beam therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2015; 22: e370–e375.
44. Hoppe BS, Henderson R, Pham D i wsp. A phase 2 trial of concurrent chemotherapy and proton therapy for stage III non-small cell lung cancer: results and reflections following early closure of single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 517–522.
45. Gomez DR, Gillin M, Liao Z i wsp. Phase 1 study of dose escalation in hypofractionated proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 665–670.
46. Bush DA, Slater JD, Shin BB i wsp. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198–1203.
47. Bonnet RB, Bush D, Cheek GA i wsp. Effects of proton and combined proton/photon beam radiation on pulmonary function in patients with resectable but medically inoperable non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 120: 1803–1810.
48. Hoppe BS, Flampouri S, Henderson RH i wsp. Proton therapy with concurrent chemotherapy for non-small-cell lung cancer: technique and early results. *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 352–358.
49. Dillman RO, Hendon J, Seagren SL i wsp. Improved survival in stage II non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210–1215.
50. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ i wsp. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 324–333.
51. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E i wsp. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–2190.
52. Cox JD. Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1042–1044.
53. Bradley JD, Paulus R, Komaki R i wsp. Standard-dose vs high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187–199.
54. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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: 1707–1716.
56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–2135.

57. Darby SC, Ewertz M, McGale P i wsp. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–998.
58. Offersen B, Hojris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer — is it still an issue? *Radiother Oncol* 2011; 100: 157–159.
59. Curigliano G, Cardinale D, Suter T. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; Suppl 7: 155–166.
60. Gagliardi G, Constine LS, Moissenko V i wsp. Radiation dose-volume effect in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl): S77–85.
61. Darby SC, McGale P, Taylor CW i wsp. Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncology* 2005; 6: 557–565.
62. Shah C, Badiyan S, Berry S i wsp. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014; 112: 9–16.
63. Xu N, Ho MW, Li Z i wsp. Can proton therapy improve the therapeutic ratio in breast cancer patients at risk for nodal disease? *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 568–574.
64. Ares C, Khan S, Macartain AM i wsp. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 685–697.
65. MacDonald SM, Jimenez R, Paetzold P i wsp. Proton radiotherapy for chest wall and regional lymphatic radiation: dose comparisons and treatment delivery. *Radiat Oncol* 2013; 8: 71.
66. Fogliata A, Bolsi A, Cozzi L. Critical appraisal of treatment techniques based on conventional photon beams, intensity modulated photon beams and proton beams for therapy of intact breast. *Radiother Oncol* 2002; 62: 137–145.
67. Ares C, Khan S, Macartain AM i wsp. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 685–697.
68. Moon SH, Shin KH, Kim TH i wsp. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2009; 90: 66–73.
69. Johansson J, Isacson U, Lindman H i wsp. Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. *Radiother Oncol* 2002; 65: 89–98.
70. Orecchia R, Fossati P, Zurrada S i wsp. New frontiers in proton therapy: applications in breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 427–432.
71. Fagundes M, Hug EB, Pankuch M i wsp. Proton therapy for local-regionally advanced breast cancer maximizes cardiac sparing. *Int J Particle Ther* 2015; 1: 827–844.
72. Xu N, Ho MW, Li Z i wsp. Can proton therapy improve the therapeutic ratio in breast cancer patients at risk for nodal disease? *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 568–574.
73. Cuaron JJ, Chon B, Tsai H i wsp. Early toxicity in patients treated with postoperative proton therapy for locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 284–291.
74. Bradley JA, Dagan R, Ho MW i wsp. Initial report of a prospective dosimetric and clinical feasibility trial demonstrates the potential of protons to increase the therapeutic ratio in breast cancer compared with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 411–421.
75. Jimenez RB, Goma C, Nyamwanda J i wsp. Intensity modulated proton therapy for postmastectomy radiation of bilateral implant reconstructed breasts: a treatment planning study. *Radiother Oncol* 2013; 107: 213–217.
76. Mast ME, Vredelvelde EJ, Credoe HM i wsp. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148: 33–39.
77. Lin LL, Vennarini S, Dimofte A i wsp. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. *Acta Oncol* 2015; 54: 1032–1039.
78. Correa CR, Litt HI, Hwang WT i wsp. Coronary artery findings left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3031–3037.
79. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG i wsp. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 214–223.
80. Flejmer A, Nystrom PW, Dohlmair F i wsp. Potential benefit of scanned proton beam versus photons as adjuvant radiation therapy in breast cancer. *Int J Particle Ther* 2015; 1: 845–855.
81. Bush DA, Do S, Lum S i wsp. Partial breast radiation therapy with proton beam: 5-year results with cosmetic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 501–505.
82. Galland-Girodet S, Pashtan I, MacDonald SM i wsp. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 493–500.
83. Chang JH, Lee NK, Kim JY i wsp. Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol* 2013; 108: 209–214.
84. MacDonald SM, Patel SA, Hickey S i wsp. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 484–490.
85. Taghian AG, Kozak KR, Katz A i wsp. Accelerated partial breast irradiation using proton beams: initial dosimetric experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1404–1410.
86. Bush DA, Slater JD, Garberoglio C i wsp. Partial breast irradiation delivered with proton beam: results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 241–245.
87. Hansen TM, Barlett GK, Mannina EM i wsp. Dosimetric comparison of treatment techniques: brachytherapy, intensity-modulated radiation therapy, and proton beam in partial breast irradiation. *Int J Particle Ther* 2015; 2: 376–384.
88. Zietman AL, Bea K, Slater JD i wsp. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group / American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1106–1111.
89. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky KJ i wsp. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18: 48–57.
90. Cahlon O, Zelefsky KJ, Shipley A i wsp. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 330–337.
91. Zietman AL, Chung CS, Coen JJ i wsp. 10-year outcome for men with localized prostate cancer treated with external radiation therapy: results of a cohort study. *J Urol* 2004; 171: 210–214.
92. Kosaki K, Ecker S, Habermehl D i wsp. Comparison intensity modulated radiotherapy (IMRT) with intensity modulated particle therapy (IMPT) using fixed beams or an ion gantry for the treatment of patients with skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2012; 7: 44 doi: 10.1186/1748-717X-7-44.
93. Paganetti H. Assessment of the risk for developing a second malignancy from scattered and secondary radiation in radiation therapy. *Health Phys* 2012; 103: 652–661.
94. Vargas C, Fryer A, Mahajan C i wsp. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 744–751.
95. Nihei K, Ogino T, Onozawa M i wsp. Multi-institutional phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 390–396.
96. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS i wsp. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 213–221.
97. Schwarz M, Pierelli A, Fiorino C i wsp. Helical tomotherapy and intensity modulated proton therapy in the treatment of early stage prostate cancer: a treatment planning comparison. *Radiother Oncol* 2011; 98: 74–80.
98. Talcott JA, Rossi C, Hipley WU i wsp. Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. *JAMA* 2010; 303: 1046–1053.
99. Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT i wsp. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 348–352.
100. Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ i wsp. Value and perspectives of proton radiotherapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 3–8.
101. Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT i wsp. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 348–352.
102. Yu JB, Soulos PR, Herrin J i wsp. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 25–32.
103. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD i wsp. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized

- adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233–1239.
104. Johansson S, Astrom L, Sandin F i wsp. Hypofractionated proton boost combined with external beam radiotherapy for treatment of localized prostate cancer. *Prostate Cancer* 2012; 2012: 654861.
 105. Henderson RH, Hoppe BS, Marcus RB i wsp. Urinary functional outcomes and toxicity five years after proton therapy for low-and intermediate-risk prostate cancer: results of two prospective trials. *Acta Oncol* 2013; 52: 463–469.
 106. Kim YJ, Cho KH, Pyo HR i wsp. A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol* 2013; 52: 477–485.
 107. Mendenhall NP, Hoppe BS, Nichols RC i wsp. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 596–602.
 108. Coen JJ, Bae K, Zietman AL i wsp. Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: initial report of American College of Radiology Phase II study 03-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1005–1009.
 109. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE i wsp. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 3–12.
 110. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM i wsp. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012; 307: 1611–1620.
 111. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP i wsp. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2014; 120: 1076–1082.
 112. Vargas CE, Hartsell WF, Dunn M i wsp. Hypofractionated versus standard fractionated proton-beam therapy for low-risk prostate cancer: interim results of a randomized trial PCG GU 002. *Am J Clin Oncol* 2015; Oct 29 [Epub ahead of print].
 113. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer* 2016; 122: 1483–1501.