

W Polsce należy rozwijać terapię protonową

Adam Maciejczyk¹, Aleksandra Sztuder²

Radioterapię protonową w Polsce należy rozwijać, co jest podyktowane zarówno względami epidemiologicznymi, jak i wyjątkowymi właściwościami biologicznymi i fizycznymi protonów. Podstawowym zyskiem z radioterapii protonowej jest mniejsza dawka integralna (dla struktur poza obszarem tarczowym, w tym narządów krytycznych), co jest związane z redukcją toksyczności. Mniejsze znaczenie ma poprawa rozkładu dawki w obszarze tarczowym (vs fotony), z jedynie potencjalną poprawą kontroli miejscowej. Tym samym najwięcej wskazań do protonoterapii występuje w populacji pediatrycznej, w której najbardziej prawdopodobne jest rozwinięcie powikłań, zarówno z uwagi na czas życia ozdrowieńców, jak i zwiększoną promieniowrażliwość tkanek zdrowych. Pozostałe wskazania obejmują przede wszystkim nowotwory rzadkie, takie jak struniak i chrząstniakomięsak, nowotwory zatok obocznych nosa o szczególnej histopatologii oraz wybrane przypadki wysoko zróżnicowanych glejaków. Najnowsze doniesienia pokazują także, że istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą odnieść szczególną korzyść z zastosowania wiązki protonowej w przypadku tak rozpowszechnionych nowotworów jak nowotwory płuca czy piersi. Dodatkowym argumentem stają się również analizy efektywności kosztowej, które pokazują, że zastosowanie wiązki protonowej może być opłacalną procedurą, redukującą koszty leczenia ewentualnych powikłań oraz koszty pośrednie. Rozwój, rozumiany jako konieczność otwarcia kolejnego ośrodka protonoterapii w Polsce, pozostawiamy zagadnieniem otwartym. Zanim podejmiemy tę wysokokosztową decyzję, konieczne jest zebranie pierwszych doświadczeń działania Centrum Cyklotronowego Bronowice (CCB), analiza wyników trwających aktualnie prospektywnych badań klinicznych, a przede wszystkim właściwie zorganizowane leczenie onkologiczne w Polsce w zakresie współpracy międzyośrodkowej specjalistów i skoordynowanej opieki nad pacjentem onkologicznym.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 1: 65–71

Słowa kluczowe: radioterapia protonowa, wskazania, właściwości biologiczne, właściwości fizyczne, efektywność

Napromienianie wiązką protonów jest alternatywą dla stosowanej od wielu lat radioterapii fotonowej. Na świecie obserwujemy dynamiczny rozwój ośrodków protonoterapii [1]. W Polsce, w Krakowie, od 2011 r. rozpoczęto stosowanie radioterapii protonowej u chorych na czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej (stosowany jest tu cyklotron izochro-

niczny AIC-144, w którym przyspieszane są protony do energii 60 MeV) — przy współpracy Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Centrum Onkologii — Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Krakowie i Instytutu Fizyki Jądrowej PAN im. H. Niewodniczańskiego [2]. W marcu 2011 r. na terenie Instytutu Fizyki

¹Zakład Radioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

²Zakład Teleradioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

Artykuł w wersji pierwotnej:

Maciejczyk A, Sztuder A. Proton radiotherapy should be further developed in Poland. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 65–70.

Należy cytować wersję pierwotną.

Jądrowej PAN w Krakowie rozpoczęto budowę Centrum Cyklotronowego Bronowice (CCB), a 15 października 2015 r. odbyło się uroczyste otwarcie Centrum (zainstalowano cyklotron izochroniczny Proteus-235, w którym możliwe jest uzyskanie wiązki protonów o energii 70–230 MeV) [3]. 27 maja 2015 r. opublikowano także raport Zespołu do spraw Radioterapii Protonowej w Polsce dotyczący wskazań do radioterapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku [4]. Ustalono zostały wskazania na podstawie analizy najnowszych danych z piśmiennictwa z uwzględnieniem propozycji Zespołu do spraw Radioterapii Protonowej Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Krakowie [4]. 15 czerwca 2016 r. w Dzienniku Ustaw opublikowano Rozporządzenie Ministra Zdrowia na podstawie rekomendacji nr 85/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 października 2015 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego [5]. Również w czerwcu 2016 r. Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ ogłosił konkurs na terapię nowotworów wiązką protonów, a od 30 września 2016 r. protonoterapia jest świadczeniem dostępnym w Polsce, realizowanym przez Centrum Onkologii — Instytut w Krakowie w porozumieniu z Centrum Cyklotronowym Bronowice [3]. Według oficjalnych danych, opublikowanych na stronie Centrum Cyklotronowego Bronowice, w dniach od 3 listopada do 27 grudnia 2016 r. przeprowadzono napromienianie pierwszego pacjenta w ramach procedury terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku [3]. Jest to efekt współpracy zespołów specjalistów z Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Krakowie oraz Centrum Cyklotronowego Bronowice IFJ PAN [3]. Powstaje zatem naturalne pytanie: czy w Polsce należy rozwijać radioterapię protonową? Na wstępie należy oczywiście określić, czy słowo „rozwijać” rozumiemy jako konieczność edukacji personelu medycznego (w tym lekarzy onkologów, fizyków medycznych), konieczność prowadzenia badań klinicznych z wykorzystaniem wiązki protonowej czy powstanie drugiego ośrodka protonoterapii w Polsce. Jestem przekonany, że należy rozwijać radioterapię protonową, co jest podyktowane względami epidemiologicznymi, a jednocześnie wyjątkowymi właściwościami biologicznymi i fizycznymi, co pozwala przede wszystkim na lepszą ochronę narządów zdrowych, a przewaga protonoterapii jest poparta danymi dozymetrycznymi i częściowo badaniami klinicznymi. Ponadto szereg publikacji wykazuje efektywność kosztową protonoterapii.

Aktualnie obserwujemy wzrost liczby ośrodków protonoterapii: szacuje się, iż w 2020 r. będzie ponad 90 takich placówek [1]. Ten wzrost związany jest z zapotrzebowaniem — jeden ośrodek hadronoterapii (protony są zaliczane do

hadronów) jest zalecany dla populacji 8–10 milionów mieszkańców [6]. Dostępne są przewidywania liczby pacjentów w zależności od rozmiaru populacji — dla populacji dziesięciomilionowej jest to 20 000 pacjentów rocznie wymagających leczenia promieniowaniem fotonowym, natomiast 2400 (ok. 12%) powinno być poddanych protonoterapii [7]. Prognozuje się wzrost liczby osób chorujących na nowotwory w Polsce z 310 tys. obecnie do 350 tys. w 2025 roku; stanowią one zarówno w Polsce, jak i w Unii Europejskiej drugą co do częstości przyczynę zgonów [8]. Wzrost liczby pacjentów z chorobą nowotworową będzie wpływał dodatkowo na zwiększenie ilości pacjentów, którzy powinni być poddani terapii wiązką protonową.

Niewątpliwą zaletą protonów są właściwości biologiczne: protony charakteryzują się wyższym niż fotony współczynnikiem względnej skuteczności biologicznej (RBE — *relative biological effectiveness*), oszacowanej przez Paganettiego i wsp. na 1,1–1,2 [9]. Jest to zaleta w odniesieniu do obszaru tarczowego, ale już nie do narządów krytycznych. Niezwykle interesujące wydają się być doniesienia o postulowanej przewodze protonów na poziomie subkomórkowym w obrębie DNA, poza DNA, na poziomie komórkowym oraz mikrośrodowiska i tkankowym [10]. Na poziomie subkomórkowym postuluje się jakościową i ilościową przewagę protonów w indukowaniu podwójnych pęknięć DNA i klastrow (*clustered lesions*, CL — regiony z wieloma różnymi uszkodzeniami, znajdujące się na jednej lub dwóch przeciwległych niciach DNA), zmian epigenetycznych — możliwa hipermetylacja DNA przy użyciu protonów oraz większą (o 50%) efektywność w indukcji wolnych rodników (ROS) w komórkach klonogennych [10]. Na poziomie komórkowym napromienianie wiązką protonową może być bardziej efektywne w indukowaniu apoptozy (zwiększona ekspresja mRNA genów proapoptotycznych), potencjalnie odmienna (vs fotony) jest także modulacja cyklu komórkowego [10]. W obrębie tkanek i mikrośrodowiska charakterystyczne jest hamowanie neoangiogenezy — zmniejszenie stężenia białek proangiogennych, redukcja ilości czynników prozapalnych, a także hamowanie migracji i inwazji (m.in. hamowanie metaloproteinaz) [10].

Natomiast do unikalnych właściwości fizycznych protonów należy: brak efektu narastania dawki w miejscu wejścia wiązki w napromieniany obszar, mniejsza dawka wejściowa [(niwelowane w niektórych przypadkach przez rozszerzony pik Bragga (SOBP — *spread out Bragg peak*)), nagły wzrost, a następnie nagły spadek dawki (tzw. pik Bragga), brak dawki wyjściowej, niewielkie rozproszenie boczne [11]. Podstawowym zyskiem z radioterapii protonowej jest zatem mniejsza dawka integralna (dla struktur poza obszarem tarczowym, w tym narządów krytycznych), co jest związane z redukcją toksyczności, w tym wtórnych nowotworów. Mniejsze znaczenie ma poprawa rozkładu dawki w obszarze tarczowym (vs fotony), z jedynie potencjalną poprawą kontroli miejsc-

wej (a w konsekwencji np. przeżycia całkowitego). W związku z tymi właściwościami podejmuje się próby eskalacji dawki oraz wdrożenia schematów hipofrakcjonacji. Celem zobrazowania unikalnych cech protonów przeprowadzono analizę dozymetryczną u pacjentów pediatrycznych, która wykazała w przypadku większości rozpoznań nowotworów mniejsze dawki w obrębie narządów krytycznych (dot. dawek średnich i dawek prawie maksymalnych D2%) oraz mniejsze objętości obszarów napromienianych przy użyciu wiązki protonowej [12]. Protonoterapia jest modelowym przykładem podstawowej zasady ochrony radiologicznej — ALARA (*as low as reasonably achievable* — tak nisko jak jest to realnie możliwe), która wymaga, aby przy rozsądnym uwzględnieniu czynników ekonomicznych i społecznych otrzymywane przez ludzi dawki promieniowania jonizującego były możliwie małe. Należy podkreślić, że już w 2001 r. dr Herman Suit zaprezentował cztery podstawowe dogmaty protonoterapii:

- nie istnieją korzyści u jakiegokolwiek pacjenta z napromieniania zdrowej tkanki;
- bezpośrednie działania niepożądane nigdy nie występują w tkance nienapromienionej;
- mniejsza objętość obszaru napromieniana zawsze jest korzystna dla pacjenta (oczywiście przy założeniu poprawności jej wyznaczenia);
- możliwe jest zbadanie wielkości zysku lub/i kosztu realizacji tego zysku [13].

Decyzje terapeutyczne należy podejmować z uwzględnieniem danych z badań naukowych (*EBM — evidence-based medicine*). Badania naukowe prowadzone nad protonoterapią to przede wszystkim duża ilość analiz dozymetrycznych, badań modelowych (prowadzonych w oparciu o modele radiobiologiczne i oszacowanie prawdopodobieństwa uszkodzeń popromiennych NTCP — *normal tissue complication probability*) oraz badań klinicznych. Niestety, większość dowodów naukowych to poziom III i IV. Zwraca się uwagę na konieczność prowadzenia badań randomizowanych III fazy dla szerszej implementacji protonoterapii. Jest to zasadne, aczkolwiek nie powinno zatrzymywać procesu rozwoju protonoterapii — należy pamiętać, że jedynie 10% standardów onkologicznych opiera się na dowodach poziomu I z badań klinicznych [14]. Część autorów uważa nawet, że badania III fazy z użyciem protonów i fotonów są nieetyczne [15], zwłaszcza jeśli chodzi o pacjentów pediatrycznych; przecież 0% dawki to 0% powikłań. Oczywiście istnieje konieczność kontynuacji badań, w tym analiz dozymetrycznych, badań modelowych, badań klinicznych (także pragmatycznych badań klinicznych, PCTs — *pragmatic clinical trials*) oraz analiz efektywności kosztowej. Bardzo ciekawym, choć pracochłonnym pomysłem wydaje się prototyp internetowej platformy wspomagającej wybór rodzaju promieniowania (protony vs fotony) dla nowotworów regionu

głowy i szyi, który obejmuje porównanie w zakresie histogramów, ewentualnej toksyczności, a także efektywności kosztowej [16].

Najlepiej udokumentowane w zakresie badań klinicznych jest stosowanie protonoterapii w grupie pacjentów pediatrycznych. Wykorzystana jest w tym przypadku podstawowa przewaga protonów — mniejsza dawka integralna, co — biorąc pod uwagę potencjalnie długi czas przeżycia ozdrowieńców i możliwość rozwinięcia powikłań — jest niezwykle istotne w tej grupie wiekowej. Uzasadnione jest stosowanie promieniowania protonowego w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, zwłaszcza wymagających napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej — nowotwory zarodkowe: rdzeniaki płodowe, szyszyniak zarodkowy i inne PNET (aktualnie wg klasyfikacji WHO 2016 nowotwory zarodkowe ośrodkowego układu nerwowego, niesklasyfikowane inaczej) oraz złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego czy rak splotu naczyńiówkowego [17]. Słuszność takiego postępowania potwierdzają badania zarówno w zakresie skuteczności leczenia, jak i przede wszystkim bezpieczeństwa leczenia, czyli redukcji ryzyka działań niepożądanych [17, 18]. Wyniki dotyczące skuteczności terapii wiązką protonową w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego wskazują na wysoki odsetek przeżyć całkowitych [17]. Zmniejszenie ilości powikłań ze strony narządów zdrowych zostało potwierdzone w licznych analizach dozymetrycznych i badaniach modelowych — redukcja ryzyka toksyczności kardiologicznej [19], popromiennego zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników [20], ototoksyczności [21] czy wpływu na funkcje poznawcze [22]. Pojawiają się także pierwsze dane kliniczne dotyczące lepszej jakości życia (HRQoL — *health related quality of life*) u pacjentów po napromienianiu protonami (w dzieciństwie) w stosunku do leczenia fotonami [23]. Jednoznaczne wydają się również dowody przemawiające za stosowaniem protonoterapii w glejakach o niskim stopniu złośliwości u dzieci w zakresie rozkładu dawki w narządach krytycznych i toksyczności [17, 24]. Konieczne jest ustalenie wskazań do protonoterapii w wysoko zróżnicowanych glejakach, biorąc pod uwagę, że są one najczęściej rozpoznawanym guzem mózgu u dzieci i tym samym najczęstszą przyczyną radioterapii mózgu w tej grupie wiekowej [17]. Poza tym podnosi się wartość radioterapii protonowej w takich rozpoznaniach jak: mięsaki tkanek miękkich [25], struniak i chrzęstniakomięsak [26] oraz siatkówczak [27]. Spośród powyższych rozpoznań nowotworów wieku dziecięcego Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje stosowanie refundowanej protonoterapii w nowotworach mózgu (wymagających napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej i w wybranych wysoko zróżnicowanych glejakach, w tym jedynie przypadki o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii

fotonowej), a także mięsach tkanek miękkich (przypadki o lokalizacji w okolicy podstawy czaszki, okołooonowej i okołordzeniowej) [28]. Powszechnie znanym dogmatem radiobiologicznym w populacji pediatrycznej jest wysoka promieniowrażliwość wewnątrzkomórkowa, dotyczy to zwłaszcza struktur ośrodkowego układu nerwowego. Stąd możliwość ograniczenia dawki w strukturach centralnego układu nerwowego przy zastosowaniu protonoterapii nakazuje rozważenie rozszerzenia powyższych wskazań, zwłaszcza o wszystkie przypadki glejaków o niskim stopniu złośliwości [17, 24], nowotwory z komórek rozrodczych [29], wyściółczaki mózgu [30] czy czaszko-gardłaki [17], a także przypadki wznowy miejscowej, wymagające ponownego napromieniania w obrębie ośrodkowego układu nerwowego czy regionu głowy i szyi.

Istotną korzyścią ze stosowania protonów jest również redukcja ryzyka tzw. nowotworów wtórnych o ponad 2 do nawet 15 razy w badaniach dozymetrycznych i modelowych [31, 32], natomiast na podstawie analiz klinicznych amerykańskiej bazy danych SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) ryzyko to wynosi 5,2% dla protonoterapii oraz 7% dla terapii fotonowej [33]; okres obserwacji był jednak w tym przypadku stosunkowo krótki.

Wskazania do terapii u pacjentów dorosłych są bardziej ograniczone, w literaturze dostępnych jest wiele opracowań dozymetrycznych i modelowych, natomiast mniej jest wartościowych badań klinicznych. Rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w nowotworach u dorosłych obejmują struniaka i chrzęstniakomięsaka podstawy czaszki lub okolicy okołordzeniowej, nowotwory zatok obocznych nosa oraz wybrane glejaki o niskim stopniu złośliwości [28]. Poparcie w dowodach naukowych, podobnie jak w przypadku nowotworów wieku dziecięcego, dotyczy zarówno dobrej efektywności napromieniania, jak i znacznej redukcji działań niepożądanych [34–38]. Zasadnym wydaje się w tym przypadku rozważenie poszerzenia wskazań o inne nowotwory regionu głowy i szyi w okolicy podstawy czaszki, co pozwoliłoby na ochronę bliskich i radiowrażliwych struktur ośrodkowego układu nerwowego i naczyń [39]. Korzyść z leczenia wiązką protonową w nowotworach regionu głowy i szyi mogłaby odnieść również pacjenci z wysokim ryzykiem powikłań ze strony błony śluzowej jamy ustnej. Przy pomocy wiązki protonowej udało się uzyskać bardzo dobrą odpowiedź miejscową przy minimalizacji toksyczności: pacjenci zostali poddani radiochemioterapii do dawki 70 Gy po 2,12 na frakcję, odpowiedź na leczenie wyniosła 93,3% przy minimalnym ryzyku toksyczności (0% zapalenia jamy ustnej w stopniu G2) [40]. W przypadku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, glejaków o niskim stopniu złośliwości, radioterapia protonowa refundowana jest w przypadkach przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej [28].

Zgodnie z danymi z literatury należałoby rozważyć wskazania do napromieniania protonami w atypowych oponiakach, zwłaszcza zlokalizowanych w pobliżu narządów krytycznych [41]. Należy podkreślić, że uznane wskazania do protonoterapii w wieku dorosłym obejmują zatem nowotwory względnie rzadkie. Naturalne wydaje się zatem pytanie, czy radioterapia wiązką protonową może poprawić indeks terapeutyczny w najczęstszych nowotworach.

Doyen i wsp. przedstawili, w jakich rozpoznaniach udało się zredukować dawkę w narządach krytycznych za pomocą wiązki protonowej; są to: nowotwór niedrobnokomórkowy płuca, nowotwory piersi (z napromienianiem obszarów węzłowych), przełyku, trzustki, dróg żółciowych/wątroby, gruczołu krokowego, odbytnicy, odbytu, szyjki macicy, nowotwory regionu głowy i szyi (przewaga protonów nie jest powtarzalna dla każdego przypadku — konieczne każdorazowe porównanie planów), a także międzybłoniak opłucnej, chłoniak Hodgkina i mięsaki zaotrzewnowe [42]. Wydaje się, iż istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą odnieść szczególną korzyść z zastosowania wiązki protonowej w przypadku tak rozpowszechnionych nowotworów jak nowotwory płuca, piersi czy przełyku. W przypadku nowotworu płuca postulowany zysk z protonoterapii to możliwość eskalacji dawki bez zwiększania toksyczności kardiopulmonologicznej [43], a także potencjalne wydłużenie przeżycia przy zmniejszeniu toksyczności płucnej, ze strony przełyku czy hematologicznej (limfopenii). Aktualnie toczy się badanie randomizowane III fazy RTOG 1308, porównujące przeżycie całkowite po radiochemioterapii przy użyciu wiązki protonowej i fotonowej w nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca w stopniu II–IIIB. Wykorzystanie wiązki protonowej w raku piersi może wydawać się kontrowersyjne, jednak są chore, które mogłyby odnieść korzyść z takiej formy radioterapii, przede wszystkim ich dwie subpopulacje: chore narażone na powikłania kardiologiczne (np. młode kobiety z lewostronnym rakiem piersi, bez możliwości zmniejszenia średniej dawki w sercu poniżej 5 Gy, z istniejącą chorobą serca lub poddanne leczeniu skojarzonemu — antracykliny, trastuzumab) oraz subpopulacja narażona na wtórny nowotwór (np. < 60 r.ż., duża objętość napromieniana) [44]. Aktualnie toczy się również badanie II fazy NCT01758445, mające na celu ocenę częstości działań niepożądanych po radioterapii protonowej u pacjentek z rakiem piersi w II–III stopniu zaawansowania klinicznego, wymagających napromieniania całej piersi lub ściany klatki piersiowej wraz z lokoregionalnym układem chłonnym, w odniesieniu do toksyczności kardiologicznej i wtórnych nowotworów 10 i 15 lat po zastosowaniu radioterapii protonami. W nowotworze przełyku postulowany jest zysk w zmniejszeniu toksyczności (kardiologicznej, płucnej, zmniejszenie dawki w nerkach i wątrobie), bardzo dobre są wyniki badania z eskalacją dawki — hiperfrakcjonowana protonoterapia do dawki 78 Gy vs 50,4 Gy — nie zaobserwowano zwiększenia tok-

syczności, a 5-letnia kontrola miejscowa wyniosła 84,4% [45]. Od 2012 roku trwa rekrutacja pacjentów do badania III fazy NCT01512589, porównującego radioterapię fotonową IMRT z radioterapią protonową w raku przełyku w skojarzeniu z chemioterapią, biorąc pod uwagę bezpieczeństwo i efektywność terapii.

Z uwagi na sposób deponowania dawki protonoterapia może być wartościową i jedyną metodą powtórnej radioterapii, zwłaszcza w przypadku lokalizacji wznowy w obrębie mózgu lub w regionie głowy i szyi [46, 47]. Potrzebne są jednak dłuższe obserwacje, a przede wszystkim analizy prospektywne.

Ostatnim argumentem przemawiającym za koniecznością rozwoju protonoterapii jest efektywność kosztowa. Radioterapia, która wymaga drogiego sprzętu i wysoce wykwalifikowanego personelu, nie jest drogim sposobem leczenia, zużywa tylko około 5% budżetu przeznaczanego na onkologię [2]. Badanie przeprowadzone w Szwajcarii podaje koszt protonoterapii 2,4 raza większy niż koszt IMRT [48]. Można się spodziewać, że z czasem ten stosunek kosztów zmniejszy się do 2,1 lub nawet 1,7, ale leczenie protonami prawdopodobnie zawsze pozostanie droższe od terapii fotonowej [48]. Istnieją dwa bardzo ważne parametry analizy ekonomicznej wykorzystywane do oceny procedur medycznych — koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY — *quality-adjusted life year*) lub uzyskania dodatkowego roku życia (LYG — *life-year gained*). Zgodnie z ogólną regułą, jeśli koszt interwencji zużywa mniej niż €44 665 (\$50 000) za dodatkowy rok życia lub za rok skorygowany o jakość życia (QALY), dostarcza dobrego stosunku ceny do jakości [1]; jednak np. w Holandii — w stosunku do chorób nowotworowych — tzw. gotowość społeczna na LYG wynosi nawet €80 000. W Polsce uzyskane wyniki wskaźnika kosztów efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB *per capita* [28]. Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577,- zł ($3 \times 39\,859,-$ zł) [28]. Jednocześnie przy założeniu średnich rozliczonych wydatków koszt na jednego pacjenta leczonego za granicą wynosi od 21 854,- zł do 581 894,- zł, średnio 140 202,- zł, a koszt oszacowany w Polsce w *Karcie Problemu Zdrowotnego* wynosi 130 219,53 zł [28]. Na uwagę zasługują wszystkie elementy składowe analizy ekonomicznej: koszty związane z ewentualnym leczeniem toksyczności radioterapii fotonowej, np. ototoksyczności w przypadku rdzeniaka płodowego [49], kardiotoxyczności, ryzyka wtórnych nowotworów, ale także koszty pośrednie — absencji (nieobecności; dot. stanowiska pracy), przychodzenia do pracy pomimo złego

stanu zdrowia (tzw. prezenteizm), co wiąże się z niższą wydajnością oraz pogorszeniem jakości pracy, przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy nieobecności lub niższej wydajności w pracy opiekunów. Należy także zaznaczyć, że mniejsze narażenie tkanek zdrowych na promieniowanie w przypadku terapii protonami może pozwolić na zwiększone wykorzystanie hipofrakcjonowania, co jest bardzo opłacalnym sposobem dostarczania dawki. Zwiększenie kontroli miejscowej może skutkować natomiast zmniejszeniem wydatków na powtórne napromienianie, ratującą chirurgię, paliatywną chemioterapię, a żywotność centrum protonoterapii wynosi 30 lat i więcej, podczas gdy żywotność akceleratorów jest krótsza [50]. Leczenie wiązką protonową według piśmiennictwa oferuje leczenie „efektywne kosztowo” w następujących rozpoznaniach: wybrane guzy mózgu u dzieci (medulloblastoma), wybrane grupy pacjentów z zaawansowanym lokoregionalnie nowotworem płuca, niektóre nowotwory regionu głowy i szyi i przełyku [1].

Podsumowując, należy podkreślić, że istnieje konieczność rozwoju protonoterapii z uwagi na wzrost zachorowań na nowotwory (zwiększenie subpopulacji pacjentów, którzy powinni zostać poddani radioterapii protonami), konieczność poszerzenia listy wskazań rekomendowanych jako świadczenia gwarantowane (w oparciu o dane kliniczne i analizy ekonomiczne): guzy ośrodkowego układu nerwowego u dzieci — wyściółczaki, nowotwory z komórek rozrodczych, większość wysoko zróżnicowanych glejaków, natomiast w populacji dorosłych — atypowe oponiaki, nowotwory regionu głowy i szyi w okolicy podstawy czaszki, a także wyselekcjonowane przypadki raka piersi, płuca czy przełyku. Ten rozwój powinien być przede wszystkim rozumiany jako pilna konieczność stworzenia wykwalifikowanej kadry pracowników, m. in. lekarzy, gdyż wstępna kwalifikacja pacjentów do leczenia protonami mogłaby się odbywać na poziomie ośrodków regionalnych. Czy zatem konieczne jest także otwarcie kolejnego ośrodka protonoterapii? Czy dane epidemiologiczne są wystarczającym argumentem? Pytania te pozostawiam otwarte. Uważam, że zanim odpowiemy na te pytania, należy zastanowić się, czy w Polsce właściwie zorganizowane jest leczenie onkologiczne, przede wszystkim w zakresie współpracy międzyośrodkowej specjalistów i skoordynowanej opieki nad pacjentem onkologicznym. Uważam, że pacjenci zasługują na to, aby mieć dostęp do nowoczesnej terapii, ale proces ten, szczególnie w przypadku technik wysokokosztowych, do których należy protonoterapia, powinien być bardzo dobrze zaplanowany, również z uwzględnieniem bliskiego dostępu do jednostek mających doświadczenie w leczeniu chirurgicznym i systemowym pacjentów, odnoszących największe korzyści z jej zastosowania. Pamiętajmy, że podstawą onkologii jest leczenie skojarzone i należy stale dążyć do poprawy działania systemu leczenia onkologicz-

nego, w którym protonoterapia ma swoją coraz bardziej uzasadnioną pozycję.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr hab. n. med. Adam Maciejczyk

Dolnośląskie Centrum Onkologii

pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław

tel. 71 36 89 501

e-mail: adam.maciejczyk@dco.com.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 28 sierpnia 2016 r.

Artykuł ten powstał na podstawie wystąpienia podczas IV Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory („Debaty onkologiczne”*, Warszawa 8–9 kwietnia 2016 roku), w której autor występował jako zwolennik (głos na „tak”). Tekst został także uzupełniony o stanowisko Zespołu Konsultanta Krajowego do spraw Radioterapii Protonowej pod kierownictwem Profesora Rafała Dziadziuszko oraz o rekomendację nr 85/2015 z dnia 29 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Piśmiennictwo

1. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer* 2016; 122: 1483–1501.
2. Sas-Korczyńska B, Walasek T, Romanowska-Dixon B. Radioterapia hadronowa w Krakowie — przeszłość, teraźniejszość i przyszłość. *Nowotwory J Oncol* 2014; 64: 251–257.
3. Centrum Cyklotronowe Bronowice < <https://ccb.ifj.edu.pl/pl> > [dostęp: 19.04.2017].
4. Dziadziuszko R i wsp. *Wskazania do radioterapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w Polsce. Raport Zespołu Konsultanta Krajowego do spraw Radioterapii Protonowej*. Gdańsk, 27 maja 2015.
5. Internetowy System Aktów Prawnych — ISAP < <http://isip.sejm.gov.pl/> > [dostęp: 19.04.2017]. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, poz. 855, Warszawa, 15 czerwca 2016 r. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 czerwca 2016 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.
6. Lievens Y, Walter Van den Bogaert W. Proton beam therapy: too expensive to become true? *Radiother Oncol* 2005; 75: 131–133.
7. Nunes Marcos d'Ávila. *Protontherapy versus carbon ion therapy: advantages, disadvantages and similarities*. Cham et al.: Springer, 2015.
8. Innowacyjne terapie onkologiczne. Propozycja poprawy polskiego systemu opieki onkologicznej, 2015. Raport sfinansowany przez Platformę Farmaceutyczną Pracodawców RP.
9. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M i wsp. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 407–421.
10. Girdhani S, Sachs R, Hlatky L. Biological effects of proton radiation: what we know and don't know. *Radiat Res* 2013; 179: 257–272.
11. Sas-Korczyńska B, Jakubowicz J. Radioterapia protonowa — dlaczego i kiedy? *Medycyna Praktyczna. Onkologia* 2013/04: 63.
12. Kristensen I, Nilsson K, Nilsson P. Comparative proton and photon treatment planning in pediatric patients with various diagnoses. *IJPT* 2015; 2: 367–375.
13. Yajnik S. *Proton beam therapy: how protons are revolutionizing cancer treatment*. New York: Springer Verlag, 2013; 2–3.
14. Poonacha TK, Go RS. Level of scientific evidence underlying recommendations arising from the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2011; 29: 186–191.
15. Sheehan M, Timlin C, Peach K i wsp. Position statement on ethics, equipoise and research on charged particle radiation therapy. *J Med Ethics* 2014; 40: 572–575.
16. Cheng Q, Roelofs E, Ramaekers BL i wsp. Development and evaluation of an online three-level proton vs photon decision support prototype for head and neck cancer — comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. *Radiother Oncol* 2016; 118: 281–285.
17. Laprie A, Hu Y, Alapetite C i wsp. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer Radiother* 2015; 19: 775–789.
18. Yock TI, Yeap BY, Ebb D i wsp. A phase II trial of proton radiotherapy for medulloblastoma: Preliminary results; <<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.>> [dostęp: 19.04.2017].
19. Zhang R, Howell RM, Homann K i wsp. Predicted risks of radiogenic cardiac toxicity in two pediatric patients undergoing photon or proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 2013; 8: 184.
20. Pérez-Andújar A, Newhauser WD, Taddei PJ i wsp. The predicted relative risk of premature ovarian failure for three radiotherapy modalities in a girl receiving craniocervical irradiation. *Phys Med Biol* 2013; 58: 3107–3123.
21. Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ i wsp. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 2011; 6: 58.
22. Merchant TE. Clinical controversies: proton therapy for pediatric tumors. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23: 97–108.
23. Yock TI, Bhat S, Szymonifka J i wsp. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors. *Radiother Oncol* 2014; 113: 89–94.
24. Hug EB, Muenster MW, Archambeau JO i wsp. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 10–17.
25. Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A i wsp. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3762–3770.
26. Rombi B, Ares C, Hug EB i wsp. Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: clinical outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 578–584.
27. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY i wsp. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014; 120: 126–133.
28. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. *Rekomendacja nr 85/2015 z dnia 29 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego*.
29. MacDonald SM, Trofimov A, Safai S i wsp. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: early clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 121–129.
30. Macdonald SM, Sethi R, Lavally B i wsp. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1552–1559.
31. Miralbell R, Lomax A, Cella L i wsp. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 824–829.
32. Dennis ER, Bussiere MR, Niemierko A i wsp. A comparison of critical structure dose and toxicity risks in patients with low grade gliomas treated with IMRT versus proton radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 12: 1–9.
33. Chung CS, Yock TI, Nelson K i wsp. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 46–52.
34. Pehlivan B, Ares C, Lomax AJ i wsp. Temporal lobe toxicity analysis after proton radiation therapy for skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1432–1440.
35. 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 Skull Base* 2014; 75: 53–57.
36. Zenda S, Kawashima M, Arahira S i wsp. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 447–454.

37. Maquilan G, Grover S, Alonso-Basanta M i wsp. Acute toxicity profile of patients with low-grade gliomas and meningiomas receiving proton therapy. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 438–443.
38. Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB i wsp. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. *Cancer* 2015; 121: 1712–1719.
39. 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.
40. Frank SJ, Cox JD, Gillin M i wsp. Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 846–853.
41. Madani I, Lomax AJ, Albertini F i wsp. Dose-painting intensity-modulated proton therapy for intermediate- and high-risk meningioma. *Radiat Oncol* 2015; 10: 72–79.
42. Doyen J, Falk AT, Floquet V i wsp. Proton beams in cancer treatments: clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 43: 104–112.
43. Nguyen QN, Ly NB, Komaki R i wsp. Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II–III inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2015; 115: 367–372.
44. Eugen BH. *Proton therapy for breast cancer. ESTRO course. Particle therapy*. Kraków, 14–18.03.2016.
45. Mizumoto M, Sugahara S, Okumura T i wsp. Hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e601–606.
46. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 386–395.
47. Mizumoto M, Okumura T, Ishikawa E. Reirradiation for recurrent malignant brain tumor with radiotherapy or proton beam therapy. Technical considerations based on experience at a single institution. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 656–663.
48. Hirano E, Fuji H, Onoe T i wsp. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. *J Radiat Res* 2014; 55: 320–327.
49. Chuong MD, Mehta MP, Langen K i wsp. Is proton beam therapy better than standard radiation therapy? The available evidence points to benefits of proton beam therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014; 12: 861–864.
50. Mailhot Vega R, Kim J, Hollander A i wsp. Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. *Cancer* 2015; 121: 1694–1702.