

Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění

HTA report

květen 2013

Zpracovatel: Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment o.p.s.

Autorský tým: Klára Kruntorádová

Tomáš Doležal

Obsah

1. Souhrn	5
2. Přehled zahraničních HTA hodnocení	6
3. Cíl HTA hodnocení	10
4. Metodika hodnocení	11
5. Popis nové technologie	25
6. Přehled účinnosti a bezpečnosti.....	27
Oční nádory	27
Oční nádory, up-date.....	42
Nádory u dětí.....	43
Nádory u dětí, up-date	47
Nádory centrálního nervového systému.....	49
Nádory centrálního nervového systému, up-date	57
Karcinom prostaty	58
Karcinom prostaty, up-date	59
Karcinom plic.....	69
Karcinom plic, up-date	70
Gastrointestinální tumory	78
Gastrointestinální tumory, up-date.....	79
Nádory hlavy a krku.....	87
Nádory hlavy a krku, up-date	87
Tumory pánve.....	93
Sarkomy.....	94
Karcinom prsu	96
Karcinom prsu, up-date.....	96
Recidiva	96
7. Ekonomické hodnocení	98
Přehled zahraničních ekonomických analýz.....	98
Náklady na alternativní terapii	100
Náklady na protonovou terapii	102
Hodnocení nákladové efektivity pro podmínky České republiky	103
Dětský meduloblastom.....	103
Karcinom prostaty	105
Karcinom plic.....	106
8. Doporučení pro další výzkum	108
9. Literatura	109

Seznam protonových center

Centrum Zkratka	Název	Umístění
Barts	St Bartholomew's Hospital	Londýn, VB
CAL	Le Centre Antoine-Lacassagne	Nice, Francie
CCO	Clatterbridge Centre for Oncology	Bebington , VB
CPO	Centre de Protontherapie d'Orsay	Orsey, Francie
DC	Douglas Cyclotron	Clatterbridge, UK
DEC	Davis Eye Center	California, USA
ECC	Eye Care Centre	Vancouver, Kanada
FPTI	Florida Proton Therapy Institute	Florida, USA
GIR	Institut Gustave-Roussy	Villejuif, Francie
HCFMFR-UPS	Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto - UPS	Sao Paulo, Brazílie
HIBMC	Hyogo Ion Beam Medical Center	Tatsuno, Japonsko
HIT	Heidelberger Ionenstrahl-Therapie centre	Heidelberg, Německo
HMI	Hahn-Meitner Institute Berlin	Berlin, Německo
Charité	Charité Universitätsmedizin Berlin	Berlín, Německo
INFN-LNS	Ist. Nazionale di Fisica Nucleare-Laboratori Nazionali del Sud	Saclay, Francie
ITEP	The Theoretical and Experimental Physics Institute	Moskva, Rusko
IUSM	Indiana University School of Medicine	Indiana, USA
KH	Kowloon Hospital	Suyhou, Čína
KUGSM	Kobe Univ. Grad. School of Medicine	Kobe, Japonsko
LLUMC	Loma Limda University Medical Center	California , USA
LRB	Lariboisiere Hospital	Paříž, Francie
MC	Mayo Clinic	Florida, USA
MCACC	MD Anderson Cancer Center	Texas, USA
MGH NA	Massachusetts General Hospital neuveveno	Boston, USA
NAC	National Accelerator Center	Republic of South Africa
NCC	National Cancer Center	Goyang, Korea
NCCHE	National Cancer Center Hospital East	Kashiwa, Japonsko
PCAM	Perelman Center for Advanced Medicine	Filadelfia, USA
PMRC	Proton Medical Research Center	Tsukuba, Japonsko
PSI	Paul Scherrer Institute	Villigen, Švýcarsko
PTC-IC	Proton Therapy Center, Institut Curie	Paříž, Francie
RPTC	Rinecker Proton Therapy Center	Mnichov, Německo
SCC	Shizuoka Cancer Center	Shimonagakubo, Japonsko
TIO	Tennent Institute of Ophthalmology	Glasgow, VB
UCLBL	University of California Lawrence Berkely Laboratory	California, USA
UCSF	University of California San Francisco	CNL, USA
UU	Uppsala University	Stokholm, Švédsko
YUSM	Yale University School of Medicine	New Haven, USA

Seznam použitých symbolů a zkratek

Výsledky Zkratka	Čj název	Aj název
AUA		American Urological Association
BDFS	přežití bez biochemických známek onemocnění	biochemical disease-free survival
CSS	specifické přežití podle diagnózy	cause-specific survival
CDFS	přežití bez klinických známek onemocnění	clinical disease-free survival
CFS	přežití bez komplikací	complication-free survival
DOD		dead of disease
DLCO	difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý	diffusing capacity for carbon monoxide
DSS	nádorově specifické přežití	disease specific survival
DFS	doba přežití bez známek onemocnění	disease-free survival
DC	distální kontrola	distal control
DF	distální obtíže	distant failure
EFS	přežití bez enukleace	enucleation-free survival
EFS	přežití bez nežádoucích účinků	event free survival
EFS		event-free survival
EPIC		Expanded Prostate Index Composite
FFBF	bez biochemických obtíží	free from biochemical failure
FRB	bez krvácení z konečnicku	freedom from rectal bleeding
IDM	výskyt vzdálených metastáz	incidence of distant metastases
KPS		Karnofsky Performance Scale score
LENT/SOMA		Late Effects Normal Tissue Task Force subjective, objective, management, and analytic scores
LC	lokální kontrola	local control
LF	lokální obtíže	local failure
LR	lokální recidiva	local recurrence
LRFS	přežití bez lokální recidivy	local recurrence-free survival
LPFS	přežití bez lokální progresy	local-progression free survival
LRC	lokoregionální kontrola	locoregional control
MFS	přežití bez metastáz	metastases-free survival
OS	celkové přežití	overall survival
PFS	přežití bez progresy	progression-free survival
PCSI		Prostate Cancer Symptom Indices scale
PSA-FFS	přežití bez výskytu prostatického specifického antigenu	Prostate-Specific Antigen - failure free survivals
RICB		radiation-induced brain changes
RFS	přežití bez recidivy	recurrence-free survival
RR	poměr relativních rizik	relative risk ratio
TSTR	testosteron	testosterone
IPSS	mezinárodní skóre prostatických symptomů	The International Prostate Symptom Score
TFS	přežití bez toxicity	toxicity free survival

1. Souhrn

Protonová terapie je novou metodou v radiologii, která přináší některé významné výhody ve srovnání s konvenční fotonovou radioterapií.

Svazek urychlených protonů odevzdává tkáni při jejím průchodu velmi malou část své energie. Těsně před koncem dráhy protonů tkáň absorbuje většinu energie protonů – dojde k prudkému vzrůstu dávky a následnému prudkému poklesu k nule. Lokalizovaná oblast, ve které předají protony největší část své energie tkáním se nazývá Braggův pík. V této oblasti absorbuje tkáň až 70 % energie protonů.

Hlavní výhoda protonové terapie plynoucí z Braggova píku dovolí doručit předdefinovanou dávku s vysokou přesností kamkoli v lidském těle přímo do nádoru, přičemž dochází k šetření zdravé tkáně ležící před nádorem (absorbuje zhruba 30 % energie protonů) a úplné ochraně zdravé tkáně za nádorem, protože neabsorbuje žádnou energii. Rovněž to umožňuje zvýšit dávku do cílového objemu nádoru, a tím zvýšit pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění, resp. při dané dávce omezit vznik nežádoucích účinků na zdravé tkáni.

Na základě klíčových termínů bylo identifikováno 8554 studií. Po vyřazení duplicitních studií bylo identifikováno 5040 potenciálně relevantních studií, z nichž 233 studií bylo shledáno relevantními. Po vyřazení studií nesplňujících vstupní kritéria bylo získáno pro toto systematické hodnocení 199 studií ve formě full text/abstrakt.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti bylo provedeno v následujících indikacích, ve kterých jsou dostupné publikované klinické důkazy: oční nádory, nádory u dětí, nádory centrálního nervového systému, karcinom prostaty, karcinom plic, gastrointestinální nádory, nádory hlavy a krku, tumory pánve, sarkomy, karcinom prsu.

Byla provedena kalkulace současných nákladů na moderní způsoby fotonové radioterapie v základních diagnózách. Proti tomu byly kalkulovány očekávané náklady na protonovou terapii pro shodné typy pacientů. Na základě zahraničních studií bylo provedeno zhodnocení nákladů a přínosů ve dvou modelových indikacích - v terapii dětského meduloblastomu a karcinomu prostaty.

Protonová terapie je na základě svých fyzikálních vlastností velmi slibnou metodou léčby lokalizovaných nádorových onemocnění. Má potenciál vyšší lokální kontroly nádoru (možnost eskalace dávky) při nižším výskytu nežádoucích účinků. Publikovaná evidence je zatím heterogenní a stojí na nekontrolovaných klinických studiích. Je zřejmé, že některé typy nádorů jsou svoji povahou, přístupem k jiným radikálním metodám a nutností minimalizace rizik, vhodnější k indikaci pro protonovou terapii.

2. Přehled zahraničních HTA hodnocení

V rámci publikovaných HTA hodnocení byly použity standardní metody evidence-based medicine a HTA. Bylo provedeno systematické vyhledávání relevantní publikované literatury v dostupných databázích (Medline, Cochrane Library), stejně jako v sekundárních HTA zdrojích (databáze INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment, HEED – The Health Economic Evaluations Database).

Nalezené publikace (v řádech několika stovek) byly tříděny a kategorizovány podle několika pravidel: indikace, cílová populace, typ a metodika studie, způsob terapie, definice hodnocených výsledků léčby ve vztahu k účinnosti a bezpečnosti.

Analýza nákladů ve srovnání se standardní terapií nebyla součástí publikovaných HTA hodnocení. Podle metodiky HTA (např. EUNetHTA Core Model) je hodnocení nákladů, nákladové efektivity a dopadu na rozpočet nepřenositelné mezi jednotlivými zeměmi a zdravotními systémy a je třeba jej provádět na lokální bázi.

Protonová terapie byla hodnocena u následujících typů nádorů:

- oční nádory (zejm. melanom a choroidiální hemangiom)
- dětské nitrolební nádory
- nádory hlavy a krku
- intrakraniální nádory (zejm. meningiom a glioblastom)
- nádory páteře
- karcinom prostaty
- hepatocelulární a ezofageální karcinom
- karcinom močového měchýře
- sarkomy
- karcinom prsu
- nemalobuněčný karcinom plic

Výsledky hodnocení

K dispozici pro účely hodnocení účinnosti a bezpečnosti protonové terapie jsou dnes stovky publikovaných klinických studií (AHRQ 2009 = 243 relevantních studií; Pijls-Johannesma 2010 = 185 relevantních studií). Design a kvalita těchto studií je velmi heterogenní.

K dispozici je několik klinických studií vyšší metodické kvality (randomizované, komparativní), zejména v indikacích očních nádorů, nádorů CNS, karcinomu prostaty a karcinomu plic. Většina klinických studií obsahuje standardní parametry účinnosti jako celkové přežití, doba do progresu onemocnění. Většina studií také sledovala výskyt nežádoucích účinků. Dosud jen málo klinických studií s protonovou terapií bylo zaměřeno na PRO (patient-reported outcomes), jako je např. kvalita života.

Z důvodu nízkého počtu komparativních studií je obtížné provést srovnání účinnosti protonové terapie s ostatními a v současnosti standardními způsoby radioterapie (zejm. IMRT – Intensity-Modulated Radiation Therapy nebo brachyterapií).

Protonová terapie v klinických studiích umožnila eskalaci dávky oproti standardním fotonovým režimům, čímž zvýšila pravděpodobnost radikálního řešení a kurability lokalizovaného nádorového onemocnění. Publikované klinické studie v daných indikacích vykazují vysoká procenta lokální kontroly nádorového onemocnění.

Velkým potenciálem protonové terapie je vedle sníženého výskytu nežádoucích efektů ozařování také nižší riziko sekundárních malignit v okolí ozařovaného ložiska. Klinické studie ukazují konzistentně poměrně nízký výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a 4 podle WHO.

Na základě existující evidence je zřejmé, že protonová terapie je vhodná zejména pro určité typy nádorových onemocnění - obtížně dosažitelné a řešitelné chirurgicky (např. nádory oka, hlavy a krku, intrakraniální nádory a nádory páteře) nebo nádory, kde by konvenční radioterapií došlo k nežádoucímu poškození okolních tkání (např. karcinom prostaty).

Doporučení pro další výzkum

Důkazy o účinnosti a bezpečnosti protonové terapie jsou založeny zejména na observačních klinických studiích, což je dáno také povahou hodnocené technologie a metodickou složitostí provést randomizované kontrolované studie. Randomizované klinické studie jsou k dispozici jen u karcinomu prostaty, uveálního melanomu a chondrosarkomu. Z těchto důvodů je žádoucí pokračovat ve sběru dat vhodných zejména pro přímé srovnání se standardní terapií ve vyšší metodologické kvalitě (randomizace, větší skupiny pacientů). Tato data jsou také

nezbytná pro upřesnění poměru nákladů a přínosů protonové terapie se standardní radioterapií.

Stupeň poznání výsledků léčby protonové terapie se velmi dynamicky vyvíjí, v současnosti je v běhu mnoho klinických studií (např. stovky záznamů v databázi klinických studií ClinicalTrials.gov). Zároveň dochází ke snižování nákladů na tento způsob terapie. Proto je nutné v rámci HTA hodnocení neustále aktualizovat a hodnotit poměr mezi přínosy a náklady na léčbu.

Závěry

Protonová terapie je na základě svých fyzikálních vlastností velmi slibnou metodou léčby lokalizovaných nádorových onemocnění. Má potenciál vyšší lokální kontroly nádoru (možnost eskalace dávky) při nižším výskytu nežádoucích účinků. Publikovaná evidence je zatím heterogenní a stojí na nekontrolovaných klinických studiích. Je zřejmé, že některé typy nádorů jsou svoji povahou, přístupem k jiným radikálním metodám a nutností minimalizace rizik, vhodnější k indikaci pro protonovou terapii.

Zdroje

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - *Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center: Particle Beam Radiation Therapies for Cancer*. AHRQ Publication No. 09-EHC019-EF; November 2009. [1]
- Centre for Health Services Research (CHSR): *HTA - Proton Beam Therapy (PBT)*; May 2008. [2]
- Veterans Health Administration Office of Patient Care Services Technology Assessment Program: *Proton Therapy for Cancer*; April 2010. [3]
- Blue Cross and Blue Shield Association - Technology Evaluation Center: *Proton Beam Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer*; March 2011. [4]
- Blue Cross and Blue Shield Association - Technology Evaluation Center: *Proton Beam Therapy for Prostate Cancer*; June 2011. [5]
- Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT): *Proton beam therapy for the treatment of cancer*, June 2006. [6]
- Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT): *Proton beam therapy for the treatment of neoplasms involving (or adjacent to) cranial structures*; May 2007. [7].

- Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT): Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma; May 2007. [8]
- Sundhedsstyrelsen, Danish Health and Medicines Authority: The establishment of a national center for particle radiotherapy in Denmark, November 2012. [9]
- Gezondheidsraad, The Health Council of the Netherlands: Proton radiotherapy, December 2009. [10]

3. Cíl HTA hodnocení

Předkládané hodnocení hledalo odpovědi na následující otázky:

- Jaké jsou publikované důkazy o klinické účinnosti a bezpečnosti protonové terapie?
- V jakých indikacích byla účinnost a bezpečnost protonové terapie hodnocena?
- Jak vychází srovnání účinnosti a bezpečnosti oproti současné standardní radioterapii?
- Jaké je porovnání nákladů současné standardně používané radioterapie a protonové terapie?
- Jaký je poměr nákladů a přínosů, tedy nákladová efektivita protonové terapie?
- Které otázky zůstávají nezodpovězeny?

4. Metodika hodnocení

Literatura pojednávající o protonové terapii byla vyhledána pomocí databáze Scopus k 22.11.2011. Dále bylo čerpáno z meetingů PTCOG a ASTRO probíhajících v roce 2010 a 2011. Vyhledání tížených studií bylo provedeno na základě klíčových termínů (Tabulka 1).

Identifikované studie byly zahrnuty do systematického hodnocení podle následujících kritérií: *Populace*: pacienti s maligními a benigními nádory, *Intervence*: ozařování protony samotně nebo v kombinaci s chirurgickou léčbou nebo s vnějším ozařováním, *Výsledky*: přežití (celkové, bez nádoru, bez recidiv, aj.), lokální kontrola nádoru, akutní nebo pozdní nežádoucí účinky, mortalita, metastáze, funkce, kvalita života, biochemické markery, endokrinní stav, *Design studie podle kvality*: RCT - kontrolovaná randomizovaná studie, CoS - komparativní studie, CS - kohortová studie a studie případů a kontrol (jednoramenné studie), *Jazyk studie*: angličtina, francouzština, *Velikost populace*: ≥ 10 pacientů, *Follow-up*: ≥ 12 měsíců.

Dále byly zaznamenány tyto údaje: centrum léčby, celková biologická efektivní dávka (CGE), perioda, ve které byly pacienti léčeni, počet pacientů a jejich věk.

Ke 14.4. 2013 byl proveden up-date evidence pro hodnocení bezpečnosti a účinnosti protonové terapie v léčbě nádorových onemocnění. Nové publikace byly vyhledány podle stejného dříve použitého schématu.

Tabulka 1 Detailní přehled použitých klíčových termínů pro vyhledání studií a počet studií na základě nich nalezených (1).

Klíčové slovo	Počet studií k 22.11.2011	Počet studií ke 14.4.2013
proton AND therapy AND (cancer OR carcinoma OR malign OR meningeoma OR benign)	4586	680
proton AND therapy AND "prostate cancer"	416	19
proton AND therapy AND breast	393	27
proton AND therapy AND "head and neck"	262	6
proton AND therapy AND glioma	219	85
proton AND therapy AND "lung cancer"	214	0
proton AND therapy AND sarcoma	189	13
proton AND therapy AND uveal	181	31
proton AND therapy AND glioblastoma	142	10

Tabulka 1 Detailní přehled použitých klíčových termínů pro vyhledání studií a počet studií na základě nich nalezených (2).

Klíčové slovo	Počet studií k 22.11.2011	Počet studií ke 14.4.2013
proton AND therapy AND chondrosarcoma	141	10
proton AND therapy AND bladder	140	0
proton AND therapy AND choroidal	134	0
proton AND therapy AND "head and neck cancer"	121	2
proton AND therapy AND chordomas	118	0
proton AND therapy AND "hepatocellular carcinoma"	109	59
proton AND therapy AND "esophageal cancer"	89	5
proton AND therapy AND "esophageal cancer"	89	103
proton AND therapy AND pharyngeal	76	2
proton AND therapy AND medulloblastoma	75	0
proton AND therapy AND paranasal	71	54
proton AND therapy AND osteosarcoma	64	29
proton AND therapy AND "central nervous system tumors"	54	0
proton AND therapy AND pelvic	53	1
proton AND therapy AND "ciliary body"	52	6
proton AND therapy AND "uterine cervix"	52	3
proton AND therapy AND "cervical spine"	50	0
proton AND therapy AND "base of skull"	43	0
proton AND therapy AND "prostate carcinoma"	43	2
proton AND therapy AND oropharynx	41	12
proton AND therapy AND "pituitary adenomas"	33	22
proton AND therapy AND nasopharyngeal	31	11
proton AND therapy AND craniopharyngioma	29	15
proton AND therapy AND craniopharyngioma	29	7
proton AND therapy AND "adenoid cystic"	24	27
proton AND therapy AND "esophageal carcinomas"	23	20
proton AND therapy AND astrocytomas	20	2
proton AND therapy AND "prostate adenocarcinoma"	18	2
proton AND therapy AND hemangiomas	17	14
proton AND therapy AND sinonasal	17	21
proton AND therapy AND "second malignancies"	15	2
proton AND therapy AND "CNS tumors"	11	21
proton AND therapy AND "choroidal hemangiomas"	11	5
proton AND therapy AND "intracranial meningiomas"	10	9
proton AND therapy AND neuroma	10	8
proton AND therapy AND olfactory	10	6
proton AND therapy AND "mammary gland"	8	5

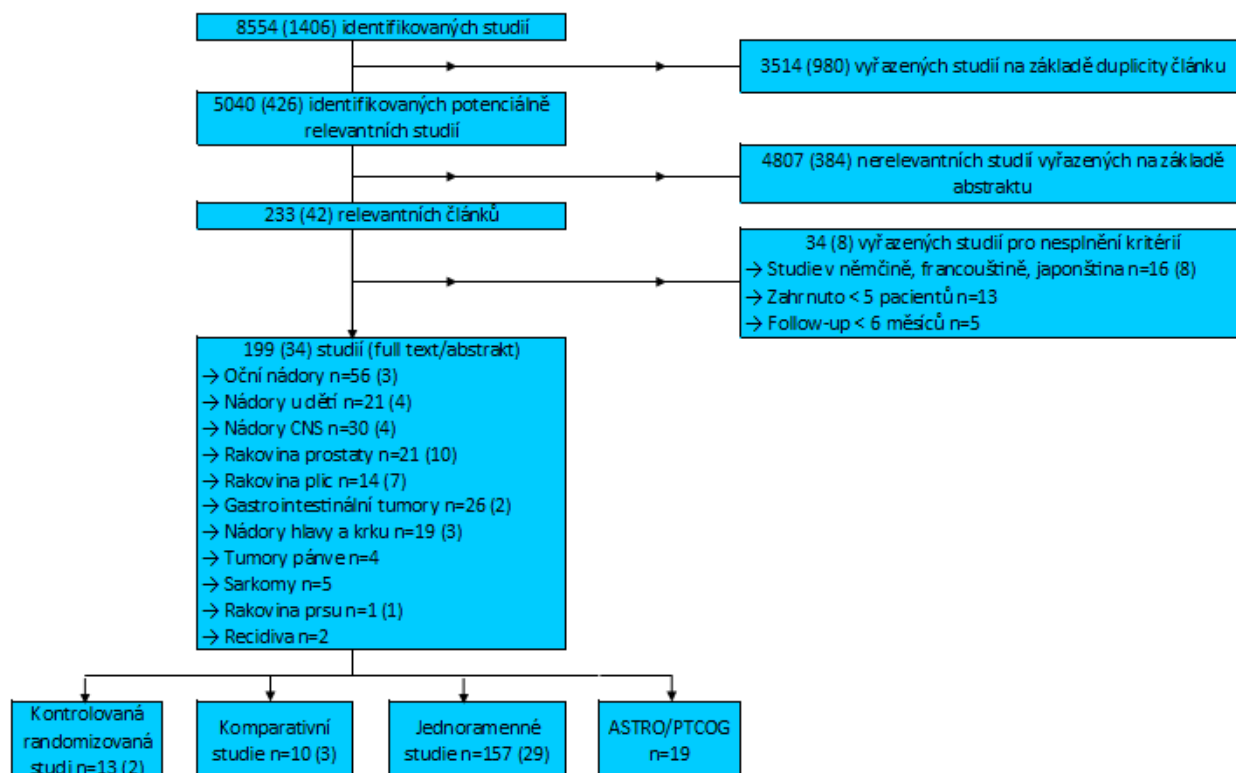
Tabulka 1 Detailní přehled použitých klíčových termínů pro vyhledání studií a počet studií na základě nich nalezených (2).

Klíčové slovo	Počet studií k 22.11.2011	Počet studií ke 14.4.2013
proton AND therapy AND "prostatic carcinoma"	6	4
proton AND therapy AND "vestibular schwannoma"	5	1
proton AND therapy AND "Subfoveal Choroidal Neovascular"	4	11
proton AND therapy AND "cranial tumors"	2	5
proton AND therapy AND "choroidal neovascularisation"	2	9
proton AND therapy AND "neovascular age-related macular degeneration"	2	17
proton AND therapy AND "occult neovessels"	0	3
Celkem	8554	1406

Výsledky

Na základě klíčových termínů bylo identifikováno k 22.11.2011 celkem 8554 studií. Po vyřazení duplicitních studií bylo identifikováno 5040 potenciálně relevantních studií, z nichž 233 studií bylo shledáno relevantními. Po vyřazení studií nesplňujících vstupní kritéria bylo získáno pro toto systematické hodnocení 199 studií ve formě full text/abstrakt).

K 14.4. 2013 došlo k aktualizaci důkazů a byly vyhledány nové studie, celkem bylo na základě klíčových termínů (Tabulka 1) vyhledáno 1406 nových studií. Z těchto studií bylo v konečném procesu zařazeno do systematického přehledu 34 ve formě full text ().



Obrázek 1 Proces selekce studií.

K 22.11.2011 bylo ze 199 studií zahrnuto do hodnocení 13 kontrolovaných randomizovaných studií (CRT), 10 komparativních studií, 157 jednoramenných studií (CR) a 19 reportů z meetingů PTCOG a ASTRO. Téměř polovina studií byla zaměřena na oční nádory (ulveální melanom - tumor cévnatky, řasnatého tělíska a duhovky, choroidiální hemangioma a CNVM) a nádory CNS (chordom, chondrosarkom a intrakraniální tumory). Dále byly zahrnuty studie zabývajícími se protonovou terapií gastrointestinálních tumorů (hepatocelulární karcinom, ezofageální karcinom, karcinom pankreasu), nádory u dětí, rakovina prostaty, nádory hlavy a krku, rakovina plic, tumory pánve (rakovina děložního čípku a močového měchýře), sarkomy, rakovina prsu a recidivy (Tabulka 2).

Aktualizace systematického hodnocení k 14.4. 2013 byla provedena pomocí 34 studií, přičemž ve 2 případech se jednalo o kontrolované randomizované studie (CRT), ve 3 případech se jednalo o komparativní studie a ve 29 o jednoramenné studie. Nová evidence přinesla další důkazy o účinnosti/bezpečnosti protonové terapie především v léčbě rakoviny prostaty a plic. Dále bylo publikováno několik studií hodnotících protonovou terapii v rámci léčby očních nádorů, nádorů u dětí, nádorů CNS, GIT, hlavy a krku a rakoviny prsu (Tabulka 2).

Tabulka 2 Počet studií podle typu nádoru a designu studie k 22.2011 (up-date k 14.4.2013).

Typ nádoru	RCT	CoS	CS	PTCoG/ASTRO	Celkem
Oční nádory	6	8 (1)	4 (2)	0	56 (3)
Nádory u dětí	0	0	15 (4)	6	21 (4)
Nádory CNS	1 (1)	0	27 (3)	2	30 (4)
Rakovina prostaty	5 (1)	1 (1)	11 (8)	4	21 (10)
Rakovina plic	1	1 (1)	11 (6)	1	14 (7)
Gastrointestinální tumory	0	0	25 (2)	1	26 (2)
Nádory hlavy a krku	0	0	16 (3)	3	19 (3)
Tumory pánve	0	0	4	0	4
Sarkomy	0	0	5	0	5
Rakovina prsu	0	0	1 (1)	0	1 (1)
Recidiva	0	0	0	2	2
Celkem	13 (2)	10 (3)	157 (29)	19	199 (34)

Obrázek 2 sumarizuje u jednotlivých typů nádorů a v jednotlivých světových centrech protonové terapie zastoupení studií, resp. pacientů účastnících se studie v bez ohledu na typ studie. Obrázek 3 sumarizuje zastoupení RCT studií, resp. pacientů účastnících se RCT studií v jednotlivých centrech protonové terapie podle typu nádoru. Obrázek 4, resp. Obrázek 5 se týká CoS, resp. CS studií a Obrázek 6 reportů z meetingů PTCoG/ASTRO. Tabulka 3 podává vysvětlivky popisků obrázků. Je zřejmé, že některá centra se zaměřují na určitý typ nádoru a jeho léčbu pomocí protonové terapie. Údaje na Obrázek 2 až Obrázek 6 odrážejí stav k 22.11.2011.

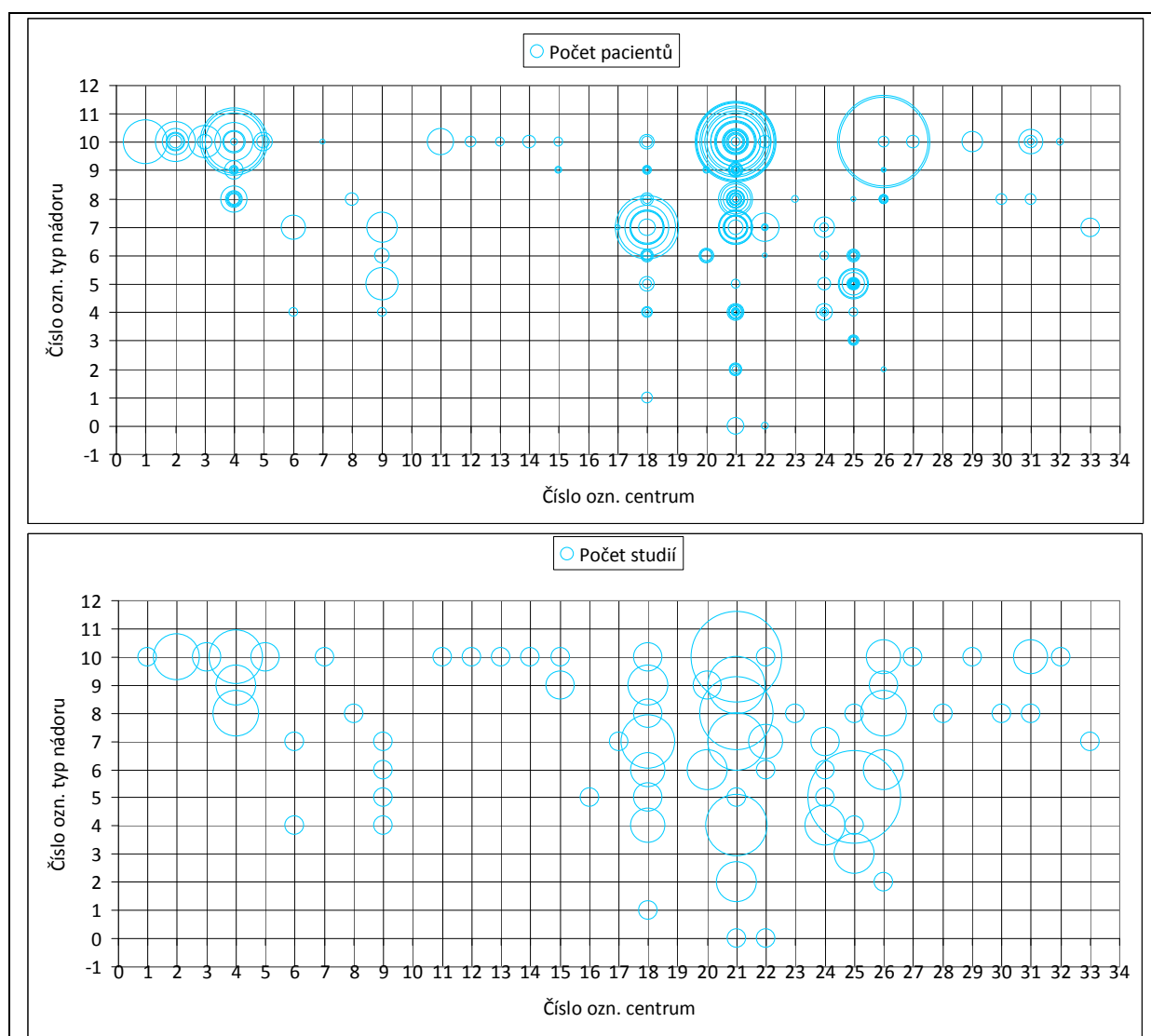
Tabulka 3 Vysvětlivky k Obrázek 2 až Obrázek 6.

Centrum	Číslo ozn. centrum	Centrum	Číslo ozn. centrum	Typ nádoru	Číslo ozn. typ nádoru
Barts	1	LLUMC	18	Oční nádory	10
CAL	2	MC	19	Nádory u dětí	9
CCO	3	MCACC	20	Nádory CNS	8
CPO	4	MGH	21	Rakovina prostaty	7
DC	5	NA	22	Rakovina plic	6
FPTI	6	NAC	23	Gastrointestinální tumory	5
GIR	7	NCCHE	24	Nádory hlavy a krku	4
HCFMFR-UPS	8	PMRC	25	Tumory pánve	3
HIBMC	9	PSI	26	Sarkomy	2

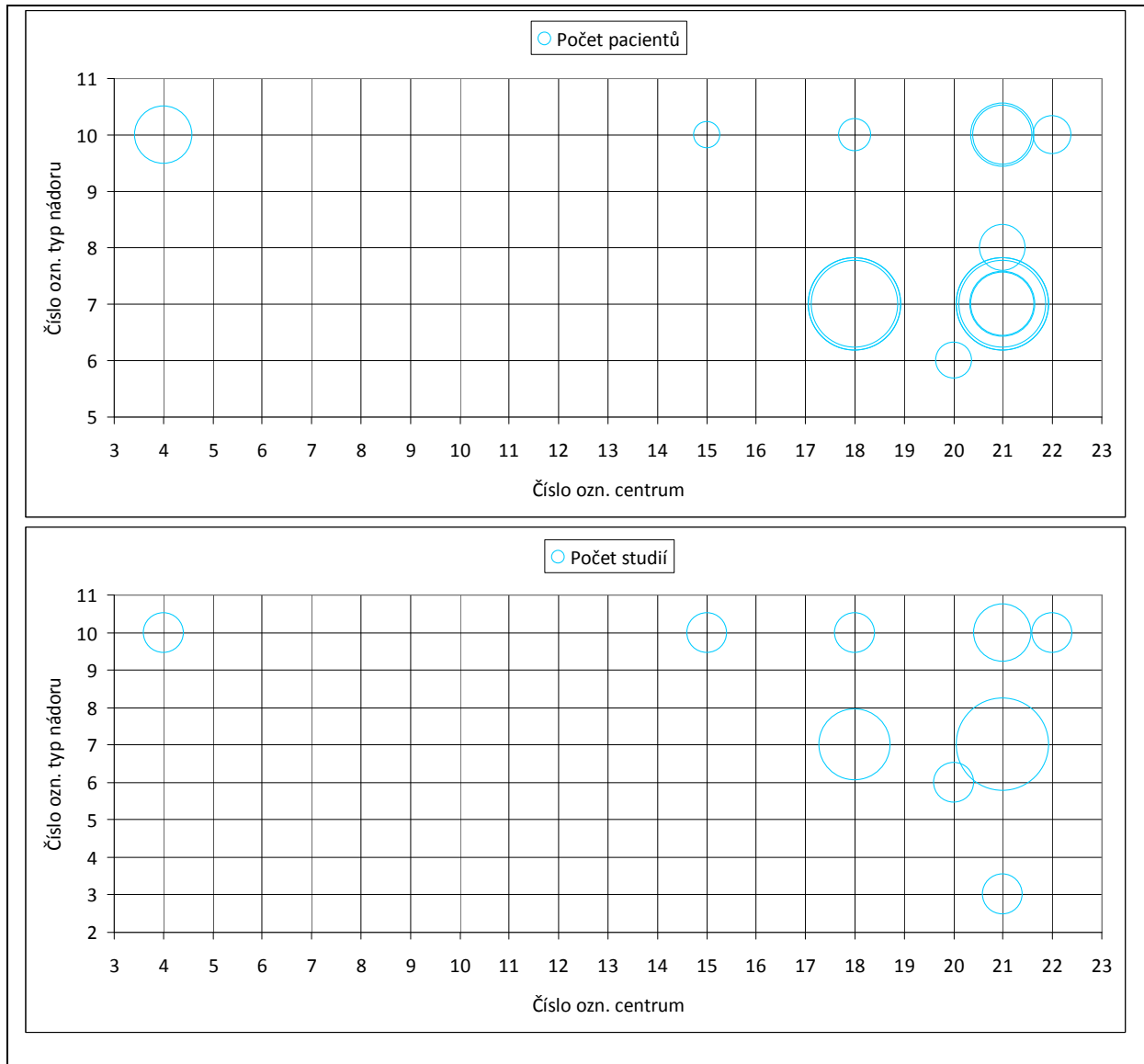
Tabulka 3 Vysvětlivky k Obrázek 2 až Obrázek 6 (2).

Centrum	Číslo ozn. centrum	Centrum	Číslo ozn. centrum	Typ nádoru	Číslo ozn. typ nádoru
HIT	10	PTC-IC	27	Rakovina prsu	1
HMI	11	SCC	28	Recidiva	0
Charité	12	TIO	29	-	-
INFN-LNS	13	UCLBL	30	-	-
ITEP	14	UCSF	31	-	-
IUSM	15	UU	32	-	-
KH	16	RPTC	33	-	-
KUGSM	17			-	-

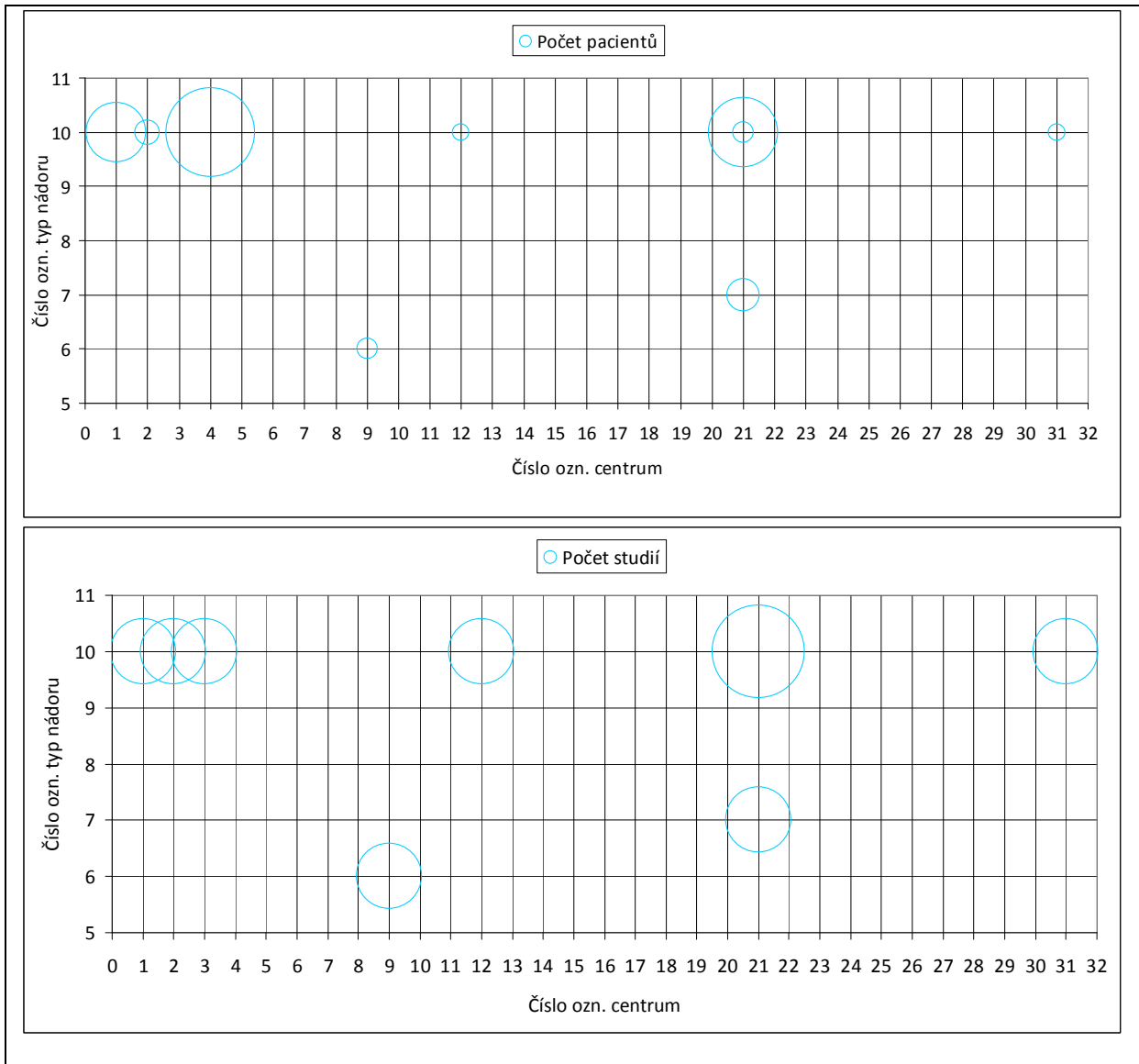
Obrázek 2 Zastoupení pacientů, resp. studií vedených v jednotlivých protonových centrech u jednotlivých typů nádorů (horní graf - velikost o ozn. počet pacientů v jednotlivých studiích, dolní graf - velikost o ozn. počet studií).



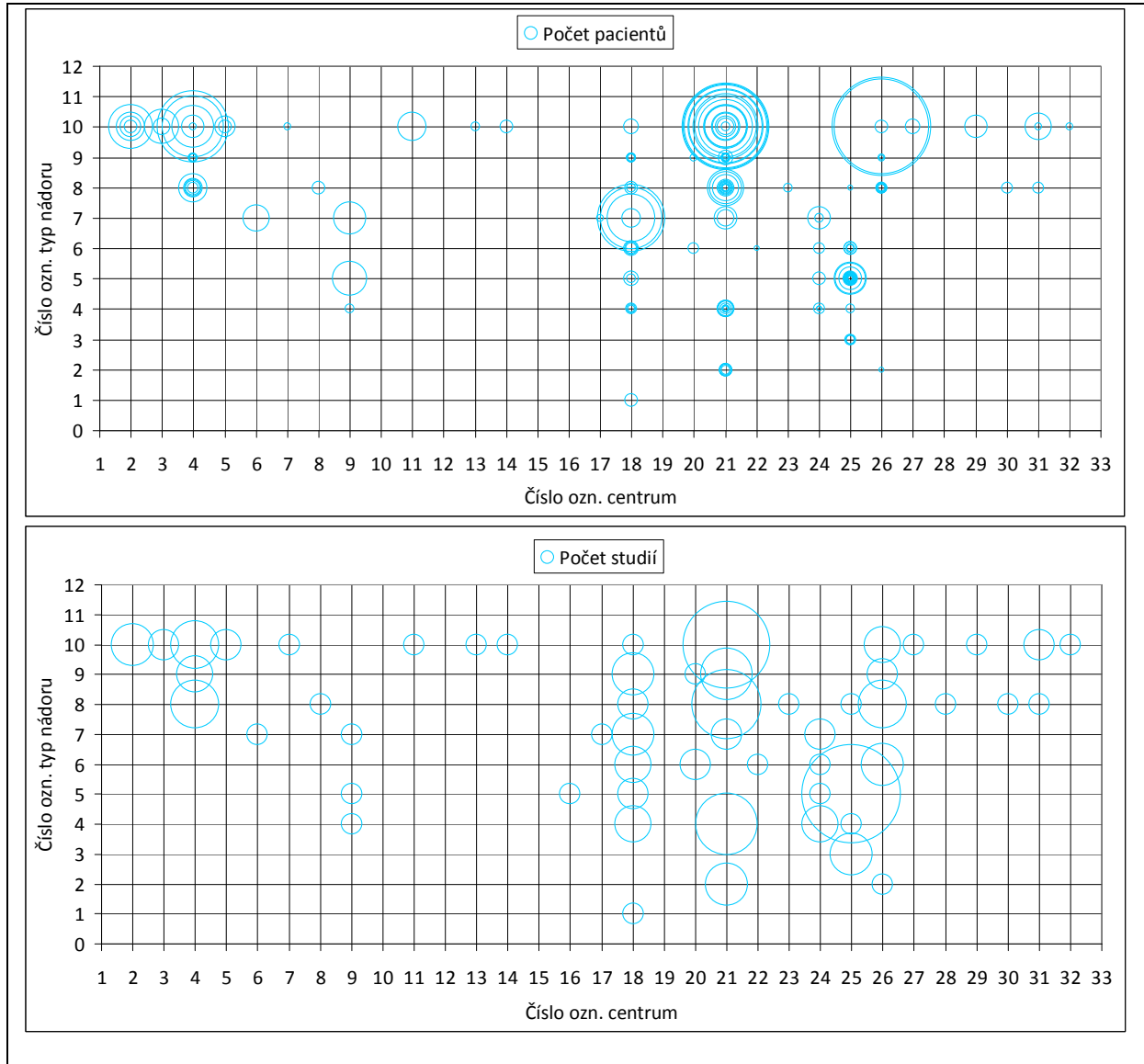
Obrazek 3 Zastoupení pacientů v RCT, resp. RCT studií vedených v jednotlivých protonových centrech u jednotlivých typů nádorů (horní graf - velikost o ozn. počet pacientů v jednotlivých studiích, dolní graf - velikost o ozn. počet studií).



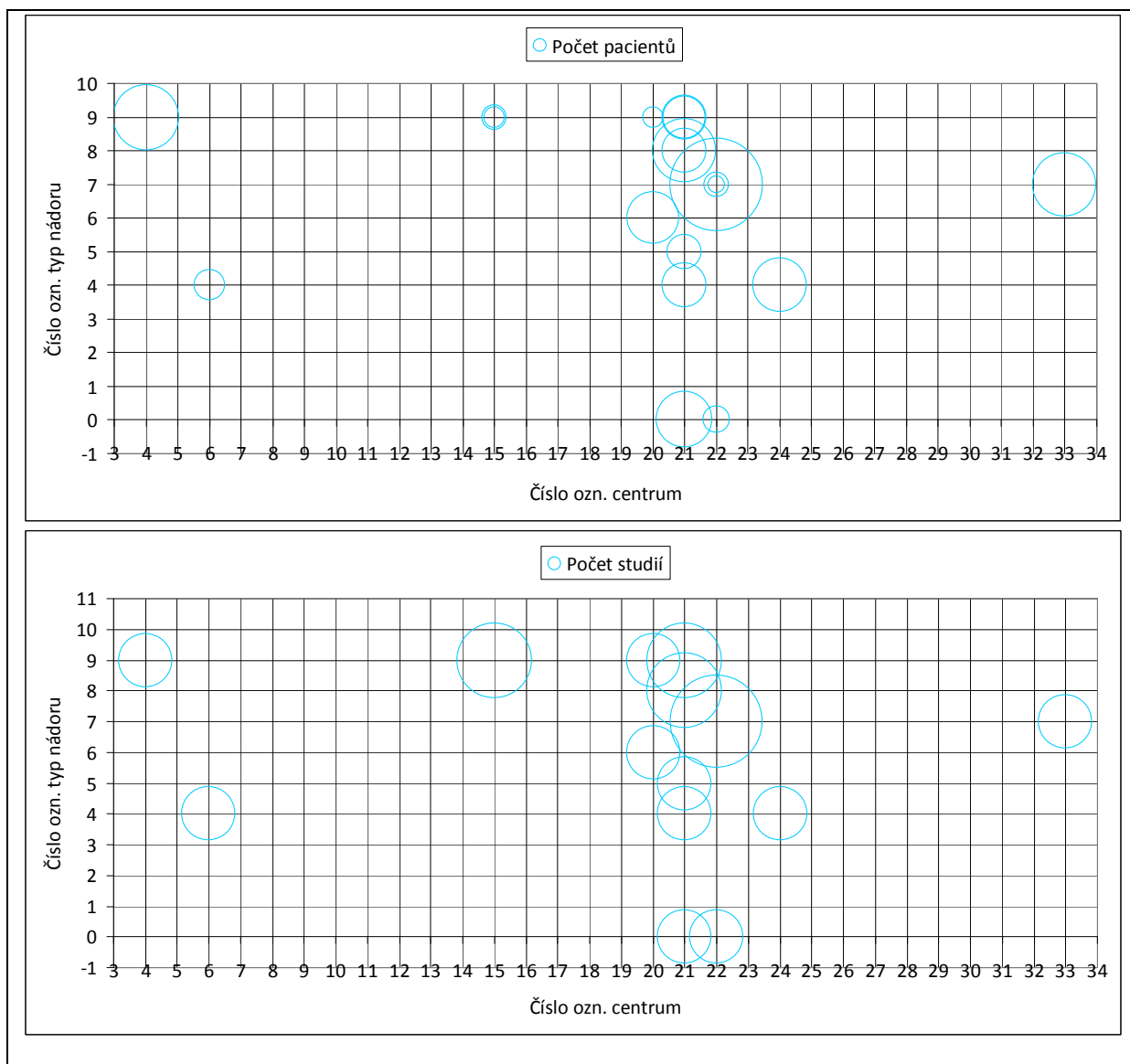
Obrazek 4 Zastoupení pacientů v CoS, resp. CoS studií vedených v jednotlivých protonových centrech u jednotlivých typů nádorů (horní graf - velikost o ozn. počet pacientů v jednotlivých studiích, dolní graf - velikost o ozn. počet studií).



Obrázek 5 Zastoupení pacientů v CS, resp. CS studií vedených v jednotlivých protonových centrech u jednotlivých typů nádorů (horní graf - velikost o ozn. počet pacientů v jednotlivých studiích, dolní graf - velikost o ozn. počet studií).



Obrazek 6 Zastoupení pacientů v reportech z meetingů PTCog/ASTRO, resp. reportů z meetingů PTCog/ASTRO u jednotlivých protonových centrech a u jednotlivých typů nádorů (horní graf - velikost o zn. počet pacientů v jednotlivých studiích, dolní graf - velikost o zn. počet studií).



V Tabulka 4 je zaznamenán počet studií a podílpacientů s konkrétním typem nádoru, kteří byli léčbeni v tom kterém světovém centru protonové terapie – aktualizace stavu k 14.4.2013.

Tabulka 4 Zastoupení pacientů, resp. studií vedených v jednotlivých protonových centrech u jednotlivých typů nádorů (modrá – RCT, zelená – CoS, černá – CS).

Počet pacientů & studií	Oční nádory	Nádory u dětí	Nádory CNS	Rakovina prostaty	Rakovina plic	Gastrointestinální tumory	Nádory hlavy a krku	Rakovina prsu
CAL	70							
ECC	59							
DEC	6							
MCACC		8			44/84			
MGH		30/142/9		95	20			12
HIT			19					
LRB			40					
PSI			39					
PCAM			33					
FPTI				262/217/171/ 186/211	19	22		
NCC				82				
YUSM				553				
MGH & LLUMC				95				
NA				684	652			
HIBMC					70	50	17/48	
PMRC					57			
CPO							51	

Počet pacientů zahrnutých do přehledu k 22.11.2011 byl v rozsahu od 10 do 2645 (medián 50). Dvacet jedna studií (11 %) bylo zacíleno na dětskou populaci, medián věku dětských pacientů byl 9,7 let s rozsahem od 3,7 do 18,2 let. Zaznamenaný follow-up byl pro tyto pacienty v rozsahu od 8 do 98 měsíců (medián, 36 měsíců). Medián věku pacientů u zbývajících studií byl 58,4 let (2-92). Zaznamenaný follow-up byl pak v rozsahu od 6 do 196 měsíců (medián, 47 měsíců). Téměř všechny studie (97,5 %) uvedly median follow-up delší než 12 měsíců a 35 (22 %) uvedly median follow-up delší než 5 let. Tabulka 5 zobrazuje tyto charakteristiky pro jednotlivé typy nádorů.

V rámci up-datu evidence ke 14.4.2013 se zastoupení pacientů ve studiích pohybovalo od 6 do 648 s mediánem 42 osob. Počet studií zacílených na dětskou populaci byl 4 (12 %). Medián věku dětských pacientů v těchto studiích byl 6,8 let (0,8-21) a follow-up se pohyboval v rozsahu od 8 do 142 měsíců (medián, 20 měsíců). Ve studiích, které nebyly zaměřeny výhradně na dětské nádory se věk pacientů pohyboval v rozmezí 3,2-81,1 roků s mediánem 62,5 let. Zaznamenaný medián follow-up byl pak 33 měsíců s rozsahem od 0,3 do 60 měsíců. U více než 90 % studií přesáhl medián follow-up 12 měsíců a pouze u 2 studií (6 %) byl medián follow-up delší než 5 let. Tabulka 6 zobrazuje tyto charakteristiky pro jednotlivé typy nádorů.

Tabulka 5 Follow-up, věk a zastoupení pacientů ve studiích podle typu nádoru, k 22.11.2011.

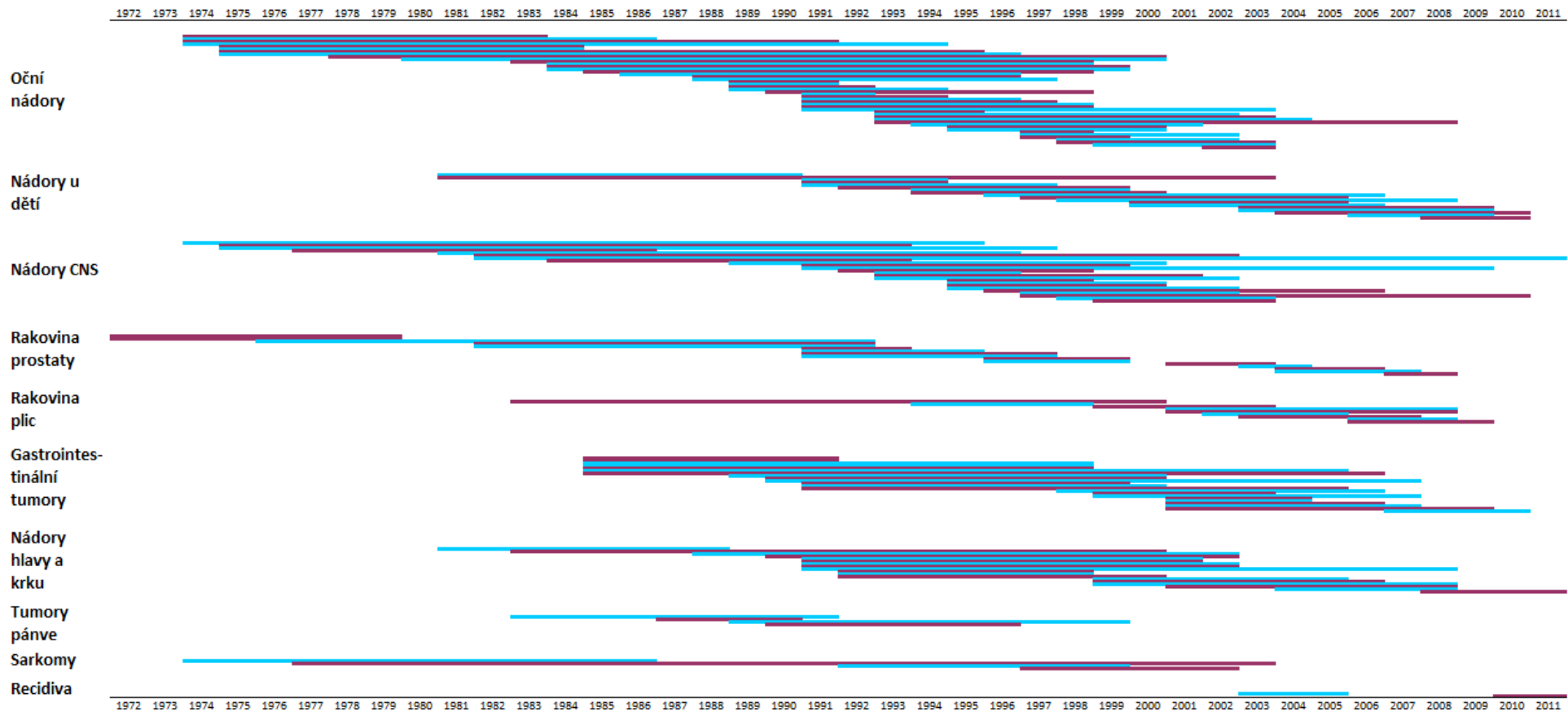
Typ nádoru	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			Počet pacientů		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Oční nádory	59	0	220	57,7	9,0	92,0	167	17	2645
Nádory u dětí	36	8	98	9,7	3,7	18,2	25	10	135
Nádory CNS	45	8	117	46,9	12,1	75,8	58	13	367
Rakovina prostaty	58	19	125	68,9	47,7	85,4	191	11	1255
Rakovina plic	24	9	62	73,3	45,5	86,5	51	21	84
Gastrointestinální tumory	28	7	81	67,2	49,1	83,6	37	12	343
Nádory hlavy a krku	42	9	95	53,7	22,5	77,2	31	14	91
Tumory pánve	78	6	184	68,0	36,0	89,0	30	25	42
Sarkomy	39	19	196	42,0	2,0	85,0	47	13	55
Rakovina prsu	48	NA	NA	NA	NA	NA	50	50	50
Recidiva	67	NA	NA	NA	NA	NA	61	23	99

Tabulka 6 Follow-up, věk a zastoupení pacientů ve studiích podle typu nádoru, k 14.4.2013.

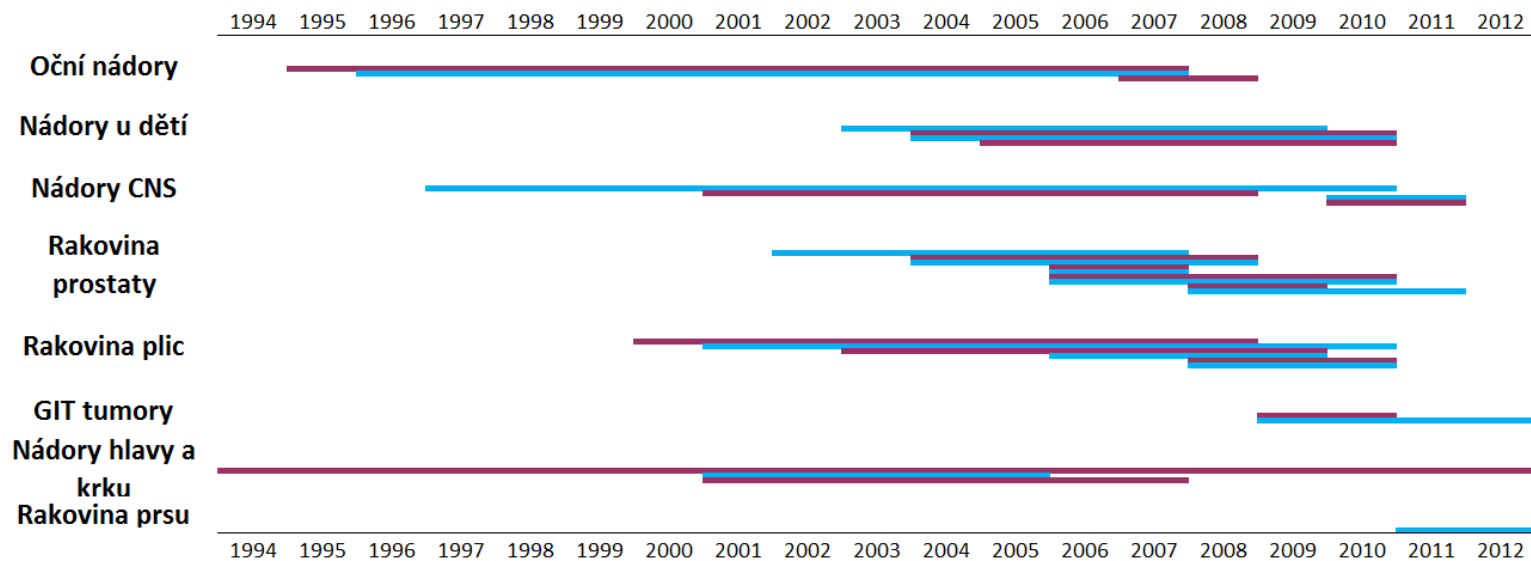
Typ nádoru	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			Počet pacientů		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Oční nádory	48	4	131	67,9	34,0	87,0	59	6	70
Nádory u dětí	34	3	209	6,8	0,8	21,0	20	8	142
Nádory CNS	39	1	147	41,3	3,2	76,1	36	19	40
Rakovina prostaty	39	1	90	64,9	41,0	94,0	199	82	684
Rakovina plic	39	1	90	64,9	41,0	94,0	57	19	652
Gastrointestinální tumory	25	1	103	71,5	33,0	92,0	36	22	50
Nádory hlavy a krku	27	1	120	60,5	23,0	83,0	48	17	51
Rakovina prsu	6	4	11	42,0	31,0	68,0	12	12	12

Délku trvání jednotlivých studií vyhledaných k 22.11.2011 u každého typu z nádorů zobrazuje Obrázek 7. První studie započaly již v 70. letech. 66 % studií zaznamenalo zkušenosti s protonovou terapií v jednotlivých centrech delší než 5 let. Déle než 8 let trvaly studie ve 40 % protonových center a déle než 10 let trvaly ve 25 % protonových center.

Délka jednotlivých studií vyhledaných k 14.4.2013 je zachycena na Obrázek 8. Většina těchto studií (88 %) byla vedena již v jednadvacátém století. Pouze 35 %, 18 %, resp. 12 % studií trvalo déle než 5, 8, resp. 10 let.



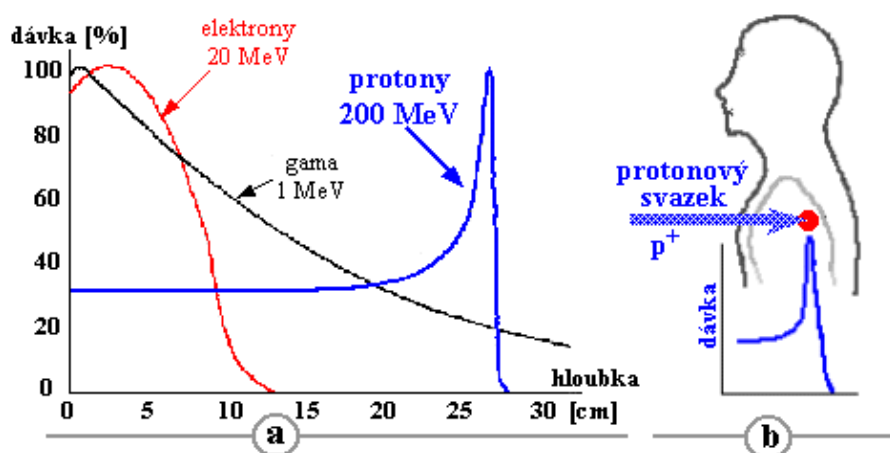
Obrázek 7 Délka identifikovaných studií podle typu nádoru k 22.11.2011.



Obrázek 8 Délka identifikovaných studií podle typu nádoru ke 14.4.2013.

5. Popis nové technologie

Hadronová terapie protonovými svazky je alternativní modalita ke konvenční radioterapeutické léčbě nádorů využívající fotonové svazky. Při konvenčním ozařování fotonovými svazky je nejvíce energie předáno tkáním na povrchu těla a v malé hloubce pod povrchem, přičemž jsou fotony exponenciálně tlumeny s rostoucí hloubkou v tkáni. Naproti tomu těžké nabitě částice, jimiž jsou protony, mají zcela jiný charakteristický tvar hloubkového rozložení dávky, resp. křivky hloubkové závislosti dávky, tzv. Braggovy křivky (Obrázek 9).



Obrázek 9 Protonová terapie, a) Braggovy křivky, nebo-li křivky hloubkové závislosti dávky pro záření gama, vysokoenergetické elektrony a urychlené protony, b) Braggův pík ležící v hloubce lokalizovaného nádorového ložiska. [11]

Svazek urychlených protonů odevzdává tkáni při jejím průchodu velmi malou část své energie. Těsně před koncem dráhy protonů tkáň absorbuje většinu energie protonů – dojde k prudkému vzrůstu dávky a následnému prudkému poklesu k nule. Lokalizovaná oblast, ve které předají protony největší část své energie tkáním se nazývá Braggův pík. V této oblasti absorbuje tkáň až 70 % energie protonů. Hloubka, ve které vzniká Braggův pík je dána energií protonů, při energii protonů 230 MeV činí tato hloubka 30 cm. Změnou energie svazku lze změnit hloubku průniku protonů, kde zanechají maximum své energie, a to pomocí urychlovačů částic. [12]

Pro přesné ozáření celého objemu nádoru je potřeba protonový svazek vytvarovat a rozšířit, neboť šířka Braggova píku monoenergetického protonového svazku je přibližně 2 cm. Proto se používá buď metoda pasivní modulace nebo metoda aktivního skenování. Při pasivní modulaci je využíváno modulačního kotouče, které se otáčí ve svazku protonů. Částice, které kotoučem prochází jsou různě bržděny, tím pronikají do různé hloubky a dochází k distálnímu rozšíření Braggova píku. K laterálnímu vytvarování svazku podle tvaru nádoru pacienta slouží tvarovací clony a kompenzátory. Při aktivním skenování je nádorové ložisko meandrovitě „skenováno“ úzkým protonovým svazkem v daném směru. Ozařování se začíná v nejvzdálenější rovině a postupuje se směrem k povrchu těla pacienta. Po ozáření vzdálenější roviny se změní energie svazku a další rovina se ozařuje nižší dávkou. Po započítání dávky absorbované tkání při ozařování hlubších vrtev dojde k homogennímu ozáření celého objemu nádoru.

Nejnovější systémy využívají úzké tužkové svazky (pencil beam) pro skenování cílového objemu protonovým svazkem. Odpadá tím potřeba výroby individuálních clon a kompenzátorů, protože tento svazek „vykresuje“ nádor. Technika IMPT (intenzivně modulovaná protonová terapie) využívá tyto úzké tužkové svazky pro skenování cílového objemu nádoru se souběžnou modulací energie i svazku. [11]

Hlavní výhodou protonové terapie plynoucí z Braggova píku dovolí doručit předdefinovanou dávku s vysokou přesností kamkoli v lidském těle přímo do nádoru, přičemž dochází k šetření zdravé tkáně ležící před nádorem (absorbuje zhruba 30 % energie protonů) a úplné ochraně zdravé tkáně za nádorem, protože neabsorbuje žádnou energii. Rovněž to umožňuje zvýšit dávku do cílového objemu nádoru, a tím zvýšit pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění, resp. při dané dávce omezit vznik nežádoucích účinků na zdravé tkáni.

Protonové svazky mají také vyšší biologickou účinnost oproti konvečním svazkům díky jejich hustější ionizaci. Tím dochází k potlačení kyslíkového efektu a většímu poškození DNA zasažených buněk. Je-li poškození vícečetné buňky se přestanou dělit a umírají. Radiobiologická účinnost protonů je přibližně 1,1.

6. Přehled účinnosti a bezpečnosti

Oční nádory

Protonový terapie očních nádorů je alternativou k enukleaci a oční brachyterapii. Do tohoto přehledu je zahrnuto 56 studií, které se zabývají výsledky léčby protonovou terapií u pacientů s těmito nádory. Z toho 47 studií je zaměřeno na uveální melanom (Tabulka 7, Tabulka 8), čtyři studie popisují výsledky u léčby choroidiálního hemangiomu (Tabulka 9, Tabulka 10) a pět studií se zabývá choroidiální covaskulární věkem podmíněnou makulární degenerací (Tabulka 11, Tabulka 12). Nejvíce studií (33,9 %) vedeno Massachusetts General Hospital. Přehled zahrnuje 6 kontrolovaných randomizovaných studií [13, 41], 8 komparativních studií [33, 35-37, 45, 48, 60, 64, 65] a 42 kohortových studií nebo studií případů a kontrol [14-32, 34, 38-40, 42-44, 46-47, 49-59, 61-63, 66-68, 75]. Celkový počet pacientů s očními nádory zahrnutých ve studiích je 28 509.

Pro léčbu uveálního melanomu a choroidiálního hemangiomu byly vypočítány vážené průměry vybraných parametrů a také byly zaznamenány jejich minimální a maximální hodnoty. Lokální kontrola, celkové/specifické přežití a přežití bez metastáz po pěti letech bylo 89,4 % (40,0-99,0 %), 77,2 % (46,0-93,0 %), 82,6 % (72,6-91,0 %) a 76,6 % (66,0-90,0 %) u uveálního melanomu. Počet pacientů s uveálním melanomen, u kterých bylo zachováno oka po 5 letech, ostrosti vidění byla >20/200, kterých se vyskytnul nevaskulární glaukom nebo museli podstoupit enukleaci průměrně činní 82,6 % (55,0-93,8 %), 45,2 % (14,0-67,0 %), 18,3 % (1,9-46,0 %) a 14,5 % (1,0-52,9 %). Průměrný počet pacientů trpících choroidiálním hemangiomen, u kterých se ostrost vidění zlepšena o ≥ 2 řádky nebo byla stabilizována je 70,2% s minimální hodnotou 41,5 % a maximální hodnotou 94,1 % a pouze u 11,0 % pacientů se vyskytly komplikace, přičemž komplikace se pohybovaly od 0,0 % do 36,0 %.

Tabulka 7 Popis studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévkatky, řasnatého tělíska a duhovky).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
MGH [13]	Melanom cévkatky	Protonový svazek 70 CGE (N=94)	vs. 50 CGE (N=94)	188	1989-1994	RCT	50	NA	NA	1:57 2: 62	27 19	84 86
PSI [14][15]	Uveální melanom	Protonový svazek (60 CGE) (rozsah 44-70,4 CGE)	-	2435	1984-1998	CS	40	NA	NA	NA	9	89
				1: 323	1: 1984-1987		40	0	175	1: 52,3		
				2: 1122	2: 1988-1993					2: 53,9		
				3: 990	3: 1994-1998					3: 55,3		
MGH [16]	Melanom cévkatky	Protonový svazek 70 CGE	-	1541	1975-1995	CS	96	6	220	NA	NA	NA
MGH [17]	Melanom cévkatky/ řasnatého tělíska	Protonový svazek 70 CGE (N=1829) Protonový svazek 50 CGE (N=96)	- -	1922	1975-1996	CS	62,4	NA	NA	NA	NA	NA
LLUMC [18]	Melanom cévkatky	Protonový svazek 70,2 CGE	-	78	1990-1998	CS	34	6	102	61	26	89
CAL [19]	Uveální melanom	Protonový svazek 57,2 CGE	-	538	1991-1996	CS	NA	NA	1-6	61	10	88
DC [20]	Uveální melanom	Protonový svazek 52 CGE	-	127	1989-1992	CS	36	24	NA	59,2	19,5	82,7
UCSF [21]	Melanom cévkatky	Protonový svazek 5600 cGy	-	21	1997-2002	CS	28	13	85	56	24	92

Tabulka 7 Popis studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévkatky, řasnatého tělíska a duhovky) (2).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
MGH [22]	Uveální melanom	Protonový svazek 70 CGE	-	31	1980-2000	CS	36	NA	NA	66,1	NA	NA
CAL [23][24]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	-	224	1991-1997	CS	33	12	NA	61	19	85
MGH [25]	Uveální melanom	Protonový svazek & 0 CGE	-	487	1975-1984	CS	146,4	NA	NA	58	14	85
CPO [26]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	-	1406	1991-2001	CS	73	24	142	58	15	90
CPO [27]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	-	480	1991-1994	CS	62	NA	NA	NA	NA	NA
HMI [28]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	-	245	1998-2003	CS	18,4	NA	NA	60,9	15,7	85,5
CCO [29]	Melanom cévkatky	Protonový svazek 53,1 Gy	-	349	1993-2003	CS	37,2	0,12	137,88	57,7	19	85
CCO [30]	Melanom řasnatého tělíska	Protonový svazek 53,1 Gy	-	88	1993-2004	CS	32,4	NA	NA	52	NA	NA
PSI [31]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	-	2645	1984-1999	CS	44	0	187	56	9	90
CPO [32]	Melanom řasnatého tělíska	Protonový svazek 60 CGE	-	21	1998-2002	CS	33	8	72	50	17	82
UCSF [33]	Uveální melanom	Protonový svazek + laser (N=11) 56 CGE	vs. Protonový svazek (N=45) 56 CGE	56	NA	CoS	1: 13,6 2: 30,8	1: 1,6 2: 3,3	1: 34,5 2: 89,3	1: 45,4 2: 60,5	NA	NA

Tabulka 7 Popis studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévkatky, řasnatého tělíska a duhovky) (3).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
UCSF [34]	Uveální melanom	Protonový svazek 48-80 Gy	-	199	1978-2000	CS	NA	NA	180	NA	NA	NA
Barts [35]	Melanom cévkatky/ řasnatého tělíska	Protonový svazek 60 CGE (N=267)	vs. ¹²⁵ I 100 CGE (N=190) vs. 106Ru 100 CGE (N=140)	597	1988-1996	CoS	1: 43 2: 125I 47,3 106Ru 45,3	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [36][37]	Uveální melanom	Protonový svazek (N=556)	vs. chirurgická léčba (enukleace) (N=257)	813	1975-1984	CoS	1: 63,6, 2: 204	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [38][39][40]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	-	2069	1984-1999	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CPO [41]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	vs. Protonový svazek 60 CGE + transpupilární termoterapie	151	1999-2003	RCT	38	NA	NA	NA	NA	NA
DC [42]	Uveální melanom	Protonová terapie 53 Gy (N=17)	vs. jiná terapie (N=40)	57	1993-1995	CS	268	NA	NA	NA	NA	NA
UU [43]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	-	20	1989-1991	CS	60	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [44]	Melanom cévkatky	Protonový svazek	-	93	NA	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [45]	Uveální melanom	Protonový svazek (N=31)	vs. Enukleace (N=42)	73	NA	CoS	79			1: 61		
CPO [46]	Uveal melanomu	Protonový svazek 60 CGE	-	167	1991-1992	CS	116	NA	NA	59	NA	NA

Tabulka 7 Popis studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévkatky, řasnatého tělíska a duhovky) (4).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
CAL [47]	Melanom cévkatky	Protonový svazek	-	127	NA	CS	21	NA	NA	NA	NA	NA
CAL [48]	Uveální melanom	Protonový svazek (N=34)	vs. 106Ru (N=72)	106	1983-1998	CoS	91	NA	NA	NA	NA	NA
INFN-LNS [49]	Uveální melanom	Protonový svazek 60 CGE	-	30	2002-2003	CS	8	NA	NA	NA	NA	NA
TIO [50]	Uveální melanom	NA	-	147	1993-2008	CS	NA	NA	NA	62,3	NA	NA
MGH [51]	Melanom cévkatky/ řasnatého tělíska	Protonový svazek 70 CGE	-	1848	1975-1995	CS	114	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [52]	Uveální melanom	Protonový svazek	-	241	7,5 roku	CS	15	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [53]	Uveální melanom	Protonový svazek	-	1077	1975-1987	CS	48	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [54]	Uveální melanom	Protonový svazek	-	128		CS	64,8	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [55]	Uveal melanomu	Protonový svazek	-	780	NA	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [56]	Uveal melanomu	Protonový svazek	-	510	1975-1984	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [57]	Melanom cévkatky	Protonový svazek	-	558	1986-1996	CS	48	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [58]	Melanom cévkatky	Protonový svazek	-	218		CS		NA	NA	NA	NA	NA
MGH [59]	Melanom cévkatky	Protonový svazek 70 CGE	-	1204	1985-1998	CS	94,8	NA	NA	NA	NA	NA
CPO [60]	Uveal melanomu	Protonový svazek 60 CGE (N=926)	vs. ¹²⁵ I 90 Gy (N=346)	1272	1989-1991	CoS	60	NA	NA	1: 58,0 2: 61,5	NA	NA a

Tabulka 7 Popis studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévkatky, řasnatého tělíska a duhovky) (5).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
CPO [61]	Melanom cévkatky	Protonový svazek	-	1062	1991-1998	CS	38	NA	NA	NA	NA	NA
ITEP [62]	Intraokulární melanom	Protonový svazek 27,5 CGE	-	63	1974-NA	CS	33,8	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [63]	Melanom cévkatky/ řasnatého tělíska	Protonový svazek 70 CGE	-	1446	1975-1992	CS	78	NA	NA	NA	NA	NA
CAL [64]	Uveal melanomu	106Ru (N=290)	vs. Protonový svazek (N=226)	NA	1: 1983-1995 2: 1991-1998	CoS	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabulka 8 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévkatky, řasnatého tělíska a duhovky).

Centrum [studie]	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)		Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastáze)	
	1	2	1	2
MGH [13]	LC 95 % Ostrosti vidění (>20/200) po 5 letech 54 % Čtení písmen po 5 letech 62	LC 93 % Ostrosti vidění po 5 letech 56 % Čtení písmen po 5 letech 60	Enukluace u 5 % pacientů Makulopatie po 5 letech 75 % Papilopatie po 5 letech 77 % Růst tumoru po 5 letech 76 % Lokální recidiva/metastáze 12 % pacientů	Enukluace u 4 % pacientů Makulopatie po 5 letech 75 % Papilopatie po 5 letech 58 % Růst tumoru po 5 letech 69 % Lokální recidiva/metastáze 10 % pacientů

Tabulka 8 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévnatky, řasnatého tělíska a duhovky) (2).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
PSI [14][15]	LC po 5, 10 letech 95,8, 94,8 %	-	Růst tumoru 3 % pacientů	-
	CSS po 10 letech 72,6; 47,5 % pro kontrolované; recidivující nádory	-	Enukleace 8,2 % pacientů	-
	OS pro 5 letch rozsah 81,8; 83,3; 87,9 % pro 1, 2, 3	-	Nádorová mortalita 12,8 % pacientů	-
	Pst. zachování zraku po 5, 10, 15 letech 88,9, 86,2, 83,7 %	-	Pst. recidivy po 5, 10 letech 95,8, 94,8 %	-
MGH [16]	OS po 5, 10 letech 78 %, 63 %	-	Enukleace 11 % pacientů 10 let po léčbě	-
MGH [17]	Kumulativní lokální recidiva po 5, 10, 15 letech 3, 4, 5 % tumorů	-	Enukleace 1 % pacientů	-
	Lokální recidiva 2-11,3 měsíců	-	Růst tumoru po 5, 10 letech 3,2 %, 4,2 %	-
	Zachování zraku po 5 letech 91 %	-		
	LC 97 %	-		
	CSS po 5 letech 87 %	-		
LLUMC [18]	LC po 5 letech 90,5 %	-	Enukleace po 5 letech 24,7 % pacientů	-
	MFS po 5 letech 76,2 %	-	Neovaskulární glaukom 17,9 %	-
	OS po 5 letech 70,3 %	-		
	CSS po 5 letech 75,6 %	-		
	Ostrosti vidění (>20/200) 49,1 % u přeživších	-		
CAL [19]	Zachování zraku po 5 letech 75,3 %	-		
	CSS po 2, 4, 5, 6 letech 96,0, 87,6, 86,3, 77,4 %	-	Enukleace 7,1 %	-
	OS po 6,5 letech 73,8 %	-	Distální metastasi 8 %	-
	LC po 6,5 letech 89,0 %	-	Neovaskulární glaukom 10,2 % pacientů	-
	Zachování zraku po 5 letech 88 %	-		
DC [20]	Ostrosti vidění (>20/200) 50,4 %	-		
	OS 87,4 %	-	Rubeoza 33,9 %	-
		-	Úmrtí kvůli metastázím 12,6 % pacientů	-
UCSF [21]		-	Enukleace 13,4 %	-
	Ostrosti vidění (>20/200) 25 %	-	Výpadky v zorném poli 52,4 %	-
	LC po 1 roce 67 %	-	Suché oko 23,8 %	-
	MFS po 1 roce 90 %	-	Katarakta 23,8 %	-
		-	Glaukom 38,1 %	-
		-	Retinopatie 9,5 %	-
		-	Papilopatie 9,5 %	-

Tabulka 8 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévnatky, řasnatého tělíska a duhovky) (3).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
UCSF [21] pokračování			Pst. lokální růst nádoru po 2 letech 33 % (23,8 % pacientů)	-
			Pst. enukleace 46 % (47,6 %)	-
			Pst. metastázi po 2 letech 10 % (14,3 % pacientů)	-
			Pst. mortality po 2 letech 10 % (14,3 % pacientů)	-
MGH [22]	OS po 5 letech 64 %	-	Enukleace 29 % pacientů	-
	Zachování oka po 5 letech 55 %	-	Neovaskulární glaukom 12,9 % pacientů	-
	MFS po 5 letech 73 %	-	Úmrtí kvůli metastázím 16,1 % pacientů	-
	Ostrosti vidění (>20/200) po 5 letech 27 %	-	Lokální recidiva po 5 letech 31 %	-
	LC po 5 letech 69 %	-		
CAL [23][24]	OS po 5 letech 78,1 %	-	Oční komplikace 57 % pacientů	-
	RFS po 7 měsících 95,5 %	-	Enukleace 9,8 % pacientů	-
	MFS po 5 letech 75,6 %	-	Lokální recidiva 4,5 % pacientů	-
	EFS po 5 letech 69,6 %	-		
MGH [25]	LC po 10 letech 97 %	-	Enukleace 3 % pacientů	-
	Zachování zraku po 10 letech 90 %	-	Vaskulopatie po 10 letech 34 % pacientů	-
	Ostrosti vidění (>20/200) po 8 letech 40 % pacientů	-	Neovaskulární glaukom po 10 letech 15 % pacientů	-
	DFS po 5,10 letech 83, 76 %	-	Katarakta po 3 letech 79 %	-
	MSF po 10 letech 75 %	-	Úmrtí kvůli metastázím po 3, 5 letech 4, 3,9 %	-
CPO [26]	OS po 5 letech 79 %	-	Enukleace po 5 letech 7,7 % pro komplikace	-
	MFS po 5 letech 80,6 %	-	Lokální recidiva po 3 letech 61,5 % pacientů	-
	LC po 5 letech 96 %	-	Makulopatie po 5 letech 66,5 %	-
	Ostrosti vidění (>20/200) po 5 letech 54,1 % pacientů	-	Papilopatie po 5 letech 23,4 %	-
	CSS po 5 letech 81 %	-	Neovaskulární glaukom po 5 letech 28,6 %	-
	Zachování zraku po 5 letech 92,3 %	-	Katarakta po 5 letech 61,8 %	-
		-	Keratitida po 5 letech 11,5 %	-
CPO [27]	LC po 5 letech 96 %	-	Mortalita kvůli metastázím 24,2 % pacientů	-
		-	Recidiva po 5 letech 28 %	-
		-	Glaukom 1,9 % pacientů	-

Tabulka 8 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévnatky, řasnatého tělíska a duhovky) (4).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
HMI [28]	LC po follow-up a 3 letech 96,4 a 95,5 % Zachování zraku po 20 měsících a 3 letech 92,6 a 87,5 %	-	Enukleace po 3 letech 12,5 % Neovaskulární glaukom po 19,8, 36 měsících 8,7, 10,9 % Katarakta po 19,6, 36 měsících 18,7, 39,2 % Rubeosis po 19,1, 36 měsících 8,7, 19,5 % pacientů	-
CCO [29]	LC po 5 letech 96,5 % CSS po 5 letech 90 % Pst. Zachování zraku 91 % Ostrosti vidění (>20/200) po 5 letech 61,1 %	-	Pst.lokální recidivy po 5 letech 3,5 % Neovaskulární glaukom 3 % Enukleace po 5 letech 9,4 % Úmrtí kvůli metastázím po 5 letech 10 %	-
CCO [30]	Ovlivnění řasnatého tělíska 20 % pacientů Konečná ostrost vidění 20/30	-	Pst. Katarakty po 4 letech 63 % Glaukom 18,2 % pacientů Enukleace 16,7 % pacientů Pst. Recidivy po 4 letech 3,3 %	-
PSI[31]	Pst. Zachování zraku po 5, 10, 15 letech 88,9, 86,2, 83,7 % LC po 5 letech 99 % CSS po 5 letech 85 %	-	Enukleace 8,2 %	-
CPO [32]	NA	NA	Katarakta 45 % pacientů Intraokulární tlak 15 % pacientů Keratitida 5 % pacientů	-
UCSF [33]	NA	NA	NA	NA
UCSF [34]	NA	NA	Intraokulární recidiva po 5 letech 3,5 % pacientů	-
-				
Barts[35]	RR 2,9 (95 % CI 1,3-7,0) p nebo I vs. Ru LC po 5 letech 94,8 % OS po 5 letech 79 % CSS po 5 letech 91 % Pst. Zachování zraku 89 %	-	Lokální recidiva 5,2 % Mortalita 9,4 % Neovaskulární glaukom 5,7 %	Lokální recidiva ¹²⁵ I 4,2 % Lokální recidiva ¹⁰⁶ Ru 10,7 % Mortalita ¹²⁵ I 3,7 % Mortalita ¹⁰⁶ Ru 10,7 %

Tabulka 8 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévnatky, řasnatého tělíska a duhovky) (5).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
MGH [36][37]	OS po 5 letech 81 % Žádný rozdíl v OS (RR 1,2 95 % CI 0,9-1,2) a DFS (RR 1,0 95 % CI 0,7-1,4) v Cox modelu	-		
MGH[38] [39][40]	OS po 5, 10 letech 78, 63 % DSS po 10 letech 75 % LC po 5 letech 97,6 % Ostrosti vidění (>20/200) 14 % Zachování zraku po 5 letech 93,1 %	-	Lokální recidiva 23 % Enukleace 8,7 % Glaukom 46 %	-
CPO [41]	OS za follow-up 83,4 % DFS za follow-up 76,8 % Zachování zraku po 5 letech 81 %	Zachování zraku po 5 letech 97 %	Glaukom 27,2 %	Glaukom 23,2 %
DC [42]	Ostrost vidění (>20/200) 15,9 %	-	Úmrtí kvůli metastázím 5,9 % pacientů Intraokulární komplikace 35,3 % pacientů Enukleace 52,9 % pacientů	-
UU [43]	Pst. Zachování zraku 55 % LC po 5 letech 40 % OS po 5 letech 85 %	-	Enukleace 45 % pacientů Neovaskulární glaukom 35 % pacientů Recidiva 10 % pacientů	-
MGH [44]	Ostrosti vidění (>20/200) po 5 letech 42 %	-	Papilopatie 73,1 %	-
MGH [45]	Přežití 90 Měsíců Doba bez metastáz 38 měsíců OS po 5 letech 63 % MFS po 5 letech 66 %	Přežití 42 měsíců Doba bez metastáz 97 měsíců OS po 5 letech 36 % MFS po 5 letech 31 %	-	-
CPO [46]	OS po 10 letech 93 % Ostrosti vidění (>20/200) po 10 letech 42,1 %	-	Úmrtí kvůli metastázím 72,9 % pacientů Metastasi po 10 letech 31 % Lokální recidiva 6 % Sekundární enukleace po 10 letech 13,23 %	-

Tabulka 8 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévnatky, řasnatého tělíska a duhovky) (6).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
CAL [47]	LC 96,8 % OS po 3,5 letech 90 % Zachování oka 93,8 %	-	Úmrtí kvůli metastázím 5,5 % pacientů Neovaskulární glaukom 7,4 % pacientů Enukleace 3,1 % pacientů	-
CAL [48]	OS po 5 letech 71 %	-	Metastáze po 5 letech 35 % Recidiva po 5 letech 27,7 %	-
INFN-LNS [49]	Zmenšení tumoru 69 %	-		-
TIO [50]	Zachování zraku po 5 letech 71,3 % DSS po 5 letech 87,7 %	-	Enukleace 22,4 % Úmrtí kvůli metastázím 9,5 %	-
MGH [51]	OS po 5 letech 79,5 % RR 2,3 (95% CI 1,3-4,2)	-	Úmrtí kvůli metastázím po 5, 10, 15 letech 14,9, 23,9, 27,2 %	-
MGH [52]	Ostrosti vidění (>20/200) 66 %	-	Enukleace 3,7 % pacientů Růst tumoru 0,4 % pacientů Metastáze po 5 letech 12,5 % pacientů	-
MGH [53]	LC po 5 letech 97 %	-	Růst nádoru po 5,5 letech 1,9 % pacientů	-
MGH [54]	Ostrosti vidění (>20/200) 58 %	-	Enukleace 6,3 % Katarakta 33 % pacientů Rubeosis a neovaskulární glaukom 15 % pacientů Metastáze po 7 letech 20,5 % pacientů	-
MGH [55]	-	-	Metastáze 8 % pacientů Pst. rozvoje metastáz do 5 let 20 %	-
MGH [56]			Metastáze po 4,25 letech 6,5 %	-
MGH [57]	-	-	Kumulativní makulopatie po 5 letech 64 % Kumulativní papilopatie po 5 letech 35 % Kumulativní ztráta zraku po 5 letech 68 %	-
MGH [58]	Ostrosti vidění (>20/200) po 3 letech 67 %	-	Makulární edém 87 % pacientů	-
MGH [59]			Mortalita po 5, 10 letech kvůli metastázi 12,8, 20,7 %	-

Tabulka 8 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro ulveální melanom (tumor cévnatky, řasnatého tělíška a duhovky) (7).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
CPO [60]	LC po 5 letech 96 % Zachování zraku po 5 letech 88,8 %	- -	Míra recidiv 4 %	Míra recidiv 3,75 %
CPO [61]	LC 97,1 % OS po 2, 5 letech 92, 78 % Ostrosti vidění (>20/200) 47 %	- - -	Mortalita kvůli metastázím 73,1 % Enukleace 6 %	- -
ITEP [62]	OS po 3, 10 letech 46, 15,9 % Zachování oka 74,6 % pacientů LC 71,4 % Nedotčené zrakové funkce po 27 měsících 46 %	- - - -	Enukleace 25,4 % pacientů Mortalita po 7 letech kvůli metastázím 6,3 % Katarakta 6,3 % pacientů Nedotčené zrakové funkce po 27 měsících 46 % Sekundární glaukom 17,5 % pacientů	- - - -
MGH [63]	Zachování oka po 10 letech 90 %	-	Metastáze 16,5 % pacientů Enukleace 2 %	- -
CAL [64]	OS po 5 letech 83,2 %	OS po 5 letech 81 %	Makulopatie 42 % Recidiva 16 %	Makulopatie 42 % Recidiva 7 %

Tabulka 9 Popis studií hodnotící protonovou terapii pro chorioidální hemangioma.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
Charité [65]	Choroidiální hemangiom	Protonový svazek 20CGE (N=25)	vs. Fotonový svazek 16-30 Gy (N=19)	54	1993-2002	CoS	1: 23,7 2: 29	NA	NA	NA	NA	NA
PSI [66]	Choroidiální hemangiom	Protonový svazek 16,4-18,3 Gy	-	53	1988-1997	CS	30,4	18	60	52	29	71
GIR [67]	Choroidiální hemangiom	Protonový svazek 20 CGE	-	17	1995-2000	CS	58	36	90	45	34	61
PTC-IC [68]	Choroidiální hemangiom	Protonový svazek 20 CGE	-	71	1994-2002	CS	52	8	133	NA	NA	NA

Tabulka 10 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro chorioidální hemangioma.

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
Charité [65]	Ostrost vidění stabilizovaná u 93,2 % pacientů		4. stupeň retinopatie 4 % pacientů 3. stupeň nežádoucích účinků na čočce 0 % pacientů 3. stupeň slzení 4 % pacientů	4. stupeň retinopatie 0 % pacientů 3. stupeň nežádoucích účinků na čočce 5,3 % pacientů 3. stupeň slzení 5,3 % pacientů
PSI [66]	Ostrost vidění po zlepšena u 41,5 %, stabilní 17,0 %, zhoršena 0,0 % pacientů		- Žádné komplikace	
GIR [67]	Ostrost vidění po 0,5 roce zlepšena ≥ 2 Snellen lines 52,9 %, stabilní 35,3 %, zhoršena 11,8 % pacientů Ostrost vidění po 2 letech zlepšena ≥ 2 Snellen lines 94,1 %, stabilní 5,9 % pacientů		- Žádné komplikace - Recidiva 5,9 % pacientů	

Tabulka 10 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro choroidální hemangioma (2).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
PTC-IC [68]	Ostrost vidění zlepšení ≥ 2 . řádky 52 % pacientů	-	Katarakta 28 % pacientů Makulopatie 8 % pacientů Neovaskulární glaukom 0 % pacientů	- - -

Tabulka 11 Popis studií hodnotící protonovou terapii pro CNVM (Subfoveal Choroidal Neovascular Membranes (CNVM) Associated with Age-Related Macular Degeneration).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
IUSM [69]	CNVM	Protonový svazek 16 Gy (N=20)	vs. bez léčby (N=10)	37	1998-2000	RCT	NA	NA	24	71,1	NA	NA
NAC [70]	CNVM	Protonový svazek (N=39)	vs. Observace (N=28)	67	NA	RCT	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [71]	CNVM	Protonový svazek 16 CGE (N=87)	vs. protonový svazek 24 CGE (N=79)	166	1995-2000	RCT	NA	NA	24	NA	NA	NA
LLUMC [72][73][74]	CNVM	Protonový svazek 8 CGE (N=21)	vs. protonový svazek 14 CGE (N=27)	48	1994-NA	RCT	NA	NA	21,1	NA	NA	NA
CAL [75]	CNVM	Protonový svazek 10 CGE (1x)	-	58	1997-1998	CS	NA	NA	18	NA	NA	NA

Tabulka 12 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro CNVM .

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
IUSM [69]	Ostrost vidění (logMAR) po 2 letech 0,58 Změna ostrosti vidění (ztráta počtu řádků) po 1 roce 1,25	Ostrost vidění (logMAR) po 2 letech 0,67 Změna ostrosti vidění (ztráta počtu řádků) po 1 roce 1,63	Retinopatie 0 % pacientů Odchlípení sítnice nesouvisející s léčbou 2,7 % pacientů Neuropatie 2,7 % pacientů	
NAC [70]	Ostrost vidění (>15logMAR) po 1 roce 40 % Ostrost vidění (>15logMAR) po 2 letech 72 %	Ostrost vidění (>15logMAR) po 1 roce 77 % Ostrost vidění (>15logMAR) po 2 letech 88 %	- -	- -
MGH [71]	Mírná ztráta ostrosti vidění (>3 řádky) po 2 letech 62 % Vážná ztráta ostrosti vidění (>6 řádky) po 2 letech 25 %	Mírná ztráta ostrosti vidění (>3 řádky) po 2 letech 53 % Vážná ztráta ostrosti vidění (>6 řádky) po 2 letech 26 %	Komplikace 14,8 % pacientů	Komplikace 15,7 % pacientů
LLUMC [72][73][74]	Ostrost vidění stabilizovaná/zlepšená po 1 roce 44 % pacientů Vážná ztráta ostrosti vidění (>6 řádky) po 1 roce, 21 měsících 25, 27 % LC po 1, 1,5 roku 50, 27 %	Ostrost vidění stabilizovaná/zlepšená po 1 roce 75 % pacientů Vážná ztráta ostrosti vidění (>6 řádky) po 1 roce, 21 měsících 0, 0 % LC po 1, 1,5 roku 95, 100 %	Retinopatie 0 % pacientů	Retinopatie 48 % pacientů
CAL [75]	Ostrost vidění zlepšena (>2 řádky), zachována (±2 řádky), zhoršena (>2 řádky) po 1,5 letech 10, 39, 51 % pacientů Ostrost vidění zlepšena (>2 řádky), zachována (±2 řádky), zhoršena (>2 řádky) po 3 měsících 2, 84, 14 % pacientů	- -	Zánět rohovky 6,9 % pacientů	-

Oční nádory, up-date

V rámci aktualizace studií byl přehled rozšířen o 3 studie hodnotící bezpečnost a účinnost protonové terapie u pacientů s melanomem cévkatky (2 studie) a věkem podmíněnou makulární degenerací (1 studie) (Tabulka 13, Tabulka 14). Studie probíhali v různých protonových centrech. Jedna studie porovnávala protonovou terapii s enukleací [76], v ostatních případech se jednalo o studie kohortové nebo studie případů a kontrol [77-78]. Celový počet pacientů zahrnutých v těchto studiích byl 197.

Pro léčbu uveálního melanomu byly vypočítány vážené průměry vybraných parametrů, příp. byly také zaznamenány jejich minimální a maximální hodnoty. Lokální kontrola, celkové přežití a přežití bez metastáz po pěti letech bylo 91,3%, 59,5 % (34-85%) a 77,1 % (72,0-82,1%). Počet pacientů s uveálním melanomem, u kterých bylo zachováno oko po 5 letech, ostrosti vidění byla >20/200, u kterých se vyskytl nevasculární glaukom nebo museli podstoupit enukleaci průměrně činní 74 %, 24,5 % (17-32 %), 31,5 %. Podrobné výsledky jsou zobrazeny v Tabulka 14.

Tabulka 13 Popis studií hodnotící protonovou terapii pro oční tumory, up-date.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
CAL [76]	Melanom cévkatky	Protonový svazek	Enukleace	132 1: 70 2: 62	1996-2007	CoS	1: 52,9 2: 42,4	NA	NA	1: 62,7 2: 66,7	NA	NA
ECC [77]	Melanom cévkatky	Protonový svazek 54/60 CGE	-	59	1995-2007	CS	63	4	131	59	34	86
DEC [78]	AMD	Protonový svazek 24 CGE + chemoterapie	-	6	2007-2008	CS	32	12	36	83	68	87

Tabulka 14 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii pro oční tumory, up-date.

Centrum [studie]	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)		Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastáze)	
	1	2	1	2
CAL [76]	OS po 5 letech 34% MFS po 5 letech 72 % Zachování oka po 5 letech 74 % Ostrost vidění ($>0,1$) _{0,12,24,36,48,60m} : 73, 47,5, 39, 31, 34, 32 % pacientů	OS po 5 letech 43% MFS po 5 letech 55 % - -	LR po 27,7 měsících 14 % pacientů	-
ECC [77]	LC po 2, 5 letech 94,5, 91,3 % OS po 2, 5 letech 96,5, 85,0 % MFS po 2, 5 letech 91,2, 82,1 % Ostrost vidění ($\geq 20/200$) po 2, 5 letech 41,2, 17,0 % Ostrost vidění ($\geq 20/1000$) po 2, 5 letech 65,0, 59,2 %	- - - -	Neovaskulární glaukom po 2, 5 letech 19,3, 31,1 % Enukleace po 2, 5 letech: 8,6, 10,0 % Radiační retinopatie po 2, 5 letech 58,0, 73,5 % Optická neuropatie po 2, 5 letech 45,4, 63,6 % Cévní okluze po 2, 5 letech 8,7, 19,1 % Katarakta po 2, 5 letech 16,2, 29,6 %	- - - - -
DEC [78]	Ostrost vidění Δ písmen po 12, 24 m: 9,2, -0,4	-	Radiační retinopatie/papilopatie po 2 letech 0 % Ostros vidění ztáta 3+ řádku 33,3 % pacientů Atrofie 16,7 % pacientů Odchlípení sítnice 16,7 % pacientů Nový AMD 66,7 % pacientů	- - - -

Nádory u dětí

Patnáct kohortových studií nebo studií případů a kontrol [79-93] a šest reportů z meetingů PTCOG/ASTRO [94-99] bylo zahrnuto do přehledu popisovalo výsledky dosažené protonovou terapií u pediatrických nádorů (Tabulka 15, Tabulka 16). Nejvíce studií (38,1 %) vedeno Massachusetts General Hospital následované Centre de Protontherapie d'Orsay Loma (19,0 %) a Limda University Medical Center (19,0 %). Celkem bylo zahrnuto 693 dětských pacientů do studií zabývajících se účinností a bezpečností protonové terapie nádorů u dětí.

Pro léčbu protonovou terapií pediatrických nádorů byly vypočítány vážené průměry vybraných parametrů a zaznamenány minimální a maximální hodnoty těchto parametrů. Lokální kontrola, celkové přežití, přežití bez progresse/známek onemocnění po 5 letech bylo 83,6 % (70,0-93,9 %), 80,6 % (60,0-100,0 %), 73,7 % (32,0-100,0 %) a 63,0 % (63,0-63,0 %). Průměrný počet pacientů u kterých se vyskytly pozdní nežádoucí účinky byl 16,3 %, přičemž nejmenší zastoupení bylo 5,0 % a největší 41,0 %.

Tabulka 15 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě dětských nádorů.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
MGH [79]	Chordoma	Protonový + fotonový svazek 69 CGE	18	1981-1990	CS	72	9	120	13	4	18
CPO [80]	Nádory CNS	Protonový svazek 55-60 CGE	28	1991-1994	CS	25	7	49	9	7	16
LLUMC [81][66]	Tumory báze lební	Protonový svazek (N=20), 54 CGE Fotony + protonový svazek (N=8), (36 Gy + 18 CGE)	28	1991-1994	CS	25	7	49	9	1	18
LLUMC [82]	Astrocytomas	Protonový svazek 50,4-63,0 CGE	26	1991-1997	CS	39,6	7,2	81,6	8,7	2	18
MGH & LLUMC [83][68]	Astrocytomas	Protonový svazek (N=13) Fotony + protonový svazek (N=16) Maligní 50,4-78,6 Gy/CGE Benigní 45,0-71,8 Gy/CGE	29	1992-1999	CS	40	13	92	12	1	19
CPO [84]	Nádory CNS	Protonový + fotonový svazek (20 CGE + 40 Gy)	17	1994-2000	CS	27	9	81	12	5	17
MCACC [85]	Medulloblastoma	Protonový svazek 30 CGE	23	2006-2009	CS	NA	NA	NA	6	3	16
PSI [86]	Sarkom měkké tkáně	Protonový svazek 50 CGE	16	1997-2005	CS	18,6	4,5	70,8	3,3	0,9	12,1
CPO [87]	Chordom CH, chondrosarkom CS	Protonový svazek + fotonový svazek (N=29) 32,1CGE + 37,4 Gy Protonový svazek (N=1) 68,4 CGE	30	1996-2006	CS	26,5	NA	NA	13,5	6	17

Tabulka 15 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě dětských nádorů (2).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
LLUMC [88]	Kraniofaryngeom	Protonový svazek 50,4-59,4 CGE	16	NA	CS	NA	NA	NA	NA	7	24
PSI [89]	Chordom CH, chondrosarkom CS	Protonový svazek + IMPT CS 66 CGE CH 74 CGE	10	2000-2005	CS	36	8	77	16	10	20
MGH [90]	Chordom	Protonový svazek	73	1981-2003	CS	86,5	12	252	9,7	1	18
MGH [91]	Ewingův sarkom	Protonový svazek 65 CGE	30	2003-2009	CS	38,4	NA	NA	10	NA	NA
MGH [92]	Germinální nádory	Protonový svazek 45 CGE	22	1998-2007	CS	28	13	97	11	6	20
MGH [93]	Ependymom	Protonový svazek 55,8 CGE	17	2000-2006	CS	26	1,4	78	NA	NA	NA
MCACC & IUSM [94]	Retinoblastim	Protonový svazek 45 CGE	14	2008-2010	PTCOG	17,8	NA	NA	NA	NA	NA
IUSM [95]	Kraniofaryngiom	Protonový svazek 54 CGE	21	2004-2010	PTCOG	NA	NA	NA	13	5	21
PSI [96][81]	Ependymom		25	2004-2010	PTCOG	29	3,5	63,4	3,2	1,1	15,2
MGH [97]	Mesuloblastom	Protonový svazek 23,4 CGE	59	2003-2009	PTCOG	16	NA	NA	6,6	3,5	22
MGH [98]	Tumory mozku	Protonový svazek 52,77 CGE	56	NA	PTCOG	60	NA	NA	8,23	1	19
CPO [99]	Malignity	Protonový svazek 57 CGE	135	1994-2009	PTCOG	28	3	164	11	1,5	18

Tabulka 16 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě dětských nádorů.

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost	Bezpečnost
MGH [79]	OS po 5 letech 68 % DFS po 5 letech 63 % LC po 5 letech 78 %	Pozdní nežádoucí účinky u 41 % pacientů
CPO [80]	OS po 5 letech 68 % DFS po 5 letech 63 %	Morbidity 14,3 % pacientů
LLUMC [81]	Bez progresu tumoru po 31 měsících 32% pacientů	Morbidity 14 % pacientů
LLUMC [82]	OS po 5 letech 85 % LC po 5 letech 78 %	Lokální obtíže 22 % pacientů Mortalita 15 % pacientů
MGH & LLUMC [83]	Maligní: OS po 5 letech 56 % (CH 40 %, CS 100 %) LC po 5 letech 72 % (CH 60 %, CS 100 %) Benigní: OS po 5 letech 100 % LC po 5 letech 89 %	Vážné pozdní účinky 7 % pacienti
CPO [84]	OS po 1, 2, 3 letech 93, 83, 83 % LC po 1, 2, 3 letech 92 %	Tolerance dávky až 69 CGE Časné nežádoucí účinky 100 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 18 % pacienti
MCACC [85]	NA	Pst. ototoxicity 3 a 4. stupně po 1 roce 5 %
PSI [86]	LC po 1,5 letech 75 % PFS po 1, 2 letech 81,8, 71,6 % OS po 1, 2 letech 90,9, 69,3 %	Mortalita 25 % pacientů
CPO [87]	OS po 5 letech CS 100% OS po 5 letech CH 81 % PFS po 5 letech CS 100 % PFS po 5 letech CH 77 %	Lokální obtíže 16,7 % pacientů
LLUMC [88]	LC 93,3 % OS 80,0 %	Recidiva 43, 8 % pacientů
PSI [89]	LC po 5 letech 70 % OS po 5 letech 60 %	
MGH [90]	OS 81 %	
MGH [91]	PFS po 3 letech 60 % LC po 3 letech 86 % OS po 3 letech 89 %	Pozdní nežádoucí hematologické účinky 13,3 % pacientů

Tabulka 16 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě dětských nádorů (2).

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost	Bezpečnost
MGH [92]	LC 100 % PFS 95 % OS 100 %	
MGH [93]	LC po 2 letech 86 % PFS po 2 letech 80 % OS po 2 letech 89 %	Lokální recidiva 11,7 % pacientů Nežádoucí účinky 2, 3 stupně 5,9, 5,9 % pacientů
MCACC & IUSM [94]	OS po 1,5 letech 100 % LC po 1,5 letech 47 % Zachovaný zrak 57,1 % pacientů	Enukleace 35,7 % pacientů Katarakta 21,4 % pacientů Retinální vaskulopatie 14,3 % pacientů
IUSM [95]	NA	NA
PSI [96]	LC po 3 letech 82 % OS po 3 letech 83 %	Lokální obtíže 12 % pacientů TFS po 3 letech ≥ 3 . stupně 87 % Nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně 12 % pacientů
MGH [97]	OS po 2, 3 letech 91, 90 % PFS po 2, 3 letech 87, 80 %	Neurokognitivní zhoršení Endokrinní dysfunkce 29 % pacientů Ototoxicita 2, 3-4. stupně 8, 16 % pacientů
MGH [98]		Recidiva 5 % pacientů po 5 letech Komplikace 36 % pacientů Posterior fossa syndrom 9 % pacientů Resekce tumoru 68 % pacientů
CPO [99]	OS po 5 letech 86 EFS po 5 letech 74 %	Pozdní vizuální nežádoucí účinky ≥ 2 . stupně 5-7 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky (pituitarita) 2-4,5. stupně 43, 1 % pacientů

Nádory u dětí, up-date

Čtyři nové kohortové studie nebo studie případů a kontrol [100-103] byly publikovány k 14.4.2013 (Tabulka 17, Tabulka 18). Z těchto studií byly 2/3 studií vedeny v Massachusetts General Hospital. Celkem do těchto studií zabývajících se účinností a bezpečností protonové terapie nádorů u dětí bylo zahrnuto 189 dětských pacientů.

Z hlediska parametrů účinnosti nebyly počítány vážené průměry pro outcomes, jelikož outcomes byly v daných studiích zaznamenány v různých časových intervalech. Jedna studie [224] kvalitu života pediatrických pacientů. U pacientů se vyskytla řada časných i pozdních nežádoucích účinků. Byly vypočítány vážené průměry vybraných parametrů týkající se bezpečnosti. Erythém 1., 2., resp. 3. stupně se vykytnul u pacientů v prěru v 53 %, 18%,

resp. 6 %. Únava 1., 2., resp. 3. stupně zasáhla 44%, 2%, resp. 1 % dětských pacientů. Suchá kůže 1., resp. 2. stupně byla pozorována u 35, resp. 7 % pacientů a anorexie 1., resp. 2. stupně u 20, resp. 30 % dětí. U devíti procent dětí se vyskla alopecie. Podrobné výsledky jsou zachyceny v Tabulce 14B.

Tabulka 17 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě dětských nádorů, up-date.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
MCACC [100]	Ependymoma	Protonový svazek 51,1 CGE	8	2006-2010	CS	26	7	51	NA	1	18
MGH [101]	Ewingův sarkom	Protonový svazek 54 CGE	30	2003-2009	CS	38,4	17,4	208,8	10	1,8	21
MGH [102]	Nádory mozku	Protonový svazek 45 CGE	142	2004-2010	CS	NA	3	36	8,5 (mean)	2	18
MGH [103]	Neuroblastom	Protonový svazek	9	2005-2010	CS	38	11	70	2	0,8	4

Tabulka 18 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě dětských nádorů, up-date.

Centrum [studie]	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)	Výsledky
		Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastáze)
MCACC [100]	OS po 26 m 100% LC po 26 m 100 % EFS po 26 m 100 %	Erytém 1, 2. stupně 50, 25% pacientů Únava 1, 2. stupně 38, 0 % pacientů Suchá kůže 1, 2. stupně 50, 13 % pacientů Slabost 1, 2. stupně 13, 0 % pacientů NÚ ≥ 3. stupně 0 % pacientů
MGH [101]	EFS po 3 letech 60 % LC po 3 letech 86 % OS po 3 letech 89 % DSS po 3 letech 68 % Přežití při poslední analýze 17 % pacientů	Akutní reakce kůže 1, 2, 3. stupeň 53,3, 30,0, 16,7 % pacientů Akutní keratokonjunktivitida 2. stupně 3,3 % pacientů Akutní únava 1, 2, 3. stupně 60,0, 6,7, 3,3 % pacientů Akutní anorexie 1, 2. stupně 16,7, 30,0 % pacientů Pozdní skolisa/kyfóza 16,7 % pacientů Pozdní deformace obratlů 100 % pacientů Pozdní změny na kůži 20 % pacientů Pozdní teleangectasias 3,3 % pacientů Pozdní alopecie 6,7 % pacientů Pozdní zánět orbity 6,7% pacientů Pozdní endokrinní deficit 6,7 % pacientů Pozdní ztráta sluchu 3,3 % pacientů Sekundární malignity 13,3 % pacientů Kumulativní incidence sekundárních malignit po 2, 3 letech 7, 15 %

Tabulka 18 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě dětských nádorů, up-date (2).

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)	Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)
MGH [102]	HRQoL-Core _{PPRxCHSR} : 67,0x74,8	-
	HRQoL-Tumor _{PPRxCHSR} : 74,8x78,1	-
	HRQoL-Cancer _{PPRxCHSR} : 70,8-83,3	-
	HRQoL-Core _{PPR-0, 3 r.} : 68,1, 76,5	-
	HRQoL-Tumor _{PPR-0, 3 r.} : 76,2, 79,9	-
MGH [103]	-	Akutní erytém 1. stupně 55,6% úcienců Akutní anorexie 22,2 % pacientů Akutní únava 1. stupně 33,3 % pacientů Akutní muukóza 2. stupně 11,1 % pacientů Pozdní hyperpigmentace 11,1 % pacientů Pozdní alopecie 11,1 % pacientů DF 44,4 % pacientů Metastazi 44,4 % pacientů Relaps 55,5 % pacientů

Nádory centrálního nervového systému

Druhým nejvíce sledovaných typem nádorů léčených protonovou terapií jsou nádory CNS. Do přehledu je zahrnuto celkem 30 studií, z čehož jedna je kontrolovaná randomizovaná studie [104], 27 jednoramenných studií [105-124, 126-136] a 2 reporty z meetingů PTCOG/ASTRP [125, 137]. Samostatně byly popisovány výsledky protonové léčby chordomů a chondrosarkomů (Tabulka 19, Tabulka 20) a intrakraniálních tumorů (Tabulka 21, Tabulka 22). Celkem se studií účastnilo 2415 pacientů. Massachusetts General Hospital má na svém kontě nejvíce studií, a to 43,3 %. Centre de Protonterapie d'Orsay Loma publikovalo 16,7 % studií zabývajících se protonovou léčbou nádorů CNS jakož i Paul Scherrer Institute.

Vážený průměr, minimální a maximální hodnota lokální kontroly po 3, resp. 5 letech byla u chordou a chondrosarkomu 85,4 %, 61,1 %, 100,0 %, resp. 74,2 %, 46,0 %, 100,0 %. Průměrné (minimální-maximální) celkové přežití po 3, resp. 5 letech po léčbě protony u chordou a chondrosarkomu bylo 81,8 % (44,5-100,0 %), resp. 76,0 % (44,5-100,0 %). Přičemž průměrná (minimální-maximální) doba přežití bez známek onemocnění byla po 5, resp. 10 letech 70,4 % (51,0-89,0 %), resp. 51,2 % (31,0-83,0 %). Průměrně u 9,8 %, minimálně

Tabulka 19 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě chordomu a chondrosarkomu.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
MGH [104]	Chordom & chondrosarkom	Protonový svazek 66,6 CGE	vs. Protonový svazek 72 CGE	96	1984-1993	RCT	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [105]	Chordom & chondrosarkom	Protonový svazek + fotonový svazek 67,8 CGE	-	367	1974-1995	CS	42,5	6,2	96,8	40,3	NA	NA
MGH [106]	Chordom & chondrosarkom	Protonový + fotonový svazek 66-83 CGE	-	290	NA	CS	41	1	254	39	1	80
MGH [107]	Chordom báze lební & krčního obratle	Protonový svazek 70,1 CGE	-	63	1975-1993	CS	54	8	158	41	7	66
				45 CH báze lební 18 CH krčního obratle								
LLUMC [108]	Chordom & chondrosarkom	Protonový + fotonový svazek 71,9 CGE	-	58	1992-1998	CS	33	7	75	NA	NA	NA
				CH 33 CS 25								
MGH [109][110]	Chordom & chondrosarkom	Protonový svazek 69 CGE	-	68	NA	CS	34	17	34	NA	NA	NA
CPO [111][112]	Chordom & chondrosarkom	Protonový svazek + fotonový svazek 67 CGE	-	67	1995-2000	CS	29	4	71	52	14	85
				CH 49 CS 18								
MGH [113]	Chordom	Protonový svazek a/nebo fotonový svazek + chirurgická léčba (N=21) 59 CGE Protonový svazek + fotonový svazek (N=6) 60 CGE	-	27	1982-2002	CS	105,6	26	261	NA	NA	NA

Tabulka 19 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě chordomu a chondrosarkomu (2).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
CPO [114]	Chordom	Protonový + fotonový svazek 67 CGE	-	100	1993-2002	CS	31	0	87	53	8	85
UCSF & UCLBL [115]	Chordom & chondrosarkom	Protonový (N=32) + fotonový svazek (N=13) (36-80 CGE)	-	45	1977-1986	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CPO [116]	Chordom & chondrosarkom	Protonový svazek 67 CGE	-	90	1995-2000	CS	34	3	74	51,3	10	85
				CH 64 CS 26								
CPO [117]	Chordom & chondrosarkom	Protonový + fotonový svazek 67 CGE	-	45	1995-1998	CS	30,5	2	56	NA	NA	NA
				CH 34 CS 11								
CPO [118]	Chordom & chondrosarkom	Protonový + fotonový svazek 67 CGE, od 2001 21CGE	-	244	1995-2002	CS	CH 35	0	104	NA	NA	NA
				CH 169			CS 43	0	118	NA	NA	NA
				CS 75								
PSI [119]	Chordoma	Protonový svazek 72,5 CGE	-	40	1996-2006	CS	43	NA	NA	58	10	81
SCC [120]	Chordom & chondrosarkom	Protonový svazek 63 CGE	-	NA	NA	CS	42	9	80	NA	NA	NA
PSI [121]	Chordom & chondrosarkom	Protonový svazek	-	29	1998-2003	CS	29	6	68	39	NA	NA
		CH 74 CGE		CH 18						CH 40	15	77
		CS 68 CGE		CS 11								

Tabulka 19 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě chordomu a chondrosarkomu (3).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
PSI [122]	Chordom	Protonový svazek 72 CGE	-	26	1999-2003	CS	35	13	73	49	10	81
PMRC [123]	Chordom	Protonový a/nebo fotnový svazek 72 CGE	-	13	1989-2000	CS	69,3	14,6	123,4	61	14	74
MGH [105]	Chondrosarkom	Protonový svazek 72,1 CGE	-	200	1975-1997	CS	63	2,1	222	39	10	79
MGH [106]	Chordom	Protonový svazek 72,4 CGE	-	126	1982-2011	ASTRO	41	NA	NA	53,4	5	88

Tabulka 20 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě chordomu a chondrosarkomu.

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
MGH [104][124]	-	-	Poškození temporálního laloku po 2, 5 letech 7,6, 13,2 %	
MGH [105][106]	OS po 5, 10 letech 94, 86 % high-grade TFS po 5, 10 letech 94, 88 % LC po 10 letech 84 % DFS po 5, 10 letech 89, 83 %	-	Mortalita 0,9 % pacientů	
MGH [106]	LC po 5, 10 letech 73, 54 % LC po 10 letech CS báze lební, krčního obratle 94, 48 % LC po 10 letech CH báze lební, krčního obratle 42-65, 54 % OS po 5, 10 letech 80, 54 %	-	TFS po 5, 10 letech 92, 87 %	-
			Pst. Poškození temporálního laloku po 5, 10 letech 8, 13 %	-
			Optická neuropatie 4,4 % pacientů	-
			Pst. Poškození kraniálních nervů 5 %	-

Tabulka 20 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě chordomu a chondrosarkomu (2).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
MGH [106] pokračování	OS po 5 letech CS báze lební, krčního obratle 91, 48 %	-	Dysfunkce endokrinních f-cí 40 % Pst. Ztráty sluchu 45 %	-
MGH [107]	OS po 3, 5 letech 44, 5 % CFS pro 3, 5 letech pro CH báze lební 39, 10 % CFS pro 3, 5 letech pro CH krční obratel 54, 9 %	-	Lokální recidiva 95 % pacientů Metastázi 20 % pacientů 3, 4 stupeň toxicity 7 % pacientů 1, 2 stupeň toxicity 13 %	-
LLUMC [108][110]	OS po 5 letech CH, CS 79, 100 % LC po 5 letech CH, CS 59, 75 %	-	3, 4 stupeň toxicity 7 % pacientů	-
MGH[109][110]	LC po 5 letech 82 % DFS po 5 letech 76 %	-	NA	NA
CPO [111][112]	OS po 1, 2, 3 letech 92, 89, 84 % OS po 1, 2, 3 letech CH 91, 88, 88 % OS po 1, 2, 3 letech CS 94, 94, 75 % LC po 2, 3 letech 88,4, 78,9 % LC po 2, 3 letech CH 90, 71 % LC po 2, 3 letech CS 85, 85 %	-	3, 4 stupeň toxicity 7,7 % pacientů Časné nežádoucí účinky 100 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 49 % pacientů	-
MGH [113]	LC po 5, 10 letech 71,7, 57,5 % DFS po 5, 10 letech 60,5, 48,6 % OS po 5, 10 letech 82,5, 62,5 %	-	NA	NA
CPO [114]	LC po 2, 4 letech 86,3, 53,8 % OS po 2, 5 letech 94,3, 80,5 %	-	Časné nežádoucí účinky nevýznamné Pozdní nežádoucí účinky 19 % pacientů	-
UCSF & UCLBL [115]	OS po 5 letech 62 % LC po 5 letech 59 %	-	Komplikace 20 % pacientů	-
CPO [116]	LC po 3 letech CH, CS 69,2, 91,6 %	-	NA	NA
CPO [117]	LC po 3 letech CH, CS 91, 90 % OS po 3 letech CH, CS 91, 90 %	-	Mortalita 8,9 % pacientů Lokální selhání 18 % pacientů Komplikace 3 a 4 stupně 4,5 % pacientů	-
CPO [118]	LC po 5 letech CH, CS 91,7, 71,6 % OS po 5 letech CH, CS 87,9, 61,0 %	-	Komplikace 3 a 4 stupně 5,7 % pacientů	-
PSI [119]	LC po 5 letech 62 % DFS po 5 letech 57 % OS po 5 letech 80 %	-	NA	NA

Tabulka 20 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě chordomu a chondrosarkomu (3).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
SCC [120]	OS po 3 letech 100 % LC po 3 letech CH, CS 100, 86 %	- -	Nežádoucí účinky 0 % pacientů	-
PSI [121]	LC po 3 letech CH, CS 87,5, 100 % PFS po 3 letech 90 % OS po 3 letech 93,8 % CFS po 3 letech 82,2 %	- - - -	Pozdní NÚ: disfunkce hypofýzy 2. stupeň 14 % pacientů	-
PSI [122]	OS po 3 letech 84 % PFS po 3 letech 77 % LF-free po 3 letech 86 % DFS po 3 letech 86 %	- - - -	Pozdní nežádoucí účinky 15,4 % pacientů	-
PMRC [123]	LC po 3, 5 letech 67,1, 46,0 % CSS po 3, 5 letech 91,7, 72,2 % OS po 3, 5 letech 84,6, 66,7 % DFS po 3, 5 letech 61,5, 42,2 %	- - - -	Mortalita 53,8 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky: 4, 5. stupeň nekróza mozku 7,7, 7,7 % Pozdní nežádoucí účinky: 4. stupeň orální ulcerace 7,7 % pacientů	- - -
MGH [124]	LC po 5, 10 letech 99, 98 % DSS po 5, 10 letech 51, 31 % OS po 5, 10 letech 70, 45 %	- - -	NA	NA
MGH [125]	OS po 5, 10 letech 81, 53 % LC po 5, 10 letech 62, 49 % LCR po 5 letech 60 % DC po 5, 10 letech 77, 63 %	- - - -	-	-

Tabulka 21 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě intrakraniálních tumorů.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			
						Median	Min	Max	Median	Min	Max	
MGH [126]	Low grade gliom	Protonový/fotonový svazek	20	1993-1996	CS	2. st. 61	NA	NA	36	19	49	
		2. stupeň poškození 68,2 CGE	2. stupeň 7			3. st. 55	NA		2. st. 36,4	23,5	46,3	
		3. stupeň poškození 79,7 CGE	3 stupeň 13						3. st. 33,1	19,3	49	
MGH [127]	Glioblastoma multiforme	Protonový/fotonový svazek	23	NA	CS	NA	NA	NA	NA	18	70	
MGH [128]	Kavernózní malformace	Protonový svazek	98	NA	CS	64,8	3,6	147,6	NA	NA	NA	
LLUMC [129]	Akustický neurom	Protonový svazek 54-60 CGE	30	1991-1999	CS	34	7	98	NA	NA	NA	
HCFMFR-UPS [130][131]	Chordom kraniocervikální přechodu Chondrosarkom	Protonový svazek	63	NA	CS	38	1	150	NA	NA	NA	
			CH 52									
			CS 10									
NAC [132]	Benigní meningiom	Protonový svazek 31,5 CGE	27	1993-2001	CS	40	13	69	48	35	74	
MGH [133]	Benigní meningiom	Protonový + fotonový svazek 59 CGE	46	1981-1996	CS	53	12	207	50	11	74	
PSI [134]	Intrakraniální meningiom	Protonový svazek 56 CGE	16	1997-2002	CS	34,1	6,5	67,8	45,6	7,2	64,8	
PSI [135][136]	Intrakraniální meningiom	Protonový svazek 56 Gy	39	1997-2010	CS	62	NA	NA	48,3	NA	NA	
MGH [137]	Intrakraniální arteriovenózní malformace	Protonový svazek 16 CGE	59	1991-2009	ASTRO	NA	NA	NA	47	NA	NA	

Tabulka 22 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě intrakraniálních tumorů.

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost	Bezpečnost
MGH [126]	OS po 5 letech 40 % OS po 5 letech 2. stupeň 71 % OS po 5 letech 3. stupeň 23 %	Mortalita 2. stupeň 42,9 % Nekróza 2. stupeň 50 % Mortalita 3. stupeň 80 % Nekróza 3. stupeň 30 % Plicní embolie 3. stupeň 10 %
MGH [127]	OS po 2, 3 letech 34, 18 %	
MGH [128]	OS po 5 letech 93 %	Mortalita 3 % Neurologický deficit 16 %
LLUMC [129]	LC 100 %	Radiografická regrese 36,7 % pacientů 31 % pacientů slyší
HCFMFR-UPS [130][131]	RFS po 5 letech CH, CS 50,7, 100 %	Mortalita 14,3 % Resekce 77,8 % pacientů
NAC [132]	LC po 5 letech 88 %	Pozdní nežádoucí účinky 11 % pacientů
MGH [133]	OS po 5, 10 letech 93, 77 % RFS po 5, 10 letech 100, 88 % LC 5, 10 letech 93,5 %	Metastazi 2,2 % pacientů Mortalita 8,7 % pacientů Nekróza mozkového kmene 10,9 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 17,4 % pacientů Časné nežádoucí účinky 10,9 % pacientů
PSI [134]	LC po 3 letech 91,7 % PFS po 3 letech 91,7 % TFS po 3 letech 76,2 % OS po 3 letech 92,7 %	Časné nežádoucí účinky 93,8 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 19 % pacientů
PSI [135][136]	LC po 5 letech 84,8 % OS po 5 letech 81,8 % TFS po 5 letech 84,5 %	Pozdní nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně 12,8 % pacientů Časné nežádoucí účinky na kůži 1-2. stupně 64,1 (erythema), 61,5 (alopecia) % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 1-2. stupně 28,2 % pacientů
MGH [137]		Hemoragie 25,4 % pacientů Ruptura AVM 22 % pacientů Mortalita 15,3 % pacientů Časné nežádoucí účinky 1. stupně (bolest hlavy) 14 % pacientů Časné neurologické změny 7 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 1. stupně (bolest hlavy) 23 % pacientů Pozdní neurologické změny 3 % pacientů Celkové nežádoucí účinky 49 %

u 0,0 % a maximálně u 20,0 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky vyššího než třetího stupně.

Nádory centrálního nervového systému, up-date

Ze čtyř studií, které byly publikovány v minulém roce byla jedna studie RCT [141], která právě probíhá. V ostatních případech se jednalo o jednoramenné studie [138-139]. Shodně ve 40 % se jednalo o studie zaměřené na liom a meningiom, ve 20 % případů byla studie zaměřena na gordom. Celkem se těchto studií zúčastnilo 131 pacientů z různých protonových center Tabulka 23.

Z parametrů účinnosti bylo možné porovnat pouze celkové přežití po 5 letech, které dosahuje 82,4 % po léčbě svazkem protonů. Ostatní parametry účinnosti (přežirí bez známek prograse, lokální kontrola aj.) jsou detailně zobrazeny v Tabulka 24. V průměru u 12,4 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky vyššího než třetího stupně (rozsah 0-31%). Mezi caste nežádoucí účinky patřily únava, bolest hlavy nebo alopecie.

Tabulka 23 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě intrakraniálních tumorů, up-date.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
HIT [138]	Low grade gliom	Protonový svazek 54 CGE	19	2010-2011	CS	5	0	22	29	4	56
LRB [139]	Chordom báze lební a krční páteře	Protonový svazek 68,9 CGE v adjuvanci	40	2001-2008	CS	56,5	3	99	46,5	11	68
PSI [140]	Intrakraniální meningiom	Protonový svazek 56 CGE	39	1997-2010	CS	54,8	6,2	146,8	48,3	3,2	76,1
PCAM [141]	Low grade gliom & meningiom	Protonový svazek 54 CGE	33	2010-2011	CRT (NCT01024907)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabulka 24 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů CNS, up-date.

Centrum [studie]	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)	Výsledky
		Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)
HIT [138]	Remise částečná/kompletní během follow-up	Akutní Alopecie 2. stupně 68,4 % pacientů Akutní středně těžká únava 31,6 % pacientů Akutní deficit koncentrace 1-2. stupně 5,3 % pacientů Akutní deficit poruchy řeči 1-2. stupně 5,3 % pacientů Akutní ztráta krátkodobé paměti 1-2. stupně 5,3 % pacientů
LRB [139]	PFS po 5 letech 70 % OS po 5 letech 83,4 % KPS 80, zlepšení - 25,7 % pacientů, zhoršení 11,4 % pacientů	Progrese 20 % pacientů Metastazi 12,5 % pacientů Lokální relaps 12,5 % pacientů
PSI [140]	LC po 5 letech 84,8 % OS po 5 letech 81,4 % TFS po 5 letech 84,5 %	Rekurence 15,4 % pacientů Progrese 15,4 % pacientů Akutní erytém 1, 2. stupně 54,0, 13,5 % pacientů Akutní alopecia 1. stupně 60,0 % pacientů Pozdní dysfunkce hypofýzy 10,3 % pacientů Pozdní edém mozku 7,7 % pacientů Pozdní neuropatie ontického nervu 7,7 % pacientů Pozdní nekróza mozku 5,1 % pacientů Pozdní retinitida 5,1 % pacientů Pozdní xeroftalmitida 2,6 % pacientů Pozdní cévní mozková příhoda 2,6 % pacientů Podní NÚ ≥ 3. stupně 31,3 % pacientů
PCAM [141]	-	Únava 1. stupně _{OTV6t, 1m} 39,4, 7,7 % pacientů Únava 2. stupně _{OTV6t, 1m} 15,4, 2,6 % pacientů Únava 3. stupně _{OTV6t, 1m} 2,6, 2,6 % pacientů Nauzea 1. stupně _{OTV3t,6t} 12,8, 7,7 % pacientů Bolest hlavy 1. stupně _{OTV3t,6t, 1m} 25,6, 10,3, 2,6 % pacientů Bolest hlavy 2. stupně _{OTV3t,6t, 1m} 5 % pacientů Bolest hlavy 3. stupně _{OTV3t} 2,6 % pacientů

Karcinom prostaty

Léčba karcinomu prostaty konvenční radioterapií neposkytuje uspokojivou kontrolu nádoru při akceptaci nežádoucích účinků. Protonová terapie nabízí lepší eskalaci dávky i lepší

dávkovou distribuci do nádoru. Celkem bylo identifikováno 21 studií hodnotících účinnost a bezpečnost protonové terapie v léčbě karcinomu prostaty. Z toho je 5 kontrolovaných randomizovaných studií [142-146], jedna komparativní studie [147], 11 jednoramenných studií [148-160] a čtyři reporty z meetingů PTCOG/ASTRO [161-164] (Tabulka 25, Tabulka 26). Dohromady se těchto studií účastnilo 6101 pacientů. Massachusetts General Hospital má na svém kontě nejvíce studií, a to 38,1 %, následovaná Loma Linda University Medical Center s 33,3 %.

Byly vypočítány vážené průměry vybraných parametrů charakterizující účinnost a bezpečnost protonové léčby nádorů prostaty. Průměrná lokální kontrola po 5 letech byla 75,0 %, celkové přežití po 5 letech bylo 82,8 % a přežití bez biochemických známek onemocnění bylo 66,8 % po 5 letech. Hodnoty zaznamenané lokální kontroly po 5 letech se pohybovaly od 47,6 % do 87,0 %, hodnoty celkového přežití po 5 letech se pohybovaly od 50,0 % do 97,0 % a hodnoty pro přežití bez biochemických známek onemocnění po 5 letech byly v rozmezí od 9,0 % do 91,3 %. Průměrný (minimální-maximální) počet pacientů, které postihly časně močové (GU) a rektální (GI) nežádoucí účinky druhého a vyššího než 2 stupně byl 33,9 % (4,0-63,0 %) a 24,3 % (0,0-64,0 %). V průměru u 23,3 % a 19,1 % pacientů se vyskytly pozdní nežádoucí účinky druhého a vyššího stupně, přičemž minimální a maximální hodnoty se pohybovaly od 0,0 % do 59,0 % a od 0,0 % do 57,0 %.

Karcinom prostaty, up-date

Nejvíce nové evidence bylo zachyceno v případě karcinomu prostaty. Celkem bylo publikováno 10 nových studií, z nichž se ve 2 případech jednalo o komparativní studie s fotonovými svazky [171. 174], v jednom případě se jednalo o prezentování prvních výsledků tří RCT [173] a v 7 případech se jednalo o jednoramenné studie [165-170, 172] (Tabulka 27). Celkem bylo do těchto studií zahrnuto 2556 pacientů. Ve Florida Proton Therapy Institute probíhalo 50 % z těchto studií, následované Massachusetts General Hospital, ve které probíhalo 20 % studií.

Kromě proměnných jako je celkové přežití, lokální kontrola onemocnění, přežití bez známek regrese byly sledovány další typy výsledků (EPIC, PCSI, IPSS), více Tabulka 28. Průměrný počet pacientů, které postihly časně močové (GU) a rektální (GI) nežádoucí účinky druhého a vyššího než 2 stupně byl 5,5 % a 1 %. V průměru u 18,8 % a 9,6 % pacientů se vyskytly pozdní nežádoucí účinky druhého a vyššího stupně.

Tabulka 25 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
MGH [142]	Rakovina prostaty	Protonový + fotonový svazek 75,6 CGE (N=103)	vs. Fotonový svazek 67,2 Gy (N=99)	202	1982-1992	RCT	60,2	3	139	69,4	46	85
							1: 62,1	3	139	1: 70	50	85
							2: 58,9	5	138	2: 68,6	46	82
MGH [143]	Karcinom prostaty	Protonový + fotonový svazek 75,6 CGE (N=99)	vs. Fotonový svazek 67,2 Gy (N=92)	191	1982-1992	RCT	44,4	NA	NA	NA	NA	NA
MGH & LLUMC [144]	Adenokarcinom prostaty	Protonový + fotonový svazek 70,2 CGE (N=196)	vs. Protonový + fotonový svazek 79,2 CGE (N=197)	393	1996-1999	RCT	66	14,4	98,4	67	45	91
										1: 67	45	91
										2: 66	47	78
MGH & LLUMC [145]	Adenokarcinom prostaty	Protonový + fotonový svazek 70,2 CGE (N=196)	vs. Protonový + fotonový svazek 79,2 CGE (N=197)	393	1996-1999	RCT	106,8	9,6	150	67	45	91
										1: 67	45	91
										2: 66	47	78
MGH & LLUMC [146]	Rakovina prostaty	Protonový + fotonový svazek 70,2 CGE (N=196)	vs. Protonový + fotonový svazek 79,2 CGE (N=197)	337	2007-2008	RCT	112,8	88,8	145,2	66,6	45,2	79,5
										1: 66,5	45,2	79,5
										2: 66,8	47,6	77
MGH [147]	Karcinom prostaty	Protonový + fotonový svazek 74 CGE (N=64)	vs. Fotonová terapie 68 Gy (N=116)	180	1972-1979	CoS	12	NA	NA	NA	NA	NA
										1: 67,7	52	79
										2: 67,7	46	85

Tabulka 25 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty (2).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)									
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max							
MGH [148]	Rakovina prostaty	Protonový + fotonový svazek 77,4 Gy (27 CGE + 50,4 Gy)		-	167	1976-1992	CS	157,2	84	276	NA	NA	NA						
LLUMC [149][150][151]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 74 CGE		-	643	1991-1995	CS	43	4	78	NA	NA	NA						
		Protonový + fotonový svazek 75 CGE		-															
LLUMC [152]	Karcinom prostaty	Protonový svazek 74 CGE (N=524)		-	125 5	1991-1997	CS	62	1	132	69	44	90						
		Protonový + fotonový svazek 75 CGE (N=731)		-															
LLUMC [153]	Karcinom prostaty	Protonový svazek 74 CGE		-	106	1991-1993	CS	20,2	10	30	69	54	81						
		Protonový + fotonový svazek 75 CGE		-															
NCCHE [154]	Rakovina prostaty	Protonový + fotonový svazek 76 CGE		-	30	2001-2003	CS	30	20	45	73	54	87						
NCCHE [155]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 74 CGE		-	151	2004-2007	CS	43,3	NA	NA	NA	NA	NA						
LLU MC [156]	Rakovina prostaty	Protonový + fotonový svazek 74-75 CGE		-	103 8	1991-1997	CS	62	1	128	69	44	90						
														< 60 let 128		> 60 let 910			
FPTI [157]	Rakovina prostaty	Protonový svazek		-	211	NA	CS	> 24	NA	NA	NA	NA	NA						
		1: low risk 78 CGE												1: low risk 89			1: 64	40	81
		2: intermediate risk 78-82 CGE												2: intermediate risk 82			2: 68	45	86
		3: high risk 78 CGE												3: high risk 40			3: 72	53	88

Tabulka 25 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty (3).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max	
HIBMC [158]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 74 CGE		-	287	2003-2004	CS	NA	3	NA	NA	NA	NA
KUGSM [159]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 74 CGE		-	16	NA	CS	11,9	NA	NA	70	54	82
MGH [160]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 82 GGE		-	84	2003-2006	CS	31,6	NA	NA	NA	NA	NA
NA [161]	Adenokarcinom prostaty	Protonový svazek 7000 cGy		-	11	NA	PTCOG	NA	NA	NA	NA	NA	NA
RPTC [162]	Karcinom prostaty	Protonový svazek 63 Gy a 52,5 Gy		-	127	2009-NA	PTCOG	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA [163]	Adenokarcinom prostaty	Protonový svazek 7920 cGy		-	20	NA	PTCOG	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA [164]	Rakovina prostaty	1: Protonový svazek 28-25,8 CGE	-	259	NA	PTCOG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		2: Fotonový svazek 24-26 Gy	-										
		3: 125I <110 Gy	-										

Tabulka 26 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty.

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
MGH [142]	LC po 3, 5, 8, 10 letech 97, 86, 73, 68 %	LC po 3, 5, 8, 10 letech 92, 81, 59, 59 %	morbidita 33,2 % pacientů	
	OS po 3, 5, 8, 10 letech 90, 75, 55, 42 %	OS po 3, 5, 8, 10 letech 93, 80, 51, 40 %	Pozdní GU (striktura uretry) morbidity po 8 letech 19 %	Pozdní GU (striktura uretry) morbidity po 8 letech 8 %
	DSS po 3, 5, 8, 10 letech 94, 86, 67, 60 %	DSS po 3, 5, 8, 10 letech 98, 83, 62, 62 %	Pozdní GI (makroskopické hematurie) morbidity po 8 letech 14 %	Pozdní GI (makroskopické hematurie) morbidity po 8 letech 8 %
	RFS po 3, 5, 8, 10 letech 57, 39, 20, 20 %	RFS po 3, 5, 8, 10 letech 62, 41, 16, 16 %	Pozdní stálá striktura uretry 4 % pacientů	Pozdní stálá striktura uretry 2 % pacientů

Tabulka 26 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty (2).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
MGH [142] pokračování	FRB po 3, 5, 8, 10 letech 74, 68, 68, 68 %	FRB po 3, 5, 8, 10 letech 92, 90, 88, 88 %	Pozdní stálá hematurie 2 % pacientů Pozdní močová inkontinence 1 % pacientů Pozdní ztráta potence v plné míře 60 % pacientů Pozdní stálé krvácení z konečníku 27 % pacientů	Pozdní stálá hematurie 2 % pacientů Pozdní močová inkontinence 1 % pacientů Pozdní ztráta potence v plné míře 63 % pacientů Pozdní stálé krvácení z konečníku 9 % pacientů
MGH [143]	LC po 5 letech 87 % OS po 5 letech 81 %		Krvácení z konečníku 1, 2. stupeň po 5 letech 66 % Makroskopické hematurie po 5 letech 14 % Striktura uretry po 5 letech 13 %	Krvácení z konečníku 1, 2. stupeň po 5 letech 84 % Makroskopické hematurie po 5 letech 8 % Striktura uretry po 5 letech 4 %
MGH & LLUMC [144]	FFBF po 5 letech 78,8 % OS po 5 letech 97 % LC po 5 letech 47,6 %	FFBF po 5 letech 91,3 % OS po 5 letech 96 % LC po 5 letech 67,2 %	Časně močové/rektální (GU/GI) morbidity > 3. stupeň 1 % Pozdní močové/rektální (GU/GI) morbidity > 3. stupeň 1 % Časně močové, rektální (GU, GI) morbidity 2. stupeň 41, 41 % Pozdní močové, rektální (GU, GI) morbidity 2. stupeň 18, 8 %	Časně močové/rektální (GU/GI) morbidity > 3. stupeň 2 % Pozdní močové/rektální (GU/GI) morbidity > 3. stupeň 2 % Časně močové, rektální (GU, GI) morbidity 2. stupeň 49, 57 % Pozdní močové, rektální (GU, GI) morbidity 2. stupeň 20, 17 %
MGH & LLUMC [145]	ASTRO BF po 5, 10 letech 26,0, 32,3 % Phoenix BF po 5, 10 letech 14, 32 % OS 78,4 %	ASTRO BF po 5, 10 letech 12,0, 16,7 % Phoenix BF po 5, 10 letech 6, 17,4 % OS 83,4 %	Časně močové (GU) morbidity 1, 2, 3, 4. stupeň 37, 51, 3, 0 % Pozdní močové (GU) morbidity 1, 2, 3, 4. stupeň 42, 22, 2, 0 % Časně močové (GI) morbidity 1, 2, 3, 4. stupeň 39, 44, 1, 0 %	Časně močové (GU) morbidity 1, 2, 3, 4. stupeň 29, 60, 2, 1 % Pozdní močové (GU) morbidity 1, 2, 3, 4. stupeň 45, 27, 2, 0 % Časně močové (GI) morbidity 1, 2, 3, 4. stupeň 26, 63, 1, 0 %

Tabulka 26 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty (3).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
MGH & LLUMC [145]	pokračování		Pozdní močové (GI) morbidity 1, 2, 3, 4. stupeň 35, 13, 0, 0 %	Pozdní močové (GI) morbidity 1, 2, 3, 4. stupeň 41, 24, 1, 0 %
MGH & LLUMC [146]	FFBF po 10 letech 32 % LC 76 %	FFBF po 10 letech 17 % LC 86,2 %	Močová obstrukce 39,2 % pacientů Inkontinence 36,5 % pacientů Střevní problémy 39,8 % pacientů Obstrukce a podráždění močové trubice 66,9 % pacientů Sexuální dysfunkce 39,2 % pacientů	Močová obstrukce 39,2 % pacientů Inkontinence 36,5 % pacientů Střevní problémy 40,7 % pacientů Obstrukce a podráždění močové trubice 67,0 % pacientů Sexuální dysfunkce 37,7 % pacientů
MGH [147] [148]	DFS po 1, 2, 3, 4, 5 letech 91, 85, 67, 64, 50 % OS po 1, 2, 3, 4, 5 letech 99, 95, 84, 75, 66 % RFS po 1, 2, 3, 4, 5 letech T1-2 100 % RFS po 1, 2, 3 letech T3-4 99, 96, 81 %	DFS po 1, 2, 3, 4, 5 letech 84, 74, 67, 64, 50 % OS po 1, 2, 3, 4, 5 letech 94, 85, 80, 73, 64 % RFS po 1, 2, 3, 4, 5 letech T1-2 99, 97, 97, 97, 96 % RFS po 1, 2, 3, 4, 5 letech T3-4 100, 91, 89, 86, 75 %	Močové, rektální (GU, GI) morbidity 33, 20 % pacientů Hematurie 8 % pacientů Benigní striktura 5 % pacientů Dysurie 11 % pacientů Rektální symptomy žádné, mírné, střední, vážné 80, 8, 13, 0 % pacientů	Močové, rektální (GU, GI) morbidity 34, 16 % pacientů Hematurie 10 % pacientů Benigní striktura 4 % pacientů Dysurie 10 % pacientů Rektální symptomy žádné, mírné, střední, vážné 83, 11, 5, 1 % pacientů
MGH [148]	NA	-	Močopohlavní (GU) morbidity > 2. stupně po 15 letech 59 % Hematurie > 3. stupně po 5, 15 letech 3, 8 % Morbidita 0,6 % pacientů Gastrointestinální (GI) morbidita > 2. stupně po 5, 15 letech 13 % Krvácení z konečníku 1. stupeň 41 %	- - - - -

Tabulka 26 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty (4).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
LLUMC [149][150][151]	CDFS po 5 letech 89 %	-	IDM po 5 letech 8 % pacientů	-
	ASTRO/Freedom BF po 5 letech 79 %	-	Lokální obtíže po 5 letech 5 % pacientů	-
			Pozdní GU morbidity 2, 3. stupně 5,4, 0,3 %	-
			Pozdní GI morbidity 2, 3. stupně 21, 0 %	-
LLUMC [152]	ASTRO/Freedom BF po 3, 5, 8, 10 letech 88, 75, 73, 73 %	-	Pozdní GU mortality 3. stupně 1,1 %	-
	LC po 5 letech 75 %	-	Pozdní striktura uretry 3. stupně 0,6 %	-
	OS po 5 letech 88 %	-	Pozdní hematurie 3. stupně 0,6 %	-
			Pozdní dysurie 3. stupně 0,2 %	-
			Pozdní GI mortality 3. stupně 0,2 %	-
			Časná GI mortality 3, 4. stupně 0,2, 0,1 %	-
LLUMC [153]	-	-	Morbidity 98 % pacientů	-
			Časná GU, GI morbidity 1, 2. stupně po 2. letech 4, 8 %	-
			Pozdní GU, GI morbidity 3,4. stupně po 2. letech 0, 0 %	-
NCCHE [154]	ASTRO/Freedom BF po 1, 2, 3. letech 93, 77, 77 %	-	Časná GU morbidity 0, 1, 2. stupně 20,0, 66,7, 13,3 %	-
			Časná hematurie 0, 1, 2. stupeň 90, 10, 0 % pacientů	-
			Časná bolestivá močení 0, 1, 2. stupeň 83, 17, 0 % pacientů	-
			Časná retence moči 0, 1, 2. stupně 77, 23, 0 % pacientů	-
			Časná GI morbidity 0, 1, 2. stupně 43,0, 56,7, 0,0 % pacientů	-
			Časná proktitida 0, 1, 2. stupně 77, 23, 0 % pacientů	-
			Časná krvácení z konečníku 0, 1, 2. stupně 93, 7, 0 % pacientů	-
			Časná proktalgie 0, 1, 2. stupně 67, 33, 0 % pacientů	-
			Pozdní GU morbidity 1, 2. stupně 6,7, 10,0 %	-
			Pozdní GI morbidity 1, 2. stupně 26,7, 10,0 %	-
NCCHE [155]	-	-	Časná GU, GI morbidity 2. stupně 12,0, 0,7 % pacientů	-
			Časná GU, GI morbidity ≥2. stupně po 2. letech 4,1, 2,0 %	-
LLU MC [156]	ASTRO/Freedom BF po 5, 8 letech < 60 let 82, 75 %	-	-	-
	ASTRO/Freedom BF po 5, 8 letech > 60 let 75, 74 %	-		
FPTI [157]	OS po 2 letech 96 %	-	GU pozdní urologické symptomy ≥ 2. stupeň 42 % pacientů (2, 3. stupeň 40,0, 1,8)	-
	PFS po 2 letech celá, 1, 2, 3 skupina 99, 100, 99, 94 %	-	GU pozdní urologické symptomy ≥ 2. stupeň pro 1, 2, 3 skupinu 44, 37,49 % pacientů	-

Tabulka 26 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty (5).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
FPTI [157]pokračování			GI morbidita po 0,5, 1, 1,5, 2 měsících 0, 5, 6, 4 %	-
			GI morbidita ≥ 2.stupně 10 % pacientů (3.stupeň < 0,5%)	-
HIBMC [158]	-	-	Časné GU morbidity 0, 1, 2, 3, 4. stupně 6, 54, 39, 1, 0 % pacientů	-
			Časná retence moči 0, 1, 2, 3, 4. stupně 71, 25, 3, 0,3, 0 % pacientů	-
			Časné hematurie 0, 1, 2, 3, 4. stupeň 81, 17, 2, 0,3, 0 % pacientů	-
			Časná dysurie 0, 1, 2, 3, 4. stupně 18, 47, 35, 0, 0 % pacientů	-
			Časná GI morbidita 0, 1, ≥2.stupně 98, 2, 0 % pacientů	-
			Časná proktitida 0, 1, ≥2. stupně 98, 2, 0% pacientů	-
			Časné rektální krvácení 0-4. stupeň 0% pacientů	-
KUGSM [159]	biochemická odpověď (?BF) po 1 roce 100 %	-	Pozdní GI anální bolest 0. stupeň 100 % pacientů	-
			Pozdní GI rektální krvácení 0, 1. stupeň 87,5, 12,5 % pacientů	-
			Pozdní GU podrážděnost močového měchýře 0, 1, 2. stupeň 44, 50, 6 % pacientů	-
			Pozdní GU hematurie 0, 1, 2. stupeň 75,0, 12,5, 12,5 % pacientů	-
			Pozdní GU inkontinence 0, 1. stupeň 94, 6 % pacientů	-
MGH [160]	-	-	Časné nežádoucí účinky 1, 2, 3. stupně 46, 23, 2 % pacientů	-
			GU/GI nežádoucí účinky 1, 2, 3 stupně 50, 14, 1 % pacientů	-
			Pozdní nežádoucí účinky 1, 2, 3, 4. stupně 33, 26, 7, 1 % pacientů	-
NA [161]	-	-	Časné GU/GI nežádoucí účinky 2. stupně 36,4 % pacientů	-
RPTC [162]	-	-	Nežádoucí účinky GU, GI 1. stupně 84,7 % pacientů	-
			Nežádoucí účinky GU, GI 2, 3. stupně 0, 0 % pacientů	-
NA [163]	-	-	Časné GU/GI nežádoucí účinky 2, ≥3. stupně 25, 0 % pacientů	-
NA [164]	OS po 3 letech 1, 2, 3. skupina 88,5, 83,0, 96,3 %	-	Časné GU nežádoucí účinky 3-4. stupně 1, 2. skupina 0,0, 7,1 % pacientů	-
	OS po 5 letech 1, 2, 3. skupina 75,1, 71,8, 96,3 %	-	Pozdní GU nežádoucí účinky 3-4. stupně 1, 2. skupina 0,0, 8,9 % pacientů	-
	LC po 3 letech 95-98 %	-	Časné GI nežádoucí účinky 3-4. stupně všichni 0,0 % pacientů	-
			Pozdní GI nežádoucí účinky 3-4. stupně všichni 0,0 % pacientů	-
			Pozdní GI nežádoucí účinky 2. stupně 1, 2, 3. skupina 8,4, 31,5, 28,6 % pacientů	-

Tabulka 27 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty, up-date.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
MGH [165]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 74-82 CGE	-	95	2004-2008	CS	NA	3	24	64	49	78
FPTI [166]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 1. 76-82 CGE 2. 70-72,5 CGE	-	262	2006-2010		24	6	53	56	41	60
FPTI [167]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 70-72,5 CGE	-	217	2008-2011	CS	24	NA	NA	66	41	83
FPTI [168]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 78-82 CGE	-	171	2006-2007	CS	62	0	70,8	66	41	86
NCC [169]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 35-72 CGE	-	82	NA	CS	42	11	52	68	44	85
FPTI [170]	Rakovina prostaty	Protonový svazek	-	186	2006-2010	CS	24	NA	NA	NA	NA	NA
YUSM [171]	Rakovina prostaty	Protonový svazek	Fotonový svazek	27647	2008-2009	CoS	NA	NA	NA	NA	66	94
				1: 553, 2: 27094								
MGH & LLUMC [172]	Rakovina prostaty	Protonová terapie 82/78 CGE	-	95	2004-2008	CS	37	12	64	66	49	78
FPTI [173]	Rakovina prostaty	Protonový svazek 78 CGE	-	211	2006-2007	3 RCT (UFJ-2005-154, UFJ-2006-63, UFJ-2006-94)	NA	24	NA	68	41	88
NA [174]	Rakovina prostaty	Protonový svazek	IMRT	684	2002-2007	CoS	1: 50 2: 46	0,3 0,4	90,2 88,3	NA	66	NA

Tabulka 28 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty, up-date.

Centrum [studie]	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)		Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)	
	1	2	1	2
MGH [165]	Bowel/rectal PCSI - klinicky význ. ↓ 12 a 24 měsíc	-	-	-
	Urinary irritation/obstruction PCSI - klinicky význ. ↓ 3 a 12 měsíc	-	-	-
	Urinary incontinence PCSI - klinicky význ. ↓ 12 měsíc	-	-	-
FPTI [166]	EPIC urinary - význ. ↓ last follow-up	-	-	-
	EPIC bowel - význ. ↓ last follow-up	-	-	-
	EPIC sexual - význ. ↓ last follow-up	-	-	-
	EPIC hormone - nevýzn. ↓ last follow-up	-	-	-
FPTI [167]	TSTR _{before, 0m, 6m, 12m} : 12,8, 12,7, 12,6, 12,9 nmol/l	-	-	-
FPTI [168]	IPSS _{0m,6m,12m,24m,36m,48m,60m} : 8,7, 7, 7, 6, 7, 7	-	GU morbidity 2+. stupně 22,9% pacientů	-
NCC [169]	Δ AUA _{7m, 13m, 25m, 37m} : -0,74, -0,9, -0,0, - 0,16	-	Časné GI toxicity 0, 1. stupně: 85, 15 % pacientů	-
	Δ Urinary QoL _{7m, 13m, 25m, 37m} : -0,42, - 0,32, -0,24, -0,55	-	Pozdní GI toxicity 0, 1, 2, 3. stupně: 35, 49, 13, 2 % pacientů	-
	Δ sexual score _{7m, 13m, 25m, 37m} : 1,35, 12,89, 9,0, 14,4 %	-	Časné GU toxicity 0, 1, 2. stupně: 26, 70, 5 % pacientů	-
	ASTRO/Freedom BF po 4 letech 85 %	-	Pozdní GU toxicity 0, 1, 2. stupně: 66, 27, 7 % pacientů	-
		-	Časné kožní toxicity 0, 1. stupně: 30, 70 % pacientů	-
		-	Pozdní kožní toxicity 0, 1. stupně: 55, 45 % pacientů	-
FPTI [170]	FFBF po 2 letech 99 %	-	GU toxicita 3. stupně 7,5% pacientů	-
		-	Retence moči 2, 3. stupně: 1, 0 % pacientů	-
		-	Pozdní GI toxicity 2, 3. stupně 8,1, 0,5% pacientů	-
YUSM [171]	-	-	GU toxicita _{6m,12m} : 5,9, 18,8 % pacientů	GU toxicita _{6m,12m} : 9,5, 17,5 % pacientů
			OR _{GU toxicita6m} = 0,60, 95% CI: 0,38-0,96	
			OR _{GU toxicita12m} = 1,08, 95% CI: 0,76-1,54	
			GI toxicita _{6m,12m} : 2,9, 9,9 % pacientů	GI toxicita _{6m,12m} : 3,6, 10,2 % pacientů
			OR _{GI toxicita6m} = 0,84, 95% CI: 0,42-1,66	
			OR _{GI toxicita12m} = 0,97, 95% CI: 0,61-1,53	

Tabulka 28 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prostaty, up-date (2).

Centrum [studie]	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC) 1	Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)	
		2 1	2
MGH & LLUMC [172]	PCSI score inkontinence _{0,3,12,24,36,48,60m.} : 3,8, 4,8, 6,1, 7,8, 7,2, 12,0, 17,4 PCSI score obstrukce _{0,3,12,24,36,48,60m.} : 21,6, 26,7, 28,1, 22,0, 26,6, 26,2, 21,4 PCSI sexuální score _{0,3,12,24,36,48,60m.} : 4,8, 6,6, 11,2, 8,3, 8,0, 10,1, 6,4 PCSI score střevní problémy _{0,3,12,24,36,48,60m.} : 24,0, 31,8, 39,2, 43,9, 44,1, 44,6, 42,5	-	-
FPTI [173]	OS po 2 letech 96 % pacientů PFS po 2 letech 99 %	- GU toxicity _{12m} ≥ 2. stupně 41,7% pacientů GI toxicity ≥ 2. stupně _{6,12,18,24m} 0, 5, 6, 4 % pacientů GI toxicity ≥ 2. stupně 10 % pacientů	-
NA [174]	-	- RR _{IMRT:PT} - Inkontinence: 1,03 (CI 0,63-1,71) RR _{IMRT:PT} - Urinální (ne-inkontineční) příhody: 1,1 (CI 0,78-1,58) RR _{IMRT:PT} - Erektilní dysfunkce: 0,78 (CI 0,54-1,13) RR _{IMRT:PT} - Zlomeniny kyčle: 1,42 (CI 0,5-4,02) RR _{IMRT:PT} - GI morbidity: 0,66 (CI 0,49-0,88) RR _{IMRT:PT} - další terapie: 1,6 (CI 0,85-3,0)	

Karcinom plic

Pomocí protonové terapie jsou léčeno hlavně první stádium nemalobuněčného karcinomu plic. Celkem bylo identifikováno 14 studií, z čehož jedna kontrolovaná randomizovaná studie [188], jedna kontrolovaná studie [176], 11 jednoramenných studií [177-187] a jeden report z meetingu ASTRO [189]. Mimo jiné byla publikována i jedna metaanalýza [175]. Nejvíce studií zabývající se nemalobuněčným karcinomem prsu má na svědomí MD Anderson Cancer Center a také Paul Scherrer Institute (po 28,6 %). Všechny studie zahrnují 598 pacientů (Tabulka 29, Tabulka 30).

Vážený průměr lokální kontroly po 2, resp. 4 letech byl 84,9 %, resp. 73,6 %. Zjištěn minimální a maximální hodnoty byly v rozsahu od 65,9 % do 97,0 % po 2 letech a od 57,0 % do 95,0 % po 4 letech. Po 2, resp. 4 letech bylo celkové přežití pacientů v průměru 62,8 (31,0-98,0 %), resp. 54,8 % (25,0-84,0 %). Specifické přežití pak bylo 74,7 % (63,0-86,0 %), resp. 59,0 % (45,0-84,0 %) po 2, resp. 4 letech a přežití bez známek onemocnění bylo v průměru 63,7 % (54,0-79,0 %), resp. 59,5 % (51,0-68,0 %) po 2, resp. 4 letech. V průměru 12,3 % a 41,8 % pacientů trpělo pneumotitidou a dermatitidou druhého a vyššího stupně. Některé studie zaznamenaly, že žádný pacient netrpěl pneumotitidou nebo dermatitidou

druhého a vyššího stupně. Maximálně však byla pneumonitida a dermatitida zaznamenaná u 17,7 % a 78,4 % pacientů.

Karcinom plic, up-date

Během aktualizace dat o účinnosti a bezpečnosti protonové terapie v indikaci nemalobuněčný karcinom plic byla nalezena evidence pro všechna stádia onemocnění. Celkem bylo identifikováno sedm studií, z nichž převažovali jednoramenné studie [190-191, 193-196]. Jedinná komparativní studie srovnávala protonovou terapii s terapií využívající C- iontový svazek [192]. Mezi studii převažovali ty z MD Anderson Cancer Center. Velkem bylo do studií zahrnuto 946 pacientů (Tabulka 31).

Byly vypočítány vážené průměry vybraných parametrů charakterizující účinnost a bezpečnost protonové léčby nádorů prostaty. Průměrná lokální kontrola po 2 letech byla 76,2 % (57,4%-100%). Celkové přežití pacientů po 2 letech bylo 64 % (37,2%-100%). Průměrné přežití bez projevů progresu bylo po 2 letech 52 % (24,9%-100%). Z hlediska bezpečnosti byly hodnoceny vybrané parametry – v průměru 12 %, 4,7 %, 5,9 %, 4,2 %, 21 % a 5 % pacientů trpělo pneumonitidou, dermatitidou, ezofagitidou, hematologickými NÚ, zlomeninou žeber a dušností druhého a vyššího stupně. Maximálně byla pneumonitida, dermatitidou, ezofagitidou, hematologickými NÚ, zlomeninou žeber a dušností druhého a vyššího stupně pozorována u 41,3 %, 11,4 %, 11,4 %, 6,3 %, 27 %, 10,4 % pacientů. Minimálně pak 2,3 %, 0 %, 0 %, 2,1 %, 15 %, 0 % pacientů. Všechny parametry bezpečnosti a účinnosti jsou podrobně zaznamenány, viz Tabulka 32.

Tabulka 29 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny plic.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
HIBMC [176][175]	NSCLC	Protonový svazek N=57	vs. C-iontový svazek N=23	80	2003-2007	CoS	35,5	18	66	76	48	89
	stadium I	1: 80 CGE	3: 52,8 CGE	1: 20			30,5	4	66	1: 75	4	87
		2: 60 CGE		2: 37						2: 78	57	87
				3: 23						3: 75	54	89
PMRC [177]	NSCLC stadium I	Protonový svazek 72,6 CGE	-	55	2001-2008	CS	NA	NA	NA	77	52	86
PMRC [178]	NSCLC stadium II/III	Protonový svazek 78,3 CGE	-	35	2001-2008	CS	16,9	NA	NA	70,3	47,4	85,4
PMRC [179]	NSCLC stadium I	Protonový svazek	-	21	2002-2005	CS	25	10	54	74	51	85
		1: 50 Gy	-	1: 3								
		2: 60 Gy	-	2: 18								
NCCHE [180]	NSCLC stadium I	Protonový svazek 70-97 CGE	-	37	1999-2003	CS	24	3	42	75	63	87
LLUMC [181]	NSCLC stadium I	Protonový svazek	-	68	NA	CS	30	12	60	72	52	87
		1: 51 CGE		1: 22								
		2: 60 CGE		2: 46								
PMRC [182]	NSCLC stadium I-IV	1: Protonový svazek 76 (49-93) Gy	-	51	1983-2000	CS	30	18	153	74	25	87
		2: Protonový + fotonový svazek 78 (53-89,4) Gy	-	1: 33								
			-	2: 18								

Tabulka 29 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny plic (2).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)				
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max		
LLUMC [183]	NSCLC stadium I-III	1: Protonový svazek 51 CGE	-	37	1994-1998	CS	14	3	45	72	54	87		
		2: Protonový + fotonový svazek 73,8 CGE	-	1: 19 2: 18										
NA [184]	NSCLC stadium I-III	Protonový svazek 76 Gy	-	14	NA	CS	NA	NA	NA	71	NA	NA		
MCACC [185]	NSCLC stadium III	Protonový svazek 74 CGE + chemoterapie (paclitaxel 50mg/m ²)	-	44	2006-2009	CS	19,7	6,1	44,1	NA	NA	NA		
MCACC [186]	NSCLC počáteční stádia	Protonový svazek 87,5 CGE	-	NA	NA	CS	16,3	4,8	36,3	NA	NA	NA		
LLUMC [187]	NSCLC počáteční stádia	Protonový svazek 1: 51 CGE 2: 60 CGE	-	54	NA	CS	NA	NA	NA	72	NA	NA		
MCACC [188]	NSCLC	Protonový svazek 74 CGE + chemoterapie	vs. 3D-CRT 63 Gy + chemoterapie vs. IMRT 63 Gy + chemoterapie	1: 62	1: 2006-2008	RCT	1: 15,2	NA	NA	1: 67	38	81		
				2: 74	2: 2001-2003		2: 17,9			2: 61			38	81
				3: 66	3: 2003-2005		3: 17,4			3: 62			38	82
MCACC [189]	NSCLC	Protonový svazek 74 CGE	-	84	NA	ASTRO	19,2	6,1	52,4	NA	NA	NA		

Tabulka 30 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny plic.

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
HIBMC [176]	OS po 3 letech všichni, 1, 2, 3. skupina 75, 90, 61, 86 %	-	Pneumonitida 2, 3. stupně všichni 11,25, 1,25 % pacientů	-
	OS 1. skupina po 1, 2, 3, 4, 5. letech 91, 81, 61, 54, 47 %	-	Pneumonitida 2, 3. stupně 1. skupina 15, 5 % pacientů	Pneumonitida 2, 3. stupně 3. skupina 8,7, 0,0 % pacientů
	OS 2. skupina po 1, 2, 3, 4, 5. letech 95, 90, 90, 78, 78 %	-	Pneumonitida 2, 3. stupně 2. skupina 10,8, 0,0 % pacientů	-
	CSS po 3 letech 86 %	-	Dermatitida 2, 3. stupně všichni 12,5, 3,75 % pacientů	-
	LC po 3 letech všichni, 1, 2, 3. skupina 82, 83, 81, 86 %	-	Dermatitida 2, 3. stupně 1. skupina 20, 15 % pacientů	Dermatitida 2, 3. stupně 3. skupina 8,7, 0,0 % pacientů
	LC 1. skupina po 1, 2, 3, 4, 5. letech 94, 81, 81, 81, NA %	-	Dermatitida 2, 3. stupně 2. skupina 10,8, 0,0 % pacientů	-
	LC 2. skupina po 1, 2, 3, 4, 5. letech 100, 89, 83, 76, 71 %	-	Zlomenina žeber všichni 22,5 % pacientů	-
	DFS po 3 letech 54 %	-	Zlomenina žeber 1. skupina 45 % pacientů	Zlomenina žeber 3. skupina 13,0 % pacientů
	DFS 1. skupina po 1, 2, 3, 4, 5. letech 84, 52, 48, 48, NA %	-	Zlomenina žeber 2. skupina 16,2 % pacientů	-
	DFS 2. skupina po 1, 2, 3, 4, 5. letech 96, 69, 64, 54, 48 %	-	Fibróza měkké tkáně hrudní stěny 2. stupně všichni 6,25 % pacientů	-
			Fibróza měkké tkáně hrudní stěny 2. stupně 1. skupina 10 % pacientů	Fibróza měkké tkáně hrudní stěny 2. stupně 3. skupina 4,3 % pacientů
			Fibróza měkké tkáně hrudní stěny 2. stupně 5,4% pacientů	-
PMRC [177]	OS po 1, 2, 3, 4 letech 98, 98, 98, 84 %	-	Snížení pulmonárních f-ví 3,6 % pacientů	-
	PFS po 2 letech 88,7 %	-	Pneumonitida 1, 2, 3. stupně 25,5, 3,6, 3,6 % pacientů	-
	LC po 2 letech 97,0 %	-	Zlomenina žeber 1,8 % pacientů	-
PMRC [178]	LPFS po 1, 2 letech 93,3, 65,9 %	-	Lokální recidiva 11,4 % pacientů	-
	PFS po 1, 2 letech 59,6, 29,2 %	-	Regionální recidiva 37,1 % pacientů	-
	OS po 1, 2 letech 81,8, 58,9 %	-	Distální metastazi 20,0 % pacientů	-
		-	Nežádoucí účinky ≥ 3. stupně 0,0 % pacientů	-
			Nežádoucí účinky 1, 2. stupně 42,9, 17,7 % pacientů	-
PMRC [179]	OS po 1, 2, 3, 4 letech 100, 74, 74, 74 %	-	Časná dermatitida 1, 2. stupně 19, 0 % pacientů	-
	CSS po 1, 2, 3, 4 letech 100, 86, 86, 86 %	-	Pozdní myositis 0. stupně 4,8 % pacientů	-
	LPFS po 1, 2, 3, 4. letech 95, 95, 95, 95 %	-	Časná pneumonitida 1, 2. stupně 0,0, 4,8 % pacientů	-

Tabulka 30 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny plic (2).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
	DFS po 1, 2, 3, 4. letech 86, 79, 68, 68 %	-	Časné hematologické morbidita 1, 2. stupně 9,5, 4,8 % pacientů Subcutaneous induration 1, 2. stupně 0,0, 4,8 % pacientů	-
NCCHE [180]	OS po 1, 2, 3, 4, 5 letech 94, 84, 84, 74, 58 %	-	Pozdní pneumonitida 1, 2, 3. stupně 67,6, 8,1, 8,1 % pacientů	-
	DFS po 1, 2, letech 73, 58 %	-	Časná dermatitida 1. stupně 78,4 % pacientů	-
	LPFS po 1, 2, 3, 4, 5 letech 91, 80, 80, 70, 56 %	-	Časná ezofagitida 1. stupně 2,7 % pacientů Pozdní bolest na hrudi 1. stupně 10,8 % pacientů	-
LLUMC [181]	OS po 3 letech všichni 44 %		Metastazická recidiva po 3 letech 31 %	
	OS po 3 letech 27 %	OS po 3 letech 55 %	Časné/pozdní kardiální nežádoucí účinky 0 % pacientů	
	LC po 1, 2, 3, 4, 5 letech všichni 91, 83, 74, 68, 68 %		Časné/pozdní ezofageální nežádoucí účinky 0 % pacientů	
	LC po 3 letech stadium IA, IB 87, 49 % DSS po 1, 2, 3, 4, 5 letech všichni 94, 77, 72, 60 %		Časná pneumonitida 0 % pacientů	
PMRC [182]	OS po 2, 5 letech stadium I 62, 29 % pacientů	-	Časná plicní morbidity 0-1, 2, 3, 4. stupně 92,2, 5,9, 2,0, 0,0 % pacientů	-
	OS po 2 letech stadium III/IV 62 %	-	Časná/pozdní morbidity kůže, podkožní tkáň 1-2. stupně 100 % pacientů	-
	CSS po 2, 5 letech 72, 47 %	-		
	LC po 5 letech 57 %	-		
	DFS po 2, 5 letech stadium I 59, 38 %	-		
	DSS po 2+5 letech stadium I, stadium II, stadium III/IV 66+40, 67+67, 70+0	-		
LLUMC [183]	OS po 2 letech všichni, stadium I, stadium IIIA 31, 39, 13 %	-	Kardiální morbidity 0 % pacientů	-
	DFS po 2 letech všichni, stadium I, stadium IIIA 63, 85, 19 %	-	Časná pneumonitida 2. skupina 25 % pacientů	-
	LC po 2 letech všichni 87 %	-		
	CSS po 2 letech 63 %	-		
NA [184]	OS po 1, 3, 5 letech 63, 38, 25 %	-	-	-
MCACC [185]	OS po 1, 2, 3. letech 86, 59, 36 %	-	Nežádoucí účinky 4, 5. stupeň 0, 0 % pacientů	-
	PFS po 1 roce 63 %	-	Dermatitida 3. stupeň 11,4 % pacientů	-
			Ezofagitida 3. stupeň 11,4 % pacientů	-
			Pneumonitida 3. stupně 2,3 % pacientů	-
			Lokální recidiva 20,5 % pacientů Distální metastazi 43,2 % pacientů	-

Tabulka 30 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny plic (3).

Centrum [studie]	Účinnost		Bezpečnost	
	1	2	1	2
MCACC [186]	LC 88,9 %	-	Nežádoucí účinky 4, 5. stupeň 0, 0 % pacientů Dermatitida 2, 3. stupně 67, 17 % pacientů Pneumotitida 2. stupně 11 % pacientů Ezofagitida 2. stupeň 6 % pacientů Bolest hrudní stěny 2. stupeň 6 % pacientů Distální metastazi 27,8 % pacientů	- - - - - -
LLUMC [187]	OS po 2, 4 letech 67, 50 % CSS po 2, 4 letech 64, 45 %	- -	-	-
MCACC [188]	-	-	Pneumotitida ≥3. stupně 1, 2, 3. skupina 2, 30, 9 % pacientů Ezofagitida ≥3. stupeň 1, 2, 3. skupina 5, 18, 44 % pacientů Dermatitida ≥3. stupeň 1, 2, 3. skupina 24, 7, 17 % pacientů Obtíže ≥3. stupeň 1, 2, 3. skupina 24,0, 31,0, 16,5 % pacientů Pneumotitida 2. stupně 1, 2, 3. skupina 29, 27, 26 % pacientů Ezofagitida 2. stupeň 1, 2, 3. skupina 39, 45, 36 % pacientů Dermatitida 2. stupeň 1, 2, 3. skupina 37, 12, 26 % pacientů Obtíže 2. stupeň 1, 2, 3. skupina 52, 34, 41 % pacientů	- - - - - - - -
MCACC [189]	OS po 2,5 letech 57 % LRFS 3,6 MFS 14,2	- - -	Lokální recidiva 16,7 % pacientů Distální metastázi 39,3 % pacientů	- -

Tabulka 31 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny plic, up-date.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba		N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
		1	2				Median	Min	Max	Median	Min	Max
NA [190]	NSCLC	Protonový svazek 74 CGE (N=108)	Fotonový svazek 3D-CRT (N=405), IMRT (N=139) 63 Gy	652	2000-2008	CS	NA	NA	6	66	33	92
FPTI [191]	NSCLC stadium IIB, III	Protonový svazek 74 CGE + 40 CGE (node) (N=12) Protonový svazek 74 CGE (N=7) s chemoterapií	-	19	2008-2010	CS	15	7	26	68	40	79
HIBMC [192]	NSCLC stadium Ib, IIa	Protonový svazek (N=43)	vs. C-iontový svazek (N=27)	70	2003-2009	CoS	51	24	103	75	57	92
MCACC [193]	NSCLC stadium III	Protonový svazek 74 CGE s chemoterapií	-	44	2006-2009	CS	21,2	6,1	47,1	NA	NA	NA
PMRC [194]	NSCLC stadium III	Protonový svazek 74 CGE	-	57	2001-2010	CS	22,2	NA	NA	72	42	85
MCACC [195]	NSCLC stadium III	Protonový svazek 74 CGE + chemoterapie	-	84	NA	CS	19,2	6,1	52,4	70	37	87
MGH [196]	NSCLC stadium I	Protonový svazek 45 CGE	-	20	2008-2010	CS	24,1	1	24,1	78	62	89

Tabulka 32 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny plic, up-date.

Centrum [studie]	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)		Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)	
	1	2	1	2
NA [190]	-	-	Ezofagitida 3+4. stupně: 6 % pacientů	Ezofagitida _{3D-CRT, IMRT} 3+4. stupně: 8, 28 % pacientů
FPTI [191]	PFS všichni 14 měsíců OS všichni 18 měsíců		Časná dermatitida 0, 1, 2, 3, 4/5. stupeň 0, 63,2, 36,8, 0, 0 % pacientů Časná ezofagitida 0, 1, 2, 3, 4/5. stupeň 5,3, 42,1, 47,4, 0, 0 % pacientů Pozdní dermatitida 0, 1, 2, 3, 4/5. stupeň 87,5, 12,5, 0, 0, 0 % pacientů Pozdní ezofagitida 0, 1, 2, 3, 4/5. stupeň 62,5, 31,3, 6,3, 0, 0 % pacientů Pozdní pneumonitida 0, 1, 2, 3, 4/5. stupeň 50, 31,3, 25, 6,3, 0 % pacientů Časná hematologická toxicity 0, 1, 2, 3, 4/5. stupně 49,1, 19,3, 15,8, 17,5, 0 % pacientů Pozdní hematologická toxicity 0, 1, 2, 3, 4/5. stupně 89,6, 2,1, 2,1, 0, 4,2 % pacientů Pozdní fibróza 0, 1, 2, 3, 4/5. stupeň 50, 31,3, 12,5, 0, 6,3 % pacientů	
HIBMC [192]	OS po 4., 5. letech 58, 48 % LC po 4., 5. letech 75, 64 % PFS po 4., 5. letech 46, 36 % LR po 3., 4. letech 15, 17 %		Pneumonitida 2+3. stupně 2,9% pacientů Dermatitida 2-4. stupně 7% pacientů Zlomenina žebér 2. stupně 27 % pacientů Fibróza měkké tkáně hrudní stěny 2. stupně 7 % pacientů Distální metastazi 17,1 % pacientů	
MCACC [193]	OS 29,6 měsíců OS po 2. letech 79,5 % LC po 2. letech 57,4 %		- Dermatitida 3. stupně 11,4 % pacientů - - Ezofagitida 3. stupně 11,4 % pacientů - - Pneumonitida 3. stupně 2,3 % pacientů - Dušnost 3. stupně 4,5 % pacientů - Kašel 3. stupně 2,3 % pacientů - Pleurální výpotek 3. stupně 2,3 % pacientů - Plicní/pleurální fistula 3. stupně 2,3% pacientů - Nežádoucí účinky 4, 5. stupeň 0, 0 % pacientů -	
PMRC [194]	OS 21,3 měsíců OS po 1., 2. roce 65,5 %, 39,4 % PFS po 1. 2. roce 36,2 %, 24,9 % LC po 1. 2. roce 79,1%, 64,1 %		- Progrese 65,5 % pacientů - - LR 22,4 % pacientů - Časná pneumonitida 1, 2, 3, 4, 5. stupně 1,8, 7,0, 1,8, 1,8, 1,8 % pacientů - Časná ezofagitida 1, 2, ≥3. stupně 14, 1,8, 0 % pacientů - Časný kašel 1, 2, ≥3. stupně 1,8, 1,8, 0 % pacientů - Časná dušnost 1-5. stupně 0 % pacientů -	

Tabulka 32 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny plic, up-date (2).

Centrum [studie]	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)		Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)	
	1	2	1	2
PMRC [194] - pokračování			Časné NÚ na kůži 1, 2, ≥3. stupně 24,6, 8,8, 0 % pacientů	-
			Pozdní dušnost 1, 2, 3, ≥4. stupně 10,4, 6,3, 10,4, 0 % pacientů	-
			Pozdní pneumonitida 1, 2, ≥3. stupně 2,1, 6,3, 0 % pacientů	-
			Pozdní ezofagitida ≥1. stupně 0 % pacientů	-
			Pozdní NÚ na kůži 1, ≥2. stupně 2,1, 0 % pacientů	-
			Pozdní hemoptýza 5. stupně 2,1 %	-
MCACC [195]	OS 29,9 měsíců	-	LR 17 % pacientů	-
	OS po 3. letech 37,2 %	-	Regionální rekurence 11,9 % pacientů	-
	DMFS po 3 letech 35,4 %	-	Vzdálené metastázy 39 % pacientů	-
	PFS po 3. letech 31,2 %	-	-	-
	LRFS po 3. letech 34,8 %	-	-	-
	LC po 2 letech 83,3%	-	-	-
MGH [196]	OS po 2 letech 64%	-	Únava 1, 2, 3. stupně 5, 5, 0 % pacientů	-
	LC po 2 letech 100%	-	Dermatitida 1, 2, 3. stupně 15, 5, 0 % pacientů	-
	LRC po 2 letech 78 %	-	Zlomenina žeber 1+2. stupně 15 % pacientů	-
	DC po 2 letech 86 %	-	Pneumonitida 1, 2, 3. stupně 30, 0, 5 % pacientů	-
			Duškost 1, 2, 3. stupně 0 % pacientů	-
			Bolest hrudní stěny 1, 2, 3. stupně 0, 5, 0 % pacientů	-
			Nežádoucí účinky 4, 5. stupeň 0, 0 % pacientů	-

Gastrointestinální tumory

Protonová terapie se užívá pro léčbu tří typů gastrointestinálních tumorů, a to hepatocelulární karcinom, ezofageální karcinom a karcinom pankreasu. Do přehledu bylo zahrnuto 20 jednoramenných studií [197-216] zabývajících se bezpečností a účinností protonové léčby hepatocelulárního karcinomu (Tabulka 33, Tabulka 34), pět jednoramenných studií [217-221] zaměřených na ezofageální karcinom (Tabulka 35, Tabulka 36) a jeden ASTRO report [222] zabývajících se karcinomem pankreatu (Tabulka 37). 76,9 % všech studií vykonáno v Proton Medical Research Center v Tsukubě. Všechny studie zahrnují 1860 pacientů.

Pro léčbu hepatocelulární a ezofageální karcinomu byly vypočítány vážené průměry vybraných parametrů. Lokální kontrola a celkové přežití po 2, resp. 5 letech u hepatocelulárního karcinomu bylo 85,9 %, resp. 71,5 % a 56,2, resp. 40,1 % a po 5 letech u

ezofageálního karcinomu 59,0 % a 31,2 %. Rozsah hodnot lokální kontroly po 2, resp. 5 letech u hepatocelulárního karcinomu se v literatuře pohyboval od 46,0 % do 100,0 %, resp. od 20,0 % do 90,8 %. Rozsah hodnot celkového přežití u hepatocelulárního karcinomu byl od 21,4 % do 88,0 % pro celkové přežití po 2 letech a od 21,0 % do 58,0 % pro celkové přežití po 5 letech. Rozmezí hodnoty lokální kontroly, resp. celkového přežití po 5 letech u ezofageálního karcinomu se pohyboval od 38,0 % do 84,4 %, resp. od 21,1 % do 42,8 %. Přežití bez progresse/bez známek onemocnění po 2 letech u hepatocelulárního karcinomu bylo 57,0 % a 50,5 %, přičemž minimální zaznamenané hodnoty byly 24,0 % a 31,0 % a maximální byly 96,0 % a 72,0 %. Nádorově specifické přežití u ezofageálního karcinomu bylo po 2 letech 58,0 % (49,0-67,0 %). Průměrně (minimálně-maximálně) u 6,7 % (0,0-40,0 %) a 11,5 % (10,6-13,1 %) pacientů se vyskytly nežádoucí účinky třetího a vyššího stupně u hepatocelulárního a ezofageálního karcinomu.

Gastrointestinální tumory, up-date

V případě aktualizace evidence u gastrointestinálních tumorů byly publikovány dvě CS studie na léčbu karcinomu pankreasu protonovou terapií v kombinaci s chemoterapií [223-224] (Tabulka 38). Celkem bylo do studií zahrnuto 72 pacientů z Florida Proton Therapy Institute a Hyogo Ion Beam Medical Center.

Podrobné údaje o celkovém přežití či přežití bez progresse a údaje o akutních i pozdních toxicitách jsou zachyceny v Tabulka 38.

Tabulka 33 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě hepatocelulárního karcinomu.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
PMRC [197]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 72,6 CGE	53	2001-2004	CS	NA	NA	24	69	47	83
PMRC [198]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 76 CGE	30	1999-2003	CS	31	16	54	70	48	87
PMRC [199]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 72 CGE	27	1989-2000	CS	62,2	8,6	148,5	NA	NA	NA
PMRC [200]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 72,6 CGE	22	1985-2006	CS	13,4	1,5	85	NA	NA	NA
LLUMC [201]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 63 CGE	34	NA	CS	20	6	NA	NA	65	NA
PMRC [202]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek A: 77 CGE B: 66 CGE C: 72,6 CGE	318	2001-2007	CS	19,3	1,2	63,6	69	NA	NA
PMRC [203]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 73 Gy	21	1990-2000	CS	39,6	3,6	128,4	60	47	76
PMRC [204]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 72 Gy	19	1990-2000	CS	17	3	63	61	51	69
PMRC [205]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 55 Gy	12	1991-1999	CS	27,6	3,6	87,6	62	42	80
PMRC [206]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek A: 60 Gy (N=10) B: 66 Gy (N=5) C: 70 Gy (N=6)	21	2001-2006	CS	16	6	49	81	80	85
HIBM [207]	Hepatocelulární karcinom	Protonový 52,8-84,0 CGE (N=242) + C-iont svazek 52,8-76 CGE (N=101)	343	2001-2009	CS	31	NA	NA	NA	NA	NA
LLUMC [208]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 63 Gy	76	1998-2006	CS	36	30	42	62,7	40	83
PMRC [209]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 72,6 CGE	35	1991-2005	CS	21	2	88	63	42	80

Tabulka 33 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě hepatocelulárního karcinomu (2).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
PMRC [210]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 72 Gy	162	1985-1998	CS	31,7	3,1	133,2	62,5	41	84
PMRC [211]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek A: 72,6 CGE (N=16) B: 77 CGE (N=31)	47	NA	CS	23	NA	NA	69	43	82
PMRC [212]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek A: 77 CGE (N=104) B: 66 CGE (N=95) C: 72,6 CGE (N=60)	266	2001-2007	CS	50,4	NA	NA	NA	NA	NA
PMRC [213]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 66 CGE	51	2001-2004	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PMRC [214]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 72,9 CGE	64	NA	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
KH [215]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek + chemoebolizace	NA	NA	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NCCHE [216]	Hepatocelulární karcinom	Protonový svazek 76 CGE (N=46), 65 CGE (N=11), 60 CGE (N=3)	60	1999-2007	CS	NA	NA	NA	70	48	92

Tabulka 34 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě hepatocelulárního karcinomu.

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost	Bezpečnost
PMRC [197]	OS po 2, 3 letech 57,0, 45,1 %	Pozdní nežádoucí účinky ≥ 3. stupně 0 % pacientů
	LC po 2, 3 letech 93,8, 86,0 %	Časné nežádoucí účinky na kůži 0, 1, 2. stupně 41,5 52,8, 5,7 % pacientů
	PFS po 2, 3 letech 38,2, 25,1 %	Časné gastrointestinální nežádoucí účinky 0, 1, 2. stupně 92,5, 3,8, 3,8 % pacientů Leukocytopenie 2. stupně 6 % pacientů
PMRC [198]	PFS po 1, 2, 3 letech 96, 96, 96 %	Pozdní nežádoucí účinky ≥ 4. stupně 0 % pacientů
	OS po 1, 2, 3 letech 77, 66, 62 %	Leukopenie 0, 1, 2, 3. stupně 22,6, 6,5, 41,9, 25,8 % pacientů
	DFS po 1, 2, 3 letech 60, 38, 16 %	Trombocytopenie 0, 1, 2, 3. stupně 6,5, 19,4, 48,4, 22,6 % pacientů Celkový bilirubin 0, 1, 2, 3. stupně 64,5, 6,5, 22,6, 3,2 % pacientů Transaminázy 0, 1, 2, 3. stupně 12,9, 25,8, 41,9, 16,1 % pacientů Nauzea/anorexie 0, 1, 2, 3. stupně 74,2, 22,6, 0,0 % pacientů
PMRC [199]	OS po 5 letech 55,6 %	Nežádoucí účinky ≥ 3. stupně 18,5 % pacientů
	LC po 5 letech 87,8 %	Časné hepatické obtíže 4. stupně 7,4 % pacientů Pozdní zlomenina žeber 4. stupně 3,7 % pacientů Pozdní stenóza žlučových cest 3. stupně 7,4 % pacientů
PMRC [200]	LC po 2 letech 87 %	Pozdní nežádoucí účinky ≥ 3. stupně 0 % pacientů
	OS po 1, 2 letech 64, 36 %	
	PFS po 1, 2 letech 62, 24 %	
LLUMC [201]	LC po 2 letech 75 %	Krvácení z dvanáctníku/tračnicku ≥3. stupně 8,8 % pacientů
	OS po 2 letech 55 %	
PMRC [202]	OS po 1, 3, 5 letech 89,5, 64,7 44,6 %	Nežádoucí účinky ≥ 4. stupně 0 % pacientů
		Nežádoucí účinky na kůži 2, 3. stupně 8,8, 1,3 % pacientů
		Muskuloskeletální nežádoucí účinky 2, 3. stupně 0,9, 0,0 % pacientů Gastrointestinální nežádoucí účinky 2, 3. stupně 0,9, 0,3 % pacientů
PMRC [203]	OS po 2, 5 letech 62, 33 %	Časné nežádoucí účinky ≥ 3. stupně 0 % pacientů
	CSS po 2, 5 letech 82, 67 %	Časné nežádoucí účinky na kůži (erythema) 1, 2. stupně 23,8, 9,5 % pacientů
	DFS po 1, 2 letech 72, 33 %	Časné nežádoucí účinky horního GI traktu 1, 2. stupně 9,5, 0,0 % pacientů
	LC po 2, 5 letech 57, 29 %	Pozdní nežádoucí účinky 0 % pacientů
PMRC [204]	OS po 1, 2 letech 53, 42 %	Nežádoucí účinky ≥ 3. stupně 0 % pacientů
	DFS po 1, 2 letech 51, 31 %	Časné nežádoucí účinky na kůži (erythema) 1, 2. stupně 26,3, 5,3 % pacientů

Tabulka 34 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě hepatocelulárního karcinomu (2).

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost	Bezpečnost
PMRC [204]pokračování		Časné nežádoucí účinky horního GI traktu (ztráta chuti k jídlu) 1, 2. stupně 15,8, 0,0 % pacientů Časné nežádoucí účinky dolního GI traktu (průjem) 1, 2. stupně 5,26, 0,0 % pacientů
PMRC [205]	PFS po 2, 5 letech 67, 24 % OS po 2, 5 letech 88, 58 %	Nežádoucí účinky ≥ 3. stupně 0 % pacientů Časné nežádoucí účinky na kůži 1, 2.stupně 50, 25 % pacientů Časné nežádoucí účinky horního GI traktu 1, 2. stupně 8,3, 8,3 % pacientů Časné nežádoucí účinky dolního GI traktu 1, 2. stupně 0,0, 8,3 % pacientů Časné hematologické nežádoucí účinky 1, 2. stupně 58,3, 50,0 % pacientů
PMRC [206]	LPFS po 1, 3 letech 100, 100 % DF rate po 1, 3 letech 79, 72 % OS po 1, 3 letech 84, 62 % CSS po 1, 3 letech 100, 88 % DFS po 1, 3 letech 70, 51 %	Pozdní nežádoucí účinky 0 % pacientů Časné nežádoucí účinky na kůži (erythema) 1, 2.stupně 14,3, 9,5 % pacientů Časné nežádoucí účinky horního GI traktu (ztráta chuti) 1, 2. stupně 4,8, 0,0 % pacientů Časné hematologické nežádoucí účinky 1, 2, 3. stupně 28,6, 47,6, 9,5 % pacientů
HIBMC [207]	LC po 3 letech všichni 90,8 % LC po 5 letech všichni, p, C 90,8, 90,2, 93,0 % OS po 3 letech všichni 59 % OS po 5 letech všichni, p, C 38,2, 38,0, 36,3 %	Pozdní nežádoucí účinky p 2, 3, 4. stupně 17,8, 2,9, 0,4 % pacientů
LLUMC [208]	PFS po 3 letech 60 % OS po 3 letech 70 %	Nežádoucí účinky GI traktu všechny, 2. stupně 39,5, 6,6 % pacientů
PMRC [209]	DFS po 2, 5 letech 46, 20 % OS po 2, 5 letech 48, 21 % LPF rate po 2, 5 letech 91, 91 %	Pozdní nežádoucí účinky ≥3. stupně 0,0 % pacientů Časné nežádoucí účinky na kůži 1, 2, ≥3. stupně 54,3, 11,4, 0,0 % pacientů Časné nežádoucí účinky horního GI traktu 1, 2, ≥3. stupně 5,7, 2,9, 0,0 % pacientů Časné nežádoucí účinky dolního GI traktu 1, 2, ≥3. stupně 0,0, 2,9, 0,0 % pacientů Časné hematologické nežádoucí účinky 1, 2, 3, 4. stupně 54,3, 25,7, 5,7, 2,9 % pacientů
PMRC [210]	OS po 5 letech 23,5 % LC po 5 letech 86,9 %	Časné nežádoucí účinky 18,5 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 3,1 % pacientů
PMRC [211]	OS po 3 letech 50 % LPFS po 3 letech 88,1 %	Krvácení do trávicího traktu 2, 3. stupeň 6,4, 2,1 % pacientů

Tabulka 34 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě hepatocelulárního karcinomu (3).

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost	Bezpečnost
PMRC [212]	OS po 1, 3, 5 letech 97, 61, 48 % LC po 1, 2, 3 letech 98, 87, 81 %	NA
PMRC [213]	OS po 3, 5 letech 49,2, 38,7 % LC po 3,5 letech 94,5, 87,8 %	NA
PMRC [214]	PS po 3 letech 52,4 % LC po 3 letech 85,6 %	NA
KH [215]	OS po 1, 6, 12, 24 měsících 100,0, 89,1, 52,2, 21,4 % Zmizení rakovinných trombů 45,6 % pacientů	NA
NCCHE [216]	LPFS po 3 letech 90 % OS po 3 letech 56 %	Nežádoucí účinky GI traktu ≥ 2 . stupně 5 % pacientů

Tabulka 35 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě ezofageálního karcinomu.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
PMRC [217]	Ezofageální karcinom	Protonový \pm fotonový svazek 1: protonový svazek 79 Gy (N=18) 2: protonový + fotonový svazek (N=33) 80 CGE	51	1985-2005	CS	23	NA	NA	72	47	95
PMRC [218]	Ezofageální karcinom	Protonový \pm fotonový svazek 1: protonový svazek 82 Gy (N=6) 2: protonový + fotonový svazek (N=40) 76 Gy	46	1985-1998	CS	35	NA	NA	72	45	95
PMRC [219]	Ezofageální karcinom	Protonový svazek 78 CGE	19	1990-2007	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PMRC [220]	Ezofageální karcinom	Protonový \pm fotonový svazek 80,4 Gy 1: protonový svazek 81,4 Gy (N=4) 2: protonový + fotonový svazek (N=11) 37,6 + 425, Gy	15	1985-1991	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PMRC [221]	Ezofageální karcinom	Protonový \pm fotonový svazek 1: superficiální 77,7 Gy (N=13) 2: pokročilý 80,7 Gy (N=17)	30	NA	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabulka 36 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě ezofageálního karcinomu.

Centrum [studie]	Výsledky Účinnost	Bezpečnost
PMRC [217]	OS po 1, 3, 5 letech 62,2, 34,3, 21,1 % LC po 1, 3, 5 letech 64,5, 42,8, 38,0 % PFS po 1, 3, 5 letech 45,5, 24,6, 13,6 %	Časná dermatitida 1. stupně 68,2 % pacientů Časná ezofagitida 1, 2, 3. stupně 49,0, 17,6, 11,8 % Pozdní krvácení z ezofageálního vředu 5. stupně 2,0 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky ostatní ≥3. stupně 0,0 % pacientů 49 % pacientů vředy po ozáření
PMRC [218]	OS po 5 letech všichni, T1, T2-T4 34, 55, 13 % LC po 5 letech všichni, T1, T2-T4 57, 83, 29 % DSS po 5 letech všichni, T1, T2-T4 67, 95, 33 %	Recidiva 34,8 % pacientů Časná ezofagitida 0-1, 2, 3. stupně 82,6, 6,5, 10,9 % 48 % pacientů vředy po ozáření
PMRC [219]	OS po 1, 5 letech 79,0, 42,8 % LC po 1, 5 letech 93,8, 84,4 %	Pozdní ezofageální nežádoucí účinky 3. stupně 5,3 % pacientů Pozdní ostatní nežádoucí účinky 3. stupně 5,3 % pacientů
PMRC [220]	OS po 5 letech 26,7 %	-
PMRC [221]	LC po 5, 10 letech 1. skupina 0,0, 0,0 % LC po 5, 10 letech 2. skupina 56,6, 78,3 % DSS po 5, 10 letech 1. skupina 100,0, 87,5 % DSS po 5, 10 letech 2. skupina 49,0, 38,1 %	Ezofageální ulcerace 66,7 % pacientů

Tabulka 37 Popis studií a výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě adenokarcinomu pankreasu.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			Výsledky	
						Median	Min	Max	Median	Min	Max	Účinnost	Bezpečnost
MGH [222]	Adenokarcinom pankreasu	Protonový svazek 10x3 Gy(RBE), 5x5 Gy(RBE)	38	2007-2010	ASTRO	7,1	NA	NA	65	50	80	-	GIT toxicita 3. stupně 13,2 % pacientů Lokální relaps 5,3 % pacientů Metastáze 42,1 % pacientů

Tabulka 38 Popis studií a výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě adenokarcinomu pankreasu, up-date.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			Výsledky	
						Median	Min	Max	Median	Min	Max	Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)	Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)
FPTI [223]	Adenokarcinom pankreatu	Protonový svazek 54/50,4/59,4 CGE s chemoterapií	22	2009-2012	CS	11	5	36	NA	NA	NA	-	<p>Toxicita 3. stupně 0 % pacientů</p> <p>Akutní GIT toxicity 2. stupně 15 % pacientů</p> <p>Únava 2. stupně 25 % pacientů</p>
HIBMC [224]	Nádor slinivky břišní	Protonový svazek 50/70,2/67,5 CGE s chemoterapií	50	2009-2010	CS	12,5	3,2	22,3	59	45	83	<p>LPFS po 1 roce 81,7 %</p> <p>PFS po 1 roce 64,3 %</p> <p>OS po 1 roce 76,8 %</p>	<p>Akutní GIT toxicity ≥ 3. stupně 22% pacientů</p> <p>Akutní hematologické toxicity ≥ 3. stupně 76% pacientů</p> <p>Pozdní GIT toxicity 3. stupně 12 % pacientů</p> <p>Pozdní hematologické toxicity ≥ 3. stupně 0 % pacientů</p>

Nádory hlavy a krku

Šestnáct kohortových studií nebo studií případů a kontrol [226-232, 234-235, 237-238, 240-244] a tři ASTRO reporty [233, 236, 239] byly zahrnuto do přehledu popisujícího bezpečnost a účinnost protonové terapie u nádorů hlavy a krku (Tabulka 39, Tabulka 40). Mimo jiné byla publikována i jedna meta-analýza [225]. Nejvíce studií (47,4 %) zabývajících nádory hlavy a krku bylo vedeno Massachusetts General Hospital následované National Cancer Center Hospital East s 21,1 % studií. Všechny studie zahrnují 763 pacientů.

Vážené průměry parametrů hodnotících bezpečnost a účinnost léčby nebyly vypočítány kvůli rozmanitosti poskytovaných dat ze studií. Ze stejné důvodu nebyly zaznamenávány minimální a maximální pozorované hodnoty různorodých parametrů.

Nádory hlavy a krku, up-date

V rámci aktualizace evidence u nádorů hlavy a krku byly zahrnuty do přehledu 3 jednoramenné studie [245-247], viz Tabulka 41. Převažovali studie z Hyogo Ion Beam Medical Center následované Centre de Proton terapie d'Orsay. Studií se účastnilo celkem 116 pacientů.

Studie zachycují výsledky lokální kontroly onemocnění, celkové přežití, časně i pozdní nežádoucí účinky. Detailně jsou tyto výsledky zobrazeny, viz Tabulka 42.

Tabulka 39 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů hlavy a krku.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
PMRC [226]	HNC Paranasální tumor Nozofaryngeální tumor OFP - oral florid papillomatosis	Protonový ± fotonový svazek 76 Gy 1: protonový svazek 75 Gy (N=17) 2: protonový + fotonový svazek (N=16) 32,5+40 Gy	33	1983-2000	CS	NA	NA	NA	65	17	83
HIBMC [227]	Faryngeální tumor (nozo-, oro-faryngeální)	Protonový svazek 65 CGE nebo C-ion svazek 57,6 CGE	31	2001-2008	CS	NA	NA	NA	NA	16	81
MGH [228]	Nozofaryngeální karcinom T4	Protonový + fotonový svazek 73,6 CGE	17	1990-2002	CS	43	NA	NA	41	14	73
LLUMC [229]	Nozofaryngeální karcinom	Protonový svazek 59,4-70,2 CGE	16	NA	CS	23,7	4	47	NA	NA	NA
LLUMC [230]	Orofaryngeální karcinom	Protonový + fotonový svazek 1: 75,9 CGE (N=26) 2: 74,4 CGE (N=3)	29	1991-2002	CS	36	2	96	NA	NA	NA
MGH [231]	Rakovina paranazálních dutin	Protonový + fotonový svazek 73,6 CGE	91	1988-2002	CS	45,6	NA	NA	51	16	82
NCCHE [232]	Malignity nasálních a paranasálních dutin	Protonový svazek > 60 CGE	39	1999-2006	CS	45,4	NA	NA	57	22	84
NCCHE [233]	Malignity nasální, paranasální, hlavy a krku	Protonový svazek > 50 CGE	91	1999-2008	ASTRO	45,9	4	138	57	17	84
MGH [234]	Neurokrinní tumory sinonazálního traktu	Protonový + fotonový svazek 69,2 CGE + chemoterapie	19	1992-1998	CS	45	20	92	44	26	67

Tabulka 39 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů hlavy a krku (2).

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
MGH [235]	Sinonasální malignity	Protonový/fotonový svazek 69,6 CGE	36	1991-2001	CS	52,4	17	122,8	54,3	24,3	76,1
MGH [236]	Sinonasální karcinom	Protonový svazek 1: adjuvantní 70 CGE (N=43) 2: konečná 76 CGE (N=19)	62	1991-2008	ASTRO	28	NA	NA	1:59 2:52	NA	NA
NCCHE [237]	Slizniční melanom	Protonový svazek 60 CGE	14	2004-2008	CS	36,7	NA	NA	73	56	79
NCCHE [238]	Čichový neuroblastom	Protonový svazek 65 CGE	14	1999-2005	CS	40	11	74	56	30	84
FPTI [239]	Esthesioneuroblastoma	Protonový svazek 64,8-69,6 CGE nebo 74,4 CGE	30	2008-2011	ASTRO	21,5	10	36	54	15	81
MGH [240]	Vestibulární schwannom	Protonový svazek 12 CGE	88	1992-2000	CS	38,7	12	102,6	NA	NA	NA
MGH [241]	Vestibulární schwannom	Protonový svazek 16-20 Gy	68	1992-1998	CS	44	8	102	67	36	86
MGH [242]	Kraniofaryngiom	Protonový svazek 56,9 CGE	15	1981-1988	CS	62,4	NA	NA	31,2	8,2	53,2
				1: děti 5					1: 15,9	8,2	16,8
				2: dospělí 10					2: 26,2	25,6	53,2
LLUMC [243]	Adenom hypofýzy	Protonový svazek 54 CGE	47	1991-2001	CS	47	6	139	50	15	79
MGH [244]	Adenoidně cystický karcinom báze lební	Protonový svazek 75,9 CGE	23	1991-2002	CS	64	NA	NA	46	25	66

Tabulka 40 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů hlavy a krku.

Centrum [studie]	Výsledky Účinnost	Bezpečnost
PMRC [226]	OS po 5 letech 44 % LC po 2, 5 letech 87, 74 % PFS po 5 letech 29 %	Časné nežádoucí účinky > 3. stupně 3 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky > 3. stupně 18 % pacientů Metastáze 33,3 % pacientů
HIBMC [227]	OS po 3, 5 letech všichni 62, 62 % OS po 3, 5 letech nozofaryngeální pacienti 81, 81 % OS po 3, 5 letech orofaryngeální pacienti 0, 0 % LC po 3, 5 letech všichni 79, 79 % LC po 3, 5 letech nozofaryngeální pacienti 84, 84 % LC po 3, 5 letech orofaryngeální pacienti 89, 67 %	NA
MGH [228]	LRC po 3 letech 92 % DFS po 3 letech 75 % OS po 3 letech 74 %	Časné nežádoucí účinky 5,9 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 29,4 % pacientů
LLUMC [229]	LRC po 2 letech 50 % PFS po 2 letech 50 % OS po 2 letech 83 %	NA
LLUMC [230]	LC po 2, 5 letech 96, 88 % DFS po 2, 5 letech 81, 65 % LCR po 2, 5 letech 93, 84 %	Pozdní nežádoucí účinky > 3. stupně 10,3 % pacientů Metastáze 14 % pacientů
MGH [231]	OS po 3, 5 letech 65, 58 % DFS po 3, 5 letech 59, 52 % MFS po 3, 5 letech 79,75 % LC po 3, 5 letech 87, 82 %	-
NCCHE [232]	LC po 0,5, 1 letech 84,6, 77,0 % PFS po 3 letech 49,1 % OS po 3 letech 59,3 %	Časné nežádoucí účinky 2. stupně 33,3 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 3. stupně 0 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky >3. stupně 12,8 % pacientů
NCCHE [233]	-	Pozdní nežádoucí účinky 3, 4. stupně 7,7, 7,7 % pacientů Mortalita 2,2 % pacientů
MGH [234]	OS po 5 letech 74 % LC po 5 letech 88 %	Časné nežádoucí účinky ≥3. stupeň 0 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 26,3 % pacientů
MGH [235]	OS po 3, 5 letech 91,4, 80,8 % DFS po 3, 5 letech 77,4, 73,1 %	Pozdní oční, zrakové nežádoucí účinky 36,1 % pacientů Katarakta 1, 3. stupně 5,6, 2,8 % pacientů Vaskulární retinopatie 1. stupně 2,8 % pacientů Stenóza slzných kanálků 2, 3. stupeň 5,6, 2,8 % pacientů Syndrom suchého oka 1, 2. stupeň 2,8, 11,1 % pacientů

Tabulka 40 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů hlavy a krku (2).

Centrum [studie]	Výsledky Účinnost	Bezpečnost
MGH [235]	pokračování	Pst. Vizuelních nežádoucích účinků po 3, 5 letech 15,8, 20,7 % Časné nežádoucí účinky 5,6 % pacientů
MGH [236]	LC 1, 2. skupina 81, 81 % MFS 1, 2. skupina 73, 77 % OS 1, 2. skupina 67, 62 % DSS 1, 2. skupina 77, 79 % LRC 1, 2. skupina 80, 81 % Pst. Zachování zraku 1, 2. skupina 81, 100 % pacientů	Nežádoucí účinky 5. stupně 0 % pacientů Nežádoucí účinky ve 2. skupině 2, 3. stupně 7, 7 % pacientů Nežádoucí účinky ve 1. skupině 2, 3. stupně 30, 22 % pacientů
NCCHE [237]	LC po 3 letech 85,7 % OS po 3 letech 58 %	Časné nežádoucí účinky >3. stupně (mukozita, střední dermatitida) 21, 0 % Pozdní nežádoucí účinky (snížená ostrost vidění) 14,3 % pacientů Metastáze 7,1 % pacientů
NCCHE [238]	OS po 5 letech 93 % LPFS po 5 letech 84 % PFS po 5 letech 71 %	Nežádoucí účinky ≥3. stupeň 0 % pacientů Časná dermatitida 1, 2. stupně 100 % pacientů
FPTI [239]	-	Mortalita 6,7 % pacientů Nežádoucí účinky na zrak 0 % pacientů Recidiva 3,4 % pacientů
MGH [240]	LC po 2, 5 letech 95,3, 93,6 %	Zachování sluchupo 2, 5 letech 79,1, 21,9 % pacientů Zachování f-ce obličejového a trojklanného nervu po 5 letech 91,1 a 89,4 % Hydrocefalus 3,4 % pacientů Kraniotomie 1,1 % pacientů
MGH [241]	LC po 2, 5 letech 94, 84 %	Neuropatie V 14,1 % pacientů Neuropatie VII 23,5 % pacientů Ataxie 4,7 % pacientů Zachování, zlepšení, ztráta sluchu 8,2, 1,5, 5,9 % pacientů Hydrocefalus 4,4 % pacientů Kraniotomie 1,1 % pacientů
MGH [242]	LC po 5, 10 letech 93, 85 % OS po 5, 10 letech 93, 72 %	-
LLUMC [243]	Regrese tumoru po 5 letech 22 % Hormonální normalizace po 5 letech 22,8 %	Nekróza temporálního laloku 2,1 % pacientů Zrakový deficit 6,4 % pacientů

Tabulka 40 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů hlavy a krku (3).

Centrum [studie]	Výsledky Účinnost	Bezpečnost
LLUMC [243] - pokračování		Hypopituitarismus 23,4 % pacientů Progrese 6,4 % pacientů Úmrtí 12,8 % pacientů
MGH [244]	LC po 5, 8 letech 93, 82 % MFS po 5, 8 letech 62, 62 % DFS po 5, 8 letech 56, 31 % OS po 5, 8 letech 77, 59 %	Distální metastazi 35 % pacientů Lokální recidiva 8 % pacientů Časné nežádoucí účinky na zrak ≥3. stupně 0 % pacientů Časné nežádoucí účinky na zrak 2. stupně 13 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky na zrak 2. stupně 52 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky na zrak 3. stupně 13 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky na zrak 4. stupně 4 % pacientů Neurologické a endokrinní nežádoucí účinky 2. stupně 17 % pacientů Neurologické a endokrinní nežádoucí účinky 3. stupně 83 % pacientů

Tabulka 41 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů hlavy a krku, up-date.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
CPO [245]	benigní meningiom báze lební	Protonový + fotonový svazek 60,6 CGE	51	1994-2002	CS	25,4	NA	NA	NA	NA	NA
HIBMC [246]	Malignity nasálních a paranasálních dutin	Protonový svazek 78 CGE	17	2001-2007	CS	23 (57 přeživší)	1	120	62	30	83
HIBMC [247]	Nádory hlavy a krku	Protonový svazek 65/57,6 CGE	48	2001-2005	CS	33	NA	NA	59	23	81

Tabulka 42 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů hlavy a krku, up-date.

Centrum [studie]	Výsledky Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)	Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)
CPO [245]	LC po 4 letech 98 % OS po 4 letech 100 %	Neurologické a endokrinní nežádoucí účinky 3. stupně 4 % pacientů -
HIBMC [246]	OS po 2, 5 letech 47,1 %, 15,7 % LC po 2, 5 letech 35,0%, 17,5 %	Distální metastazi 35,3% pacientů Lokální recidiva 11,8 % pacientů Časné nežádoucí účinky 3. stuupně (zánět sliznice, dermatitida) 5,9 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky ≥ 3. stupně (nekróza mozku, jednostranná slepota, zlomeniny) 17,7 % pacientů

Tabulka 42 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě nádorů hlavy a krku, up-date.

Centrum [studie]	Výsledek Účinnost (výsledky S/funkční status/LC)	Bezpečnost (nežádoucí účinky/mortalita/recidiva, metastaze)
HIBM [247]	-	Pozdní nežádoucí účinky (mozkové změny) - RICB 1, 2, 3. stupně 6,3, 8,3, 2,1 % pacientů Incidence rate RICB po 4 letech: 6 Bolest hlavy 2. stupně 4,2% pacientů

Tumory pánve

Mezi nádory pánve léčených protony spadá rakovina děložního čípku a močového měchýře. Pouze jedna jednoramenná studie [248] s 25 pacienty se zabývá rakovinou děložního čípku a 3 jednoramenné studie [249-251] celkem se 102 pacienty se zabývají rakovinou močového měchýře a léčbou protony (Tabulka 43, Tabulka 44). Všechny tyto studie bylo vedené Proton Medical Research Center v Tsukubě.

Pro rakovinu močového měchýře byly vypočítány vážené průměry vybraných ukazatelů. Lokální kontrola, celkové/specifické přežití či zachování močového měchýře po 5 letech po léčbě bylo v průměru (minimálně-maximálně) 76,7 % (65,0-92,0 %), 60,7 % (59,0-63,0 %), 85,5 % (80,0-91,0 %) a 80,0 % (68,0-96,0 %). V průměru u 63,3 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky druhého a vyššího stupně, přičemž minimálně tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u 48,0 % pacientů a maximálně u 80,0 % pacientů.

Tabulka 43 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě tumorů pánve.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
PMRC [248]	Karcinom děložního čípku stadium IIB-IVA	Protonový + fotonový svazek 86 Gy	25	1983-1991	CS	139	11	184	62	36	77
PMRC [249]	Rakovina močového měchýře	Protonový svazek 33 Gy + (fotonový svazek 41,5 Gy + chemoterapie MTX+CDD)	25	1989-1999	CS	57,6	25,2	105,6	72	37	89
PMRC [250]	Rakovina močového měchýře	Protonový + fotonový svazek 60-80 Gy	35	1987-1990	CS						
PMRC [251]	Rakovina močového měchýře	Protonový svazek 30 Gy/fotonový svazek 20 Gy + (fotonový svazek 40 Gy + chemoterapie MTX+CDD)	42	1990-1996	CS	38	6	39	70	50	77

Tabulka 44 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě tumorů pánve.

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost	Bezpečnost
PMRC [248]	OS po 10 letech všichni, stadium IIB, IIB/IVA 59, 89, 40 %	Pozdní nežádoucí účinky na tenké/tlusté střevo 0, 1, 2, 3, ≥4. stupně 48, 28, 20, 0, 4 % pacientů
	CSS po 10 letech všichni 65 %	Pozdní nežádoucí účinky na močový měchýř 0, 1, 2, 3, ≥4. stupně 80, 12, 4, 0, 4 % pacientů
	LC po 5 letech všichni, IIB, IIB/IVA 75, 100, 61 %	Pst. Komplikací pro 1, 2, 4. stupeň po 5 letech 5 letech 43, 26, 4 %
	MSF po 5 letech všichni, stadium IIB, IIB/IVA 79, 100, 66 %	
PMRC [249]	OS po 5 letech 60 %	Lokální recidiva 24 % pacientů
	DFS po 5 letech 50 %	Metastazi 8 % pacientů
	CSS po 5 letech 80 %	Časné hematologické nežádoucí účinky 2 a ≥3. stupně 65 a 38 % pacientů (leukopenie, trombocytopenie, anemie 30, 9, 26 a 21, 4, 13 %)
	LC po 5 letech 73 %	Časné vaskulární nežádoucí účinky 2, ≥3. stupně 0, 4 % pacientů
	Pst. Zachování močového měchýře po 5 letech 96 %	Časné GI nežádoucí účinky ≥2. stupně 87 % pacientů
		Časné GU nežádoucí účinky ≥2. stupně 39 % pacientů
		Pozdní nežádoucí účinky na močový měchýř a trubici ≥3. stupně 9 % pacientů
PMRC [250]	OS po 5 letech 59 %	Nežádoucí účinky ≥2. stupně 80 % pacientů
	LC po 5 letech 92 %	
	Pst. Zachování močového měchýře po 5 letech 68 %	
PMRC [251]	Pst. Zachování močového měchýře po 3,5 letech 84, 76 %	Lokální recidiva 21 %
	OS po 3, 5 letech 84, 63 %	Časné hematologické nežádoucí účinky (leukocytopenie) 12 % pacientů
	CSS po 3, 5 letech 100, 91 %	Časné GI nežádoucí účinky 79 % pacientů
	LC po 3, 5 letech 72, 65 %	Časné GU nežádoucí účinky 60 % pacientů
		Časné vaskulární nežádoucí účinky 2 % pacientů

Sarkomy

Protonová terapie byla použita kléčbě sarkomů zaznamenané celkem pěti kohortových studií či studií případů a kontrol [252-256]. Celkem 80,0 % studií pochází z Massachusetts General Hospital a 20,0 % z Paul Scherrer Institute a pokrývají 193 pacientů (Tabulka 45).

Vážený průměr lokální kontroly po 5 letech byl 77,2 % s minimální hodnotou 72,0 % a maximální hodnotou 90,0 %. Celkové přežití po 5 letech bylo 78,7 % (67,0-87,0 %) a přežití bez známek onemocnění 70,9 % (63,0-87,0 %). V průměru 17,5 % pacientů zaznamenalo

pozdní nežádoucí účinky. Minimální zastoupení pacientů trpících těmito nežádoucími účinky bylo 10,0 % a maximální 30,1 % (Tabulka 46).

Tabulka 45 Popis studií hodnotící protonovou terapii při léčbě sarkomů.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)		
						Median	Min	Max	Median	Min	Max
PSI [252]	Sarkom měkké tkáně	Protonový svazek 69,4 CGE	13	1998-2005	CS	48,1	19,1	100,7	41,1	21,8	62,3
MGH [253]	Ostao-,chondrogenní tumory axiálního skeletu	Protonový + fotonový svazek 1: 73,9 CGE 2: 69,8 CHE 3: 61,8 CGE	47	1980-1992	CS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MGH [254]	Osteosarkom	Protonový a/nebo fotonový svazek 68,4 CGE	55	1983-2009	CS	27	0	196	29	2	76
MGH [255]	Retroperitoneální sarkom	Protonový a/nebo IMRT 50 Gy	28	2003-2008	CS	33	NA	NA	56	33	85
MGH [256]	Sarkomy páteře	Protonový/fotonový svazek 77,4 CGE	50	NA	CS	48	NA	NA	NA	NA	NA
			CH 50 CS 14 další 7								

Tabulka 46 Popis výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě sarkomů.

Centrum [studie]	Výsledky	
	Účinnost	Bezpečnost
PSI [252]	LC po 4 letech 74,1 % MFS po 4 letech 84,6 % PFS po 4 letech 68,4 % OS po 4 letech 82,5 %	Pozdní nežádoucí účinky 15,4 % pacientů Lokální recidiva 23 % pacientů
MGH [253]	LC po 5 letech CH, CS 53, 100 % OS po 5 letech CH, CS 50, 100 % LC po 5 letech 2. skupina 59 % OS po 5 letech 2. skupina 44 % LC po 5 letech 3. skupina 76 % OS po 5 letech 3. skupina 87 %	Distální metastaz CH, 2, 3. skupina 40, 27, 8 % pacientů
MGH [254]	LC po 3, 5 letech 82, 72 % DF po 3, 5 letech 26, 26 % DFS po 2, 5 letech 68, 65 % OS po 2, 5 letech 84, 67 %	Pozdní nežádoucí účinky 3-4. stupně 30,1 % pacientů Distální metastázi 20 % pacientů
MGH [255]	LRFS po 3 letech 90 % DFS po 3 letech 87 % OS po 3 letech 87 %	Nežádoucí účinky 14,3 % pacientů Morbidity 28,6 % pacientů
MGH [256]	LC po 5 letech 78 % RFS po 5 letech 63 % OS po 5 letech 87 %	Lokální recidiva 50 % pacientů Pozdní nežádoucí účinky 10 % pacientů

Karcinom prsu

Do přehledu účinnosti a bezpečnosti protonové terapie byla zařazena jedna jednoramenná studie [257] s 50 pacienty zabývající se protonovou terapií a karcinom prsu v Loma Linda University Medical Center (Tabulka 47).

Karcinom prsu, up-date

V rámci aktualizace evidence byla do přehledu zařazena probíhající RCT [258] s 12 pacienty probíhající v Massachusetts General Hospital. Studie zachycuje akutní toxicity v důsledku léčby protonový svazkem u pacientek s lokálně rozvinutým karcinomem prsu po mastektomii (Tabulka 48).

Recidiva

Bezpečnost a účinnost léčby recidiv protonovou terapií byla řešena pouze ve dvou ASTRO reportech [259-260] pokrývajících 122 pacientů (Tabulka 49).

Tabulka 47 Popis studií a výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prsu.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			Výsledky	
						Median	Min	Max	Median	Min	Max	Účinnost	Bezpečnost
LLUMC [257]	Rakovina prsu	Protonový svazek 40 Gy	50	NA	CS	48	NA	NA	NA	NA	NA	OS po 5 letech 96 % DFS po 5 letech 92 %	Časné nežádoucí účinky dermatitida Pozdní nežádoucí účinky na kůži 3. stupně 2 % pacientů

Tabulka 48 Popis studií a výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě rakoviny prsu, up-date.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			Výsledky	
						Median	Min	Max	Median	Min	Max	Účinnost	Bezpečnost
MGH [258]	Rakovina prsu	Protonový svazek 50,4 CGE	12	2011-2012(16)	RCT	6	3,5	11,2	42	31	68	-	Nežádoucí účinky na kůži hyperpigmentace, 1, 2, 3. stupně 50, 25, 0, 0 % pacientů Únava 1, 2, 3. stupně 8,3, 0, 0 % pacientů Pneumonitida 0 % pacientů

Tabulka 49 Popis studií a výsledků studií hodnotící protonovou terapii při léčbě recidiv.

Centrum [studie]	Diagnóza	Léčba	N	Délka studie	Design studie	Follow-up (měsíců)			Věk (let)			Výsledky	
						Median	Min	Max	Median	Min	Max	Účinnost	Bezpečnost
NA [259]	Recidiva	Protonový svazek 30, 50, 75, 100 CGE	23	2010-2011	ASTRO	67	NA	NA	NA	NA	NA	-	Nežádoucí účinky 3, 4. stupně 65,2, 8,7 % pacientů
MGH [260]	Recidiva	Protonový svazek 32 Gy	99	2003-2005	ASTRO	66,6	1,6	74,3	64	40	80	-	LR po 5 letech 6 %

7. Ekonomické hodnocení

Přehled zahraničních ekonomických analýz

Některá z dosud publikovaných zahraniční HTA hodnocení již obsahuje zhodnocení nákladové efektivity ve smyslu posouzení poměru nákladů a přínosů. K dispozici je také několik publikací, které hodnotily protonovou terapii z pohledu nákladů a přínosů u různých indikací.

Systematické review takových publikací bylo provedeno na základě komplexním systematickým literární review od Pijls-Johannesma et al. [261], které bylo up-date ke 14.4.2013 s využitím databáze Scopus dle stejné metodiky. V rámci systematického review [261] bylo celkem analyzováno 773 publikací, z nichž splnilo kritéria 13 prací. Pět z těchto publikací (Tabulka 50) kalkulovalo s principem nákladové efektivity. Jednalo se o následující indikace:

- dětský meduloblastom
- chordom baze lební
- karcinom prostaty
- karcinom prsu
- nádory hlavy a krku

V rámci up-date bylo celkem vyhledáno o další 3 práce (Tabulka 51) splňující metodická kritéria aplikovaná Pijls-Johannesma et al. [261] více. Tyto publikace byly rovněž založeny na principech nákladové efektivity, a to v indikacích: lokalizovaný nádor prostaty, nemalobuněčný nádor plic a nádory hlavy a krku.

Tabulka 50 Přehled zahraničních analýz nákladové efektivity [261].

Publikace	Indikace	Komparátor	Výsledek
Lundkvist 2005 [262]	Dětský meduloblastom	Konvenční fotonová radioterapie	Protonová terapie přinesla zisk 0,68 QALY při finanční úspoře 23 600 EUR, byla tedy dominantní a náklady šetřící
Konski 2007 [263]	Karcinom prostaty	Intenzivně modulovaná radioterapie (IMRT)	Inkrementální analýza nákladů a přínosů ukázala náklady ve výši 63 578 USD (70-letý pacient) resp. 55 726 USD (60-letý pacient) na získaný QALY
Lundkvist 2005 [264]	Karcinom prsu	Konvenční fotonová radioterapie	V základním scénáři byly inkrementální náklady na jeden získaný QALY 67 000 EUR. U pacientek se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem 34 000 EUR/QALY
Lundkvist 2005 [265]	Karcinom prsu Karcinom prostaty Nádory hlavy a krku Dětský meduloblastom	Konvenční fotonová radioterapie	Inkrementální analýza nákladů a přínosů ukázala náklady ve výši: Prs: 66 608 EUR na získaný QALY Prostata: 26 776 EUR na získaný QALY Hlava a krk: 3 811 na získaný QALY Meduloblastom: Protonová terapie přinesla zisk 0,68 QALY při finanční úspoře 23 647 EUR, byla tedy dominantní a náklady šetřící

Tabulka 51 Přehled zahraničních analýz nákladové efektivity, up-date.

Publikace	Indikace	Komparátor	Výsledek
Parthan 2012 [266]	Karcinom prostaty	Stereotaktická radioterapie (SBRT) & intenzivně modulovaná fotonová radioterapie (IMRT)	V porovnání s IMRT & PT byla SBRT přinesla zisk v QALY a finanční úsporu (IMRT: 33 068 USD, 80,5 QALY, PT: 69 412 USD, 8,06 QALY, SBRT 24873 USD, 8,11 QALY). SBRT představuje nákladově efektivní strategii.
Grutters 2010 [267]	Nemalobuněčný karcinom plic	Konvenční fotonová radioterapie (CRT) & stereotaktická radioterapie (SBRT) & terapie uhlíkovými ionty (C-ionty)	Z inkrementální analýzy nákladů a přínosů plyne, že inkrementální náklady na získaný rok života plného zdraví terapie uhlíkovými ionty je 67 257 EUR/QALY v porovnání s SBRT. Protonová terapie i konvenční radioterapie je dominována SBRT, C-ionty. PT i CRT jsou méně efektivní a nákladnější.
Ramaekers 2012 [268]	Nádory hlavy a krku	Intenzivně modulovaná fotonová radioterapie (IMRT)	Intenzivně modulovaná protonová terapie byla méně efektivní (-0,1 QALY) a nákladnější (-9 951 EUR) v porovnání s IMRT.

Náklady na protonovou léčbu dosahovaly ve všech prezentovaných publikacích v průměru 23 000 EUR na pacienta, což představuje 1,1-2,6 krát vyšší náklady v porovnání s ostatními radioterapeutickými přístupy. Tyto náklady se ovšem mohou také výrazně lišit podle použitého protokolu (počty frakcí, počet polí na frakci, délka denního provozu, apod.). Většina publikací pracovala s farmakoekonomickými modely.

První publikované analýzy jednozančně ukázaly, že protonová terapie má potenciál vyššího přínosu (vyšší míra kurability při vyšší kumulaci dávce, nižší riziko poškození okolních tkání a dlouhodobých komplikací zejména u dětí). Ve většině těchto analýz byla protonová terapie nákladnější, ale byl nalezen vyšší přínos z hlediska očekávané délky života a kvality života.

Poslední publikované analýzy naznačují smíšené výsledky a spíše ukazují, že protonová terapie není nákladově dominantní strategií, která by i přinesla zisk v QALY a byla náklady šetřící terapií. Výsledky těchto analýz jsou ale velmi obtížně přenositelné do podmínek České republiky, protože struktura nákladů a techniky radioterapie se mohou velmi lišit.

Nesoulad nákladových analýz může být vysvětlen dostupností či nedostatkem evidence o vysoké kvalitě (randomizované kontrolované studie) o bezpečnosti a účinnosti protonové terapie v léčbě nádorových onemocnění. Je nutné evidenci rozšířit pro odstranění nejistot, které jsou s přínosy léčby protonové terapie spojovány.

Náklady na alternativní terapii

Jako alternativní terapie k protonové terapii byly uvažovány dvě technologie, a to IMRT a RapidArc, která je vývojovým pokračováním IMRT.

Náklady na alternativní terapii byly kalkulovány z perspektivy plátce zdravotních služeb. Pro kalkulaci nákladů na alternativní terapii byly zjišťovány čerpané zdroje z prostředků veřejného zdravotního pojištění pacientem během jeho léčby. Čerpané zdroje byly definovány na základě vyjádření expertů a Národních radiologických standardech – radiační onkologie¹. Čerpané zdroje, resp. zdravotní výkony byly následně oceněny podle vyhlášky MZ ČR č. 134/1998 Sb. o seznamu zdravotních výkonů, ve znění pozdějších předpisů a vyhlášky MZ ČR č. 425/2011 Sb. o stanovení hodnot bodu.

Tabulka 52 zobrazuje jednotlivé výkony, které jsou čerpány během procesu radioterapie. Celkové náklady na pacienta generované během léčby technikou IMRT, resp. RapidArc jsou kalkulovány podle vzorce (1.1), resp. (1.2).

¹ Ministerstvo zdravotnictví ČR. *NÁRODNÍ RADIOLOGICKÉ STANDARDY – RADIAČNÍ ONKOLOGIE*. Věstník. [online]. [cit. 8.4.2012]. Dostupné na WWW: <<http://www.srobf.cz/dokumenty/NRS.pdf>>.

Tabulka 52 Zdravotní výkony čerpané v rámci precesu radioterapie.

Kód výkonu	Název	Čas (min)	Body	Náklady (Kč)
89615	CT VYŠETŘENÍ S VĚTŠÍM POČTEM SKENŮ (NAD 30), BEZ POUŽITÍ KONTRASTNÍ LÁTKY	40	1881	1 337,2
43021	KOMPLEXNÍ VYŠETŘENÍ RADIOTERAPEUTEM	60	473	658,1
43022	CÍLENÉ VYŠETŘENÍ RADIOTERAPEUTEM	30	241	333,6
43619	VERIFIKAČNÍ SNÍMEK NA OZAŘOVAČI (OVĚŘENÍ 1 POLE)	10	95	126,2
43621	LOKALIZACE CÍLOVÉHO OBJEMU, NEBO SIMULACE OZAŘOVACÍHO PLÁNU	60	1716	1 926,0
43623	PŘÍMÁ DOZIMETRIE NA NEMOCNÉM (1 MĚŘÍCÍ MÍSTO)	180	2239	2 810,7
43631	PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE TECHNIKOU IMRT	90	3438	3 770,2
43633	RADIOTERAPIE POMOCÍ URYCHLOVAČE ČÁSTIC S POUŽITÍM TECHNIKY IMRT (1 POLE)	12	834	590,5

$$\text{IMRT} = 89615 + 43021 + 43022 + 43619 \cdot 4 \cdot \#\text{týdnů} + 43621 \cdot \#\text{týdnů} + 43623 \cdot 3 + 43631 + 43633 \cdot \#\text{polí} \cdot \#\text{týdnů} \quad (1.1)$$

$$\text{RapidArc} = 89615 + 43021 + 43022 + 43619 \cdot 4 \cdot \#\text{týdnů} + 43621 \cdot \#\text{frakcí} + 43623 \cdot 3 + 43631 + 43633 \cdot \#\text{polí} \cdot \#\text{týdnů} \quad (1.2)$$

Tabulka 53 zobrazuje jednotlivé ozařovací režimy techniky IMRT, resp. RapidArc daného typu nádoru a další vstupní údaje do kalkulace nákladů dané terapie na pacienta, které jsou v tabulce rovněž uvedeny. Náklady na léčbu jednoho pacienta s karcinomem prostaty technikou RapidArc jsou 232 992 Kč. Náklady na léčbu bronchiálního karcinomu nemalobuněčného typu, resp. dětského intrakraniálního nádoru technikou RapidArc činí téměř 292 161 Kč, resp. 260 332 Kč. Náklady zkalkulované pro techniku IMRT jsou nižší u všech typů nádorů, a to o 23 % u karcinomu prostaty a dětských intrakraniálních nádorů a o 7 % u bronchiálního karcinomu nemalobuněčného typu.

Tabulka 53 Náklady na pacienta v závislosti na typu nádoru a technice alternativní terapie.

Typ nádoru	Technika	Celková dávka (Gy)	Dávka na frakci (Gy)	Počet týdnů	Počet frakcí	Počet polí	Náklady (Kč)	Průměr nákladů (Kč)
Karcinom prostaty	IMRT	70,2	1,8	8	39	5	149 131,7	149 131,7
	RapidArc	70,2	1,8	8	39	10	323 991,7	323 991,7
Bronchiální karcinom nemalobuněčného typu	IMRT	60,0	2,0	6	30	3	128 486,9	137 983,2
	RapidArc	70,0	2,0	7	35	10	292 161,6	292 161,6
Dětské intrakraniální nádory	IMRT	45,0	1,5	6	30	10	206 277,0	212 182,4
	IMRT	54,0	1,8	6	30	10	206 277,0	
	IMRT	59,4	1,8	6	33	10	223 993,2	
	RapidArc	45,0	1,5	6	30	10	252 500,2	260 331,5
	RapidArc	54,0	1,8	6	30	10	252 500,2	
	RapidArc	59,4	1,8	6	33	10	275 994,2	

Náklady na protonovou terapii

Kalkulace nákladů na pacienta v rámci léčby protonovou terapií je založena na paušální sazbě terapie pomocí protonů odvozené od počtu frakcí. Tato paušální sazba pokrývá veškerá vyšetření, výkony a jiné, které jsou vykonány během léčby protonovými svazky. Konkrétně se jedná o vstupní komplexní vyšetření, konstrukci fixační masky, plánovací MRI, lokalizační CT, plánování, verifikaci, virtuální simulaci, zahájení léčby, ozařovací frakce, kontrola pozice před ozářením, kontrolní vyšetření, cílené vyšetření a ukončení léčby. Náklady na jednu frakci jsou ve výši 26 300 Kč.

Tabulka 54 zobrazuje náklady na léčbu pomocí svazků protonů u vybraných nádorových onemocnění. Náklady léčbu karcinomu prostaty jednoho pacienta protonovou terapií činí přibližně 300-400 tisíc Kč, náklady na léčbu pacienta s bronchiálním karcinodem nemalobuněčného typu činí téměř 300-700 tisíc Kč. Náklady na léčbu dítěte s intrakraniálním nádorem činí přibližně 500-800 tisíc Kč a náklady na léčbu pacientů s nádorem CNS činí v průměru 600 tisíc Kč.

Tabulka 54 Náklady protonové terapie na pacienta v závislosti na typu nádoru.

Typ nádoru	Stádium	Počet frakcí	Náklady
Karcinom prostaty	T1N0M0	10	263 000 Kč
	T2-4N0M0	17	447 100 Kč
Nemalobuněčný karcinom plic	T1-2N0M0	10	263 000 Kč
	T1-4N1-2M0	25	657 500 Kč
Dětské intrakraniální nádory	-	20-30	526 000 - 789 000 Kč
Nádory CNS	-	23 (průměr)	604 900 Kč

Hodnocení nákladové efektivity pro podmínky České republiky

V podmínkách České republiky jsme provedli tři aplikované analýzy nákladové efektivity založené na zahraničních datech s využití nákladů ze zdravotního systému ČR. První byla provedena pro dětskou populaci s meduloblastomem, druhá pro dospělé mužské pacienty s karcinomem prostaty a třetí pro pacienty s inoperabilním nemalobuněčným karcinomem plic stádia I.

Dětský meduloblastom

Meduloblastomy činí 25% všech nádorů centrálního nervového systému u dětí. Očekávaná 5-ti, resp. 10-ti leté přežití je u pacientů 60%, resp. 40%. Jak radioterapie, tak chemoterapie má vysoký výskyt závažných a mnohdy celoživotních nežádoucích účinků. V rámci analýzy nákladové efektivity byl v základním scénáři modelován případ 5-letého pacienta [262]. V modelu bylo počítáno se sedmi možnými typy nežádoucích účinků, tak jak jsou uvedeny v Tabulka 55 spolu s frekvencí výskytu. Pro každou formu komplikací byla také přiřazena příslušná změna kvality života (utilita) podle publikované literatury.

Tabulka 55 Nežádoucí účinky způsobené radioterapií.

Typ nežádoucího účinku	Konvenční radioterapie (případy na 100 pacientů)	Protonová terapie (případy na 100 pacientů)	Rozdíl	Jednotkové náklady v celoživotním horizontu
Ztráta sluchu	11,9	1,4	10,5	650 000 Kč
Hypothyreóza	16,3	2,7	13,6	80 000 Kč
Osteoporóza	0,4	0,1	0,3	195 000 Kč
Deficit růstového hormonu	17,1	2,0	15,1	2 600 000 Kč
Nefatální sekundární malignity	1,2	0,7	0,5	800 000 Kč
Fatální příhody	1,91	0,38	1,53	

Dále bylo kalkulováno s celoživotními náklady na jednotlivé komplikace léčby a dvěma rozdílnými způsoby radioterapie - konvenční radioterapie metodou IMRT a protonovou terapií (Tabulka 56). V další fázi byly srovnány náklady a přínosy (utilita) pro dva hodnocené způsoby terapie. Údaje pro rozdílný výskyt sekundárních malignit u pacientů léčených konvenční radioterapií, resp. protonovou terapií, byly získány ze studie Miralbell 2002 [269].

Tabulka 56 Rozdíly v nákladech a utilitách mezi IMRT a protonovou terapií.

Položka	Rozdíl v nákladech	Rozdíl v utilitě
Náklady na radioterapii	+ 445 317,59 Kč	
Náklady na ztrátu sluchu	-68 250 Kč	+ 0,057
Náklady na hypothyreózu	-10 880 Kč	+ 0,009
Náklady na osteoporózu	-585 Kč	+ 0,001
Náklady na deficit růstového hormonu	-392 600 Kč	+ 0,367
Náklady na sekundární malignity	-4 000 Kč	+ 0,021
CELKEM	+ 30 997,41 Kč	+ 0,683

V dalším kroku byla provedena přírůstková analýza nákladů a přínosů. Výsledky léčby byly kalkulovány jak v parametru let získaného života, tak také roku získaného života ve standardní kvalitě (QALY), viz Tabulka 57.

Tabulka 57 Inkrementální analýza nákladů a přínosů (dětský meduloblastom).

Položka	Konvenční radioterapie	Protonová terapie	Rozdíl
Náklady na radioterapii	212 182,41 Kč	657 500,00 Kč	+ 445 317,59 Kč
Náklady na nežádoucí účinky	545 370,00 Kč	69 055,00 Kč	-476 315,00 Kč
Celkové náklady	757 552,41 Kč	726 555,00 Kč	- 30 997,41 Kč
Roky získaného života (LYG)	13,600	13,866	+ 0,266
QALY	12,095	12,778	+ 0,683

Výsledek ukazuje, že protonová terapie má vyšší celkové náklady, ale zároveň přináší více získaných roků ve standardní kvalitě (QALY). Náklady na jeden získaný QALY jsou ve výši - 45 384 Kč. Tato hodnota je hluboko pod trojnásobkem HDP na jednoho obyvatele v České republice.

I v případě, že by nebyly započteny náklady na léčbu nežádoucích účinků a do inkrementální analýzy vstoupil pouze rozdíl v nákladech na radioterapii, což je velmi konzervativní a nerealistický scénář, by byly náklady na jeden získaný QALY ve výši 652 002 Kč. Tato hodnota je pod hranicí trojnásobku HDP na jednoho obyvatele a protonová terapie by tedy byla nákladově efektivní metodou.

Karcinom prostaty

Ve druhé analýze byly porovnány náklady a přínosy protonové terapie a konvenční radioterapie metodou IMRT. Jednalo se o analýzu postavenou na ekonomickém modelu, který byl publikován autory Konski A, et al. [263]. Markovův model kalkuloval náklady a přínosy v časovém horizontu 15 let pro dvě odlišné skupiny pacientů podle věku, ve kterém do ekonomického modelu vstupoval. V první variantě se jednalo o 60-letého muže, ve druhé variantě potom o 70-letého muže.

Náklady na radioterapii byly aplikovány podle aktuálních hodnot z České republiky, výsledky ve formátu QALY. Výsledky pro dva zvolené scénáře a dle stádia onemocnění jsou uvedeny v Tabulka 58 a Tabulka 59.

Tabulka 58 Inkrementální analýza nákladů a přínosů (karcinom prostaty, T1N0M0).

Položka	Konvenční radioterapie	Protonová terapie	rozdíl
Náklady na radioterapii	149 131,72 Kč	263 000,00 Kč	113 868,28 Kč
60-letý pacient/získané QALY	9,45	9,91	0,46
70-letý pacient/získané QALY	8,12	8,54	0,42
ICER pro 60-letého pacienta			247 540 Kč/QALY
ICER pro 70-letého pacienta			271 115 Kč/QALY

Tabulka 59 Inkrementální analýza nákladů a přínosů (karcinom prostaty, T2-4N0M0).

Položka	Konvenční radioterapie	Protonová terapie	rozdíl
Náklady na radioterapii	149 131,72 Kč	447 100,00 Kč	297 968,28 Kč
60-letý pacient/získané QALY	9,45	9,91	0,46
70-letý pacient/získané QALY	8,12	8,54	0,42
ICER pro 60-letého pacienta			647 757 Kč/QALY
ICER pro 70-letého pacienta			709 448 Kč/QALY

Výsledky ukazují, že náklady na 1 získaný QALY jsou nižší pro mladší pacienty, kteří mají delší očekávanou střední dobu života a vyšší potenciál zisku let života ve standardní kvalitě. Prezentované inkrementální poměry nákladů a přínosů jsou pod hodnotou trojnásobku HDP na jednoho obyvatele.

Karcinom plic

Třetí indikací, ve které byl proveden odhad nákladové efektivity pro podmínky České republiky byly inoperabilní stadia I nemalobuněčného karcinomu plic. V roce 2010 byla publikována analýza nákladové efektivity pro tuto indikaci pro Holandsko [266]. Ekonomická analýza vycházela z meta-analýzy klinických studií ze stejného roku [175]. V této meta-analýze bylo 5-leté přežití při použití konvenční fotonové radioterapie významně nižší než při použití protonové terapie nebo stereotaktické radioterapie. Protonová terapie měla rovněž významně nižší výskyt závažných nežádoucích účinků.

Zdravotně ekonomický model byl založen na několika zdravotních stavech a predikoval náklady a přínosy ve formátu QALY v časovém horizontu 5 let [267]. Výsledky v QALY jsou uvedeny v Tabulka 60.

Tabulka 60 Výsledky ekonomického modelu radioterapie inoperabilního karcinomu plic stadia I.

Intervence	Získané QALY v 5-letém horizontu
Protonová terapie	2,33
Konvenční radioterapie	1,98
Stereotaktická radioterapie	2,59

Protože stereotaktickou radioterapii nelze v ČR považovat v této indikaci za nejčastější radioterapeutický postup, ekonomická analýza nákladů a přínosů protonové terapie byla provedena ve srovnání s konvenční radioterapií. Náklady na protonovou terapii jsou ve výši 263 000 Kč, náklady na konvenční fotonovou terapii byly vyčísleny ve výši 137 983 Kč na jednoho pacienta. Při získaném QALY ve výši +0,35 ve prospěch protonové terapie a vyšších nákladech +125 017 Kč, vychází náklady na jeden rok v maximální kvalitě života (QALY) ve výši 357 191 Kč. Tato hodnota je pod hranicí nejen trojnásobku, ale dokonce dvojnásobku HDP na jednoho obyvatele

8. Doporučení pro další výzkum

Důkazy o účinnosti a bezpečnosti protonové terapie jsou založeny zejména na observačních klinických studiích, což je dáno také povahou hodnocené technologie a metodickou složitostí provést randomizované kontrolované studie. Randomizované klinické studie jsou k dispozici jen u karcinomu prostaty, uveálního melanomu a chondrosarkomu. Z těchto důvodů je žádoucí pokračovat ve sběru dat vhodných zejména pro přímé srovnání se standardní terapií ve vyšší metodologické kvalitě (randomizace, větší skupiny pacientů). Tato data jsou také nezbytná pro upřesnění poměru nákladů a přínosů protonové terapie se standardní radioterapií.

Stupeň poznání výsledků léčby protonové terapie se velmi dynamicky vyvíjí, v současnosti je v běhu mnoho klinických studií (např. stovky záznamů v databázi klinických studií ClinicalTrials.gov). Zároveň dochází ke snižování nákladů na tento způsob terapie. Proto je nutné v rámci HTA hodnocení neustále aktualizovat a hodnotit poměr mezi přínosy a náklady na léčbu.

Při zařazení protonové terapie do úhrady ze zdravotního pojištění je žádoucí sledovat účinnost a bezpečnost v běžné klinické praxi a s časovým odstupem vyhodnocovat náklady a přínosy této metody.

9. Literatura

- [1] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center: Particle Beam Radiation Therapies for Cancer. AHRQ Publication No. 09-EHC019-EF; November 2009. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z:
[http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainrptrev11-09\(r\).pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainrptrev11-09(r).pdf)
- [2] Centre for Health Services Research (CHSR): HTA - Proton Beam Therapy (PBT); May 2008. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z:
<http://www.singhealth.com.sg/NR/rdonlyres/1E7AAD9E-9E50-4C18-8A81-ECF143D1EA8F/10291/PBT.pdf>.
- [3] Veterans Health Administration Office of Patient Care Services Technology Assessment Program: Proton Therapy for Cancer; April 2010. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z:
<http://www.va.gov/VATAP/docs/protontherapyupdate2010.pdf>.
- [4] Blue Cross and Blue Shield Association - Technology Evaluation Center: Proton Beam Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer; March 2011. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z:
http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/25/25_07.pdf.
- [5] Blue Cross and Blue Shield Association - Technology Evaluation Center: Proton Beam Therapy for Prostate Cancer; June 2011. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z:
http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/25/25_10.pdf.
- [6] Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT): Proton beam therapy for the treatment of cancer, June 2006. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z:
[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/84C1091198F8C1CFCA2575AD0080F357/\\$File/Proton%20Beam%20Therapy%20for%20the%20treatment%20of%20cancer%20June2006.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/84C1091198F8C1CFCA2575AD0080F357/$File/Proton%20Beam%20Therapy%20for%20the%20treatment%20of%20cancer%20June2006.pdf).
- [7] Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT): Proton beam therapy for the treatment of neoplasms involving (or adjacent to) cranial structures; May 2007. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z:
[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/\\$File/HSR%20-%20proton%20beam%20therapy%20\(uveal%20melanoma\).pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/$File/HSR%20-%20proton%20beam%20therapy%20(uveal%20melanoma).pdf).
- [8] Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT): Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma; May 2007. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z:
<http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69>

CA39DCA2575AD0080F3DC/\$File/HSR%20-%20proton%20beam%20therapy%20(neoplasms%20intracranial).pdf.

- [9] Sundhedsstyrelsen, Danish Health and Medicines Authority: The establishment of a national center for particle radiotherapy in Denmark, November 2012. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z: http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Kraeftbehandling/national_center_particle_therapy_FINAL.ashx.
- [10] Gezondheidsraad, The Health Council of the Netherlands: Proton radiotherapy, December 2009. [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z: http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/proton_radiotherapy200917E_0.pdf
- [11] Ullmann V. Aplikace ionizujícího záření: jaderné a radiační metody. RNDr. Vojtěch Ullmann: Detekce a aplikace ionizujícího záření [online]. [cit. 2012-03-01]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#HadronTerapie>.
- [12] Lokajíček M. FYZIKÁLNÍ ÚSTAV AV ČR. Onkologické centrum s hadronovou radioterapií: (úvodní studie) [online]. Praha: Fyzikální ústav AV ČR, 2002 [cit. 2012-03-01]. Dostupné z: <http://www-hep.fzu.cz/projekty/medicine/studie.pdf>.
- [13] Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenrider JE, Seddon JM, Egan KM. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 2000; 118:773–8.
- [14] Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:138–47.
- [15] Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 51(1):138-47.
- [16] Egan KM, Ryan LM, Gragoudas ES. Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma: an example of regression on time-dependent covariates. Arch Ophthalmol 1998; 116:366–70.
- [17] Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM, Li W. Longterm risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. Trans Am Ophthalmol Soc 2002; 100:43–8.
- [18] Fuss M, Loredó LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49:1053–9.

- [19] Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, Diallo-Rosier L, Sahel J, Bacin F, Zur C, Gastaud P, Iborra-Brassart N, Hérault J, Chauvel P. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:5–11.
- [20] Fuss AJ, Whelehan I, Hungerford JL, Anderson DF, Errington RD, Kacperek A, Restori M, Kongerud J, Sheen M. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1997;81:748–54.
- [21] RM Conway, AM Poothullil, IK Daftari, V Weinberg, JE Chung, JM O'Brien. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(6):838-43.
- [22] L Marucci, AM Lane, W Li, KM Egan, ES Gragoudas, AJ Adams, JM Collier, JE Munzenrider. Conservation treatment of the eye: Conformal proton reirradiation for recurrent uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64(4):1018-22.
- [23] IK Kim, AM Lane, ES Gragoudas. Survival in patients with presymptomatic diagnosis of metastatic uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(7):871-5.
- [24] Kodjikian L, Roy P, Rouberol F, et al. Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1002–10.
- [25] Gragoudas ES. 1996 Jules Gonin Lecture of the Retina Research Foundation Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:265–7.
- [26] Dendale R, Lumbroso-Le RL, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, Meyer A, Nauraye C, Mazal A, Mammar H, Garcia P, D'Hermies F, Frau E, Plancher C, Asselain B, Schlienger P, Mazon JJ, Desjardins L. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:780–7.
- [27] Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'Hermies F, Schlienger P, Mammar H, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Asselain B. Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1305–8.
- [28] Hocht S, Bechrakis NE, Nausner M, Kreusel KM, Kluge H, Heese J, Heufelder J, Cordini D, Homeyer H, Fuchs H, Martus P, Foerster MH, Wiegel T, Hinkelbein W. Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. *Strahlenther Onkol* 2004; 180:419–24.
- [29] Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1405–11.

- [30] Damato B, Kacperek A, Chopra M, Sheen MA, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:109–15.
- [31] Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Böhringer T, Chamot L, Goitein G. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:867–80.
- [32] Lumbroso-Le Rouic L, Delacroix S, Dendale R, Levy-Gabriel C, Feuvret L, Noel G, Plancher C, Nauraye C, Garcia P, Calugaru V, Asselain B, Desjardins L. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye (Lond)*. 2006; 20(11):1300-5.
- [33] Char DH, Bove R, Phillips TL. Laser and proton radiation to reduce uveal melanoma associated exudative retinal detachments. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 136(1):180-2.
- [34] Char DH, Kroll S, Phillips TL, Quivey JM. Late radiation failures after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma compared with charged-particle (proton or helium ion) therapy. *Ophthalmology* 2002; 109:1850–4. (abstrakt)
- [35] Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999; 106:1579–87.
- [36] Seddon JM, Gragoudas ES, Albert DM, Hsieh CC, Polivogianis L, Friedenbergr GR. Comparison of survival rates for patients with uveal melanoma after treatment with proton beam irradiation or enucleation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:282–90. (abstrakt)
- [37] Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, et al. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97:769–77. (abstrakt)
- [38] Egan KM, Quinn JL, Gragoudas ES. Childbearing history associated with improved survival in choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:939–42.
- [39] Egan KM, Ryan LM, Gragoudas ES. Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma: an example of regression on time-dependent covariates. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:366–70.
- [40] Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1665–71.
- [41] Desjardins L, Rouic LLL, Levy-Gabriel C, Dendale R, Delacroix S, Nauraye C, Estève M, Plancher C, Asselain B. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. *Ophthalmic Res* 2006; 38:255–60.

- [42] Kent D, Noonan CP, Damato BE. Management of Irish patients with intraocular melanoma referred to Liverpool, England. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:584–8.
- [43] Naeser P, Blomquist E, Montelius A, Thoumas KA. Proton irradiation of malignant uveal melanoma. A five year follow-up of patients treated in Uppsala, Sweden. *Ups J Med Sci* 1998; 103:203–11.
- [44] Kim IK, Lane AM, Egan KM, Munzenrider J, Gragoudas ES. Natural history of radiation papillopathy after proton beam irradiation of parapapillary melanoma. *Ophthalmology*. 2010; 117(8):1617-22. (abstrakt)
- [45] Marucci L, Ancukiewicz M, Lane AM, Collier JM, Gragoudas ES, Munzenrider JE. Uveal melanoma recurrence after fractionated proton beam therapy: comparison of survival in patients treated with reirradiation or with enucleation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(3):842-6. (abstrakt)
- [46] Hamrouni Z, Levy C, Lumbroso L, D'Hermies F, Frau E, Mazal A, Delacroix S, Nauraye C, Dendale R, Schlienger P, Desjardins L. Results of treating uveal melanoma with proton beam radiation: 10-year follow-up. *J Fr Ophtalmol*. 2005; 28(8):833-9. (abstrakt)
- [47] Mosci C, Polizzi A, Squarcia S, Mascialino B, Chauvel P, Zingirian M. Choroidal melanoma treatment with proton beam: First nine years of experience of the genoa ocular oncology group. *Physica Medica* 2001; 17(3):5-6. (abstrakt)
- [48] Gambrelle J, Kodjikian L, Rouberol F, Donate D, Duquesne N, Jean-Louis B, Chauvel P, Gérard JP, Romestaing P, Grange JD. Ciliary body melanomas. Survival and prognostic aspects after brachytherapy or proton therapy. *J Fr Ophtalmol*. 2004; 27(1):40-7. (abstrakt)
- [49] Spatola C, Privitera G, Raffaele L, Salamone V, Cuttone G, Cirrone P, Sabini MG, Lo Nigro S. Clinical application of proton beams in the treatment of uveal melanoma: the first therapies carried out in Italy and preliminary results (CATANA Project). *Tumori*. 2003; 89(5):502-9. (abstrakt)
- [50] Macdonald EC, Cauchi P, Kemp EG. Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma in Scotland. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(12):1691-5. (abstrakt)
- [51] Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1066–70. (abstrakt)
- [52] Gragoudas ES, Seddon J, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Urie M, Suit HD, Blitzer P, Koehler A. Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 1985; 92:284–91. (abstrakt)

- [53]Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE. Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1992; 99:760–6. (abstrakt)
- [54]Gragoudas ES, Seddon JM, Egan K, Glynn R, Munzenrider J, Austin-Seymour M, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1987; 94:349–53. (abstrakt)
- [55]Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, Glynn RJ, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Urie M, Koehler A. Metastasis from uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1988; 95:992–9. (abstrakt)
- [56]Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, Polivogianis L, Hsieh CC, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Austin-Seymour M, Urie M, et al. Prognostic factors for metastasis following proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 1986; 93:675–80. (abstrakt)
- [57]Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999; 106:1571–7. (abstrakt)
- [58]Guyer DR, Mukai S, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Gragoudas ES. Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1992; 99:1278–85. (abstrakt)
- [59]Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:68–72. (abstrakt)
- [60]Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, Mazal A, Delacroix S, Rosenwald JC, Dendale R, Plancher C, Asselain B. Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26:269–76. (abstrakt)
- [61]Lumbroso L, Levy C, Plancher C, Frau E, D’hermies F, Schlienger P, Dendale R, Mammar H, Delacroix S, Nauraye C, Noel G, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Validire P, Asselain B, Desjardins L. Results of proton beam irradiation for treatment of choroidal melanoma. *J Fr Ophtalmol* 2002; 25:290–7. (abstrakt)
- [62]Brovkina AF, Zarubei GD. Ciliochoroidal melanomas treated with a narrow medical proton beam. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:402–4.
- [63]Egan KM, Gragoudas ES. Impact of enucleation on patient survival following proton irradiation for choroidal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(3): S1134. (abstrakt)
- [64]Grange JD, Gerard JP, Kodjikian L, et al. A 15-year experiment in the treatment of posterior uveal melanomas with radiotherapy. *Cancer Radiother* 1999; 3:Suppl 1:89–97. (abstrakt)

- [65]Hocht S, Wachtlin J, Bechrakis NE, Schäfer C, Heufelder J, Cordini D, Kluge H, Foerster M, Hinkelbein W. Proton or photon irradiation for hemangiomas of the choroid? A retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:345–51.
- [66]Zografos L, Egger E, Bercher L, Chamot L, Munkel G. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:261–8.
- [67]Frau E, Rumen F, Noel G, Delacroix S, Habrand JL, Offret H. Low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(10):1471-5.
- [68]Levy-Gabriel C, Rouic LL, Plancher C, Dendale R, Delacroix S, Asselain B, Habrand JL, Desjardins L. Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina*. 2009; 29(2):170-5. (abstrakt)
- [69]Ciulla TA, Danis RP, Klein SB, Malinovsky VE, Soni PS, Pratt LM, Pugh NO, Morphis JG, Bloch C, Cameron J. Proton therapy for exudative age-related macular degeneration: a randomized, sham-controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134(6):905-6.
- [70]Harding SP, Sen J. Precision low-dose proton beam radiotherapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Orlando: American Academy of Ophthalmology, 2002:281. (abstrakt)
- [71]Zambarakji HJ, Lane AM, Ezra E, Gauthier D, Goitein M, Adams JA, Munzenrider JE, Miller JW, Gragoudas ES. Proton beam irradiation for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:2012–9.
- [72] Flaxel CJ, Friedrichsen EJ, Smith JO, Oeinck SC, Blacharski PA, Garcia CA, Chu HH. Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *Eye* 2000; 14:155–64.
- [73] Yonemoto LT. Phase I/II study of proton beam irradiation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration: treatment techniques and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:Suppl 1:164. (abstrakt)
- [74] Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen EJ, Loredó LN, Ing J, Archambeau JO, Teichman S, Moyers MF, Blacharski PA, Slater JM. Phase I/II study of proton beam irradiation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: treatment techniques and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:867–71.
- [75] Zur C, Caujolle JP, Chauvel P, Darmon J, Iborra-Brassart N, Gastaud P. Proton therapy of occult neovessels in age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24:949–54. (abstrakt)

- [76] Mosci C, Lanza FB, Barla A, Mosci S, Hérault J, Anselmi L, Truini M. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. *Ophthalmologica*. 2012;227(4):190-6. doi: 10.1159/000334401. Epub 2012 Jan 20.
- [77] Tran E, Ma R, Paton K, Blackmore E, Pickles T. Outcomes of proton radiation therapy for peripapillary choroidal melanoma at the BC Cancer Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1425-31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.017. Epub 2011 Dec 29.
- [78] Park SS, Daftari I, Phillips T, Morse LS. Three-year follow-up of a pilot study of ranibizumab combined with proton beam irradiation as treatment for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2012 May;32(5):956-66. doi: 10.1097/IAE.0b013e31822a8d6a.
- [79] Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efid J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:577–81.
- [80] Habrand JL, Mammar H, Ferrand R, Pontvert D, Bondiau PY, Kalifa C, Zucker JM. Proton beam therapy (PT) in the management of CNS tumors in childhood. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:91–4.
- [81] McAllister B, Archambeau JO, Nguyen MC, Slater JD, Loredó L, Schulte R, Alvarez O, Bedros AA, Kaleita T, Moyers M, Miller D, Slater JM. Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:455–60.
- [82] Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, DeVries A, Liwnicz B, Loredó LN, Grove RI, Slater JD. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:10–7.
- [83] Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1017–24.
- [84] Noel G, Habrand JL, Helfre S, Mammar H, Kalifa C, Ferrand R, Beaudre A, Gaboriaud G, Mazon JJ. Proton beam therapy in the management of central nervous system tumors in childhood: the preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:309–15.
- [85] Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, Grosshans DR, McAleer MF, Woo SY, Gidley PW, Vats TS, Mahajan A. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2011; 2;6:58.
- [86] Timmermann B, Schuck A, Niggli F, Weiss M, Lomax AJ, Pedroni E, Coray A, Jermann M, Rutz HP, Goitein G. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood:

- First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(2):497-504.
- [87] Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, Feuvret L, Petras S, Datchary J, Grill J, Noel G, Helfre S, Ferrand R, Bolle S, Sainte-Rose C. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(3):672-5.
- [88] Luu QT, Loredano LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J.* 2006; 12(2):155-9. (abstrakt)
- [89] Rutz HP, Weber DC, Goitein G, Ares C, Bolsi A, Lomax AJ, Pedroni E, Coray A, Hug EB, Timmermann B. Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: initial experience at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(1):220-5.
- [90] Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, Rosenberg AE. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(7):811-8. (abstrakt)
- [91] Rombi B, Delaney TF, Macdonald SM, Huang MS, Ebb DH, Liebsch NJ, Raskin KA, Yeap BY, Marcus KJ, Tarbell NJ, Yock TI. Proton Radiotherapy for Pediatric Ewing's Sarcoma: Initial Clinical Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011. (abstrakt)
- [92] MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, Adams J, Fullerton B, Ebb D, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: early clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(1):121-9.
- [93] MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, Wolfgang J, Fullerton B, Yeap BY, Bortfeld T, Tarbell NJ, Yock T. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(4):979-86.
- [94] Andrew L. Chang, David Andolino, Hiral Fontanilla, Anita Mahajan. External beam radiation therapy continues to maintain pediatric Retinoblastoma. *PTCOG 2011.*
- [95] Andrew Chang. Proton Therapy for Craniopharyngioma. *PTCOG 2011*
- [96] Ares, C. Spot-Scanning based proton radiation therapy for pediatric ependymoma: clinical outcome of 25 patients treated at Paul Scherrer Institute (PSI). *PTCOG 2011.*
- [97] Yock TI. A phase II trial of proton radiotherapy for medulloblastoma: Preliminary results. *PTCOG 2010*
- [98] Pulsifer MB. Neurocognitive outcomes after proton radiation for pediatric brain tumors. *PTCOG 2010.*

- [99] Habrand JL. Proton therapy in Pediatric Malignancies: Update of the Orsay Experience. PTCOG 2010.
- [100] Amsbaugh MJ, Grosshans DR, McAleer MF, Zhu R, Wages C, Crawford CN, Palmer M, De Gracia B, Woo S, Mahajan A. Proton therapy for spinal ependymomas: planning, acute toxicities, and preliminary outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1419-24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.034. Epub 2012 Jan 13.
- [101] Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, Huang MS, Ebb DH, Liebsch NJ, Raskin KA, Yeap BY, Marcus KJ, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 1;82(3):1142-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.038. Epub 2011 Aug 18
- [102] Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, Rivera Morales D, Delahaye J, Hill KS, Ebb D, Abrams AN, Macdonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2079-86. doi: 10.1200/JCO.2011.37.0577. Epub 2012 May 7
- [103] Hattangadi JA, Rombi B, Yock TI, Broussard G, Friedmann AM, Huang M, Chen YL, Lu HM, Kooy H, MacDonald SM. Proton radiotherapy for high-risk pediatric neuroblastoma: early outcomes and dose comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):1015-22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.035. Epub 2011 Dec 3.
- [104] Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efid JT, Fullerton B, Munzenrider JE. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:59–68. (abstrakt)
- [105] Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrell D, Finkelstein D, Efid J, Munzenrider JE. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:967–75.
- [106] Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:57–63.
- [107] Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efid J, Munzenrider JE. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:579–84.
- [108] Hug EB, Loredó LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, Rosenberg AE, Slater JM. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999; 91:432–9. (abstrakt)

- [109] Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, McManus P, Skates S, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989; 70:13–7. (abstrakt)
- [110] M Austin-Seymour, J Munzenrider, R Linggood, M Goitein, L Verhey, Urie M, R Gentry, S Birnbaum, D Ruotolo, C Crowell, et al. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol.* 1990; 13(4):327-30. (abstrakt)
- [111] Noel G, Jauffret E, Crevoisier RD, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C, Hasboun D, Ferrand R, Boisserie G, Pontvert D, Beaudré A, Gaboriaud G, Mazal A, Guedea F, Petriz L, Mazon JJ. Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull and cervical spine. *Bull Cancer* 2002; 89:713–23.
- [112] Noel G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammar H, Haie-Méder C, Pontvert D, Hasboun D, Ferrand R, Boisserie G, Beaudré A, Gaboriaud G, Guedea F, Petriz L, Mazon JJ. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:241–8.
- [113] Park L, Delaney TF, Liebsch NJ, Hornicek FJ, Goldberg S, Mankin H, Rosenberg AE, Rosenthal DI, Suit HD. Sacral chordomas: Impact of high-dose proton/photon-beam radiation therapy combined with or without surgery for primary versus recurrent tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(5):1514-21.
- [114] Noël G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammar H, Haie-Méder C, Ponvert D, Hasboun D, Ferrand R, Nauraye C, Boisserie G, Beaudré A, Gaboriaud G, Mazal A, Habrand JL, Mazon JJ. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol.* 2005; 44(7):700-8. (abstrakt)
- [115] Berson AM, Castro JR, Petti P, Phillips TL, Gauger GE, Gutin P, Collier JM, Henderson SD, Baken K. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine: the Lawrence Berkeley Laboratory experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:559–65. (abstrakt)
- [116] Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Boisserie G, Mazon JJ, Habrand JL. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery.* 2004; 55(6):1252-60. (abstrakt)
- [117] Noël G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Méder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudré A, Boisserie G, Gaboriaud G, Mazal A, Kérody K, Schlienger M, Mazon JJ. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and

- chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protonthérapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51(2):392-8. (abstrakt)
- [118] Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Boisserie G, Mazon JJ, Habrand JL. Combination of photons and protons radiation therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: The Centre de Protonthérapie d'Orsay experience. *Rivista Medica* 2007; 13(1):155-160. (abstrakt)
- [119] Staab A, Rutz HP, Ares C, Timmermann B, Schneider R, Bolsi A, Albertini F, Lomax A, Goitein G, Hug E. Spot-scanning-based proton therapy for extracranial chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4):e489-96. (abstrakt)
- [120] Fuji H, Nakasu Y, Ishida Y, Horiguchi S, Mitsuya K, Kashiwagi H, Murayama S. Feasibility of proton beam therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base. *Skull Base* 2011; 21 (3):201-206. (abstrakt)
- [121] Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES, Bolsi A, Timmermann B, Verwey J, Lomax AJ, Goitein G. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: the Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(2):401-9. (abstrakt)
- [122] Rutz HP, Weber DC, Sugahara S, Timmermann B, Lomax AJ, Bolsi A, Pedroni E, Coray A, Jermann M, Goitein G. Extracranial chordoma: Outcome in patients treated with function-preserving surgery followed by spot-scanning proton beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(2):512-20.
- [123] Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M, Ohara K, Hashimoto T, Tsuboi K, Takano S, Matsumura A, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(4):1120-6.
- [124] Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, Renard LG, Fitzek MM, Munzenrider JE, Liebsch NJ. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23(11):1370-8. (abstrakt)
- [125] Rotundo R. High-dose Proton-beam Based Radiation Therapy with or without Surgery in the Management of Primary and Recurrent Spine Chordomas: A Retrospective Review of Outcomes and Clinicopathologic Prognostic Factors. *ASTRO* 2011.
- [126] Fitzek MM, Thornton AF, Harsh GT, Rabinov JD, Munzenrider JE, Lev M, Ancukiewicz M, Bussiere M, Hedley-Whyte ET, Hochberg FH, Pardo FS. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Daumas-Duport lowergrade glioma: results of an institutional phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:131–7.
- [127] Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussière M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR 4th. Accelerate

fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999; 91:251–60. (abstrakt)

- [128] Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard cyclotron. *Neurosurgery* 1998; 42:1229–36; discussion 1236-8. (abstrakt)
- [129] Bush DA, McAllister CJ, Loreda LN, Johnson WD, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 2002; 50:270–3, discussion 273–275. (abstrakt)
- [130] Colli B, Al-Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 2001; 95:933–43. (abstrakt)
- [131] Colli BO, Al-Mefty O. Chordomas of the skull base: follow-up review and prognostic factors. *Neurosurg Focus*. 2001; 10(3):E1. (abstrakt)
- [132] Vernimmen FJ, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:99–105.
- [133] Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La Monte S, Ojeman RG, Munzenrider JE. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1363–70.
- [134] Weber DC, Lomax AJ, Rutz HP, Stadelmann O, Egger E, Timmermann B, Pedroni ES, Verwey J, Miralbell R, Goitein G; Swiss Proton Users Group. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 71(3): 251-258.
- [135] Weber DC, Schneider R, Goitein G, Koch T, Ares C, Geismar JH, Schertler A, Bolsi A, Hug EB. Spot Scanning-based Proton Therapy for Intracranial Meningioma: Long-term Results from the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011. (abstrakt)
- [136] Schneider R. Spot-Scanning based proton radiation therapy for complex benign, atypical, and anaplastic meningiomas: 5 year results from the Paul Scherrer Institute (PSI). *ASTRO* 2011.
- [137] Hattangadi J. Two-staged proton beam stereotactic radiosurgery (P-SRS) for high-risk cerebral arteriovenous malformations (AVMs). *ASTRO* 2011.
- [138] Miyawaki D, Murakami M, Demizu Y, Sasaki R, Niwa Y, Terashima K, Nishimura H, Hishikawa Y, Sugimura K. Brain injury after proton therapy or carbon ion therapy for head-

and-neck cancer and skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Oct 1;75(2):378-84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.092

- [139] Yasuda M, Bresson D, Chibbaro S, Cornelius JF, Polivka M, Feuvret L, Takayasu M, George B. Chordomas of the skull base and cervical spine: clinical outcomes associated with a multimodal surgical resection combined with proton-beam radiation in 40 patients. *Neurosurg Rev.* 2012 Apr;35(2):171-82; discussion 182-3. doi: 10.1007/s10143-011-0334-5. Epub 2011 Aug 24.
- [140] Weber DC, Schneider R, Goitein G, Koch T, Ares C, Geismar JH, Schertler A, Bolsi A, Hug EB. Spot scanning-based proton therapy for intracranial meningioma: long-term results from the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1;83(3):865-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.027. Epub 2011 Dec 2.
- [141] Maquilan G, Grover S, Alonso-Basanta M, Lustig RA. Acute Toxicity Profile of Patients with Low-grade Gliomas and Meningiomas Receiving Proton Therapy. *Am J Clin Oncol.* 2013 Feb 5. – abstrakt
- [142] Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, Young RH, Shipley JW, Zietman AL, Biggs PJ, et al. 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(1):3-12.
- [143] Benk VA, Adams JA, Shipley WU, Urie MM, McManus PL, Efid JT, Willett CG, Goitein M. Late rectal bleeding following combined Xray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1993; 26(3):551-7.
- [144] Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi Jr CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs highdose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:1233–9.
- [145] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. 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(7):1106-11.
- [146] Talcott JA, Rossi C, Shipley WU, Clark JA, Slater JD, Niemierko A, Zietman AL. Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. *JAMA* 2010; 303(11):1046-53.

- [147] Duttonhaver JR, Shipley WU, Perrone T, Verhey LJ, Goitein M, Munzenrider JE, Prout GR, Parkhurst EC, Suit HD. Protons or megavoltage X-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma. An early phase I/II comparison. *Cancer* 1983; 51:1599–604.
- [148] Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P. Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:123–6. (abstrakt)
- [149] Rossi CJ. Conformal proton beam therapy of prostate cancer—update on the Loma Linda University medical center experience. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:82–4.
- [150] Slater JD, Yonemoto LT, Rossi Jr CJ, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Loredó LN, Schulte RW, Teichman SL, Slater JM. Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:299–304.
- [151] Slater JD, Rossi Jr CJ, Yonemoto LT, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Miller DW, Teichman SL, Slater JM. Conformal proton therapy for early stage prostate cancer. *Urology* 1999; 53:978–84.
- [152] Slater JD, Rossi Jr CJ, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W, Slater JM. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:348–52.
- [153] Yonemoto LT, Slater JD, Rossi Jr CJ, Antoine JE, Loredó L, Archambeau JO, Schulte RW, Miller DW, Teichman SL, Slater JM. Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate: Preliminary results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:21–9.
- [154] Nihei, K., T. Ogino, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M. "Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: first clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan." *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(12): 745-52.
- [155] Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. 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(2):390-6. (abstrakt)
- [156] Rossi CJ, Jr., Slater JD, Yonemoto LT, Jabola BR, Bush DA, Levy RP, Grove R, Slater JM. Influence of patient age on biochemical freedom from disease in patients undergoing conformal proton radiotherapy of organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004; 64(4):729-32.

- [157] Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Williams CR, Costa J, Henderson R. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1):213-21.
- [158] Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, Sasaki R, Sugimura K, Hishikawa Y. Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2):434-43.
- [159] Hara I, Murakami M, Kagawa K, Sugimura K, Kamidono S, Hishikawa Y, Abe M. Experience with conformal proton therapy for early prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2004; 27(4):323-7.
- [160] Coen JJ, Bae K, Zietman AL, Patel B, Shipley WU, Slater JD, Rossi CJ. 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(4):1005-9. (abstrakt)
- [161] Neha V, Rosemarie M, Geoffrey G, Bekelman J, Both S, Christodouleas J, Seville C, Guzzo T, Mehler M, Tochner Z. Pilotní trial o využití protónové terapie nebo intenzity modulovaného radioterapii fotony hypofractionačním režimem u pacientů adeno ca prostaty středního rizika rekurence. PTCOGG 50 2011.
- [162] Herbs M, Wilms M. První výsledky léčby v Rineckerově centru protonové terapie. PTCOG.
- [163] Vapiwala N, Mick G, Geoffrey, Bekelman J, Both S, Christodouleas S, Seville C, Guzzo T, Mehler M, Tochner Z. Pilotní trial o využití protónové terapie konvenční frakcionací u Adenokarcinom prostat s nízkým rizikem rekurencey: Preliminární data. PTCOG 2011.
- [164] Kanchelli IN. Protons, photons and brachytherapy as the boost in locally advanced prostate cancer. PTCOGG 2011.
- [165] Gray PJ, Paly JJ, Yeap BY, Sanda MG, Sandler HM, Michalski JM, Talcott JA, Coen JJ, Hamstra DA, Shipley WU, Hahn SM, Zietman AL, Bekelman JE, Efstathiou JA. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2013 Feb 22. doi: 10.1002/cncr.27956.
- [166] Hoppe BS, Nichols RC, Henderson RH, Morris CG, Williams CR, Costa J, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Li Z, Mendenhall NP. Erectile function, incontinence, and other quality of life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4619-26. doi: 10.1002/cncr.27398. Epub 2012 Jan 17
- [167] Hoppe BS, Nichols RC, Henderson RH, Morris CG, Williams CR, Costa J, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Li Z, Mendenhall NP. Erectile function, incontinence, and other quality of

life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4619-26. doi: 10.1002/cncr.27398. Epub 2012 Jan 17

- [168] Henderson RH, Hoppe BS, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Nichols RC, Li Z, Su Z, Morris CG, Williams CR, Costa J, Mendenhall NP. 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 Apr;52(3):463-9. doi: 10.3109/0284186X.2013.764467.
- [169] Kim YJ, Cho KH, Pyo HR, Lee KH, Moon SH, Kim TH, Shin KH, Kim JY, Lee SB, Nam BH. A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol*. 2013 Apr;52(3):477-85. doi: 10.3109/0284186X.2013.764011. Epub 2013 Feb 11
- [170] McGee L, Mendenhall NP, Henderson RH, Morris CG, Nichols RC Jr, Marcus RJ Jr, Li Z, Mendenhall WM, Williams CR, Hoppe BS. Outcomes in men with large prostates (≥ 60 cm³) treated with definitive proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol*. 2013 Apr;52(3):470-6. doi: 10.3109/0284186X.2012.744467. Epub 2012 Dec 17.
- [171] Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jan 2;105(1):25-32. doi: 10.1093/jnci/djs463. Epub 2012 Dec 14
- [172] Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, Weyman E, Rodrigues A, Shipley WU, Zietman AL, Talcott JA. Long-term quality of life outcome after proton beam monotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):e201-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.048. Epub 2011 May 27
- [173] Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Williams CR, Costa J, Henderson R. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):213-21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.024. Epub 2010 Nov 17
- [174] Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, Holmes JA, Reeve BB, Godley PA, Carpenter WR, Chen RC. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012 Apr 18;307(15):1611-20. doi: 10.1001/jama.2012.460.
- [175] Grutters JP, Kessels AGH, Pijls-Johannesma M, Ruyscher DD, Peeters A, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiotherapy Oncology* 2010;95:32-40.

- [176] Iwata H, Murakami M, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, Mima M, Akagi T, Hishikawa Y, Shibamoto Y. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010; 116(10):2476-85.
- [177] Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Satoh H, Tsuboi K, Ishikawa S, Tokuyue K. 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(2):467-71.
- [178] Nakayama H, Satoh H, Sugahara S, Kurishima K, Tsuboi K, Sakurai H, Ishikawa S, Tokuyue K. Proton beam therapy of stage II and III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(4):979-84.
- [179] Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Hashimoto T, Mizumoto M, Ohara K, Akine Y. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007; 68(3):786-93.
- [180] Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H: High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:107-111.
- [181] Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest*. 2004; 126:1198-1203.
- [182] Shioyama, Y., K. Tokuyue, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y, Ishikawa S, Satoh H, Sekizawa K. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1): 7-13.
- [183] Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, Slater JM. Protonbeam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999; 116(5):1313-9.
- [184] Satoh H, Okumura T, Yamashita YT, Akine Y, Hazegawa S. Proton irradiation for non-small cell lung cancer. *Arch Intern Med*. 1998; 158(12):1379-80. (abstrakt)
- [185] Chang JY, Komaki R, Lu C, Wen HY, Allen PK, Tsao A, Gillin M, Mohan R, Cox JD. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011. doi: 10.1002/cncr.26080.
- [186] Chang JY, Komaki R, Wen HY, De Gracia B, Bluett JB, McAleer MF, Swisher SG, Gillin M, Mohan R, Cox JD. Toxicity and patterns of failure of adaptive/ablative proton therapy for early-stage, medically inoperable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(5):1350-7. (abstrakt)
- [187] Do SY, Bush DA, Slater JD. Comorbidity-adjusted survival in early stage lung cancer patients treated with hypofractionated proton therapy. *J Oncol*. 2010; 2010:251208.

- [188] Sejpal S, Komaki R, Tsao A, Chang JY, Liao Z, Wei X, Allen PK, Lu C, Gillin M, Cox JD. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011; 117(13):3004-13.
- [189] Chang J. FDG Uptake Predicts Recurrence and Survival in Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer treated with 74 Gy (RBE) Proton Therapy and Chemotherapy. *ASTRO* 2011.
- [190] Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Lopez Guerra JL, Liu H, Komaki R, Cox JD, Liao Z. Predictors of high-grade esophagitis after definitive three-dimensional conformal therapy, intensity-modulated radiation therapy, or proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 15;84(4):1010-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.071. Epub 2012 Aug 21
- [191] Hoppe BS, Flampouri S, Henderson RH, Pham D, Bajwa AA, D'Agostino H, Huh SN, Li Z, Mendenhall NP, Nichols RC. Proton therapy with concurrent chemotherapy for non-small-cell lung cancer: technique and early results. *Clin Lung Cancer*. 2012 Sep;13(5):352-8. doi: 10.1016/j.clcc.2011.11.008. Epub 2012 Jan 20
- [192] Iwata H, Demizu Y, Fujii O, Terashima K, Mima M, Niwa Y, Hashimoto N, Akagi T, Sasaki R, Hishikawa Y, Abe M, Shibamoto Y, Murakami M, Fuwa N. Long-Term Outcome of Proton Therapy and Carbon-Ion Therapy for Large (T2a-T2bN0M0) Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 Mar 1
- [193] Koay EJ, Lege D, Mohan R, Komaki R, Cox JD, Chang JY. Adaptive/nonadaptive proton radiation planning and outcomes in a phase II trial for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1;84(5):1093-100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.041. Epub 2012 Apr 27.
- [194] Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukumitsu N, Ohkawa A, Kanemoto A, Hashii H, Ohno T, Sakae T, Tsuboi K, Sakurai H. Results of proton beam therapy without concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 Feb;7(2):370-5. doi: 10.1097/JTO.0b013e31823c485f.
- [195] Xiang ZL, Erasmus J, Komaki R, Cox JD, Chang JY. FDG uptake correlates with recurrence and survival after treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer with high-dose proton therapy and chemotherapy. *Radiat Oncol*. 2012 Aug 28;7:144. doi: 10.1186/1748-717X-7-144
- [196] Westover KD, Seco J, Adams JA, Lanuti M, Choi NC, Engelsman M, Willers H. Proton SBRT for medically inoperable stage I NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2012 Jun;7(6):1021-5. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824de0bf

- [197] Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, Abei M, Shoda J, Tohno E, Minami M. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71(2):462-7.
- [198] Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei K, Ogino T. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(9):1839-46.
- [199] Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, Igaki H, Hata M, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(1):196-202.
- [200] Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Matsuzaki Y, Thono E, Tokita M, Tsuboi K, Tokuyue K. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(2):460-6. (abstrakt)
- [201] Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology*. 2004; 127(5 Suppl 1):S189-93. (abstrakt)
- [202] Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Sakurai H, Tsuboi K, Tokuyue K. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer*. 2009; 115(23):5499-506.
- [203] Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. *Cancer*. 2006; 107(3):591-8.
- [204] Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma patients with severe cirrhosis. *Strahlenther Onkol*. 2006; 182(12):713-20.
- [205] Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Ohara K, Matsuzaki Y, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer*. 2005; 104(4):794-801.
- [206] Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Tohno E, Nakayama H, Fukumitsu N, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Minami M, Akine Y. Proton beam therapy for aged patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(3):805-12.
- [207] Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, Hori Y, Hishikawa Y, Ku Y, Murakami M. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2011; 117(21):4890-904. doi: 10.1002/cncr.26134.

- [208] Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer*. 2011; 117(13):3053-9. doi: 10.1002/cncr.25809.
- [209] Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, Shoda J, Matsuzaki Y, Thono E, Tsuboi K, Tokuyue K. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol*. 2009; 185(12):782-8.
- [210] Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(10):3799-805.
- [211] Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Sakurai H, Tsuboi K, Matsuzaki Y, Tokuyue K. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(4):992-5. (abstrakt)
- [212] Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, Abei M, Kawaguchi A, Hayashi Y, Ookawa A, Hashii H, Kanemoto A, Moritake T, Tohno E, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(4):1039-45. (abstrakt)
- [213] Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Thono E, Tsuboi K, Tokuyue K. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(3):831-6. (abstrakt)
- [214] Okumura T, Hasezawa K, Akine Y. Treatment of hepatocellular carcinoma with proton radiotherapy. *Japanese Journal of Clinical Radiology* 1999; 44(6): 685-689. (abstrakt)
- [215] Li Q, Zeng CJ, Wang Y. Interventional chemoembolization combined with proton radiotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma accompanied with portal cancerous thrombus. *Journal of Interventional Radiology* 2009; 18(4): 278-280. (abstrakt)
- [216] Kawashima M, Kohno R, Nakachi K, Nishio T, Mitsunaga S, Ikeda M, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Arahira S, Zenda S, Ogino T, Kinoshita T. Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(5):1479-86. (abstrakt)
- [217] Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, Okumura T, Tsuboi K, Tokuyue K, Sakurai H. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Strahlenther Onkol*. 2010; 186(9):482-8.

- [218] Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T, Nakahara A, Saida Y, Kagei K, Ohara K, Hata M, Igaki H, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(1):76-84.
- [219] Mizumoto M, Sugahara S, Okumura T, Hashimoto T, Oshiro Y, Fukumitsu N, Nakahara A, Terashima H, Tsuboi K, Sakurai H. Hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(4):e601-6. (abstrakt)
- [220] Koyama S, Tsujii H, Yokota H, Hotta S, Miyo Y, Fukutomi H, Osuga T, Tsuji H, Okumura T, Ohara K, et al. Proton beam therapy for patients with esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1994; 24(3):144-53. (abstrakt)
- [221] Koyama S, Tsujii H. Proton beam therapy with high-dose irradiation for superficial and advanced esophageal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(10 Pt 1):3571-7. (abstrakt)
- [222] Hong TS, Ryan DP, Blaszkowsky LS, Mamon HJ, Wadlow RC, Klak EL, Ferrone CR, Adams J, Trap B, Winric B. Phase I/II study of Proton-based Short Course Chemoradiation and Early Surgery for Adenocarcinoma of the Pancreas. *ASTRO 2010*.
- [223] Nichols RC Jr, George TJ, Zaiden RA Jr, Awad ZT, Asbun HJ, Huh S, Ho MW, Mendenhall NP, Morris CG, Hoppe BS. Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity. *Acta Oncol*. 2013 Apr;52(3):498-505. doi: 10.3109/0284186X.2012.762997
- [224] Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, Jin D, Mima M, Fujii O, Niwa Y, Takatori K, Kitajima N, Sirakawa S, Yonson K, Hishikawa Y, Abe M, Sasaki R, Sugimura K, Murakami M. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):25-31. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.029. Epub 2012 Jan 31.
- [225] Ramaekers BL, Pijls-Johannesma M, Joore MA, van den Ende P, Langendijk JA, Lambin P, Kessels AG, Grutters JP. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons. *Cancer Treat Rev*. 2011 May;37(3):185-201. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.08.004.
- [226] Tokuyue K, Akine Y, Kagei K, Hata M, Hashimoto T, Mizumoto T, Ohshiro Y, Sugahara S, Ohara K, Okumura T, Kusakari J, Yoshida H, Otsuka F. Proton therapy for head and neck malignancies at Tsukuba. *Strahlentherapie und Onkologie* 2004; 180(2): 96-101.
- [227] Murakami M, Niwa Y, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Arimura T, Hishikawa Y. Particle-beam radiation therapy for the tumor of pharyngeal region. *IFMBE Proceedings* 2009; 25(1): 25-28. (abstrakt)

- [228] Chan AV, Liebsch AJ, Deschler DG, Adams JA, Vrishali JV, McIntyre LV, Pommier P, Fabian RL, Busse PM. Proton radiotherapy for T4 nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22:5574. (abstrakt)
- [229] Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, Grove RI, Teichman SL, Watt DK, Slater JM. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy—dose-volume histogram analysis. *Radiology* 1999, 213:489–494. (abstrakt)
- [230] Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW, Bush DA, Preston W, Grove RI, Miller DW, Slater JM. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(2):494-500.
- [231] Chan AW, Pommier P, Deschler DG, Liebsch NJ, McIntyre JF, Adams JA, Lopes VV, Frankenthaler RJ, Fabian RL, Thornton AF. Change in patterns of relapse after combined proton and photon irradiation for locally advanced paranasal sinus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60(1):S320. (abstrakt)
- [232] Zenda S, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, Nishio T, Tahara M, Hayashi R, Kishimoto S, Ogino T. Proton beam therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(5):1473-8. (abstrakt)
- [233] Zenda S. Proton Beam Therapy for Patients with Malignancies of The Nasal Cavity, Para-nasal Sinuses, and/or Involving the Skull Base: The Analysis of Late Toxicity. *ASTRO* 2011.
- [234] Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, Ancukiewicz M, McIntyre J, Adams J, Rosenthal S, Joseph M, Amrein P. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer*. 2002; 94(10):2623-34.
- [235] Weber DC, Chan AW, Lessell S, McIntyre JF, Goldberg SI, Bussiere MR, Fitzek MM, Thornton AF, Delaney TF. Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiother Oncol* 2006, 81:243–249.
- [236] Cianchetti M, Chan AW, Truong MT, Adams JG, Busse PM, Liebsch NJ, Wang JJ. Proton beam therapy for locally advanced Sinonasal squamous cell carcinoma. *ASTRO* 2011.
- [237] Zenda S, Kawashima M, Nishio T, Kohno R, Nihei K, Onozawa M, Arahira S, Ogino T. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(1):135-9. (abstrakt)
- [238] Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, Nihei K, Arahira S, Onozawa M, Katsuta S, Nishio T. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(3):758-62.

- [239] Malyapa R. Proton therapy of esthesioneuroblastoma. ASTRO 2011.
- [240] Weber DC, Chan AW, Bussiere MR, Harsh GR 4th, Ancukiewicz M, Barker FG 2nd, Thornton AT, Martuza RL, Nadol JB Jr, Chapman PH, Loeffler JS. Proton beam radiosurgery for vestibular schwannoma: Tumor control and cranial nerve toxicity. *Neurosurgery* 2003; 53(3): 577-588. (abstrakt)
- [241] Harsh GR, Thornton AF, Chapman PH, Bussiere MR, Rabinov JD, Loeffler JS. Proton beam stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54(1):35-44.
- [242] Fitzek MM, Linggood RM, Adams J, Munzenrider JE. Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(5):1348-54.
- [243] Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredano LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 64(2): 425-434.
- [244] Pommier TP, Liebsch NJ, Deschler DG, Lin DT, McIntyre JF, Barker FG 2nd, Adams JA, Lopes VV, Varvares M, Loeffler JS, Chan AW. TProton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2006; 132(11): 1242-1249.
- [245] Noël G, Bollet MA, Calugaru V, Feuvret L, Haie-Meder C, Dhermain F, Ferrand R, Boisserie G, Beaudré A, Mazon JJ, Habrand JL. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Aug 1;62(5):1412-22. – abstrakt
- [246] Fukumitsu N, Okumura T, Mizumoto M, Oshiro Y, Hashimoto T, Kanemoto A, Hashii H, Ohkawa A, Moritake T, Tsuboi K, Tabuchi K, Wada T, Hara A, Sakurai H. Fukumitsu N, Okumura T, Mizumoto M, Oshiro Y, Hashimoto T, Kanemoto A, Hashii H, Ohkawa A, Moritake T, Tsuboi K, Tabuchi K, Wada T, Hara A, Sakurai H. Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or recurrent nasal cavity and paranasal sinus carcinoma treated with proton beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jun 1;83(2):704-11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.032. Epub 2011 Nov 16
- [247] Hauswald H, Rieken S, Ecker S, Kessel KA, Herfarth K, Debus J, Combs SE. First experiences in treatment of low-grade glioma grade I and II with proton therapy. *Radiat Oncol.* 2012 Nov 9;7:189. doi: 10.1186/1748-717X-7-189.

- [248] Kagei K, Tokuyue K, Okumura T, Ohara K, Shioyama Y, Sugahara S, Akine Y. Longterm results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(5):1265-71.
- [249] Hata M, Miyanaga N, Tokuyue K, Saida Y, Ohara K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Hattori K, Shimazui T, Akaza H, Akine Y. Proton beam therapy for invasive bladder cancer: a prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(5):1371-9.
- [250] Tsujii H, Akaza H, Ohtani M, Miyanaga N, Shimazoi T, Uchida K, Koiso K, Tsuji H, Okumura T, Ohara K. Preliminary results of bladder-preserving therapy with definitive radiotherapy and intraarterial infusion of chemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 1994; 170(9):531-7. (abstrakt)
- [251] Miyanaga N, Akaza H, Okumura T, Sekido N, Kawai K, Shimazui T, Kikuchi K, Uchida K, Takeshima H, Ohara K, Akine Y, Ita Y. A bladder preservation regimen using intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for invasive bladder cancer: a prospective study. *Int J Urol.* 2000;7(2):41-8.
- [252] Weber DC, Rutz HP, Bolsi A, Pedroni E, Coray A, Jermann M, Lomax AJ, Hug EB, Goitein G. Spot scanning proton therapy in the curative treatment of adult patients with sarcoma: the Paul Scherrer institute experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(3):865-71.
- [253] Hug EB, Fitzek MM, Liebsch NJ, Munzenrider JE. Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(3):467-76. (abstrakt)
- [254] Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, Ebb DH, Choy E, Raskin KA, Liebsch N, Hornicek FJ, Delaney TF. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer.* 2011; 117(19):4522-30. doi: 10.1002/cncr.26037.
- [255] Yoon SS, Chen YL, Kirsch DG, Maduekwe UN, Rosenberg AE, Nielsen GP, Sahani DV, Choy E, Harmon DC, DeLaney TF. Proton-beam, intensity-modulated, and/or intraoperative electron radiation therapy combined with aggressive anterior surgical resection for retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(6):1515-29.
- [256] DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, Adams J, Dean S, Yeap BY, McManus P, Rosenberg AE, Nielsen GP, Harmon DC, Spiro IJ, Raskin KA, Suit HD, Yoon SS, Hornicek FJ. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(3):732-9.

- [257] Bush DA, Slater JD, Garberoglio C, Do S, Lum S, Slater JM. Partial breast irradiation delivered with proton beam: Results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer*. 2011; 11(4):241-5. (abstrakt)
- [258] Macdonald SM, Patel SA, Hickey S, Specht M, Isakoff SJ, Gadd M, Smith BL, Yeap BY, Adams J, Delaney TF, Kooy H, Lu HM, Taghian AG. Proton Therapy for Breast Cancer After Mastectomy: Early Outcomes of a Prospective Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 21. pii: S0360-3016(13)00178-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.038
- [259] Plastaras JP. A prospective trial of proton radiotherapy for retreatment of recurrent tumors. ASCO 2011.
- [260] Pashtan IM, Ancukiewicz M, Wo JY, Hirsch AE, Smith BL, Powell SN, Recht A, Taghian AG. Triple-Negative Breast Cancer is Associated with Higher Risk of Local Recurrence after 3D-Conformal External Beam Accelerated Partial Breast Irradiation (3D-APBI). ASCO 2010
- [261] Pijls-Johannesma M, et al. Cost-effectiveness of particle therapy: Current evidence and future needs. *Radiotherapy and Oncology* 2008;89:127-134
- [262] Lundkvist J, et al. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 2005;103:793-801.
- [263] Konski A, et al. Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 2007;25:3603-3608
- [264] Lundkvist J, et al. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2005;75:179-185.
- [265] Lundkvist J, et al. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol*. 2005;44(8):850-61. Miralbell R, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced secondary cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:824-829
- [266] Parthan A, Pruttivarasin N, Davies D, Taylor DC, Pawar V, Bijlani A, Lich KH, Chen RC. Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Front Oncol*. 2012;2:81. doi: 10.3389/fonc.2012.00081. Epub 2012 Aug 20
- [267] Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Ruyscher DD, Peeters A, Reimoser S, Severens JL, Lambin P, Joore MA. The cost-effectiveness of particle therapy in non-small cell lung cancer: exploring decision uncertainty and areas for future research. *Cancer Treat Rev*. 2010 Oct;36(6):468-76. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.018. Epub 2010 Mar 29.

- [268] Ramaekers BL, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Lambin P, Joore MA, Langendijk JA. Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Apr 1;85(5):1282-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.006. Epub 2012 Dec 27
- [269] Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. 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.