

Přehled recentních výsledků protonové radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku

Overview of recent results of proton radiotherapy in the treatment of head and neck tumors

Nádory hlavy a krku představují kvůli rostoucí incidenci a výskytu u mladších věkových skupin stále závažnější zdravotní problém. Vedle chirurgie, chemoterapie, imunoterapie a biologické léčby patří mezi základní léčebné modalitty také radioterapie. U časných stadií onemocnění je radioterapie rovnocennou alternativou chirurgického výkonu. U lokálně pokročilého onemocnění může radioterapie následovat po chirurgickém výkonu nebo v případě inoperabilního onemocnění může představovat nosnou léčebnou modalitu.

Pokrok ve fotonovém ozařování dospěl pravděpodobně ke svému vrcholu v podobě radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT – intensity-modulated radiation therapy), která umožňuje do určité míry chránit zdravé tkáně a navýšit léčebné dávky, a tím dosáhnout vyšší lokální kontroly onemocnění při stejné nebo nižší morbiditě. Relativní nevýhodou IMRT techniky je její časová náročnost a zatížení většího objemu zdravých tkání nízkou dávkou záření, kdy narůstá riziko sekundárních malignit [1].

Srovnatelné lokoregionální kontroly a kontroly vzdálených metastáz jako při IMRT je v léčbě nádorů hlavy a krku dosahováno i prostřednictvím protonové radioterapie, která namísto elektromagnetického vlnění používaného při tradičních technikách ozařování (fotony) využívá svazek urychlených nabitých protonů. Při jejich průletu hmotou se maximum energie uvolní na konci doletu částic, což znamená, že záření se nešíří mimo cílový objem tkáně. V porovnání s fotonovými ozařovacími plány tak protonová radioterapie poskytuje větší ochranu rizikových orgánů (OAR – organs at risk), kterými jsou tkáňové struktury uložené v blízkosti cílového objemu [2, 3]. Jako každá léčebná modalita se i protonová radioterapie v čase vyvíjí a zdokonaluje. Nejpokročilejší techniku

v současnosti představuje scanování tužkovým svazkem (PBS – pencil beam scanning), které umožňuje dávkové pokrytí rozsáhlých cílových objemů složitějších tvarů za současného dodržení dávek na většinu OAR.

Poznatky z recentních studií o využití protonové vs. fotonové radioterapie v léčbě orofaryngeálních karcinomů a dalších nádorů hlavy a krku jsou předmětem následujícího přehledu.

Proton vs. foton – toxicita

• **Nižší riziko mukozitidy:** Ve studii Nangia et al. [4] byla sledována akutní toxicita a časné výsledky u 22 po sobě jdoucích pacientů s karcinomy dutiny ústní a orofaryngu léčených pomocí IMPT, byly porovnávány dozimetrické parametry a riziko mukozitidy ≥ 3 . stupně u IMPT vs. helikální tomoterapie.

Ve srovnání s publikovanými údaji měli pacienti s IMPT méně hospitalizací, nižší medián úbytku hmotnosti i nižší potřebu zavedení výživové sondy. Méně jich také neplánovaně přerušilo léčbu. Při mediánu sledování 15 měsíců žilo 81,8 % pacientů léčených IMPT; 72,7 % jich žilo bez známek onemocnění. Dozimetrický přínos IMPT se projevil snížením rizika mukozitidy 3. stupně ve srovnání s helikální tomoterapií, což podporuje užití proto-

nové radioterapie při léčbě karcinomů dutiny ústní a orofaryngu.

• Radioterapie šetřící ústní sliznici:

Ve studii autorů Anderson et al. [5] bylo hodnoceno 61 pacientů v mediánu 38 měsíců. Celkem 44 (72 %) bylo léčeno protonovou radioterapií a 17 (28 %) IMRT. Po 2 letech dosáhlo lokální kontroly onemocnění 98 % pacientů, lokoregionální kontroly 97 %, přežití bez vzdálených metastáz 98 % a celkového přežití 100 %. Pacienti zaznamenali v průběhu času významné zlepšení kvality života v doménách bolesti, polykání, řeči, společenského stravování, sociálního kontaktu, otevírání úst a užívání léků proti bolesti.

Ozařování šetřící sliznici bylo u resektovaného onemocnění karcinomem orofaryngu asociovaného s infekcí lidským papilomavirem (HPV) dobře snášeno, má nízkou míru rizika recidivy v primární slizniční lokalitě, nízkou míru potřeby zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) a malý výskyt nežádoucích účinků stupně ≥ 3 souvisejících s ozařováním.

• **Nižší riziko dysfagie/xerostomie:** Retrospektivní analýza [6] 26 pacientů s karcinomem slinných žláz léčených mezi lety 2005 a 2020 protonovou radioterapií technikou PBS. Odhadované 4leté přežití s lokální kontrolou one-

mocnění dosáhlo 90 %, s lokoregionální kontrolou 87 % a přežití bez vzdálených metastáz 77 %. Pozdní toxicita 3. stupně byla pozorována u 2 (8 %) pacientů. Odhadované 4leté přežití bez pozdní toxicity vysokého stupně (≥ 3) činilo 78,4 %. Průměrný rozdíl ukazatele pravděpodobnosti komplikací v normální tkáni (NTCP – normal tissue complication probability) vypočtený pro ozařovací plány protonové radioterapie technikou PBS vs. fotonové radioterapie regulované kyvem (VMAT) činil pro rozvoj xerostomie stupně 2/3 3,8 vs. 2,9 %; pro dysfagii stupně 2/3 8,6 vs. 1,9 %. Data potvrzují vynikající onkologické výsledky a nízkou míru pozdní toxicity u pacientů s karcinomem slinných žláz léčených protonovou radioterapií technikou PBS. Výpočet NTCP ukázal u některých pacientů podstatné snížení rizika závažných xerostomií a dysfagií, zatímco u jiných nebyl jasný přínos protonové radioterapie pozorován, což naznačuje, že by se u pacientů mělo předem rutinně provádět srovnávací plánování.

• Snížení výskytu pozdní xerostomie:

Retrospektivní analýza [7] pacientů s orofaryngeálním karcinomem, kteří mezi lety 2011 a 2015 podstoupili IMRT (n = 429) nebo IMPT (n = 103). Každý pacient vyplnil 3 měsíce po léčbě osmi-položkový dotazník specifický pro xerostomii. Podíl pacientů se středně těžkou a těžkou xerostomií byl v obou léčebných skupinách až do 18 měsíců po léčbě podobný. Středně těžká xerostomie však byla signifikantně méně častá ve skupině IMPT oproti skupině IMRT po 18–24 měsících (6 vs. 20 %) a po 24–36 měsících (rovněž 6 vs. 20 %).

• Snížení toxicity způsobené zářením:

Publikovaný přehled výsledků prvních kohortových studií [8] prokazuje, že protonová terapie vede ke snížení dávek na více rizikových orgánů, což se projevuje snížením akutní toxicity při zachování kontroly nádorového onemocnění. Vedle snížení míry výskytu zánětu sliznice, nižší potřeby výživy

sondou, snížení xerostomií a narušení vnímání chuti může protonová radioterapie zlepšit celkovou kvalitu života pacientů snížením únavy a nevolnosti. Protonová terapie vede ke snížení míry závislosti na výživě sondou a závažného úbytku hmotnosti až do 1 roku po radioterapii a může snížit riziko radionekrózy dolní čelisti.

• Nižší toxicita při léčbě orofaryngeálního spinocelulárního karcinomu:

Systematický přehled literatury [9] popisující výsledky protonové léčby pacientů s orofaryngeálním spinocelulárním karcinomem identifikoval, že protonová radioterapie s vysokou pravděpodobností vede ke snížení výskytu akutní a pozdní toxicity ve srovnání s IMRT. Míra snížení toxicity může být závislá na lokalizaci cílové oblasti, na použité technice protonového ozařování (PBS nebo pasivní rozptyl) a na adaptivním přepřelánování. Míra kontroly onemocnění je u PBT i IMRT pravděpodobně podobná. Protonová terapie je tedy atraktivní možností léčby pacientů s orofaryngeálním spinocelulárním karcinomem.

• Nižší akutní toxicita při léčbě karcinomu dutiny ústní a orofaryngu:

Systematický přehled a metaanalýza [10] 18 studií z databází PubMed, Scopus, Web of Science a Embase publikovaných do 7. ledna 2023. Mezi nejčastěji hlášené akutní toxicity patřila dysfagie, radiační dermatitida, mukozitida dutiny ústní, dysgeuzie a alopecie. Přehled poskytuje důkazy, které podporují hypotézu, že protonová radioterapie má ve srovnání s fotonovou lepší profil akutní toxicity při léčbě pacientů s karcinomem dutiny ústní anebo orofaryngu.

• Dlouhodobé a kontinuální zlepšení polykání:

S tím, jak přibývá pacientů, kteří dlouhodobě přežívají po karcinomu orofaryngu, nabývá dysfagie mezi nežádoucími účinky léčby stále více na významu. Ačkoli lze při IMPT ve srovnání s fotonovým zářením dosáhnout nižších dávek na okolní struktury,

klinický přínos byl dosud nejistý. Do studie [11] bylo zařazeno 71 pacientů s orofaryngeálním karcinomem stadia III/IV, kteří podstoupili definitivní IMPT v rámci longitudinální prospektivní kohortové studie a kteří v předem stanovených časových bodech vyplnili dotazník MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI). Většina pacientů měla HPV pozitivní nádory (85,9 %) a podstoupila oboustranné ozařování krku (81,4 %) se současnou systémovou léčbou (61,8 %). Průměrné kompozitní skóre MDADI se snížilo z 88,2 na začátku na 59,6 v 6. týdnu léčby a poté se kontinuálně zlepšovalo na 74,4 v 10. týdnu sledování, na 77,0 v 6. měsíci sledování, na 80,5 ve 12. měsíci sledování a na 80,1 ve 24. měsíci sledování. Na začátku léčby uvádělo pouze 5,6 % pacientů špatné skóre (< 60), zatímco v 6. týdnu léčby to bylo 61,2 %, v 10. týdnu sledování 19,1 %, v 6 měsících sledování 13,0 %, v 1 roce sledování 13,5 % a ve 2 letech sledování 11,1 %. Výsledky hlášené pacienty po IMPT pro karcinom orofaryngu ukazují na zhoršenou polykací funkci při ukončení léčby s relativně rychlým zotavením do 10 týdnů sledování a stálým zlepšováním po dobu 2 let.

• Predikce toxicity protonové radioterapie orofaryngeálního karcinomu:

Cílem studie [12] bylo vytvořit modely NTCP u pacientů s orofaryngeálním karcinomem léčených protonovou radioterapií (n = 30), nebo IMRT (n = 175) a identifikovat přidanou hodnotu protonové radioterapie v prevenci komplikací léčby. Pro všechny pacienty ozařované protony byly zpětně vypracovány i ozařovací plány IMRT, ze kterých byly vypočteny modelové hodnoty NTCP. Po 6 měsících po ozařování jednou, nebo druhou modalitou byly analyzovány cílové ukazatele dysfagie ≥ 2 . stupně, dysfagie ≥ 3 . stupně, xerostomie ≥ 2 . stupně, zánětu slinných žláz ≥ 2 . stupně a závislosti na výživové sondě. U fotonové radioterapie byly identifikovány významně vyšší hod-

noty NTCP. Protonová radioterapie naopak statisticky významně snížila průměrné hodnoty NTCP pro každý cílový ukazatel 6 měsíců po léčbě, přičemž největší absolutní rozdíl byly u míry dysfagie ≥ 2 . stupně a xerostomie ≥ 2 . stupně.

• **Dozimetrické výsledky adjuvantní protonové radioterapie HPV-pozitivního karcinomu orofaryngu:** Jednou z významných výhod protonové terapie je její schopnost lépe šetřit normální tkáň a zmírňovat toxicitu. V retrospektivní monocentrické studii [13] byli analyzováni všichni pacienti s adjuvantní protonovou radioterapií pro dlaždicobuněčný orofaryngeální karcinom asociovaný s HPV v letech 2015–2019. Pro každého z nich byl vypracován i ekvivalentní plán fotonové léčby IMRT, který sloužil jako referenční. Cílové ukazatele zahrnovaly dozimetrické výsledky na OAR, lokoregionální kontrolu onemocnění (LRC), přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS). Dávky dodané do OAR byly v případě protonové radioterapie oproti fotonové příznivější, zejména v případě konstrikce hltanu, jícnu, hrtanu, dutiny ústní a podčelistních a příušních žláz. Dosažené šetření normální tkáň nemělo negativní vliv na výsledky léčby – 2leté LRC bylo 97 %, PFS 90,3 % a OS 97,5 %.

• **Dozimetrické výhody IMPT u orofaryngeálního karcinomu:** Potenciální výhodou IMPT oproti IMRT při léčbě karcinomu orofaryngu je nižší dávka záření na několik kritických struktur, které se podílejí na vzniku nevolnosti a zvracení, mukozitidy a dysfagie. Cílem studie [14] bylo kvantifikovat dávky na OAR u 25 pacientů s orofaryngeálním karcinomem léčených pomocí IMPT v letech 2011–2012 a porovnat je s dávkami z ozařovacích plánů IMRT vytvořených pro tyto pacienty zpětně. Výsledky ukázaly, že průměrné dávky na přední a zadní část ústní dutiny, tvrdé patro, hrtan, dolní čelist, jícen i na struktury centrálního nervového systému, které se podílejí na vzniku ne-

volnosti a zvracení, byly při IMPT významně nižší než při užití srovnávacích plánů IMRT. Dávky na ostatní rizikové orgány byly u IMPT a IMRT podobné.

• **Srovnávací analýza akutní toxicity a výsledků hlášených pacienty:** Do studie [15] byli zahrnuti pacienti s orofaryngeálním karcinomem léčení definitivní nebo adjuvantní IMPT (n = 46), nebo fotonovou radioterapií objemově modulovanou kyvem (VMAT) (n = 259) v letech 2013–2018. Všichni podstoupili prospektivní hodnocení s využitím výsledků hlášených pacientem (dotazník EORTC-QLQ-H&N35) a toxicity hodnocené poskytovatelem (CTCAEv4.03). Bylo porovnáno skóre na konci léčby a před léčbou. IMPT byla spojena se signifikantně nižší potřebou PEG sondy (poměr šancí [odds ratio] OR = 0,27) a nižším počtem hospitalizací ≤ 60 dní po radioterapii (OR = 0,21), přičemž analýza podskupin odhalila největší přínos u pacientů léčených definitivní radioterapií nebo s konkomitantní chemoradioterapií. IMPT byla spojena s relativním snížením rizika užívání tlumicích léků na konci léčby o 22,3 %. Pacienti uváděli, že při IMPT se u nich snížil výskyt kašle a dysgeuzie, pacienti léčení definitivně nebo s konkomitantní chemoterapií rovněž uváděli, že se cítí méně nemocní, méně používají výživovou sondu a lépe polykají. Toxicita hodnocená poskytovatelem prokázala při IMPT méně bolesti a slizničních zánětů, vyšší byl jen výskyt slizničních infekcí.

• **Predikce vzniku sekundárních malignit:** V poslední době přibývá orofaryngeálních karcinomů asociovaných s infekcí HPV (70–80 % diagnostikovaných případů). Tito pacienti mají celkově příznivou prognózu. Vzhledem k tomu, že žijí déle, jsou více ohroženi vznikem sekundárních malignit spojených s radioterapií. Do studie [16] bylo vybráno třináct po sobě jdoucích pacientů s HPV-pozitivními karcinomy orofaryngu léčených pouze pooperačním ozařováním. Všichni pacienti byli

léčeni protonovým ozařováním metodou PBT 60 Gy ve frakcích po 2 Gy. Pro účely porovnání pro ně byly vytvořeny i ozařovací plány IMRT. Mezi plány IMPT a IMRT nebyl zjištěn žádný rozdíl v pokrytí cílové oblasti. Bylo zaznamenáno významné snížení průměrných ekvivalentních dávek na dolní čelist, kontralaterální příušní žlázy, plíce a kůže u IMPT ve srovnání s IMRT. Kromě toho bylo u všech hodnocených orgánů pozorováno významné snížení rizika sekundárních malignit ve prospěch IMPT. Podle publikované analýzy by se u pacientů s karcinomem orofaryngu diagnostikovaným v průměrném věku 54 let s průměrnou očekávanou délkou života dalších 27 let dalo léčbou pomocí IMPT oproti IMRT předejít čtyřem nadbytečným sekundárním malignitám na 100 pacientů.

Proton vs. foton – kvalita života

• **Nástroj na podporu klinického rozhodování při výběru vhodných pacientů:** Autoři publikace [17] vytvořili strategii s cílem identifikovat pacienty s nádory hlavy a krku, kteří mohou mít z protonové radioterapie největší prospěch: k odhadu NTCP u 33 pacientů s orofaryngeálním karcinomem, kteří byli dříve léčení fotonovou IMRT, byly použity recentní modely pro dysfagii, ezofagitidu, hypotyreózu, xerostomii a mukozitidu dutiny ústní. Pro výpočet NTCP byly použity dávky na OAR z ozařovacích plánů fotonové a protonové radioterapie. Poté bylo možno vypočítat roky kvalitního života vztažené ke zdraví (QALY) ztracené v důsledku každé komplikace. Průměrné snížení QALY v důsledku všech komplikací společně pro fotonovou vs. protonovou terapii činilo 1,52 vs. 1,15 QALY, přičemž protonová terapie ušetřila v průměru 0,37 QALY. Ke snížení QALY nejvíce přispěly dlouhodobé komplikace (dysfagie a xerostomie). Počet QALY ušetřených díky protonové radioterapii se u jednotlivých pacientů značně lišil a pohyboval se v rozmezí

od 0,06 do 0,84 QALY. Z protonové terapie měli největší prospěch mladší pacienti s p16-pozitivními nádory, kteří kouřili ≤ 10 krabiček cigaret. Toto zjištění by mělo být v budoucnu ověřeno ve větších souborech pacientů.

• **Nižší zátěž v důsledku symptomů:** Cílem analýzy [18] bylo vyhodnotit symptomatickou zátěž u pacientů z prospektivních registrů, kteří v letech 2006–2015 absolvovali konkomitantní chemoradioterapii (35 pacientů IMPT, 46 pacientů IMRT) pro orofaryngeální karcinom a kteří měli vyplněný dotazník MD Anderson Symptom Inventory for Head and Neck Cancer (MDASI-HN) v různých obdobích před léčbou (výchozí stav), během léčby (akutní fáze), během prvních 3 měsíců po léčbě (subakutní fáze) a po ní (chronická fáze). Výchozí zátěž symptomů byla u obou skupin podobná, pětici nejčastějších symptomů tvořily problémy s vnímáním chuti (průměrné skóre 4,91 na škále 0–10), sucho v ústech (4,49), polykací/žvýkací obtíže (4,26), nechutenství (4,08) a únava (4,00). Ze všech jedenácti sledovaných příznaků protonová terapie v subakutní a chronické fázi signifikantně příznivě ovlivnila změny vnímání chuti a celkovou chuť k jídlu. Mezi modalitami nebyly zjištěny žádné rozdíly v zátěži symptomů během akutní a chronické fáze. V průběhu subakutní fáze bylo průměrné skóre MDASI-HN pro pět nejčastějších příznaků společně 5,15 u IMPT oproti 6,58 u IMRT. Zátěž symptomů v subakutní fázi zotavení po léčbě byla tedy nižší u pacientů s IMPT než u pacientů s IMRT.

Proton vs. foton – nákladová efektivita

• **Náklady na IMPT vs. IMRT na základě vynaložených klinických činností:** V pilotní studii [19] pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem orofaryngu byla pro porovnání IMPT (25 pacientů) s IMRT (25 pacientů) v léčbě orofaryngeálního karcinomu použita metoda hodnocení klinických čin-

ností vynaložených na pacienta v čase (TDABC – time-driven activity-based costing). Byly vytvořeny procesní mapy pro každou multidisciplinární klinickou činnost (včetně chemoterapie a podpůrných služeb) od počáteční konzultace po 1 měsíc sledování. Pro každou činnost byly stanoveny náklady na její zdroje a čas. Všechny vypočtené náklady byly normalizovány na pacienta s nejnižšími náklady při IMRT.

Náklady TDABC při IMRT byly 1- až 3,33násobkem nákladů na pacienta s nejnižšími náklady na IMRT, zatímco náklady při IMPT byly 1,88- až 4,32násobkem nákladů na pacienta s nejnižšími náklady na IMRT. Přestože náklady na jednu frakci byly u IMPT 2,79krát vyšší než u IMRT (v důsledku vyšších nákladů na vybavení), průměrné náklady na celý cyklus IMPT byly jen 1,53krát vyšší než u IMRT, což naznačuje, že počáteční zvýšení nákladů je částečně zmírněno snížením nákladů na další podpůrné zdravotní služby. Ačkoli v tomto srovnávacím vzorku byla protonová radioterapie v průměru nákladnější než fotonová především kvůli vyšším nákladům na vybavení, podskupina pacientů s IMRT měla podobné náklady jako pacienti s IMPT, a to vinou vyššího využívání zdrojů podpůrné péče.

• **Individualizované odhady nákladové efektivity a přínosu pro kvalitu života:** V této práci [20] autoři k odhadu rizika dysfagie, ezofagitidy, hypotyreózy, xerostomie a mukozitidy dutiny ústní u 33 pacientů léčených radioterapií pro orofaryngeální karcinom použili pravděpodobnostní modely NTCP pro porovnání ozařovacích plánů IMRT a IMPT. Pro každou komplikaci byly vypočteny ztracené roky QALY, přičemž byla zohledněna pacientova individuální pravděpodobnost přežití. Nákladová efektivita byla modelována na základě počátečních nákladů na IMPT a IMRT a nákladů na akutní anebo dlouhodobou léčbu komplikací. Inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) ukázal

značnou variabilitu v nákladech na ušetřené QALY u jednotlivých pacientů s mediánem 361 405 USD/QALY pro všechny pacienty (od 54 477 USD/QALY do 1 508 845 USD/QALY). Protonová terapie byla nákladově efektivnější u pacientů s p16-pozitivními nádory (234 201 USD/QALY) ve srovnání s p16-negativními nádory (516 297 USD/QALY). U pacientů s p16-pozitivními nádory léčených komplexním ozářením uzlin se odhaduje, že protonová terapie je nákladově efektivní u ≥ 50 % vybraných případů s poměrem 8/9 pacientů při ceně 500 000 USD/QALY ve srovnání s 6/24 pacientů, kteří mají buď p16-negativní nádory, nebo absolvují jednostranné ozáření krku. Nákladová efektivita protonové terapie se tedy u pacientů s karcinomem orofaryngu značně liší a poukazuje na důležitost individuálního rozhodování. Identifikace pacientů, pro které bude mít protonová terapie největší přínos, může optimalizovat budoucí rozdělování zdrojů.

• **Vyšší míra práce schopnosti po ozařování orofaryngeálního karcinomu:** Výsledky týkající se zachování pracovní schopnosti byly předem definovaným sekundárním cílem randomizované studie fáze 2/3 [21]. Zařazeno bylo 147 pacientů se spinocelulárním orofaryngeálním karcinomem stadia II–IVB léčených pomocí IMPT (n = 69), nebo IMRT (n = 78). Prostřednictvím výsledků hlášených samotnými pacienty byl sledován rozdíl v míře absenteizmu, presenteizmu a ztráty pracovní produktivity vstupně, na konci chemoradioterapie a dále po 6 měsících, 1 roce a 2 letech. V rameni s IMPT analýza prokázala, že podíl pacientů, kteří mohli dále pokračovat v práci, v čase narůstal od 60 % vstupně přes 71 % po 1 roce až na 78 % po 2 letech. V rameni s IMRT zůstal tento podíl stabilní: 57 % vstupně, 54 % po 1 roce a 52 % po 2 letech. Rozdíl ve prospěch protonové terapie měl ve 2 letech tendenci ke statistické významnosti. Pacienti s orofaryngeálním karcinomem, kteří podstoupili kura-

tivní chemoradioterapii s protonovou léčbou, tedy vykazovali rostoucí tendenci k zotavení své práce schopnosti a pracovní produktivity. Do budoucna je třeba provést studie, které by identifikovaly mechanismy, jež při chemoradioterapii nádorů hlavy a krku způsobují pracovní neschopnost nebo zhoršení pracovních schopností.

Proton vs. foton – účinnost

• **Lepší výsledky léčby dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku:** Analýza 982 pacientů, kteří v letech 2015–2019 podstoupili kurativní radioterapii [22]. Ve skupině s protonovou radioterapií bylo oproti skupině ozařované fotony (IMRT) potvrzeno signifikantní snížení míry relativního rizika

úmrtní ze všech příčin o 57 % (upravený poměr rizik [aHR] = 0,43), úmrtní specifického pro karcinom o 56 % (aHR = 0,44) a lokoregionální recidivy onemocnění o 39 % (aHR = 0,61).

Ing. Kateřina Michnová,
Ing. Petra Polsen
odborné redaktorky Care Comm s.r.o.

Protonová radioterapie nádorů hlavy a krku českých pacientů

V přehledu recentně publikovaných studií nelze opomenout dvě původní práce doc. MUDr. Jiřího Kubeše, Ph.D., a jeho spolupracovníků z Protonového centra Praha.

Protonová radioterapie nazofaryngeálního karcinomu

Studie [23] shrnovala dozimetrické parametry, časné výsledky léčby a profil akutních a pozdních nežádoucích účinků za období 2 let. Bylo zahrnuto 40 pacientů s nazofaryngeálním karcinomem, kterým byl v období od ledna 2013 do června 2018 ozařován primární nádor a oboustranné lymfatické uzliny v oblasti krku protonovou radioterapií technikou PBS. Většinou pacientů byla současně podávána chemoterapie. Celkem 65 % pacientů bylo pro protonovou léčbu indikováno z důvodu pokročilého onemocnění, které neumožňovalo IMRT, další pacienti byli vybráni z důvodu nevyhovujících dávek na OAR při IMRT nebo kvůli mladému věku, zbylí pacienti se na Protonové centrum Praha se žádostí o léčbu obrátili sami.

Medián doby sledování byl 24 měsíců. Léčba nebyla přerušena u žádného pacienta. Dvouleté celkové přežití dosáhlo 80 %, tento výsledek je srovnatelný s údaji v literatuře [24,25]. Dvouleté přežití bez známek nemoci činilo 75 % a lokoregionální kontrola onemocnění dosáhla 84 %. Zemřelo 25 % pacientů a u 28 % došlo k progresi onemocnění. V kontextu toho, že ve studované dané populaci byli zahrnuti pacienti s pokročilým onemocněním, se jedná o velmi dobré výsledky.

Akutní toxicita byla navzdory rozsáhlým cílovým objemům a současnému podávání chemoterapie obecně mírná: nejčastěji byla zaznamenána kožní toxicita (stupně 2 u 67 % pacientů), mukozitida (stupně 2 u 65 % pacientů), xerostomie (stupně 1 u 77 % pacientů) a dysfagie (stupně 2 u 42 % pacientů). Nutno dodat, že při ozařování nazofaryngeálního karcinomu je akutní toxicita vysoká i při použití IMRT [25–28].

Pozdní toxicita byla hodnocena při poslední kontrole. U jednoho pacienta se 23 měsíců po ozařování vyskytla symptomatická nekróza temporálního laloku a u dalšího pacienta, který trpěl systémovým onemocněním pojivových tkání, pak subkutánní fibróza. V porovnání s literárními údaji [26,28] byla pozdní toxicita ve sledovaném souboru mírná.

I přes limitace této studie (malý soubor pacientů, retrospektivní charakter a krátká doba sledování) lze říci, že IMPT je při léčbě nazofaryngeálního karcinomu proveditelná a je provázena jen mírnou akutní toxicitou. Měla být brána v úvahu u mladých pacientů s pokročilým onemocněním v blízkosti OAR, u nichž je významné riziko závažné toxicity.

Protonová radioterapie nádorů glomus jugulare

Druhá z prací týmu doc. Kubeše [29] sledovala efektivitu a bezpečnost protonové radioterapie nádorů glomus jugulare technikou PBS. Do této retrospektivní studie bylo zařazeno 12 pacientů (10 žen, 2 muži), kteří byli IMPT léčeni v období od prosince 2013 do srpna 2020. Všichni pacienti dokončili léčbu, pozorovaná akutní toxicita byla jen mírná – u devíti se vyskytl mírný kožní erytém a u žádného pacienta nebyla pozorována mukozitida. U čtyř pacientů byla pozorována mírná xerostomie a dva pacienti měli dočasné potíže s polykáním.

Pozdní toxicita (pozorovaná po ≥ 3 měsících terapie) byla zatím zaznamenána u jednoho pacienta – jednalo se o isiplaterální ototoxicitu s 60% ztrátou sluchu. Průměrná dávka na kochleu byla v tomto případě 21 Gy, takže souvislost ztráty sluchu s dávkou je nepravděpodobná.

V době psaní článku o výsledcích této studie byli všichni pacienti naživu. Magnetická rezonance (MR) během sledování neukázala žádné změny ve velikosti primárního nádoru. U jednoho pacienta byly na kontrolní MR 24 měsíců po radioterapii zaznamenány nekrotické změny nádoru a u jednoho pacienta s metastatickým onemocněním došlo k progresi ložisek v plicích a játrech.

Podobně jako u předchozí studie je i zde nevýhodou její retrospektivní charakter, malý soubor pacientů a krátká doba sledování. S ohledem na tyto parametry nebylo hodnoceno přežití a vzhledem k nízkému výskytu nežádoucích účinků nebyla provedena jejich analýza. I přes tato omezení lze říci, že protonová radioterapie technikou PBS by měla být brána v úvahu při volbě léčby u pacientů s velkými nádory glomus jugulare, kteří nejsou vhodní pro stereotaktickou radioterapii, a u mladších pacientů s dlouhou očekávanou dobou přežití.

Publikováno se souhlasem doc. J. Kubeše.

Literatura

- Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1): 83–88. Doi: 10.1016/s0360-3016(03)00073-7.
- Holliday EB, Kocak-Uzel E, Feng L et al. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: A case-matched control analysis. *Med Dosim* 2016; 41(3): 189–194. Doi: 10.1016/j.meddos.2016.01.002.
- Jain V, Irmen P, O'Reilly S et al. Predicted secondary malignancies following proton versus photon radiation for oropharyngeal cancers. *Int J Part Ther* 2020; 6(4): 1–10. Doi: 10.14338/IJPT-19-00076.1.
- Nangia S, Gaikwad U, Noufal MP et al. Proton therapy and oral mucositis in oral & oropharyngeal cancers: outcomes, dosimetric and NTCP benefit. *Radiat Oncol* 2023; 18(1): 121. Doi: 10.1186/s13014-023-02317-1.
- Anderson JD, DeWees TA, Ma DJ et al. A Prospective Study of Mucosal Sparing Radiation Therapy in Resected Oropharyngeal Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023; 115(1): 192–201. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.06.057.
- Walser MA, Bachmann N, Kluckert J et al. Clinical outcome after pencil beam scanning proton therapy and dysphagia/xerostomia NTCP calculations of proton and photon radiotherapy delivered to patients with cancer of the major salivary glands. *Br J Radiol* 2023; 96(1148): 20220672. Doi: 10.1259/bjr.20220672.
- Cao J, Zhang X, Jiang B et al. Intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer reduces rates of late xerostomia. *Radiother Oncol* 2021; 160: 32–39. Doi: 10.1016/j.radonc.2021.03.036.
- Meijer TWH, Scandurra D, Langendijk JA. Reduced radiation-induced toxicity by using proton therapy for the treatment of oropharyngeal cancer. *Br J Radiol* 2020; 93(1107): 20190955. Doi: 10.1259/bjr.20190955.
- Mendenhall WM, Beitler JJ, Saba NF et al. Proton Beam Radiation Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Part Ther* 202; 9(4): 243–252. Doi: 10.14338/IJPT-22-00030.1.
- Sethi S, O'Neil M, Jensen E et al. Toxicity with proton therapy for oral and/or oropharyngeal cancers: A scoping review. *J Oral Pathol Med* 2023; 52(7): 567–574. Doi: 10.1111/jop.13426.
- Grant SR, Hutcheson KA, Ye R et al. Prospective longitudinal patient-reported outcomes of swallowing following intensity modulated proton therapy for oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 2020; 148: 133–139. Doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.021.
- Rwigema JM, Langendijk JA, van der Laan PH et al. A Model-Based Approach to Predict Short-Term Toxicity Benefits With Proton Therapy for Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 104(3): 553–562. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.055.
- Wright CM, Baron J, Lee DY et al. Dosimetric Results for Adjuvant Proton Radiation Therapy of HPV-Associated Oropharynx Cancer. *Int J Part Ther* 2021; 8(4): 47–54. Doi: 10.14338/IJPT-D-21-00018.
- Holliday EB, Kocak-Uzel E, Feng L et al. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: A case-matched control analysis. *Med Dosim* 2016; 41(3): 189–194. Doi: 10.1016/j.meddos.2016.01.002.
- Manzar GS, Lester SC, Routman DM et al. Comparative analysis of acute toxicities and patient reported outcomes between intensity-modulated proton therapy (IMPT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) for the treatment of oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 2020; 147: 64–74. Doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.010.
- Jain V, Irmen P, O'Reilly S et al. Predicted Secondary Malignancies following Proton versus Photon Radiation for Oropharyngeal Cancers. *Int J Part Ther* 2020; 6(4): 1–10. Doi: 10.14338/IJPT-19-00076.1.
- Brodin NP, Kabarriti R, Pankuch M et al. A Quantitative Clinical Decision-Support Strategy Identifying Which Patients With Oropharyngeal Head and Neck Cancer May Benefit the Most From Proton Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 104(3): 540–552. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.039.
- Sio TT, Lin HK, Shi Q et al. Intensity Modulated Proton Therapy Versus Intensity Modulated Photon Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer: First Comparative Results of Patient-Reported Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(4): 1107–1114. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.044.
- Thaker NG, Boyce-Fappiano D, Ning MS et al. Activity-Based Costing of Intensity-Modulated Proton versus Photon Therapy for Oropharyngeal Cancer. *Int J Part Ther* 2021; 8(1): 374–382. Doi: 10.14338/IJPT-20-00042.1.
- Brodin NP, Kabarriti R, Schechter CB et al. Individualized quality of life benefit and cost-effectiveness estimates of proton therapy for patients with oropharyngeal cancer. *Radiat Oncol* 2021; 16(1): 19. Doi: 10.1186/s13014-021-01745-1.
- Smith GL, Fu S, Ning MS et al. Work Outcomes after Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for Oropharyngeal Cancer. *Int J Part Ther* 2021; 8(1): 319–327. Doi: 10.14338/IJPT-20-00067.1.
- Chia-Lun Chang, Kuan-Chou Lin, Wan-Ming Chen et al. Comparing the Oncologic Outcomes of Proton Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2023 [online]. Dostupné na: <https://ssrn.com/abstract=4465968orhttp://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4465968>.
- Kubeš J, Vondráček V, Andrlík M et al. Proton pencil-beam scanning radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer: dosimetric parameters and 2-year results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278(3): 763–769. Doi: 10.1007/s00405-020-06175-5.
- Fountzilias G, Ciuleanu E, Bobos M et al. Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 427–435. Doi: 10.1093/annonc/mdr116.

25. Cao CN, Luo JW, Gao L et al. Concurrent chemotherapy for T4 classification nasopharyngeal carcinoma in the era of intensitymodulated radiotherapy. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0119101. Doi: 10.1371/journal.pone.0119101.
26. Lee N, Harris J, Garden AS et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3684–3690. Doi: 10.1200/JCO.2008.19.9109.
27. Songthong AP, Kannarunimit D, Chakkrabat C et al. A randomized phase II/III study of adverse events between sequential (SEQ) versus simultaneous integrated boost (SIB) intensity modulated radiation therapy (IMRT) in nasopharyngeal carcinoma; preliminary result on acute adverse events. *Radiat Oncol* 2015; 10: 166. Doi: 10.1186/s13014-015-0472-y.
28. Levin WP, Kooy H, Loeffler JS et al. Proton beam therapy. *Br J Cancer* 2005; 93(8): 849–854. Doi: 10.1038/sj.bjc.6602754.
29. Kubeš J, Vondráček V, Andrlík M et al. Pencil-beam scanning proton therapy for the treatment of glomus jugulare tumours. *J Med Radiat Sci* 2022; 69(4): 456–462. Doi: 10.1002/jmrs.612.
28. Ou X, Zhou X, Shi Q et al. Treatment outcomes and late toxicities of 869 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive intensity modulated radiation therapy: new insight into the value of total dose of cisplatin and radiation boost. *Oncotarget* 2015; 6(35): 38381–38397. Doi: 10.18632/oncotarget.5420.