

Protonová radioterapie maligního lymfomu založená na důkazech

**Výběr z recentně
publikovaných studií**



VÝBĚR Z RECENTNĚ PUBLIKOVANÝCH STUDIÍ

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

radioterapie (RT) je již několik desetiletí dobře zavedenou léčebnou metodou při léčbě lymfomů. Dříve se RT používala jako jediná léčebná modalita, poté častěji jako součást postupů kombinujících záření se systémovou léčbou. Tento postup zajišťuje vysokou šanci na kontrolu onemocnění.

Ozařování některých kritických lokalit, například mediastina, bývá bohužel spojováno s významným navýšením rizik zásadní toxicity. Některé obtíže spojované s RT pak mohou významně zkrátit dobu dožití pacienta vyléčeného z hematologické malignity nebo výrazně ovlivnit kvalitu jeho života a celkový zdravotní stav. Zásadní pro vývoj poradiačního poškození je především mladší věk pacienta v době absolvování RT. Lidé do 25–30 let mají tkáň citlivější k poškození radiací, nejcitlivější k radiaci jsou pak děti do 3 let věku. Pro závažnost poradiační toxicity je zásadní též rozsah ozaření, umístění ozařovaného ložiska a přítomnost dalších onemocnění, která mohou modifikovat poradiační morbiditu.

I technologický vývoj v RT zaznamenává výrazný pokrok a je spojen především s hledáním nových technik, které by byly optimální pro potřeby lékařského ozaření. Touto technikou by mohla být částicová terapie, konkrétně nyní v ČR dostupná protonová RT. Jedná se o novou techniku RT, která má potenciál spojit vynikající léčebný efekt RT ve schématech léčby lymfomů s minimálními riziky vzniku poradiační toxicity. Rozsah stávajících znalostí o této nadějně léčebné metodě představuje a shrnuje tato příloha.



MUDr. Kateřina Dědečková
radiační onkolog,
Protonové centrum Praha

Protonová radioterapie maligního lymfomu založená na důkazech

Snížení závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou Hodgkinova a non-Hodgkinova lymfomu bylo základním kamenem dosažených pokroků v léčbě těchto onemocnění. Radioterapie v léčbě lymfomů bývá součástí kombinovaných léčebných schémat spolu se systémovou terapií. Tento přístup zajišťuje vysokou pravděpodobnost dosažení lokální kontroly onemocnění.

Hodgkinův lymfom (HL) je vzácné zhoubné hematologické onemocnění s odhadovanou roční incidencí 2,8/100 000 osob [1]. Vyznačuje se vysokou mírou vyléčení, která se pohybuje mezi 80 a 90 % [2]. Pro léčbu časného HL (stadia I–II) s příznivou i nepříznivou prognózou je v současnosti považována za zlatý standard konsolidační radioterapie, protože významně zlepšuje přežití bez progresu onemocnění [3]. Postižení HL se často vyskytuje v nadbrániční lokalizaci, kdy je často nutné provést ozaření mediastinální oblasti v blízkosti kritických orgánů citlivých k poškození radiací.

Přínos léčby ionizujícím zářením býval dlouhou dobu vykoupen zvýšenou mortalitou a morbiditou, zejména sekundárními malignitami a srdečními komplikacemi jako pozdními nežádoucími účinky radioterapie. Postupně se vyvíjejí způsoby, jak minimalizovat kolaterální poškození rizikových mediastinálních orgánů radiací. Zatím posledním krokem k vyšší bezpečnosti při zachování vysoké účinnosti je částicová terapie se svými unikátními fyzikálními vlastnostmi – nižší vstupní dávkou, předáním maxima energie v cílové oblasti se strmým spádem na konci doletu paprsku.

Radiační techniky první generace založené na dvourozměrném plánování a velkých ozařovacích polích byly při ozařování mediastinálního HL zatíženy výrazně zvýšenou morbiditou, zejména v důsledku sekundárních malignit, plicní toxicity a kardiotoxicity [4].

Následně došlo k pokroku v plánování léčby fotonové radioterapie s menšími cílovými objemy, což umožnilo podstatné snížení celkové dávky, které je pacient vystaven [5]. Kromě toho byly dosaženy výrazné technické pokroky v ochraně kritických rizikových orgánů (organ at risk, OAR), aniž by byla negativně ovlivněna lokální kontrola nádoru nebo doba pacientova přežití. Mezi zmíněné pokroky fotonové radioterapie patří mj. ozařování s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), radioterapie objemově modulovaná kyvem (volumetric modulated arc therapy, VMAT), helikální tomoterapie (helical tomotherapy, HT) či využití metod pro management dýchacích pohybů, jako je gating nebo zadržování dechu při hlubokém nádechu (deep-inspiration breath-hold, DIBH) [6].

Současná konvenční fotonová radioterapie však již dosáhla svých fyzikálních limitů a nedá se předpokládat, že další technologický vývoj zásadně pomůže v dalším snižování dávek na rizikové orgány. Problém ochrany OAR však do velké míry řeší částicová (v současnosti především protonová) radioterapie, která se ve správně zvolených indikacích především u dětí a mladých nemocných nabízí jako léčba volby. Typicky do této skupiny patří i radioterapie lymfomů, které bývají často diagnostikovány v mladém věku. Po úspěšné léčbě mají pacienti dobrou dlouhodobou prognózu, kterou jim mohou výrazně narušit po 10 a více letech



Ediční řada: Terapie v hematologii | červen 2024 | Vydavatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5 | šéfredaktorka: Ing. Kateřina Michnová, katerina.michnova@carecomm.cz | odborná redaktorka: Mgr. Lucie Simonidesová, lucie.simonidesova@carecomm.cz | specialista medicínských projektů: Jan Laitl, jan.laitl@carecomm.cz, +420 725 778 001 | Jazyková redakce: Mgr. Irena Kratochvílová | Grafická úprava: Karel Zahradník | Tisk: Akontext s.r.o., Zářbyňská 2048/7, 141 00 Praha 4 | Distribuováno s časopisem Transfúze a hematologie dnes č. 2/2024 | Neprodejné, určeno odborné zdravotnické veřejnosti. | Přetisk a jakékoli šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele. | Redakce nezodpovídá za jazykovou správnost inzerátů. | Foto na titulní straně: archiv PTC Praha | © Care Comm s.r.o.

od ozařování jeho pozdní následky v podobě chlopenních vad, kardiomyopatií, ischemické choroby srdeční či sekundárních malignit [7].

Vyšší ochrana OAR je argumentem pro racionální využívání částicové (v současnosti převážně protonové) radioterapie oproti konvenční fotonové. Rozdíl je dán samotným fyzikálním principem obou modalit. Zatímco léčebný fotonový svazek odevzdává nejvíce své energie u povrchu v místě svého vstupu a prochází dále celým tělem, přičemž je postupně zeslabován, protonový svazek předává u povrchu jen malou část dávky. Intenzita předávání energie roste do hloubky, maxima dosahuje v cílové oblasti (v oblasti tzv. Braggova píku) a za ní již k předávání energie nedochází. To znamená, že při fotonové radioterapii je třeba ozařování z více směrů, aby se potřebná dávka v cílovém objemu sečetla, zato protonová radioterapie umožňuje dosáhnout dostatečné dávky do cílového ložiska při současně výrazné minimalizaci celkového ozářeného objemu okolních struktur.

Vyšší vstupní náklady na protonovou léčbu se tak mohou vracet v úspore za léčbu nežádoucích účinků a výsledkem je reálné šetření nákladů, jak již bylo prokázáno u dětských nádorových onemocnění [8].

Proton versus foton – na dávce záleží

Potenciál protonové radioterapie pro snížení dávky záření dodané kritickým orgánům s cílem minimalizovat související toxicitu hodnotila řada dozimetrických studií. Na začátek vybíráme studii Lautenschlaegera et al. [9], v níž autoři provedli srovnávací analýzu mezi IMRT plány tří fotonových ozařovacích technik a protonovým ozařovacím plánem u deseti mladých pacientek s mediastinálním lymfomem, zaměřenou na dávky dodané na srdce, koronární cévy a chlopně, dále na plíce, štítnou žlázu a tkáň prsů.

Radioterapie pro dolní nebo kombinované dolní a horní mediastinální postižení vedla u všech použitých ozařovacích modalit ke zvýšení dávek na srdce a tkáň prsů – ovšem s tím rozdíl, že při fotonovém ozařování bylo podle použité techniky na srdce dodáno 7,23–9,76 Gy oproti < 5,6 Gy při ozáření protony. Obdobně dávky záření na prs činily 2,47–6,76 Gy při fotonové radioterapii vs. < 2,9 Gy při protonové radioterapii.

Průměrná dávka záření absorbovaná tělem byla u pacientů s mediastinálním lymfomem při protonové radioterapii snížena na 1,8 Gy oproti 3,6–4,3 Gy s fotonovou radioterapií (podle použité techniky). Objem těla přijímajícího dávku 10 Gy a více (V10) byl při ozařování protony snížen cca o 30–50 % (7,1 vs. 10,1–12,8 %).

Protonová radioterapie tedy v této studii prokázala významně nižší dávky dodané rizikovým orgánům ve srovnání s fotonovými ozařovacími plány, přičemž udržela srovnatelné pokrytí cílového objemu. Analýza ukázala potenciál pro snížení rizika sekundárních malignit a ischemických srdečních příhod u pacientů léčených protonovou radioterapií. Tato metoda je podle autorů obzvláště vhodná pro mladé pacienty, u nichž je prioritou minimalizace rizika pozdních nežádoucích účinků radioterapie.

Autoři zároveň zdůraznili, že pokud není protonová terapie pro pacienty s mediastinálním lymfomem dostupná nebo technicky proveditelná, je nutné pečlivě zvolit alternativní fotonové techniky podle priority šetření vybraných OAR, například prsních žláz u mladých žen. U všech fotonových technik je však této ochrany dosahováno za cenu vyšších dávek na jiné OAR.

Pokud je protonová radioterapie dostupná, měla by být standardem v léčbě mediastinálního lymfomu u mladých dospělých do 30 let bez ohledu na pohlaví.

Cílem studie Bauese et al. [10] bylo u pacientů s HL porovnat ozařovací plány protonové radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated proton therapy, IMPT) s fotonovou VMAT při zadržení dechu v hlubokém nádechu (deep inspiration breath hold, DIBH).

Pro 21 pacientů s HL byly vytvořeny ozařovací plány jak pro IMPT, tak pro DIBH-VMAT. Obě techniky poskytly vynikající pokrytí cílových objemů – ovšem s významným snížením průměrných dávek na prs, plíce, srdce a ostatní zdravé tkáně o 38–83 % ve prospěch IMPT. Protonová terapie významně snížila průměrné dávky záření na srdce na < 5 Gy a na tkáň prsů u žen na < 1 Gy. Tato studie představuje první srovnání DIBH-VMAT a IMPT v léčbě HL a prokázala statisticky významné snížení dávek na rizikové orgány ve prospěch IMPT, což podle autorů potvrzuje, že protonová radioterapie je preferovanou technikou pro snížení potenciálních budoucích zdravotních rizik u pacientů s HL.

Protonová radioterapie je potenciálně spojena s nižším rizikem vzniku sekundárních malignit díky nižší celkové dávce ozáření okolních OAR. Prospektivní studie, které by tuto hypotézu potvrdily, nejsou k dispozici, poznatky lze čerpat alespoň z retrospektivních studií. Jednou z nich je retrospektivní multiinstitucionální kohortová studie Königa et al. z Heidelbergu [11] posuzující riziko vzniku sekundárních malignit po léčbě protonovou radioterapií a fotonovou IMRT.

Bylo analyzováno 23 pacientů (16 žen a 7 mužů), kteří byli léčeni protonovou radioterapií pro mediastinální lymfom

v Heidelberg Ion Beam Therapy Center. Pro všechny byly následně vypracovány ozařovací plány i pro IMRT. Riziko vzniku sekundárních malignit vyvolaných radiační bylo odhadnuto a hodnoceno použitím dvou různých predikčních modelů.

Podle tzv. Dasuova modelu byl medián absolutního celkového rizika indukce nádoru po IMRT 4,4 % pro karcinom plic, 9,9 % pro karcinom prsu a 1 % pro karcinom jícnu. U protonové radioterapie byla vypočítaná modelovaná rizika signifikantně nižší: 1,6 % pro karcinom plic, 4,5 % pro karcinom prsu a 0,8 % pro karcinom jícnu ($p \leq 0,01$). Riziko úmrtí na sekundární malignity bylo významně nižší u protonové radioterapie ve srovnání s IMRT: 1,1 vs. 3,1 % pro karcinom plic, 0,9 vs. 1,9 % pro karcinom prsu a 0,7 vs. 1 % pro karcinom jícnu ($p \leq 0,001$ pro všechny).

Použitím druhého, tzv. Schneiderova modelu bylo pro sekundární malignity při použití protonové radioterapie oproti IMRT zjištěno signifikantní snížení rizika o 54,4 % pro karcinom plic, o 56,4 % pro karcinom prsu a o 24,4 % pro karcinom jícnu ($p \leq 0,01$ pro všechny).

Autoři uzavírají podobně jako v případě jiných zde zmiňovaných prací, že protonová radioterapie mediastinálního lymfomu podle očekávání snižuje riziko vzniku sekundárních malignit vyvolaných zářením ve srovnání s fotonovou radioterapií. Proto by mělo být zejména u mladých pacientů zváženo využití pokročilých technik radioterapie, jako je protonová radioterapie, s cílem uvést nové riziko potenciálně snížit.

Účinnost a bezpečnost protonové radioterapie lymfomů ze studií a klinických zkušeností

Systematický přehled Loapa et al. [12] vznikl za účelem kontextuální analýzy aktuálních klinických důkazů pro léčbu mediastinálního HL protonovou terapií. Lze z něj mj. vyčíst, že:

- ▶ Hoppe et al. [13] publikovali výsledky studie fáze II zahrnující 15 pacientů s HL léčených protonovou terapií v uzlinách v konsolidačním režimu. Dávky se pohybovaly v rozmezí 15–39,6 Gy. Při mediánu sledování 37 měsíců bylo tříleté přežití bez relapsu (relaps-free survival, RFS) 93 % a tříleté přežití bez sledované události (event-free survival, EFS) 87 %. Nebyla pozorována žádná toxicita stupně 3–4. Následná data [14] z větší kohorty 138 pacientů s mediánem sledování 32 měsíců potvrdila účinnost protonové terapie HL s tříletým RFS 92 % a vynikajícím bezpečnostním profilem – bez toxicity související s léčbou stupně 3–4.
- ▶ Podobně Nanda et al. [15] nepozorovali u 50 pacientů s HL (v kohortě 59 pacientů s lymfomem) při protonové

radioterapii žádnou toxicitu stupně 3–4 související s léčbou ani pozdní toxicitu stupně ≥ 2 .

► Tseng et al. [16] hodnotili profil tolerance protonové terapie u relabujícího/refrakterního (R/R) HL v kohortě 85 pacientů s R/R lymfomem (včetně 56 pacientů s HL) léčených střední dávkou 36 Gy. V mediánu sledování 26,3 měsíce nebyla pozorována žádná plicní toxicita stupně 3–4. Všechny uvedené výsledky byly s protonovou radioterapií lepší, než jakých bylo dosaženo v historických kohortách s fotonovou IMRT v konsolidačním režimu (4,5 % případů toxicity 3. stupně celkově a 12,5 % konkrétně pacientů s R/R HL) [17]. Autoři konstatují, že by protonová radioterapie měla být zvažována jako léčebná možnost pro pacienty s relabujícím/refrakterním lymfomem v konsolidačním nebo záchranném režimu.

Na radioterapii adolescentů a mladých dospělých s diagnostikovaným časným Hodgkinovým lymfomem (stadia I–II) se zaměřila retrospektivní studie Bate-se et al. [18], jejíž autoři úvodem připomněli, že klasický Hodgkinův lymfom je onemocnění s vysokou mírou vyléčitelnosti, které bývá typicky diagnostikováno u adolescentů a mladých dospělých. Protonová terapie má potenciál snížit v této populaci zátěž pozdní toxicitou, data o její účinnosti ve srovnání s fotonovou radioterapií však byla donedávna omezená.

Autoři studie retrospektivně identifikovali 94 pacientů ve věku 15–40 let s klasickým Hodgkinovým lymfomem stadia I–II, kteří mezi lety 2008 a 2017 podstoupili jako součást své iniciační léčby radioterapii – konvenční, nebo protonovou. Dvouletá míra přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival, PFS) v celé sledované kohortě činila 89 % a účinnost se mezi jednotlivými radiotherapeutickými modalitami signifikantně nelišila – míra dvouletého PFS 94 % při protonové radioterapii vs. 83 % při fotonové radioterapii; $p = 0,07$). Autoři svou publikaci uzavřeli konstatováním, že pro pacienty s významným rizikem pozdních účinků způsobených radiací, zejména pro ty mladší, je protonová terapie racionální a účinnou možností léčby Hodgkinova lymfomu.

Kombinovaná chemoradioterapie představuje standardní přístup k léčbě agresivních mediastinálních non-Hodgkinových lymfomů (aggressive mediastinal non-Hodgkin lymphoma, AMNHL). Obavy z akutní a pozdní toxicity radioterapie však v praxi vedou k vyššímu využívání výhradně systémové léčby. Protonová terapie nabízí slibnou alternativu, ale data

o jejích klinických výsledcích v dané indikaci byla dosud omezena. V multicentrické retrospektivní kohortové studii Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG), konkrétně jejího podvýboru pro lymfomy [19], byly prezentovány výsledky pacientů s AMNHL léčených po chemoterapii protonovou radioterapií s použitím technologie scanování tužkovým svazkem (pencil beam scanning, PBS) nebo dvojitého rozptylu (double scattering).

Bylo analyzováno celkem 29 pacientů s AMNHL léčených mezi lety 2011 a 2021. Při střední délce doby sledování 4,2 roku dosáhl odhad pětiletého PFS 93 %, pětiletého přežití bez lokální recidivy (local recurrence-free survival, LRFS) 96 % a pětiletého celkového přežití (overall survival, OS) 87 %.

Nejvyšší zaznamenaná akutní toxicita byla stupně 1 (18 pacientů) a stupně 2 (7 pacientů). Toxicita stupně 3 a více nebyla pozorována. Průměrná dávka na plíce a objem plicní tkáně, který obdržel dávku 20 Gy a více (V20), byly signifikantně nižší u pacientů léčených PBS ve srovnání s technikou dvojitého rozptylu.

Protonová radioterapie po chemoterapii tedy prokázala i u pacientů s AMNHL vysokou účinnost vyjádřenou pětiletým PFS, LRFS i OS a zároveň vyšší bezpečnost, bez toxicity vyššího stupně.

Jak už bylo konstatováno, nízký vstupní věk a dlouhodobé přežívání po léčbě predisponuje pacienty s diagnózou mediastinálního lymfomu k vysokému riziku pozdních komplikací, včetně sekundárních malignit po kurativní radioterapii. Pro snížení tohoto rizika je třeba zvažovat použití pokročilých technik radiační terapie, jako je např. ozařování protony. V Heidelberg Ion Beam Therapy Center bylo mezi zářím 2014 a únorem 2017 takto ozařováno celkem 20 pacientů s mediastinálním lymfomem, pro které byly vytvořeny i srovnávací plány fotonové IMRT, na jejichž základě bylo provedeno kvantitativní a kvalitativní hodnocení dávky pro obě léčebné modalit. Byla hodnocena toxicita a výsledky přežití [20].

Pokrytí klinického cílového objemu bylo u obou léčebných modalit srovnatelné a mezi IMRT a protonovou radioterapií nebyl zjištěn významný rozdíl – protony však poskytly vyšší homogenitu pokrytí. Protonová radioterapie dosáhla ve srovnání s IMRT významnějšího snížení ozáření všech OAR, zejména srdce, kde bylo zaznamenáno absolutní snížení průměrné dávky o 3,3 Gy (u všech pacientů), resp. o 4,2 Gy (u pacientů s postižením perikardu) oproti IMRT. V podskupině žen bylo zjištěno větší snížení průměrné dávky na prs o 1,2 Gy (pravá strana) a o 2,2 Gy (levá strana), opět ve prospěch protonové radioterapie oproti IMRT.

Po střední době sledování 32 měsíců byla míra přežití bez lokální progresse onemocnění (local progression-free survival, LPFS) 95,5 % a bez vzdálené progresse onemocnění (distant progression-free survival, DPFS) 95 %. Protonová radioterapie byla dobře snášena, pouze s mírnými akutními a chronickými nežádoucími účinky stupně 1–2.

Hoppe et al. zkoumali i časný výsledek léčby HL u pacientů, kteří dostávali chemoterapii a následně podstoupili konsolidační protonovou radioterapii [21], konkrétně u 138 pacientů s HL léčených od června 2008 do srpna 2015. Z analýzy byli vyloučeni pacienti s recidivujícím nebo refrakterním onemocněním.

Pacienti léčení protonovou radioterapií byli převážně mladí (medián 20 let; rozmezí 6–57 let), přičemž 42 % z nich bylo ve věku do 18 let a 93 % bylo mladších 40 let. Celkem 73 % pacientů mělo HL stadia I–II a 27 % stadia III–IV. Většina pacientů měla mediastinální postižení (96 %). Medián sledování činil 32 měsíců.

Tříletého přežití bez relapsu onemocnění dosáhlo 92 % z celé skupiny pacientů: 96 % mezi dospělými a 87 % mezi dětskými pacienty. Ti, kteří na konci chemoterapie měli jen částečnou odpověď, vykazovali horší tříleté PFS ve srovnání s pacienty v remisi (78 vs. 94 %). Dosud nebyla zaznamenána žádná toxicita 3. stupně spojená s ozařováním.

Jak vybírat pacienty s lymfomem k protonové radioterapii

Jak již bylo řečeno, u pacientů s HL může protonová radioterapie ve srovnání s fotonou snížit riziko pozdních nežádoucích účinků ve formě kardiovaskulárních onemocnění a sekundárních karcinomů. Studie Protonového centra Praha [22] měla za cíl identifikovat, kteří pacienti mohou mít z protonové radioterapie největší prospěch z hlediska předpokládaného 30letého absolutního rizika úmrtí (AMR30) – s ohledem na individuální anamnézu, chemoterapii, ozařování, ale také na kouření tabáku.

Retrospektivně bylo 80 pacientů se supradiafragmatickým HL léčených v letech 2015–2019 protonovou radioterapií přeplánováno pro optimální fotonovou radioterapii a ozařovací plány byly následně porovnány.

U pacientů s mediastinálním onemocněním lokalizovaným pod úrovní ústí levé koronární tepny ($n = 66$; 82 %) snížila protonová radioterapie oproti fotonové průměrnou dávku na srdce o 1 Gy, na levou srdeční komoru o 2,7 Gy a na chlopně o 3,6 Gy. S využitím dat o úmrtnosti v USA bylo spočítáno, že protonová radioterapie tím snížila AMR30 na kardiovaskulární onemocnění o 0,2 % (z 5,9 na 5,7 %). Tento

přínos byl větší u pacientů, u nichž se postižená oblast mediastina překrývala se srdcem z $\geq 40\%$. U nich ozáření protony snížilo průměrnou dávku na srdce o 3,2 Gy, na levou srdeční komoru o 5,6 Gy a na srdeční chlopně o 5,1 Gy. AMR30 na kardiovaskulární onemocnění u nich byla snížena o 0,8 % (ze 7 na 6,2 %).

U pacientů s onemocněním axily ($n = 25$; 31 %) snížila protonová radioterapie průměrnou dávku na plíce o 2,8 Gy a AMR30 pro karcinom plic o 0,6 % (z 2,7 na 2,1 %). Dávky v oblasti prsů a jícnu byly při protonové radioterapii rovněž nižší, ale vliv na AMR30 byl minimální.

Výrazně vyšší vliv na riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění a na horší AMR30 pro karcinom plic mělo kouření než chemo- a radioterapie.

Autoři konstatovali, že předpokládaný přínos protonové radioterapie není univerzální a je výrazněji vyjádřen ve specifických skupinách pacientů s lymfomem s postižením dolní části mediastina nebo axily. U kuřáků podstupujících radioterapii v oblasti hrudníku se důrazně doporučuje zanechat kouření, aby se maximalizoval potenciální přínos protonové terapie.

Podvýbor pro lymfomy PTCOG vypracoval systematický přehled literatury o radiační dozimetrii, která srovnává protonovou terapii s fotonovým ozařováním, a přehled publikovaných klinických údajů [23]. Výsledkem je zdůvodnění pro použití protonové terapie v léčbě lymfomu založené na důkazech o pozdní morbiditě spojené s dávkou záření, které může být do budoucna podkladem i pro další odborné panely stejně jako pro plátce zdravotní péče pro racionální použití protonové radioterapie.

Souhrnně lze na základě zmíněného dokumentu podvýboru pro lymfomy PTCOG říci, že relevantní publikované údaje naznačují důležitý vztah mezi dávkou a pozdní toxicitou. Existují významné důkazy ze 14 studií plánování radiační léčby, které prokazují, že protonová

terapie snížila radiační expozici OAR ve srovnání s fotonovou radioterapií. Podle autorů není překvapením, že existují podstatně odlišné míry předpokládaného přínosu závislé na věku, pohlaví a distribuci onemocnění u jednotlivých pacientů, stejně jako na konkrétních metodách používaných pro plánování fotonové či protonové radioterapie.

Pravděpodobně nikdy nebudou k dispozici data z randomizovaných klinických studií testujících předpokládaný přínos protonové radioterapie při snížení pozdní toxicity u pacientů ozařovaných pro lymfom, už s ohledem na nutnost alespoň desetiletého sledování a na nízkou frekvenci výskytu daného onemocnění. Obecné doporučení na základě aktuálního stavu poznání tedy podle autorů zní, že protonová terapie by měla být přiměřeně zvážena u vhodně vybraných pacientů s lymfomem, pokud může významně snížit dávku na kritické struktury. V ideálním případě by tito pacienti měli být zařazeni do prospektivních klinických studií nebo do registrů, které shromažďují výsledky pacientů a informace o radiační dozimetrii pro budoucí výzkumné účely, a jejich data by měla být zohledněna při vytváření modelů pro identifikaci těch nemocných s lymfomem, kteří mohou mít z protonové radioterapie největší prospěch.

V současnosti prvním reálně existujícím vodítkem jsou doporučení International Lymphoma Radiation Oncology Group [24]. Představují soubor konsenzuálních závěrů skupiny radiačních onkologů a fyziků napříč mezinárodními akademickými centry. Doporučení jsou založena na rozsáhlém přehledu publikované literatury a na každém muselo být dosaženo konsenzu více než 80 % autorů.

Uvedená guidelines zahrnují přehled protonové terapie u dospělých pacientů s lymfomem s postižením mediastina. Ačkoli je protonová terapie přínosná i v řadě jiných anatomických lokalizací, vznikla doporučení pro mediastinální

lymfomy jako první proto, že v této oblasti je k dispozici dostatečné množství dat.

Podle konsenzuálních doporučení mohou mít velký prospěch z protonové terapie:

- ▶ pacienti s onemocněním mediastina, které se nachází pod úrovní levé hlavní koronární tepny a je lokalizováno před srdcem, za ním nebo na levé straně od srdce;
- ▶ mladé pacientky, u nichž může protonová terapie snížit dávku na prs a riziko sekundárního karcinomu prsu;
- ▶ intenzivně předléčení pacienti, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku radiační toxicity pro kostní dřeň, srdce a plíce.

Zejména u výše uvedených pacientů a také u těch s významnými interními komorbidity, tzn. kardiovaskulárními a plicními onemocněními, je protonová radioterapie mediastinálního lymfomu technikou PBS metodou volby jako účinná a zároveň bezpečnější alternativa konvenční fotonové radioterapie.

Bezpečnější radioterapie je v éře imunoonkologické léčby nutností

Jak vyplývá z literatury, s přibývajícím indikacemi imunoterapie u lymfomů bude docházet i k rozšiřování indikací radioterapie, protože nové přístupy kombinující ozařování a imunoterapii vykazují velmi slibné výsledky [25]. V těchto situacích bude nutné pečlivě volit techniku radioterapie s ohledem na riziko vzniku poradiační toxicity u předléčených pacientů – nejen s důrazem na „tradiční“ rizikové orgány, ale i s ohledem na vznik hematologické toxicity, především na lymfopenii, jež může účinnost imunoterapie limitovat [26]. V této souvislosti se jeví být optimální technika protonové radioterapie se svým nižším lymfodeplečním potenciálem [27]. ■

Ing. Kateřina Michnová,
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.

Literatura

- 1 Townsend W; Linch D; Hodgkin's Lymphoma in Adults. *Lancet* 2012, 380, 836–847.
- 2 Cuccaro A; Bartolomei F; Cupelli E et al.; Prognostic Factors in Hodgkin Lymphoma. *Mediter. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014, 6, e2014053.
- 3 André MPE; Girinsky T; Federico M et al.; Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 1786–1794.
- 4 Holtzman AL; Stahl JM; Zhu S et al.; Does the Incidence of Treatment-Related Toxicity Plateau After Radiation Therapy: The Long-Term Impact of Integral Dose in Hodgkin's Lymphoma Survivors. *Adv. Radiat. Oncol.* 2019, 4, 699–705.
- 5 Wirth A; Mikhaeel NG; Aleman BMP et al.; Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020, 107, 909–933.
- 6 Besson N; Pernin V; Zefkili S; Kirova YM; Evolution of Radiation Techniques in the Treatment of Mediastinal Lymphoma: From 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT) to Intensity-Modulated RT (IMRT) Using Helical Tomotherapy (HT): A Single-Centre Experience and Review of the Literature. *Br. J. Radiol.* 2016, 89, 20150409.
- 7 Kubeš J; Vitek P; Dědečková K; Ondrová B; Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik. *Very Late Effects of Radiotherapy – Limiting Factor of Current Radiotherapy Techniques.* *Klin Onkol* 2014; 27(3): 161–165.
- 8 Mailhot Vega RB; Kim J; Bussière M et al.; Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer* 2013; 119(24): 4299–4307. doi: 10.1002/cncr.28322.
- 9 Lautenschlaeger S; Iancu G; Flatten V et al.; Advantage of proton-radiotherapy for pediatric patients and adolescents with Hodgkin's disease. *Online. Radiation Oncology.* 2019, roč. 14, č. 1, s. 157. doi: 10.1186/s13014-019-1360-7.
- 10 Baues C; Marnitz S; Engert A.; Proton versus photon deep inspiration breath hold technique in patients with hodgkin lymphoma and mediastinal radiation : a planning comparison of deep inspiration breath hold intensity modulation radiotherapy and intensity modulated proton therapy. *Radiat Oncol.* 2018, roč. 13, č. 1, s. 122. doi:10.1186/s13014-018-1066-2.

- 11 König L; Haering P; Lang C; Secondary Malignancy Risk Following Proton vs. X-ray Treatment of Mediastinal Malignant Lymphoma: A Comparative Modeling Study of Thoracic Organ-Specific Cancer Risk. *Front Oncol.* 2020, roč. 10, s. 989. doi:10.3389/fonc.2020.00989.
- 12 Loap L; Mirandola A; De Marzi L; Current Situation of Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: From Expectations to Evidence. *Cancers (Basel).* 2021, roč. 13, č. 15, s. 3746. doi:10.3390/cancers13153746.
- 13 Hoppe BS; Flampouri S; Zaiden R et al.; Involved-Node Proton Therapy in Combined Modality Therapy for Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase 2 Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014, 89, 1053–1059.
- 14 Hoppe BS; Hill-Kayser CE; Tseng YD et al.; Consolidative Proton Therapy after Chemotherapy for Patients with Hodgkin Lymphoma. *Ann. Oncol.* 2017, 28, 2179–2184.
- 15 Nanda R; Flampouri S; Mendenhall NP et al.; Pulmonary Toxicity Following Proton Therapy for Thoracic Lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017, 99, 494–497.
- 16 Tseng YD; Hoppe BS; Dedeckova K et al.; Risk of Pneumonitis and Outcomes After Mediastinal Proton Therapy for Relapsed/Refractory Lymphoma: A PTCOG and PCG Collaboration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021, 109, 220–230.
- 17 Pinnix CC; Smith GL; Milgrom S et al.; Predictors of Radiation Pneumonitis in Patients Receiving Intensity Modulated Radiation Therapy for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015, 92, 175–182.
- 18 Bates J; Terezakis S; Morris CG et al.; Comparative Effectiveness of Proton Therapy versus Photon Radiotherapy in Adolescents and Young Adults for Classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Part Ther.* 2021 Jul 8;8(3):21-27. doi: 10.14338/IJPT-21-00011.1. eCollection 2022 Winter.
- 19 Baron JA; Wright CM; Maxwell R; Proton Radiation Therapy After Chemotherapy in the Management of Aggressive Mediastinal Non-Hodgkin Lymphomas: A Particle Therapy Cooperative Group Lymphoma Subcommittee Collaboration. *Adv Radiat Oncol.* 2022, roč. 8, č. 1, s. 101090. doi:10.1016/j.adro.2022.
- 20 König L; Bougatf N; Hörner-Rieber J; Consolidative mediastinal irradiation of malignant lymphoma using active scanning proton beams: clinical outcome and dosimetric comparison. *Strahlenther Onkol.* 2019, roč. 195, č. 7, s. 677-687. doi:10.1007/s00066-019-01460-7.
- 21 Hoppe BS; Hill-Kayser CE; Tseng YD et al.; Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Online. Annals of Oncology.* 2017, roč. 28, č. 9, s. 2179-2184. ISSN 0923-7534. doi: 10.1093/annonc/mdx287.
- 22 Ntentas G; Dedeckova K; Andriik M; Proton Therapy in Supradiaphragmatic Lymphoma: Predicting Treatment-Related Mortality to Help Optimize Patient Selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022, roč. 112, č. 4, s. 913-925. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.10.151.
- 23 Tseng YD; Cutter DJ; Plastaras JP et al.; Evidence-based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. *Online. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics.* 2017, roč. 99, č. 4, s. 825-842. ISSN 03603016. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.004.
- 24 Dabaja BS; Hoppe BS; Plastaras JP; Newhauser W; Rosolova K et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Online. Blood.* 2018, roč. 132, č. 16, s. 1635-1646. ISSN 0006-4971. doi: 10.1182/blood-2018-03-837633.
- 25 Guerini AE, Filippi AR, Tucci A et al. „Le Roi est mort, vive le Roi“: New Roles of Radiotherapy in the Treatment of Lymphomas in Combination With Immunotherapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2022 Feb;22(2):e135-e148. doi: 10.1016/j.clml.2021.09.005.
- 26 Wang X, Wang P, Zhao Z et al. A review of radiation-induced lymphopenia in patients with esophageal cancer: an immunological perspective for radiotherapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2020 May 26;12:1758835920926822. doi: 10.1177/1758835920926822.
- 27 Kim N, Myoung Noh J, Lee W et al. Proton beam therapy reduces the risk of severe radiation-induced lymphopenia during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: A comparative analysis of proton versus photon therapy. *Radiation Therapy and Oncology* 2021 Mar;156:166-173. doi: 10.1016/j.radonc.2020.12.019.

Co nabízí Protonové centrum lékařům

Protonové centrum Praha (PTC) bylo otevřeno v roce 2012.

Od té doby se zde léčilo již více než 12 000 pacientů zejména z Česka a Slovenska, ale i z mnoha dalších zemí.

Zaměřuje se na radioterapii nádorů centrálního nervového systému (CNS), nádorů hlavy a krku, nádorů v oblasti zaživačích traktu, hepatocelulárního karcinomu, karcinomu prostaty, karcinomu prsu, maligního lymfomu a leukemického postižení CNS, karcinomu plic, sarkomů měkkých tkání a kostí a nádorů u dětí.

Konzultace pacientů

► Lékaři, kteří mají zájem o konzultaci možnosti protonové radioterapie pro svého pacienta, mohou na stránkách www.ptc.clinic v odkazu „Mám zájem o konzultaci pacienta“ vyplnit elektronický formulář a nahrát související zdravotnickou dokumentaci pacienta ve formátu PDF (obrazovou dokumentaci je možno zaslat prostřednictvím ePACS). Do 24 hodin budou informováni o závěrech indikačního semináře s návrhem dalšího léčebného postupu.

► Lékaři, kteří by chtěli konzultovat svého pacienta na příslušném multidisciplinárním týmu PTC, mohou na stránkách www.ptc.clinic v odkazu „Mám zájem zúčastnit se MDT“ stejně jako v předchozím případě vyplnit elektronický formulář, nahrát související zdravotnickou dokumentaci a zaškrtnout možnost účastnit se MDT on-line. Do 24 hodin obdrží informace s podrobnostmi souvisejícími s konáním MDT.

Diagnostická vyšetření

(nejen onkologických) pacientů

Protonové centrum Praha nabízí kapacity vybraných diagnostických vyšetření – magnetické rezonance (MR) a pozitronové emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT) – nejen u onkologicky nemocných, ale i u všech ostatních pacientů, kterým ošetřující lékař vystaví žádanku. Elektronicky je k dispozici na stránkách www.ptc.clinic

v odkazu „Mám zájem o termín MR či PET/CT“. Čekací doba na vyšetření se v PTC pohybuje v horizontu max. 3 týdnů.

Workshopy pro lékaře

Protonové centrum Praha pořádá příležitostné workshopy, na kterých je možno se seznámit s principem protonové radioterapie a s jejími možnostmi. Informace o tom, kdy se koná příští workshop, lze nalézt na stránkách www.ptc.clinic v odkazu „Mám zájem zúčastnit se workshopu“. ■