



KOMPETENČNÍ PRACOVISŤE PRO PROTONOVOU RT MALIGNÍCH LYMFOMŮ

Kompetenční pracoviště si klade za cíl prohlubovat odbornou a vědeckou spolupráci v ČR i zahraničí a racionalizovat indikaci protonové RT pro pacienty s lymfomy a dalšími hematoonkologickými diagnózami. Odborníci kompetenčního centra průběžně informují specialisty z dalších oborů o možnostech a výsledcích léčby a o aktuálních studiích a novinkách. Toto mezioborové pracoviště vede **MUDr. Kateřina Dědečková**, přední odbornice na protonovou radioterapii maligních lymfomů v ČR.

1. O KOMPETENČNÍM PRACOVISŤI

V pražském Protonovém centru v areálu nemocnice Bulovka bylo doposud ozářeno přes 250 pacientů s diagnózou lymfomu. První pacient zde byl léčen na jaře 2013 a od té doby je souběžně v léčení až desítky pacientů. Vznikl tak zde celosvětově unikátní soubor pacientů ozářených protonovou RT technologií tužkovým svazkem - Pencil Beam Scanning.

U pacientů s mediastinálním postižením je v PTC užívána kombinace s řízeným maximálním nádechem (deep inspiration breath hold-DIBH) již od dubna 2015. Tato technologie představuje v současnosti nejšetrnější dostupnou techniku pro ozáření mediastinálních nádorů, v některých případech se dále kombinuje s ošetřením pohybů nesouvisejících s dýcháním jako např. pulsace velkých cév či srdce (rescanning). Tyto možnosti zajistí bezpečné ozáření i jinak problematických oblastí jako je mediastinum (mezihrudí) a oblast horního břicha (podjaterní oblast). Takto technologicky vyspělou léčbu nabízí v současné době pouze několik protonových center na světě. Díky této naší zkušenosti jsme součástí mezinárodního týmu ILROG, který formuloval konsenzuální doporučení pro protonovou RT mediastinálních lymfomů dospělých.

Lékaři spolu s fyziky PTC se podílejí na tvorbě tuzemských i zahraničních doporučení pro léčbu lymfomů, přednáší na tuzemských i zahraničních kongresech a účastní se klinických studií týkajících se radioterapie lymfomů.

2. GUIDELINES: Mezinárodní doporučení pro protonovou radioterapii lymfomů

Protonovou terapii u maligních lymfomů se zabývají tuzemská i mezinárodní doporučení. Guidelines ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) pro protonovou RT mediastinálních lymfomů dospělých

doporučuje užití přísnějších pravidel pro posuzování optimální techniky ozáření pro pacienty s lymfomy. Podle těchto doporučení je třeba zvážit užití protonové RT především u 3 skupin pacientů. Jsou to pacienti s postižením mezihrudí, které zasahuje pod úroveň odstupů levostranné hlavní koronární arterie, mladé ženy s nutností ozáření oblasti podpažní jamky a pacienti po několika sériích chemoterapie či jiné onkologické léčby. Odkaz: <http://www.bloodjournal.org/content/132/16/1635?sso-checked=true>

Z tuzemských zdrojů je protonové radioterapii (RT) v léčbě lymfomů věnována část kapitoly o radioterapii v „Diagnostických a léčebných postupech u nemocných s maligními lymfomy“ české Kooperativní lymfomové skupiny, aktualizované v 10. vydání z roku 2018 - odkaz https://www.lymphoma.cz/assets/pdf/KLS_guidelines_10_2018.pdf. Doporučení ASTRO (American Society for Radiation Oncology) zařazuje nádory v hrudní oblasti (mezi které patří i některé lymfomy) do skupiny nádorů, u kterých by měla být zvážena úhrada protonové RT odkaz <https://www.astro.org/News-and-Publications/News-and-Media-Center/News-Releases/2017/ASTRO-updates-insurance-coverage-recommendations-f>

Mezi zahraničními zdroji navrhuje protonovou RT jako alternativní techniku ozáření s potenciálem šetrnějšího přístupu k okolním rizikovým orgánům patří také NCCN guidelines - National Comprehensive Cancer Network – Aliance předních onkologických center, která se věnuje péči o pacienta, výzkumu a vzdělávání. Doporučení vychází z aktuální verze z roku 2020. NCCN guideline Hodgkin v.2.2020 a B-cell non-Hodgkin lymphomas v. 1.2020 a T-cell non-Hodgkin lymphomas v 1.2020.

Indikaci Protonové terapie se dále věnuje publikace PTCOG (Particle Therapy Cooperative Group) Evidence-based Review užití protonové RT u lymfomů, která vyšla v Red Journal 2017.

3. INDIKACE LYMFOM: Kdy a proč indikovat protonovou terapii při léčbě maligního lymfomu

Maligní lymfomy patří k nádorům vysoce citlivým k léčbě zářením. Léčba zářením je většinou doporučena jako léčba doplňková po předchozí systémové léčbě (chemoterapii, biologické léčbě). Bývá cílena na oblasti s největším rizikem selhání (místa původního zjevného postižení, vstupně objemné nádory). Vzhledem k výborné účinnosti RT nebývá nutné užití dávek záření, které překračují toleranční limity okolních tkání. Problematika ozařování maligních lymfomů spočívá ve většině případů v redukci dávky na okolní rizikové orgány. Z dlouhodobého hlediska pacienti po léčbě ohrožuje zejména vývoj sekundárních malignit a kardiovaskulárních onemocnění. Odkaz: [Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA. 2003; 290(21):2831-7]. [Cellai E, Magrini SM, Masala G, et al., The risk of second malignant tumors and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and for the choice of their treatment at presentation: analysis of a series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(5):1327-37]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657067/>

Bylo potvrzeno 14 studiemi, že protonová RT významně snižuje radiační zátěž rizikových orgánů. Protonová RT by měla být proto zvažována u vybraných pacientů, u nichž je schopná významně snížit dávky na rizikové struktury.

PTC se zaměřuje především na vysoce rizikové skupiny, u nichž je profit protonové terapie nejvyšší a je dostatečně prokázán. Jsou to:

- **mladé ženy s axilárním postižením, kde protonová RT více šetří prsní žlázu a tím snižuje riziko vývoje sekundárního karcinomu prsu**
- **pacienti s indikací mediastinálního ozáření, kdy ozařovaný objem (původní postižení) zasahuje pod úroveň odstupu levé koronární arterie**
- **vysoce předléčení pacienti (po několika liniích chemoterapie nebo transplantace kostní dřeně), kteří jsou ve vyšším riziku vývoje radiační toxicity (především plicní, kardiovaskulární toxicity a postižení kostní dřeně).**
- **chemo-rezistentní pacienti, tedy pacienti s lokalizovaným postižením, které neodpovědělo na systémovou léčbu, a kde je nutné navýšit celkovou dávku záření**

- **pacienti po předchozí RT na stejnou či sousední oblast**
- **pediatrickí pacienti s nutností ozáření mediastina či velkoobjemového ozáření po domluvě s dětským klinickým onkologem**
- **pacienti s dalšími významnými chorobami, kde je nutné minimalizovat dávku na okolní rizikové orgány (např. plicní tkáň při těžkém astma bronchiale, pacienti se srdečním postižením a další)**

Velkou skupinu pacientů indikovaných k RT pro lymfom tvoří pacienti s velmi dobrou dlouhodobou prognózou. Tito pacienti by měli být léčeni s vědomím dlouhodobých rizik onkologické terapie. Patří sem zejména mladí pacienti s Hodgkinovým lymfomem a prognosticky příznivým B-non Hodgkinovým lymfomem (především agresivní podtypy difúzní velkobuněčný B-lymfom, primární mediastinální B-lymfom). Pro tyto pacienti by neměl být užíván přístup „limitních dávek“, měla by být vždy zvážena nejméně zatěžující technika RT. Největším přínosem bývá protonová RT pro oblast mediastina. V roce 2018 bylo publikováno doporučení International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) pro protonovou RT dospělých s mediastinální lokalizací lymfomu <http://www.bloodjournal.org/content/132/16/1635?sso-checked=true>

Byli zde identifikováni pacienti, kteří mají maximální benefit z protonové RT. Méně početnou skupinu tvoří pacienti s refrakterními či relabujícími lymfomy s lokalizovaným postižením, nejčastěji objemným nálezem v mediastinu: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(17\)31205-1/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(17)31205-1/fulltext)

Zde bývá kvůli větší agresivitě onemocnění nutné navýšit celkovou dávku záření a standardní fotonová RT je zatížena velkým rizikem postradiačních komplikací. Protonovou RT je v této situaci možné užít jako samostatnou kurativní metodu nebo jako „debulking“ (zmenšení nádorové masy) před plánovanou další systémovou léčbou (například allogenní transplantací). Pro část nemocných tak může být protonová RT součástí kurativního léčebného přístupu v situacích, které byly dříve považovány za „inkurabilní“.

V podobné indikaci pak můžeme protonovou RT doporučit pro opakované ozáření, kdy jsou již rizikové orgány zatíženy dávkou z předchozí RT. I zde je možné při limitovaném postižení dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění.

4. INDIKACE LEUKÉMIE – informace k možnostem protonové léčby, odkazy a odborná literatura

Možnosti protonové RT u leukemického postižení podle ILROG guideline 2018

CNS profylaxe u ALL zahrnuje systémovou a intrathekální chemoterapii, radioterapie je indikována pouze zřídka, individuálně u vysoce rizikových pacientů. **U pacientů**

s iniciální leukemickou CNS infiltrací či relapsem ALL v CNS má být zvažována radioterapie tehdy, když selže systémová či i.t. terapie, a dále pro pacienty s ALL či AML podstupující allo-SCT s anamnézou postižení CNS před transplantací. Podle aktuálních směrnic mezinárodní odborné skupiny ILROG je doporučovaná dávka ozáření 18-24 Gy, při odstupu od systémové léčby optimálně 2 týdny, minimálně však 48-72 hodin. Doporučení ILROG v plném znění najdete zde: <https://www.ilrog.org/main-st>

■ **Specifika relapsu leukemie v CNS:**

Jedná se o prognosticky špatnou situaci, proto se pro vybrané vysoce rizikové pacienty (s předtransplantační anamnézou CNS infiltrace vstupně či v relapsu, kteří podstupují allo-SCT pro ALL či AML) doporučuje zvážit kraniospinální radioterapii: AML při přidání RT vykazuje zlepšení 5-ti letého RFS na 32 (srovnatelné s pac. bez anamn. CNS leukemické infiltrace) vs. 6% pacientů pouze s i.t. terapií.

■ **Doporučený ozařovací objem při relapsu leukemie v CNS:**

Retrospektivní data ukazují význam rozsáhlejších RT polí v této situaci (CSI místo WBRT), ILROG doporučuje zařadit RT CNS před HCT u pacientů s leukemií a historií CNS postižení (vstupně či při relapsu), a to bez ohledu na odpověď CNS infiltrace na systémovou a i.t. léčbu. Existuje určitá evidence, že pacient může více profitovat z CSI před alo-SCT. Preferovaným postupem je v tomto případě CSI před WBRT. Tyto postupy jsou převzaty z pediatrických protokolů.

Odkazy a odborná literatura k problematice RT u hematologických onemocnění:

1. Dabaja BS(1), Hoppe BS(2), Plastaras JP(3). PROTON THERAPY FOR ADULTS WITH MEDIASTINAL LYMPHOMAS: THE INTERNATIONAL LYMPHOMA RADIATION ONCOLOGY GROUP (ILROG) GUIDELINES. Blood. 2018 Aug 14. pii: blood-2018-03-837633 <http://www.bloodjournal.org/content/132/16/1635?sso-checked=true>
2. Rates of Toxicity and Outcomes After Mediastinal Proton Therapy For Relapsed/Refractory Lymphoma Tseng, Y.D. et al. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics , Volume 99, Issue 2 , S62 - S63. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(17\)31205-1/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(17)31205-1/fulltext)
3. Walker G.V. et al. Comprehensive Craniospinal Radiation for Controlling Central Nervous System Leukemia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Dec 1; 90(5): 1119-1125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868499/>
4. Pinnix CH. C., Yahalom J., Specht L., Dabaja B.S: Radiation in Central Nervous System Leukemia: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=30102203>
5. Mayadev JS, et al. Impact of cranial irradiation added to intrathecal conditioning in hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(1):193-198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297488/>

■ **Argumenty podporující protonovou radioterapii:**

Protonová radioterapie má v tomto případě zásadní výhody oproti ostatním formám radioterapie. Jsou

to nulová radiační zátěž orgánů před obratlovými těly, minimální systémová toxicita (redukce neusey, zvracení, průjmu), a je vhodná pro vysoce předléčené pacienty s nutnou redukcí dávky na plíce, střevní kličku, srdce a další orgány.

5. KONTAKT PRO ODBORNÍKY A PORADNA: otevřený lymfomový indikační seminář a poradna pro pacienty a veřejnost

■ **Naše služby pro lékaře: PORADNA PRO ODBORNÍKY**

Kompetenční centrum poskytuje prostřednictvím PORADNY PRO ODBORNÍKY konzultační činnost pro příslušné specialisty. Konzultační činnost je poskytována především pro situace, kdy je zvažována indikace RT nebo pro výběr optimální techniky ozáření. Doba pro odpověď je 5 pracovních dnů. Pokud jste lékař a máte zájem službu poradny, kontaktujte nás prosím na e-mailové adrese poradna.lymfom@ptc.cz. Prosím uveďte ke konzultovanému případu lékařskou zprávu a zašlete aktuální snímky.

■ **OTEVŘENÝ LYMFOMOVÝ INDIKAČNÍ SEMINÁŘ**

Pokud jste lékař a máte zájem o konzultaci možné indikace pacienta s lymfomem, nabízí kompetenční pracoviště možnost účasti na multidisciplinárním lymfomovém indikačním semináři, který se koná v PTC v pravidelném čase jednou týdně. Pro tuto účast je nutná předchozí osobní domluva elektronicky nebo na uvedeném telefonním čísle. Ke konzultaci pacienta je obecně požadováno zajištění relevantní snímkové dokumentace (možno zaslat ePAC-Sem) a epikríza.

Pro předběžnou orientaci uvádíme, že protonová RT je zejména vhodná pro pacienty s:

- mediastinálním postižením, kdy ozařovaný objem (původní postižení) zasahuje pod úroveň odstupu levé koronární arterie resp. pod úroveň Th7
- mladé ženy s axilárním postižením, kde protonová RT více šetří prsní žlázu a tím snižuje riziko vývoje sekundárního karcinomu prsu
- vysoce předléčené pacienti (po několika liniích chemoterapie nebo transplantace kostní dřeně), kteří jsou ve vyšším riziku vývoje radiační toxicity (především plicní, kardiovaskulární toxicity a postižení kostní dřeně).
- pacienti s lokalizovaným postižením, které neodpovědělo na systémovou léčbu (především PET pozitivní mediastinální rezidua) a kde je nutné navýšit celkovou dávku záření
- pacienti po předchozí RT na stejnou či sousední oblast
- Protonovou RT není možné indikovat u pacientů:
- s kardiostimulátorem - absolutní kontraindikace
- s přítomností většího množství kovu v místě plánovaného ozáření

6. TÝM kompetenčního pracoviště pro RT maligních lymfomů

Členové kompetenčního pracoviště:

Radiační onkologové:

MUDr. Kateřina Dědečková, Proton Therapy Center; Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol

prim. MUDr. Jiří Kubeš, Proton Therapy Center; Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol

MUDr. Simona Zapletalová, Proton Therapy Center

Hematoonkologie:

MUDr. Heidi Móciková, Interní hematologická klinika 3.LFUK a FN Královské Vinohrady, člen Výboru Kooperativní lymfomové skupiny

MUDr. Ľubica Gahérová, Interní hematologická klinika 3.LFUK a FN Královské Vinohrady

MUDr. Kateřina Kopečková, Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Výboru Kooperativní lymfomové skupiny

Nukleární medicína:

prim. MUDr. Lucie Kaliská, Proton Therapy Center

Radiodiagnostika:

prim. MUDr. Daniel Klika, Proton Therapy Center

Radiologičtí fyzikové:

Mgr. Vladimír Vondráček, vedoucí fyzik Proton Therapy Center;

Ing. Michal Andrlík, Proton Therapy Center

7. KLINICKÉ STUDIE: Účast na odborných studiích v ČR i zahraničí (proklik rozevírací sekce)

Účast ve studii IESLG 37 (role konsolidační RT u pacientů s primárním mediastinálním B-lymfomem). Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady, Onkologická klinika 2.LF UK a Fakultní nemocnice Motol (zajištění moderní fotonové RT-technika IMRT, VMAT)

Dose-Reduced Consolidation Radiation Therapy in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma. (Fáze II studie Konsolidační radioterapie s redukcí dávky u pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem). Mezinárodní studie DLBCL - ILROG Paris Research Collaboration- Phase II DLBCL Study vedena DUKE Cancer Institute, Department of Radiology. Účast společně s FN Motol.

Impact of DHL/THL on RT efficacy for r/r DLBCL patients. ILROG collaborative study. Účast ve studii ILROG s DHL/THL DLBCL, studii vede University of Washington, Dr. Yolanda Tseng.

An Excess Mortality Risk Analysis of Proton Beam versus Optimal Photon Radiotherapy for Mediastinal Hodgkin Lymphoma: Who May Benefit Most? Modelová studie s Nuffield Dpt. University of Oxford+St. Guy's Hospital- pokračující spolupráce, analýza souboru pacientů PTC.

PTC je dále přispívá v rámci spolupráce s FN Motol do studie **EuroNet-PHL-C2**, studie vedenou Prof. Karin Dieckmann, AKH Wien).



8. PUBLIKACE:

Přehled publikovaných prací a relevantních studií odborníků Protonového centra k protonové terapii lymfomů:

1. Ntentas Georgios DPhil, Dedeckova Katerina MD, Andrlík Michal MSc, Aznar Marianne C. PhD, George Ben PhD, Kubes Jirí MD, PhD, C. Darby Sarah PhD, Cutter David J FRCR, DPhil. Clinical Intensity Modulated Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: Which Patients Benefit the Most? *Practical Radiation Oncology* (2019) 9, 179-187.
2. Shbib Dabaja, B., Hoppe, B., Plastaras, J., Newhauser, W., Rosolova, K., Flamour, S., Mohan, R., Mikhaeel, G., Kirova, Y., Specht, L., Yahalom, J. (2018). Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the international lymphoma radiation oncology group (ilrog) guidelines. *Blood*. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/early/2018/08/14/blood-2018-03-837633.long?sso-checked=true>.
3. Ntentas, G., Dědečková K., Andrlík, M., Aznar, M.C., George, B., Darby, S.C., Cutter, D. (2017). Predicted cardiac and second cancer risks in hodgkin lymphoma patients treated with advanced proton beam therapy compared to photon radiation therapy. S181 ASTRO Annual Meeting. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 99(2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.454>.
4. Yolanda D. Tseng, MD, David J. Cutter, MD, DPhil, FRCR, John P. Plastaras, MD, PhD, Rahul R. Parikh, MD, Oren Cahlon, MD, Michael D. Chuong, MD, Katerina Dedeckova, MD, Mohammad K. Khan, MD, PhD, Shin-Yn Lin, MD, Lisa A. McGee, MD, Eric Yi-Liang Shen, MD, Stephanie A. Terezakis, MD, Shahed N. Badiyan, MD, Youlia M. Kirova, MD, Richard T. Hoppe, MD, Nancy P. Mendenhall, MD, Mark Pankuch, PhD, Stella Flampouri, PhD, Umberto Ricardi, MD, and Bradford S. Hoppe, MD, MPH. Evidence-based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee *International Journal for Radiation Oncology, Biology, Physics*. (2017) Nov 15; 99(4):825-842. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.004. Epub 2017 Sep 21.
5. Dedeckova, K., Stokucova J., Mocikova, H., Markova, J., Gaherova, L., Kantorova, I., Ondrova, B., Vondracek, V., Vitek, P., Kubes, J. (2016). Pencil beam scanning proton therapy for lymphoma patients with mediastinal involvement: Prague's single institution experience. PTCOG Conference. Retrieved from <https://www.czech-in.org/cm/PTCOG/CM.NET.WebUI/CM.NET.WebUI.scpr4/SCPRfunctiondetail.aspx?confID=05000000-0000-0000-0000-000000000066&sesID=05000000-0000-0000-0000-0000000004711&ab-sID=07000000-0000-0000-0000-000000036887>.
6. Dedeckova K., Markova J., Gaherova, L., Kantorova, I., Ondrova, B., Vondracek, V., Vitek, P., Kubes, J. (2016). Proton radiotherapy for mediastinal Hodgkin lymphoma: single institution experience. 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma. Retrieved from <https://www.hodgkinsymposium.org/media/469-f203b911>.
7. Marková J., Kahraman D., Kobe C., Skopalová M., Móciková H., Klásková K., Dědečková, K., Eich H.T., Böll B., Dietlein M., Kozák T. (2012). Role of (18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, Adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leukemia & Lymphoma*, 53(1), 64-70. doi: 10.3109/10428194.2011.603444.
8. Chocenská, E., Móciková, H., Dědečková K. (2010). Průvodce pacienta onkologickou léčbou (Patient's Guide to Cancer Treatment). Retrieved from <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/pomoc-v-nemoci/kde-hledat-informace/onkologicke-knihy/pruvodce-pacienta-onkologickou-lecbou/>.
9. Marková J., Kobe C., Skopalová M., Klásková K., Dědečková K., Plütschow A., Eich H.T., Dietlein M., Engert A., Kozák T. (2009). FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. *Annals of Oncology*, (20)7. 1270-4. doi: 10.1093/annonc/mdn768.

