



INDIKACE PROTONOVÉ RADIOTERAPIE NÁDORŮ ORL OBLASTI

Indikace

- Nádory vedlejších dutin nosních
- Nádory nasopharyngu
- Nádory slinných žláz
- Nádory tonsily, zejména HPV16+
- Benigní ORL nádory po vyčerpání možností jiné léčby
- Reiradiace

Zdůvodnění protonové terapie

Protonová radioterapie se od fotonové radioterapie odlišuje jinou absorpcí ionizujícího záření ve tkáních. Obecně lze říci, že protonová radioterapie má lepší dávkovou distribuci (rozložení dávek záření) v oblasti středních a nízkých dávek záření a obdobnou dávkovou distribuci v oblasti vysokých dávek. Nízké a střední dávky záření jsou zdrojem pozdních a velmi pozdních nežádoucích účinků radioterapie a proto má být její použití zvažováno v situacích, kdy se předpokládá vyléčení nemocného a dlouhá předpokládaná doba přežití. Druhou situací, při které je použití protonů vhodné, jsou nádorová onemocnění lokalizovaná v blízkosti zdravých tkání, které mohou být i v krátkodobém horizontu zářením poškozeny a fotonová radioterapie neumožňuje aplikaci dávek dostačujících k eradikaci nádoru.

Výhody užití protonové RT u jednotlivých indikací.

1. Nádory vedlejších dutin nosních

- adjuvantní i radikální radioterapie (případně chemoradioterapie) u všech stadií, kde je radioterapie indikována (bez vzdálené diseminace)
- obecně uznávaná indikace protonové radioterapie, potvrzená metaanalýzami
- vzhledem k lokalizaci onemocnění obvykle fotony neumožňují aplikaci kurativních dávek okolo 70 Gy za současného chránění očí, optických drah, vnitřního ucha
- při protonové radioterapii se minimalizuje dávka

záření na mozek, včetně hippocampů – ozáření v této oblasti je příčinou vzniku kognitivních dysfunkcí

- při potřebě ozáření krčních uzlin je významná redukce dávek na jícen, laryngx a konstriktory faryngu. Léčba je v naprosté většině případů bez potřeby PEG, redukuje se riziko chronických dysfagií.

Literatura:

1. Toyomasu Y(1), Demizu Y(2), Matsuo Y(2), Sulaiman NS(2), Mima M(2), Nagano F(2), Terashima K(2), Tokumaru S(2), Hayakawa T(3), Daimon T(4), Fuwa N(5), Sakuma H(6), Nomoto Y(7), Okimoto T(2). Outcomes of Patients With Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Treated With Particle Therapy Using Protons or Carbon Ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Aug 1;101(5):1096-1103. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.04.041. Epub 2018 Apr 22.
2. Russo AL(1), Adams JA(1), Weyman EA(1), Busse PM(1), Goldberg SI(1), Varvares M(2), Deschler DD(2), Lin DT(2), Delaney TF(1), Chan AW(3). Long-Term Outcomes After Proton Beam Therapy for Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 May 1;95(1):368-76. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.042. Epub 2016 Feb 18.
3. McDonald MW(1), Liu Y(2), Moore MG(3), Johnstone PA(4). Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2016 Feb 27;11:32. doi: 10.1186/s13014-016-0600-3.
4. Patel SH(1), Wang Z(2), Wong WW(3), Murad MH(2), Buckey CR(3), Mohammed K(2), Alahdab F(2), Altayar O(2), Nabhan M(2), Schild SE(3), Foote RL(4). Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):1027-38. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70268-2. Epub 2014 Jun 26.
5. Fukumitsu N(1). Particle beam therapy for cancer of the skull base, nasal cavity, and paranasal sinus. *ISRN Otolaryngol.* 2012 May 31;2012:965204. doi: 10.5402/2012/965204. Print 2012.



2. Nádory nosohltanu

- radikální chemoradioterapie u všech stadií za nepřítomnosti vzdálené disseminace
- U nádorů nosohltanu má využití protonů 3 aspekty
- lokálně pokročilé nádory, T3,4 – kurativní dávka není obvykle aplikovatelná ani moderními techniky fotonové radioterapie – protony toto obvykle umožní
- méně pokročilá stadia – onemocnění s velmi vysokou kurabilitou a dlouhodobou předpokládanou dobou přežití. Zde se uplatní efekt redukce nízkých a středních dávek záření, tedy redukce rizika vzniku kognitivních dysfunkcí, ototoxicity, případně sekundárních malignit
- pro obě situace platí významné snížení dávek na hrtan, hltan a jícen. Léčba ve většině případů bez PEG, snižuje se riziko dlouhodobých dysfagických obtíží.

Literatura:

1. Holliday EB(1), Frank SJ(2). Proton therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2016 Apr;5(2):25. doi: 10.21037/cco.2016.03.05.
2. Uezono H(1), Indelicato DJ(1), Rotondo RL(1), Sandler ES(2), Katzenstein HM(2), Dagan R(1), Mendenhall WM(1), Mailhot Vega R(1), Brennan BM(3), Bradley JA(1). Proton therapy following induction chemotherapy for pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Dec;66(12):e27990. doi: 10.1002/psc.27990. Epub 2019 Sep 16.
3. Beddok A(1), Feuvret L(2), Noël G(3), Bolle S(4), Deberne M(5), Mammari H(6), Chaze A(7), Le Tourneau C(8), Goudjil F(6), Zefkili S(9), Herman P(10), Dendale R(11), Calugaru V(11). [Boost in proton for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Curie Institute experience]. *Cancer Radiother*. 2019 Jul;23(4):304-311. doi: 10.1016/j.canrad.2019.01.003. Epub 2019 May 25.
4. Lewis GD(1), Holliday EB(1), Kocak-Uzel E(1)(2), Hernandez M(3), Garden AS(1), Rosenthal DI(1), Frank SJ(1). Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1886-95. doi: 10.1002/hed.24341. Epub 2015 Dec 26.

3. Nádory slinných žláz

- adjuvantní i radikální (chemo)radioterapie
- u všech stadií, kde je radioterapie indikována (bez vzdálené disseminace)
- V kurativní i adjuvantní radioterapii je v této indikaci výhodou konečný dolet protonů ve tkáni. Radioterapie je v této indikaci prováděna prakticky vždy unilaterálně a aplikovaná dávka je při konečném doletu ve tkáni omezena prakticky výlučně na požadovaných cílový objem pro radioterapii, s eliminací ozáření kontralaterálních struktur, významnou redukcí dávek na středové struktury a v případě nádorů s tendencí k perineurálnímu šíření podél hlavových nervů i s zásadní redukcí dávek na mozek, mozkový kmen a ipsilaterální vnitřní ucho.

Literatura:

1. Orlandi E(1), Iacovelli NA(2), Bonora M(3), Cavallo A(4), Fossati P(5). Salivary Gland. Photon beam and particle radiotherapy: Present and future. *Oral Oncol*. 2016 Sep;60:146-56. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.06.019. Epub 2016 Jul 6
2. Romesser PB(1), Cahlon O(2), Scher E(3), Zhou Y(4), Berry SL(1), Rybkin A(1),
3. Sine KM(5), Tang S(5), Sherman EJ(6), Wong R(7), Lee NY(8). Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol*. 2016 Feb;118(2):286-92. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.008. Epub 2016 Feb 8.
4. Grant SR(1), Grosshans DR(2), Bilton SD(2), Garcia JA(2), Amin M(2), Chambers MS(2), McGovern SL(2), McAleer MF(2), Morrison WH(2), Huh WW(3), Kupferman ME(4), Mahajan A(5). Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors: Acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiother Oncol*. 2015 Aug;116(2):309-15. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.022. Epub 2015 Jul 28.

4. Karcinom tonsily

- adjuvantní radioterapie (chemo)radioterapie u všech stadií, kde je radioterapie indikována (bez vzdálené disseminace)
- U karcinomu tonsily se kombinuje výhoda redukce zátěže nízkými a středními dávkami u nemocných s velmi vysokou kurabilitou a dlouhým předpokládaným přežíváním s výhodnou unilaterálního cílového objemu pro radioterapii (alespoň ve dosycovací fázi radioterapie). Jde tedy jednak o snížení integrální dávky, a dále o redukcí dávek na orgány střední čáry, zejména hrtan, konstriktory faryngu a jícen.

Literatura:

- Meijer TWH(1), Scandurra D(1), Langendijk JA(1). Reduced radiation-induced toxicity by using proton therapy for the treatment of oropharyngeal cancer. *Br J Radiol*. 2020 Jan 23:20190955. doi: 10.1259/bjr.20190955. [Epub ahead of print]
- Sio TT(1), Lin HK(2), Shi Q(2), Gunn GB(3) 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 Jul 15;95(4):1107-14. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.044. Epub 2016 Feb 18.
- Blanchard P(1), Garden AS(2), Gunn GB(2) Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer - A case matched analysis. *Radiother Oncol*. 2016 Jul;120(1):48-55. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.022. Epub 2016 Jun 21. Gunn GB(1), Blanchard P(2), Garden AS(1) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):360-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.021. Epub 2016 Feb 12.

5. Reiradiace

Reiradiace v ORL oblasti jsou uznávanou indikací protonové radioterapie. Důvodem je obvykle nemožnost reiradiaci fotonovou technikou, resp. vysokou míru rizika závažného poškození okolních tkání. V zásadě jde o poslední možnou léčbu a její provedení je dáno spí-

še lokalizací recidivy. Jako nejvhodnější se jeví recidivy v oblasti nosohltanu, parafaryngeálním prostoru, parotidy, baze lební. Jako méně vhodné se jeví recidivy v oblasti spodiny dutiny ústní, laryngu, hypofaryngu.

Literatura:

1. Seidensaal K(1)(2)(3)(4), Harrabi SB(1)(2)(3)(4), Uhl M Re-irradiation with protons or heavy ions with focus on head and neck, skull base and brain malignancies. Br J Radiol. 2019 Nov 12;20190516. doi: 10.1259/bjr.20190516. [Epub ahead of print]
2. McDonald MW(1), Zolali-Meybodi O(2), Lehnert SJ(2) Reirradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer With Proton Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Nov 15;96(4):808-819. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.037. Epub 2016 Aug 3.
3. Phan J(1), Sio TT(2), Nguyen TP(1), Takiar V(3) Reirradiation of Head and Neck Cancers With Proton Therapy: Outcomes and Analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Sep 1;96(1):30-41. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.053. Epub 2016 Apr 13.

Postup pro indikování nemocných k protonové radioterapii:

1. Zvážení indikace ošetřujícím ORL specialistou/MDT týmem
2. Kontaktování PTC – stačí zaslání identifikace + anamnesy + obrazové dokumentace ePACSem (stačí sdělit, kde byla vyšetření provedena, snímky vyžádá PTC)
3. Za ORL indikace odpovídá MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D. (jiri.kubes.ptc.cz; +420 777 661 574)
4. Nález bude zhodnocen do 3 dnů radiačním onkologem PTC a odesílající lékař obdrží do 3 dnů odpověď.
5. Nemocného kontaktuje PTC a vyzve ho do 5 dnů ke konzultaci
6. Pro schválení léčby zdravotní pojišťovnou je vyžadováno doporučení KOC. Toto může být buď z odesílajícího pracoviště, nebo je možno posoudit v rámci Koordinační skupiny.
7. Při splnění legislativních požadavků (tedy doporučení KOC) je léčba zdravotními pojišťovnami schvalována obratem.

Kontaktní osoba za PTC:

Pro komunikaci s lékaři:

MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.
email: jiri.kubes@ptc.cz
tel: +420 777 661 574

Pro komunikaci s pacientem a administrativní záležitosti:

Ing. Veronika Galušková
email: veronika.galuszkova@ptc.cz

