

Protonová terapie pro dětské nádory

Klinický souhrn

DE NOVO klinický doporučený postup

Autoři: doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D., doc. MUDr. Josef Kovařík, Ph.D., MUDr. Zuzana Lovasová, MUDr. Jana Maistryštinová, MUDr. Barbora Ondrová
(pracovní tým)

(metodický tým) PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D., MUDr. Lucia Kantorová

Verze: 3.0

Datum: 24. 06. 2022

Úvod

UPOZORNĚNÍ:

TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Kompletní klinický doporučený postup pro Protonovou terapii pro dětské nádory je dostupný [zde](#).

Cílem tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) je zhodnotit přínosy a poškození použití protonové terapie (PBT) v primární léčbě a salvage terapii s ohledem na přežití, progresi onemocnění, toxicitu a kvalitu života pro léčbu rakoviny u dětských pacientů ve srovnání s jinými typy radioterapie, a formulovat doporučení pro klinickou praxi. Jednotlivá doporučení jsou založena na nejlepších dostupných vědeckých důkazech získaných pomocí systematického vyhledávání, kritického hodnocení jednotlivých studií a analýzou dostupných důkazů s využitím metodiky GRADE. KDP byl vytvořen s úmyslem vytvořit doporučení pro nejhodnější typ léčby z hlediska zlepšení léčebných cílů (přežití, remise), bezpečnosti terapie a vhodné nákladovosti a pro sjednocení péče o tuto populaci dětských pacientů.

Dětské malignity jsou vzácným onemocněním, tvoří pouze 1–1,5 % veškerých onkologických onemocnění v populaci. V České republice ročně onemocní přibližně 370 dětí, se standardizovanou incidencí 181/1 000 000 dětí (data k roku 2016). Naděje na jejich vyléčení však v současnosti díky rozvoji terapeutických možností dosahuje 67–97 %. Nejlepší výsledky jsou prokázány v léčbě retinoblastomu, nejhorší prognózu s sebou nesou onemocnění sarkomy měkkých tkání či tumory jater. Spolu se zvyšujícím se počtem přežívajících pacientů vzrůstají nároky na následnou péči a jejich dlouhodobé sledování v rámci terciární prevence.

Aktuální trendy ve vývoji incidence a mortality jednotlivých onkologických onemocnění dětského věku lze najít na nově vzniklém portálu *Czech Childhood Cancer Information System* (<http://ccc-is.uzis.cz>).

Standardní radioterapie užívá fotonové, tj. elektromagnetické záření. Při průchodu fotonového svazku záření tělem dochází k ozáření tkání před i za cílovým objemem. Aby se dosáhlo vysoké dávky v nádoru a šetřily se okolní normální tkáně, využívá se vyššího počtu svazků záření, které se protínají v nádoru, a jejich pečlivého tvarování multileaf kolimátorem. Ve srovnání s fotonovou terapií je radioterapie využívající částic (PBT) charakterizována několika zásadními odlišnostmi. Částice jsou využívány pro výhodnou fyzikální distribuci dávky (protony), zvýšení biologické účinnosti záření (neutrony) nebo pro zlepšení obou těchto charakteristik. Urychlené protony ionizují přímo, ztrácejí svoji kinetickou energii a končí svoji dráhu v definitivní hloubce. PBT má v porovnání s fotonovou léčbou teoretické výhody – absence výstupní dávky, minimální boční rozptyl a lepší fyzikální distribuce dávky. Základní kontroverze PBT souvisí s otázkou, zda se lepší fyzikální dávkové distribuce protonů transformuje i do lepších klinických výsledků. Teoretický benefit protonů může být ovlivněn lokalizací Braggova peaku, která závisí na iniciační energii, denzitě a objemu tkání v průběhu protonového paprsku, na mobilitě struktur během jedné frakce ozáření a mezi frakcemi a rovněž na reálné radiobiologické účinnosti PBT.

Původně byla PBT využívána zejména v situacích, při kterých bylo zachování okolní zdravé tkáně považováno za vrcholně důležité (např. v případech nádorových onemocnění mozku či míchy). V posledních letech se PBT začíná používat i u dalších typů nádorů – nádory centrálního nervového systému, nádory očí, nádory plic, nádory jater, karcinom prostaty atd. Tento KDP se cíleně zaměřuje na hodnocení bezpečnosti a účinnosti terapie protonovým paprskem a jeho srovnání s jinými formami léčby rakoviny.

Tento klinický doporučený postup je určen poskytovatelům zdravotnických služeb v oblasti onkologické léčby dětských pacientů.

Metodologie tvorby

V klinickém souhrnu uvádíme zkrácenou verzi metodiky KDP. Detailnější vysvětlení klasifikace vědeckých důkazů je uvedeno v [plné verzi KDP](#).

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE. Vyhledáváním existujících KDP v září 2019 nebyl identifikován žádný relevantní zdroj. Proto jako metoda tvorby byla zvolena tvorba de novo. V říjnu 2019 proběhlo v několika databázích vyhledávání existujících systematických review či health technology assessment. Jako relevantní byl identifikován zdroj HTA Proton Beam Therapy (Washington State Health Care Authority, 2019), který se tak stal hlavním zdrojem pro tvorbu KDP. Tento zdroj autoři KDP v únoru 2020 aktualizovali pro zachycení novějších studií.

Primárními hodnocenými výstupy bylo celkové přežití a přežití bez progresu, recidiva a toxicita související s léčbou nebo jiná poškození. V případě nedostupnosti důkazů z RCT byly pro hodnocení celkové kvality důkazů použity srovnávací observační studie, případně série případů. Hodnocení důkazů podle přístupu GRADE (viz Tabulka 1) provedli jednak autoři zdrojového HTA (většinou u srovnávacích studií), jednak metodici tohoto KDP (zejm. u observačních studií).

Tabulka 1. Klasifikace jistoty důkazů dle GRADE

Jistota důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Na základě dostupných důkazů navrhl pracovní tým doporučení pro jednotlivé klinické otázky (klasifikace síly doporučení, viz Tabulka 2). O finálním znění doporučení hlasovali zástupci lékařských odborníků z celého území České republiky v oblasti klinické a radiační onkologie a centra protonové léčby v rámci setkání multidisciplinárního panelu.

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	doporučeno nedělat

Všichni tvůrci i členové multidisciplinárního panelu písemně deklarovali své potenciální střety zájmů.

Aktualizace KDP je plánována za 5 let od publikace. Pokud budou k dispozici nové důkazy s potenciálem informovat doporučení, může být KDP aktualizován případně i dříve.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Klinická otázka 1

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) léčby protonovým paprskem (PBT) primární léčby s ohledem na přežití, progresi onemocnění, toxicitu a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami u dětí?

Klinická otázka 2

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) salvage terapie (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami u dětí?

Klinické otázky se týkají následujících typů nádorů u dětí:

- nádory mozku, míchy, paraspinální (klinická otázka 1 a 2)
- nádory hlavy a krku (klinická otázka 3 a 4)
- lymfomy (klinická otázka 5 a 6)
- oční nádory (klinická otázka 7 a 8)
- sarkomy (klinická otázka 9 a 10)
- kostní nádory (klinická otázka 11 a 12)

Doporučení

Klinická otázka č. 1:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **primární léčby** protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro **nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u pacientů dětského věku?**

Doporučení/Prohlášení 1	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro primární léčbu nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 2:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **salvage terapie** (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami **nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u pacientů dětského věku?**

Doporučení/Prohlášení 2	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro salvage terapii nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 3:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **primární léčby** protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro **nádory hlavy a krku u pacientů dětského věku?**

Doporučení/Prohlášení 3	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro primární léčbu nádorů hlavy a krku u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 4:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **salvage terapie** (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami **pro nádory hlavy a krku u pacientů dětského věku?**

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu nádorů hlavy a krku u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro **salvage terapii nádorů hlavy a krku** u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

Klinická otázka č. 5:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **primární léčby** protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami **pro lymfomy u pacientů dětského věku?**

Doporučení/Prohlášení 4	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro primární léčbu lymfomů u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 6:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **salvage terapie** (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami **pro lymfomy u pacientů dětského věku?**

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu lymfomů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro **salvage terapii lymfomů** u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

Klinická otázka č. 7:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro oční nádory u pacientů dětského věku?*

Doporučení/Prohlášení 5	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu očních nádorů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 8:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) salvage terapie (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro oční nádory u pacientů dětského věku?*

Doporučení/Prohlášení 6	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>salvage terapii očních nádorů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 9:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro sarkomy u pacientů dětského věku?*

Doporučení/Prohlášení 7	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu sarkomů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 10:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro sarkomy u pacientů dětského věku*?

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu sarkomů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro *salvage terapii sarkomů* u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

Klinická otázka č. 11:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *primární léčby* protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro kostní nádory u pacientů dětského věku*?

Doporučení/Prohlášení 8	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <i>primární léčbu kostních nádorů</i> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊖⊖⊖	↑?

Klinická otázka č. 12:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro kostní nádory dětského věku*?

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu kostních nádorů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro *salvage terapii kostních nádorů* u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie u *nádorů hlavy a krku, lymfomů, sarkomů* a *kostních nádorů*, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro *salvage terapii* pro tyto nádory u pacientů dětského věku **doporučení nebudou formulována**.

Kompletní klinický doporučený postup pro Protonovou terapii pro dětské nádory je dostupný [zde](#).