



Dostępne online [www.journals.wco.pl/los](http://www.journals.wco.pl/los)

Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science 2019;16(3):103-109

Letters in Oncology Science

ISSN 2543-6724

ZESZYTY NAUKOWE WIELKOPOLSKIEGO  
CENTRUM ONKOLOGII

Praca poglądowa/Review paper

## Randomizowane badania kliniczne w protonoterapii– jedyna słuszna droga?

### *Randomized Controlled Trials in Proton Beam Radiotherapy– is this the only way?*

Marek Konkol<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Radioterapii I, Wielkopolskie Centrum Onkologii im M. Skłodowskiej-Curie w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

---

Protonoterapia jest szybko rozwijającą się nową technologią radioterapii onkologicznej. W aktualnej debacie podkreśla się brak wystarczającej ilości randomizowanych badań klinicznych (RCTs, randomized controlled trials) do udowodnienia jej klinicznej wyższości. Ta praca podsumowuje bieżący stan wiedzy oraz polemizuje z koniecznością używania RCTs do oceny protonoterapii.

#### Abstract

Proton Beam Radiotherapy is an emerging new technology in radiation oncology. The current debate underlines the lack of adequate number of randomized clinical trials (RCTs) to prove its clinical priority. This paper sums up the present state-of-art and disputes with the need of using RCTs in the assessment of proton therapy.

**Słowa kluczowe:** protonoterapia, radioterapia protonowa, randomizowane badania kliniczne

**Keywords:** protontherapy, proton beamradiotherapy, randomizedcontrolledtrials

---

Adres do korespondencji

Marek Konkol

Oddział Radioterapii I,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 88 50 867

e-mail: [marek.konkol@wco.pl](mailto:marek.konkol@wco.pl)

PRZYJĘTO: 14.07.2017  
ZAAKCEPTOWANO: 29.11.2017

## Wstęp

Zastosowanie medyczne promieniowania cząsteczkowego i bezsprzeczne korzyści dozymetryczne z jego zastosowania znane są od dekad. Jednak dopiero postęp technologiczny ostatnich lat i istotny spadek cen przyczynił się do intensywnego rozwoju tej metody leczenia. Dzisiaj protonoterapia jest metodą stosowaną na całym świecie – opierając się na danych The Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), w kwietniu 2019 roku działało 81 centrów protonoterapii, a do końca 2017 w tychże centrach napromieniono ponad 170 000 pacjentów [1]. Według stanowiska Niemieckiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej protonoterapia „nie jest terapią eksperymentalną, może być stosowana w oparciu o standardy klasycznej radioterapii i nie wymaga specjalnych zgód przy ich spełnieniu” [2]. Tym niemniej, jak każda kosztowna technologia medyczna, budzi kontrowersje, szczególnie w zakresie efektywności kosztowej.

## Randomizowano badania kliniczne w radioterapii cząsteczkowej

Największym zarzutem wobec radioterapii cząsteczkowej jest niewielka ilość randomizowanych badań klinicznych (RCTs – Randomized Controlled Trials), a więc badań najwyższej mocy udowadniających bezsprzeczną korzyść kliniczną nad klasyczną radioterapią fotonową. Aktualnie w bazie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) zarejestrowanych jest 86 aktywnych, rekrutujących interwencyjnych badań klinicznych z użyciem radioterapii cząsteczkowej. Spośród nich jedynie 20 zaprojektowanych jest w formie badań randomizowanych (tabela 1.). Warto również zauważyć, że tylko 11 dotyczy bezpośredniego porównania radioterapii fotonowej i protonowej. Wydaje się więc, że sytuacja nie ulegnie zmianie szybko.

**tabela 1.** Przegląd aktualnie toczących się, aktywnych, rekrutujących randomizowanych badań z użyciem protonoterapii (wg bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov))

PBT – proton beam radiotherapy, EBRT- external beam [photon] radiotherapy

RFA – radio frequency ablation, Carbon – Carbon Ion beam radiotherapy,

CRTH – chemioradioterapia, SBRT – stereotactic body radiotherapy

Nr NCT	Nazwa	Rozpoznanie	Projekt badania	Pierwszorzędowy punkt końcowy
NCT02603341	Pragmatic Randomized Trial of Proton vs. Photon Therapy for Patients With Non-Metastatic Breast Cancer: A Radiotherapy Comparative Effectiveness (RADCOMP) Consortium Trial	Rak piersi	PBT vs EBRT	Toksyczność sercowo-naczyniowa
NCT03186898	Radiation Therapy With Protons or Photons in Treating Patients With Liver Cancer	Rak wątrobowokomórkowy	PBT vs EBRT	Przeżycie całkowite
NCT01230866	Study of Hypofractionated Proton Radiation for Low Risk Prostate Cancer	Rak prostaty	PBT (5x7,6Gy RBE) vs PBT (4x1,8Gy RBE)	Okres bez niepowodzenia

NCT01963429	Comparison Between Radiofrequency Ablation and Hypofractionated Proton Beam Radiation for Recurrent/Residual HCC	Rak wątrobowokomórkowy	PBTvs RFA	Przeżycie bez progresji
NCT02640924	Proton Radiotherapy Versus Radiofrequency Ablation for Patients With Medium or Large Hepatocellular Carcinoma	Rak wątrobowokomórkowy	PBT vs RFA	Kontrola Miejskowa
NCT01182779	Trial of Proton Versus Carbon Ion Radiation Therapy in Patients With Chordoma of the Skull Base (HIT-1)	Struniak	PBT vs Carbon	Przeżycie bez progresji
NCT03285815	Prostate Cancer - Localized Adenocarcinoma Proton Therapy	Rak prostaty	PBT (20x3 CGE) vs PBT (10x 4,7 CGE)	Przeżycie bez wznowy biochemicznej
NCT01811394	Ion Irradiation of Sacrococcygeal Chordoma (ISAC)	Struniak	PBT vs Carbon	Toksyczność wczesna i późna
NCT02731001	Proton Therapy to Reduce Acute Normal Tissue Toxicity in Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer (PRONTOX)	Niedrobnokomórkowy rak płuca	PBT vs EBRT (RCTH)	Toksyczność wczesna
NCT03180502	Proton Beam or Intensity-Modulated Radiation Therapy in Preserving Brain Function in Patients With IDH Mutant Grade II or III Glioma	Glejak złośliwy	PBT vs EBRT	Funkcjekognitywne
NCT03132532	Phase II Trial of Standard Chemotherapy (Carboplatin & Paclitaxel) +Various Proton Beam Therapy (PBT) Doses	Niedrobnokomórkowy rak płuca	PBT 60Gy vs PBT 66 Gy vs PBT 72 Gy	Przeżycie bez progresji

NCT01182753	Trial of Proton Versus Carbon Ion Radiation Therapy in Patients With Low and Intermediate Grade Chondrosarcoma of the Skull Base (CSP12C)	Chrzęstniakomięsak	PBT vs Carbon	Przeżycie bez progresji
NCT01893307	Randomized Trial of Intensity-Modulated Proton Beam Therapy (IMPT) Versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for the Treatment of Oropharyngeal Cancer of the Head and Neck	Rak gardła środkowego	PBT vs EBRT	Toksycznośćwczesna
NCT02179086	Dose-Escalated Photon IMRT or Proton Beam Radiation Therapy Versus Standard-Dose Radiation Therapy and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma	Glejak złośliwy	PBT vs EBRT	Przeżycie całkowite
NCT01617161	Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer (PARTIQoL)		PBT vs EBRT	Toksyczność wczesna i późna
NCT03829033	Photon Therapy Versus Proton Therapy in Early Tonsil Cancer. (ARTSCAN V	Rak gardła środkowego	PBT vs EBRT	Toksyczność wczesna i późna
NCT01993810	Comparing Photon Therapy To Proton Therapy To Treat Patients With Lung Cancer(RTOG)	Niedrobnokomórkowy rak płuca	PBT vs EBRT CRTH	Przeżycie całkowite, Toksyczność sercowo-naczyniowa
NCT02923570	Study of Proton Versus Photon Beam Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer	Jednostronny rak regionu głowy i szyi (ślinianka, skóra, czerniak)	PBT vs EBRT	Toksyczność wczesna

NCT03164460	Stereotactic Body Radiation Therapy or Intensity Modulated Radiation/Proton Therapy in Treating Patients With Recurrent Head and Neck Cancer	Nawrotowy rak region głowy i szyi	PBT vs EBRT vs SBRT	Toksyczność wczesna i późna
NCT02783690	A Trial of 15 Fraction vs 25 Fraction Pencil Beam Scanning Proton Radiotherapy After Mastectomy in Patients Requiring Regional Nodal Irradiation	Rak piersi	PBT 50Gy/25fx vs PBT 40Gy/5fx	Toksyczność wczesna i późna

### Czy to najlepsza droga na wykazanie korzyści z nowych form radioterapii?

Niewielka liczba RCTs wynika z wielu przyczyn. Przede wszystkim potencjalne wskazania do protonoterapii w większości dotyczą rzadkich schorzeń, takich jak nowotwory wieku dziecięcego czy mięsaki lokalizacji okołooonowej. Nawet w prawie 40-milionowej populacji Polski liczba nowotworów wieku dziecięcego mogących odnieść korzyść z radioterapii cząsteczkowej została oszacowana przez ekspertów na ok. 150 przypadków rocznie [3]. Uwzględniając dodatkowo ograniczoną liczbę ośrodków dysponujących odpowiednią aparaturą, konstrukcja RCTs z grupami pacjentów o odpowiedniej liczebności jest wyjątkowo trudna.

Co więcej, w wielu sytuacjach przeprowadzenie RCTs jest klinicznie niemożliwe, np. w części przypadków powtórnego napromieniania nowotworów głowy i szyi. Radioterapia cząsteczkowa dzięki swojemu unikalnemu rozkładowi dawki jest jedyną potencjalną opcją terapeutyczną wtedy, gdy stosując klasyczną radioterapię fotonową (czyli ewentualne ramię kontrolne) przekraczamy dopuszczalne dawki kumulacyjne, oznaczające nieakceptowalne ryzyko toksyczności w narządach krytycznych.

Niektórzy autorzy podnoszą również aspekt etyczny, gdy proponujemy pacjentom randomizację, wiedząc o wyraźnej korzyści dozymetrycznej jednej z metod [4]. Jest to istotne zwłaszcza w przypadku leczenia dzieci.

Istnieje wątpliwość czy RCTs są najlepszą drogą do ewaluacji metod leczenia takich jak radioterapia [5]. Przyklasycznym podejściu do badań randomizowanych z interwencją - polegającą na podaniu nowego leku, leku w innej dawce lub dodaniu leku - punktem końcowym zazwyczaj jest poprawa wyników leczenia. W przypadku wprowadzania nowych technologii w radioterapii (takich jak techniki dynamiczne, radioterapia sterowana obrazem, czy wreszcie radioterapia cząsteczkowa) najczęstszym punktem końcowym jest poprawa jakości leczenia. Ocena wyników klinicznych przez pryzmat jakości leczenia jest możliwa, trzeba się jednak liczyć z niską czułością i specyficznnością [6].

Dodatkowo, w przypadku szybko rozwijających się technologii i jednocześnie długiej rekrutacji, a następnie obserwacji chorych, wyniki obciążone są błędnymi założeniami metodologicznymi *a priori* i skutkują wynikami nieadekwatnymi do panujących realiów technologicznych w momencie publikacji. Istnieje także ryzyko uzyskania niewiarygodnych wyników wynikające z różnicy w doświadczeniu personelu posługującego się daną technologią w poszczególnych ośrodkach. Szeroko omawiane randomizowane badanie porównujące radioterapię klasyczną i protonową w raku płuca [7] jest przykładem na nieuniknioną krzywą uczenia, nawet w tak prestiżowym ośrodku jak MD Anderson Cancer Center (Houston, USA). Choć całościowy wynik badania nie wykazuje różnic w obu metodach leczenia, to jednak analizując jedynie chorych włączanych od połowy okresu rekrutacji, wyniki dla protonoterapii stają się wyraźnie lepsze. Wynika to z wprowadzenia innych technik obrazowania w protonoterapii (IGRT - PBT), uwzględnienia ruchomości guza i stosowania tzw. „robustplanning” (ang. „pewne planowanie”).

## Czy zawsze w medycynie używano RCTs?

Warto ponadto zauważyć, że wdrażaniu nowych technologii w radioterapii rzadko towarzyszą badania randomizowane: wprowadzenie symulatorów, planowania opartego na tomografii komputerowej (ang. *computedtomography*, CT), czy radioterapii megawoltowej nie zostało poprzedzone takimi badaniami [5]. Nawet przejściu z technik statycznych na techniki dynamiczne w klasycznej radioterapii fotonowej towarzyszyła znikoma liczba RCTs. Wprowadzenie wielu innych procedur czy leków - np. penicyliny, insuliny, imatynibu w leczeniu białaczki czy stosowanie defibrylacji w migotaniu komór - również oparto o historyczne badania niższej mocy dowodowej niż RCTs[8]. Nieracjonalność uporczywego wymagania badań randomizowanych określa się żartobliwie „paradygmatem spadochronu”, którego skuteczności również nie wspierają takie dane [9].

## Jeśli nie RCTs to co?

Mając to na uwadze, Europejska Grupa Radioterapii Cząsteczkowej (EPTN – EuropeanParticleTherapy Network) przy ESTRO (Europejskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej), zaleca zdecydowaną zmianę podejścia do projektowania badań naukowych w dziedzinie radioterapii cząsteczkowej [10]. Zaleca się ograniczenie RCTs do sytuacji klinicznej, w której zakładamy ekwiwalentną toksyczność obu metod, przy eskalacji dawki w ramieniu cząsteczkowym tak, aby wykazać zysk terapeutyczny (w kontroli choroby lub przeżyciach). Jest to zdecydowana zmian w stosunku do obecnie prowadzonych badań.

We wszystkich innych przypadkach, gdy w obu ramionach stosujemy równoważne dawki, zakładając jedynie zmniejszenie toksyczności – za wystarczające uznaje się wyciąganie wniosków klinicznych w oparciu o dozymetryczne porównania planów leczenia. Pominięcie takich danych i uznawanie ich za niewystarczający dowód, zaprzeczaloby podstawowym dogmatom radioterapii.

Zaawansowanym matematycznie rozwinięciem powyższej koncepcji, zdobywającym powszechne uznanie na świecie, jest modelowanie obniżenie ryzyka wystąpienia toksyczności, czyli tzw. Model-BasedApproach (z ang. *podejście w oparciu o model*). [11]. Jest to koncepcja rozwinięta w Holandii, opierająca się na wyznaczeniu krzywych prawdopodobieństwa wystąpienia określonego odczynu popromiennego (NTCP) a następnie oszacowaniu zysku w postaci obniżenia tegoż ryzyka ( $\Delta$ NTCP) porównując plan protonowy z najlepszym planem fotonowym. Po spełnieniu minimalnych kryteriów zysku, pacjent zostaje zakwalifikowany do leczenia radioterapią protonową. Pierwsze doświadczenie Szpitala Uniwersyteckiego UMCG w Groningen w Holandii wskazują, że prawie 30% pacjentów z nowotworami głowy i szyi odnosi korzyść i kwalifikuje się do protonoterapii[12]. Metoda ta uznana jest też przez lokalnego płatnika jako podstawa do refundacji [13]. Podobny model refundacyjny, w oparciu o ekspercką analizę planów leczenia, funkcjonuje np. w Austrii.

Takie podejście wydaje się być optymalne przy kwalifikacji pacjentów do leczenia (oraz przy rekrutacji do potencjalnych badań klinicznych). Kluczowy jest wybór konkretnej sytuacji klinicznej i odpowiedniego pacjenta, poprzedzony analizą możliwych rozkładów dawek z różnych metod leczenia, zamiast rozpatrywania danej grupy rozpoznania jako całości.

## Podsumowanie

Oczywistym jest, że wprowadzanie kosztownych technologii w medycynie wymaga uzasadnienia w dowodach naukowych. Otwartym pytaniem jest, czy randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną są najlepszym sposobem ich pozyskania. Szczególnego zastanowienia wymaga również podejście do ich konstruowania i skupienie się na poprawie wyników leczenia, a nie tylko obniżaniu toksyczności. W innych sytuacjach wystarczających surogatem mogą być modele matematyczne.

## Deklaracje

Praca powstała przy wsparciu grantu naukowego Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu nr 14/2018 (O12).



**Bibliografia**

- [1] Strona internetowa PTCOG: <https://ptcog.ch>, dostęp 25.05.2019
- [2] Timmermann B. Clinical Rationale for Proton Beam Radiotherapy, “Particle Therapy ESTRO Course”, Groningen, Holandia, 18-22.03.2019
- [3] Malicki J et al. Strategia Rozwoju Protonoterapii w Polsce, Warszawa 2018
- [4] Goitein M, Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol.* 2008;26(2):175-6.
- [5] Bentzen SM. Randomized controlled trials in health technology assessment: Overkill or overdue? *Radiotherapy and oncology*, 2008,86(2):142-147
- [6] Lilford RJ, Brown CA, Nicholl J. Use of process measures to monitor the quality of clinical practice. *BMJ* 2007; 335:648–650. [PubMed: 17901516]
- [7] Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O’Reilly MS, Fossella FV et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer, *J Clin Oncol* 2018; 36(18):1813:1822
- [8] Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions, *Lancet* 2008;372(9656):2152-61
- [9] Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003; 327:1459–1461.
- [10] EPTN Meeting, ESTRO Forum 2018, Barcelona
- [11] Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):267-73.
- [12] Rwigema JM, Langendijk JA, Paul van der Laan H, Lukens JN, Swisher-McClure SD, Lin A. 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
- [13] Landelijk Indicatie Protocol Protonen Therapie, Holandia, 2017