

# Protonska terapija u liječenju karcinoma glave i vrata

---

**Berečić, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:230081>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Berečić**

**Protonska terapija u liječenju karcinoma**  
**glave i vrata**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj je diplomski rad izrađen na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom dr. sc. Marina Prpića, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor: dr. sc. Marin Prpić, dr. med.

## **POPIS POKRATA**

**3D-CRT** od engl. *3-dimensional conformal radiation therapy*; 3D konformalna radioterapija

**CT** od engl. *computed tomography*; kompjuterizirana tomografija

**DFS** od engl. *disease free survival*; preživljenje bez povrata bolesti

**IMPT** od engl. *intensity-modulated proton therapy*; protonska terapija promjenjivog intenziteta

**IMRT** od engl. *intensity-modulated radiation therapy*; radioterapija promjenjivog intenziteta

**LET** od engl. *linear energy transfer*; linearni transfer energije

**LC** od engl. *local control*; lokalna kontrola

**LRC** od engl. *locoregional control*; lokoregionalna kontrola

**MFO** od engl. *multifield optimization*; optimizacija s više polja

**NCCN** od engl. *National Comprehensive Cancer Network*; Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak

**OAR** od engl. *organ at risk*; rizični organ

**OS** od engl. *overall survival*; ukupno preživljenje

**PEG** perkutana endoskopska gastrostoma

**PFS** od engl. *progression free survival*; preživljenje bez napredovanja bolesti

**PSPT** od engl. *passively-scattered proton therapy*; terapija pasivno raspršenim protonima

**RBE** od engl. *radiobiological effectiveness*; radiobiološki učinak

**SFO** od engl. *single-field optimization*; optimizacija jednim poljem

**SOBP** od engl. *spread-out Bragg peak*; prošireni Braggov šiljak

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY .....	
1. UVOD.....	1
1.1. Osnove radioterapije .....	1
1.2. Učinak zračenja na tkivo .....	2
2. POČECI I RAZVOJ PROTONSKE TERAPIJE.....	3
3. DOZIMETRIJSKA USPOREDBA PROTONSKOG I FOTONSKOG ZRAČENJA .....	4
4. PROTONSKI AKCELERATORI.....	7
5. MODALITETI PROTONSKE TERAPIJE.....	8
5.1. Terapija pasivno raspršenim protonima, PSPT .....	8
5.2. Protonska terapija promjenjiva intenziteta, IMPT .....	8
6. KLINIČKO ISKUSTVO S IMPT-om PO KARCINOMSKIM SIJELIMA GLAVE I VRATA .....	10
6.1. Orofaringealni karcinom .....	10
6.2. Nazofaringealni karcinom .....	11
6.3. Karcinomi nosa i paranazalnih sinusa .....	11
6.4. Karcinomi žlijezda slinovnica .....	12
6.5. Reiradijacija rekurentnih karcinoma glave i vrata .....	13
7. SMJERNICE ZA PROTONSKU TERAPIJU.....	14
8. OGRANIČENJA PROTONSKE TERAPIJE.....	15
9. ZAKLJUČAK .....	17
10. ZAHVALE .....	18
11. LITERATURA.....	19
12. ŽIVOTOPIS .....	25

## SAŽETAK

### Protonska terapija u liječenju karcinoma glave i vrata

Ivana Berečić

Protonska terapija oblik je lokalnog onkološkog liječenja pri kojemu se terapijski učinak postiže primjenom protona. Njena najsuvremenija tehnologija podrazumijeva protonsku terapiju promjenjiva intenziteta (engl. *intensity-modulated proton therapy*, IMPT). U odnosu na fotone koji se standardno upotrebljavaju u radioterapijskom liječenju, protoni pokazuju adekvatniju distribuciju doze prilikom ozračivanja tumora zahvaljujući svojstvu zvanom Braggov šiljak. Ono omogućuje dostavljanje glavnine doze u tumor s vrlo malom dozom usmjerenom prema okolnom zdravom tkivu. Navedeno se može iskoristiti kao prednost, osobito u tumorima glave i vrata koji su, s onkološkog gledišta, oduvijek predstavljali izazov u liječenju zbog blizine struktura osjetljivih na zračenje. Dosadašnja klinička iskustva s protonskom terapijom u liječenju karcinoma glave i vrata daju obećavajuće rezultate u vidu smanjenja toksičnosti poput mukozitisa, kserostomije i disfagije uz jednake kliničke ishode kao i fotonsko zračenje. Međutim, skupoća protonskih uređaja, nepoznavanje kasnih toksičnosti te određene nesigurnosti u dometu protona unutar tijela trenutna su ograničenja u široj uporabi ovog oblika liječenja. Svrha ovoga rada jest analizirati mogućnosti protonske terapije u liječenju karcinoma glave i vrata te dati usporedbu s trenutnim zlatnim standardom – radioterapijom promjenjivoga intenziteta (engl. *intensity-modulated radiation therapy*, IMRT).

**Ključne riječi:** protonska terapija, karcinomi glave i vrata, IMPT, radioterapija

## SUMMARY

### Proton Therapy in the Treatment of Head and Neck Carcinoma

**Ivana Berečić**

Proton therapy is a form of local oncological treatment which achieves a therapeutic effect by using protons. Its state-of-the-art technology includes intensity-modulated proton therapy (IMPT). Compared to photons, which are standardly used in radiation treatment, protons exhibit a more adequate dose distribution when irradiating tumors thanks to a phenomenon called the Bragg peak. This phenomenon enables the delivery of the majority of the dose to the tumor while minimizing the dose directed towards the surrounding healthy tissue. This can be used as an advantage, especially with head and neck tumors, which, from an oncological point of view, have always posed a challenge in treatment due to the proximity of radiation-sensitive structures. Previous clinical experiences with proton therapy in the treatment of head and neck carcinoma have shown promising results in terms of reducing toxicity, such as mucositis, xerostomia and dysphagia, while achieving comparable clinical outcomes to photon irradiation. However, the high cost of proton devices, limited knowledge of late toxicities and uncertainties regarding the range of protons inside the body currently limit the wider use of this type of treatment. The purpose of this paper is to analyze the possibilities of proton therapy in the treatment of head and neck carcinoma and provide a comparison with the current gold standard treatment – intensity-modulated radiation therapy (IMRT).

**Keywords:** proton therapy, head and neck carcinoma, IMPT, radiotherapy

# 1. UVOD

## 1.1. Osnove radioterapije

Zračenje podrazumijeva prijenos energije valovima ili česticama. Razlikujemo dvije osnovne vrste zračenja (1):

- elektromagnetske valove, kojima pripadaju rentgensko ( $x$ ) zračenje i  $\gamma$ -zračenje
- čestično zračenje, u koje ubrajamo  $\alpha$ -zračenje,  $\beta$ -zračenje,  $\delta$ -zračenje, zračenje protonima te neutronima, teškim ionima, negativnim  $\pi$ -mezonima.

Radioterapija je oblik lokalnog onkološkog liječenja pri kojemu se terapijski učinak postiže primjenom ionizirajućeg zračenja (2). S obzirom na izvor zračenja, radioterapiju možemo podijeliti na teleradioterapiju i brahiradioterapiju. Kod teleradioterapije izvor zračenja (fotoni ili druge čestice) nalazi se izvan tijela pacijenta, na udaljenosti od 80 ili 100 cm, dok se pri brahiradioterapiji radioaktivni materijal stavlja na ili u bolesnikovo tijelo (2).

Terapijsko se zračenje najčešće provodi visokoenergijskim elektromagnetskim valovima u obliku  $x$ -fotona i  $\gamma$ -fotona, a moguće je primijeniti i druge visokoenergijske čestice, npr. elektrone, protone, neutrone ili teške ione (1,2).

Fotonsko se zračenje dostavlja putem linearnih akceleratora i danas se primjenjuje u obliku 3D konformalne radioterapije (3D-CRT) ili, češće, kao radioterapija promjenjivog intenziteta (engl. *intensity-modulated radiation therapy*, IMRT). IMRT se smatra iznimnim napretkom u radioterapiji jer je onkolozima omogućio distribuciju doze promjenjiva intenziteta na ciljani volumen i time dobru prilagodbu nepravilnim tumorskim oblicima istovremeno poštedejući organe osjetljive na ionizirajuće zračenje iliti rizične organe (engl. *organs at risk*, OARs): parotide, vidne živce, optičku kijazmu, očne leće, pužnicu, kralježničnu moždinu, moždano deblo, temporalne režnjeve, usnu šupljinu, grkljan, donju čeljust. IMRT je, uostalom, današnji zlatni standard u liječenju tumora glave i vrata (3).

Prema već navedenom, jasno je da se većina radioterapijskog liječenja temelji na fotonima. Međutim, unatoč modernim tehnologijama kao što je IMRT, određene fizikalne osobitosti fotona ipak ograničavaju dostavu adekvatne doze zračenja u tumorsko tkivo bez da ne ugroze okolna zdrava tkiva i organe. Posljedica toga su kasne toksičnosti najizraženije u vidu kserostomije i disfagije (4). To je usmjerilo znanstvenike da odgovore potraže u čestičnom zračenju. Robert Wilson je 1946. prvi predložio upotrebu čestica, točnije protona, u onkološkom



liječenju (5). Naime, za razliku od fotona, protoni maksimalnu dozu odlažu na određenoj dubini u tkivu. Taj se maksimum naziva Braggov šiljak (engl. *Bragg peak*), nakon kojeg doza zračenja naglo pada na nulu, dakle ne postoji izlazna doza (engl. *exit dose*). Upravo ovo svojstvo protona omogućuje predaju vrlo visoke doze tumorima na određenoj dubini unutar tijela uz veću poštedu okolnog zdravog tkiva (2).

## 1.2. Učinak zračenja na tkivo

Ionizirajuće zračenje je ono koje pri međudjelovanju u određenoj mjeri ionizira tvari (1). Biološka meta i fotonskog i protonskog zračenja je DNA u jezgri stanice. Ionizirajuće zračenje može imati izravan učinak na DNA ili svoje djelovanje ostvaruje formiranjem slobodnih radikala koji potom reagiraju s DNA ili drugim biološki važnim spojevima. Posljedica toga su jednostruki ili dvostrukovi lomovi DNA (1,2,6). Zdrava stanica učinkovito popravlja takve lomove do određene mjere, no u tumorskoj se stanici oštećenja brže nakupljaju te uzrokuju mutacije koje vode u smrt stanice. Upravo se na tome temelji glavni princip radioterapije – što veća dostavljena doza unutar tumorskoga tkiva uz što veću poštedu zdravoga tkiva (6).

## 2. POČECI I RAZVOJ PROTONSKE TERAPIJE

Kao što je već spomenuto, Robert Wilson je 1946. g. prvi uvidio potencijal uporabe protona u radioterapiji tumora (5). Imajući na umu otkriće znanstvenika Williama Bragga prema kojemu protoni na kraju svog dosega predaju najveću energiju (7), Wilson je postavio temelje protonske terapije (5).

U *Lawrence Berkeley Laboratory* 1954. godine prvi su pacijenti bili liječeni protonskom terapijom. Meta protonskog zračenja bila je hipofiza u pacijenata s metastatskim tumorom dojke s ciljem supresije tumorskog rasta hormona. Zbog poteškoća u procjenjivanju doze protona, tada još uvijek nije bio primijenjen koncept Braggova šiljka u protonskoj radioterapiji (8), no već 1957. godine u Uppsali švedski liječnik i pionir stereotaktične radiokirurgije Lars Leksell primjenjuje Wilsonovu spoznaju u liječenju intrakranijskih tumora središnjeg živčanog sustava koristeći visokoenergetski snop protona kao „neurološki alat“ pri operaciji (9).

1960-ih godina *Harvard Cyclotron Laboratory* prihvatio je i unaprijedio metode stereotaktične radiokirurgije. Prijavljeni su zadovoljavajući rezultati u pacijenata s akromegalijom i Cushingovom bolešću čija je hipofiza bila zračena protonima (10). Osim toga, ovdje je po prvi put izrađen rotirajući bolus promjenjive debljine koji je na taj način omogućio proširenje Braggova šiljka i dostavljanje veće doze zračenja u tumorsko tkivo (1).

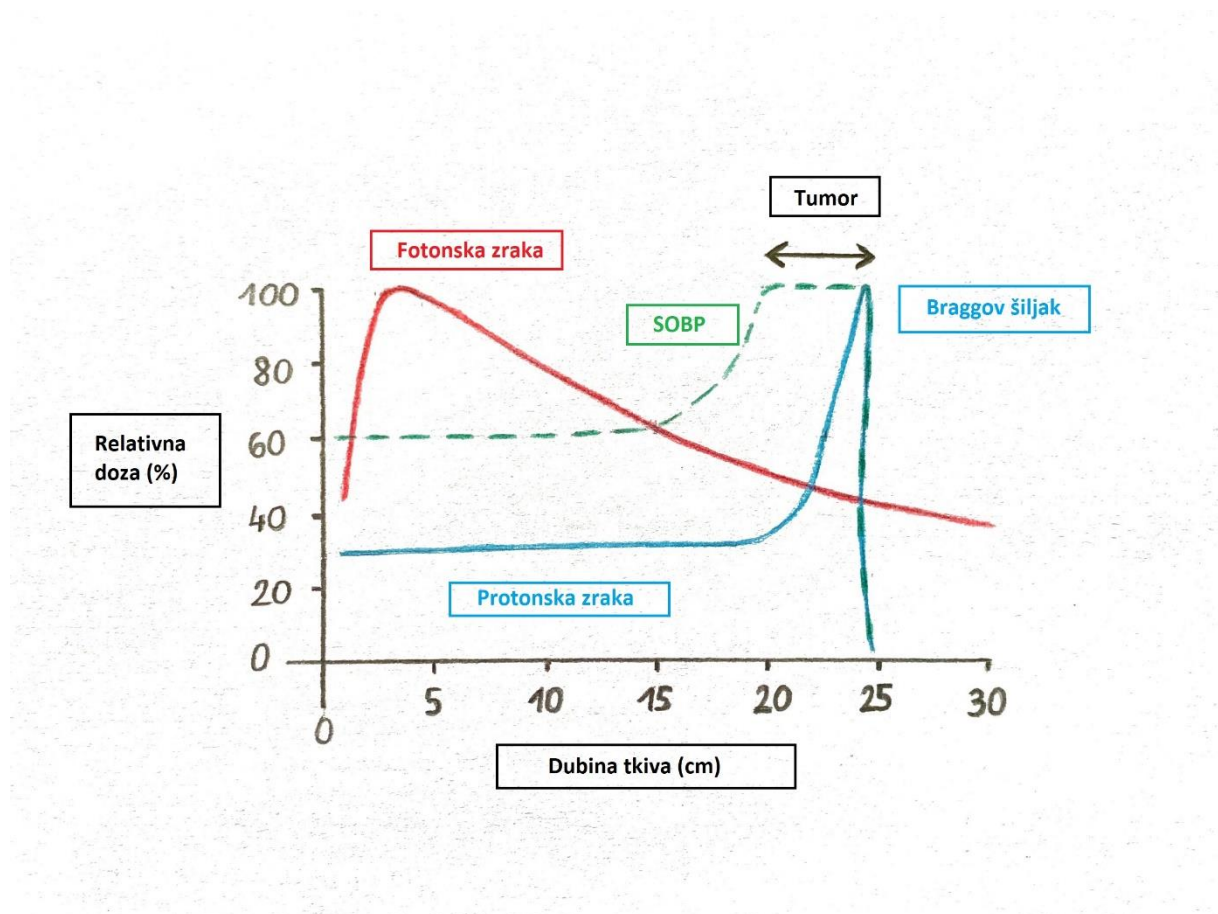
Tijekom 70-ih i 80-ih godina prošloga stoljeća studije protonske terapije proširile su područje istraživanja i na sarkome, melanome te tumore glave i vrata (11–13). Počeli su ju iskušavati i na većem broju ekstrakranijskih lokacija, uključujući tumore prostate, dojke, cerviksa, limfnih čvorova (14). Prednosti su pokazane i kod hondroma i koroidalnog melanoma, tumorskih lokacija koje su dotad imale tek malobrojne terapijske opcije (15,16). Ipak, njeno glavno mjesto primjene bili su i dalje intrakranijski tumori.

Premda u tom trenutku već šire upotrebljavana, protonska je terapija bila ograničena na institute za istraživanja što je predstavljalo nepovoljnost za pacijente. 1991. godine na Loma Linda sveučilištu u Kaliforniji osniva se prvi centar za protonsku terapiju, prvi koji je izgrađen u medicinske svrhe, izvan instituta. Vrlo brzo postao je glavni centar za liječenje onkoloških pacijenata protonskim zračenjem te prikazao protonsku terapiju kao potencijalnu terapiju budućnosti u radijacijskoj onkologiji (17).

Danas postoji više od 100 centara za protonsku terapiju diljem svijeta (18).

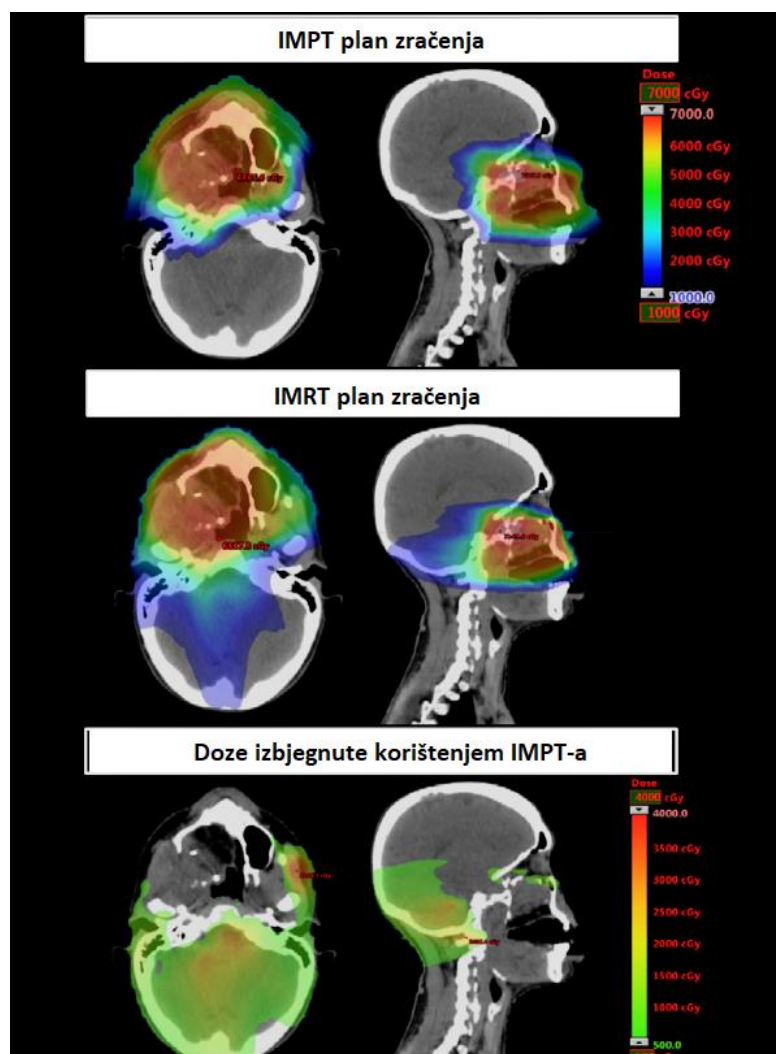
### 3. DOZIMETRIJSKA USPOREDBA PROTONSKOG I FOTONSKOG ZRAČENJA

Za razliku od fotona, koji pri prolasku kroz tijelo kontinuirano otpuštaju energiju dosežući u jednom trenutku maksimum te posjeduju i izlaznu dozu (engl. *exit dose*), protoni na svom putu kroz tijelo kontinuirano usporavaju predajući tkivu tek malu količinu energije sve dok se konačno ne zaustave, kada na kraju svog dometa deponiraju glavnu energiju. Tu pojavu nazivamo Braggov šiljak (engl. *Bragg peak*) (Slika 1).



**Slika 1.** Krivulja dubina-doza za fotonske i protonske zrake. SOBP – prošireni Braggov šiljak (engl. *spread-out Bragg peak*).

Naime, brzina protona obrnuto je proporcionalna energiji koju oni odlažu (19). To znači da pri prolasku kroz materiju, budući da protoni usporavaju u elektromagnetskim interakcijama s atomima, brzina gubitka njihove energije odnosno linearni transfer energije (engl. *linear energy transfer*; LET) raste. Drugim riječima, snop monoenergetskih protona pri prodoru kroz tkivo predaje vrlo malu dozu zračenja tkivu sve dok na određenoj dubini u tijelu, na kraju dosega čestica, ne formira vrlo uzak Braggov šiljak. Nakon toga doza vrlo naglo opada upućujući na to da izlazne doze nema ili je ona minimalna (20). Takva dozimetrijska distribucija od interesa je radioterapijskim stručnjacima jer se tada, uz dobar plan zračenja, većina doze može odložiti u tumoru. K tome, s nepostojanjem izlazne doze zdrava tkiva koja se nalaze dublje od tumora neće biti ozračena. Navedene se prednosti odražavaju i na planove zračenja čija je usporedba dana na slici (Slika 2).



**Slika 2.** Usporedni planovi zračenja za IMPT i IMRT u 47-godišnje žene s T4N0 adenoidcističnim karcinomom tvrdog nepca. Modificirano prema (20).

Za kliničke potrebe, a kako bi protonsko zračenje obuhvatilo tumor velika obujma i nepravilna oblika, taj je šiljak potrebno proširiti, stoga su razvijene tehnike „slaganja“ Braggovih šiljaka protonskih snopova različite energije (dosega), o čemu će biti riječi kasnije. Rezultat je zaravan određene debljine – prošireni Braggov šiljak (engl. *spread-out Bragg peak*, SOBP) – kojim se postiže ravnomjerna doza, a može pokriti određeno područje na nekoj dubini u tijelu (1) (Slika 1).

## 4. PROTONSKI AKCELERATORI

Protoni ili vodikove jezgre pozitivno su nabijene subatomske čestice mase 1835 puta veće od elektrona, stoga su za njihovo ubrzanje potrebni moćniji uređaji od linearnih akceleratora (1). Za potrebe liječenja najčešće se upotrebljavaju ciklotroni i sinkrotroni, koji proizvode uske, monoenergetske snopove protona ubrzavajući ih do terapijskih vrijednosti između 70 i 250 MeV (21).

U **ciklotronu** protoni cirkuliraju u elektromagnetskom polju, a ubrzavaju se na temelju sustava selekcije energije. Kako se energija povećava, polumjer putanje protona raste dok ne dostigne maksimum te se protoni potom ekstrahiraju iz ciklotrona u sobe za zračenje. Na ovaj način ciklotroni proizvode jednu kontinuiranu struju protona koja može postići visok intenzitet (21). Za razliku od njih, **sinkrotroni** ubrzavaju protone različitih energetske razina što proizvodi impulse protona. Kad je serija (engl. *batch*) protona dovedena do željene energije, protoni se ekstrahiraju i prenose u sobe za liječenje. Ovo rezultira energetski učinkovitijim procesom (21). Ciklotroni su zastupljeniji u svijetu zbog svoje kompaktnosti i niže cijene. Više od 1200 ciklotrona diljem svijeta upotrebljava se u medicinske svrhe. Sinkrotrona je tek nešto više od 70 (22).

## 5. MODALITETI PROTONSKE TERAPIJE

U prethodnom je odjeljku već spomenuto kako se ciklotronima i sinkrotronima proizvode uski, monoenergetski snopovi protona. Međutim, u kliničke se svrhe ti snopovi moraju moći prilagoditi trodimenzionalnoj meti – tumoru. Iz tog je razloga neophodno da se protonske zrake prošire lateralno i uzdužno čime formiraju prošireni Braggov šiljak (engl. *spread-out Bragg peak*, SOBP) koji se, kao područje najvećeg odlaganja doze, usklađuje s tumorskim volumenom. To se može postići na dva načina (20,21,23):

- 1) terapijom pasivno raspršenim protonima (engl. *passively-scattered proton therapy*, PSPT)
- 2) protonskom terapijom promjenjiva intenziteta (engl. *intensity-modulated proton therapy*, IMPT)

### 5.1. Terapija pasivno raspršenim protonima, PSPT

U PSPT-u su za prilagođavanje snopa protona pacijentovu tumoru potrebni dodatni uređaji za oblikovanje – aperture i kompenzatori. Protonski se snop širi uzdužno pomoću raspršnih folija, a lateralno pomoću mjedenih apertura, slično kao što bi se radilo u 3D fotonskoj terapiji. Dubina do koje protoni trebaju dospjeti modulira se kompenzatorima raspona (21). U odnosu na IMPT, tehnika pasivnog raspršivanja ima manju sposobnost prilagođavanja na tumorske i anatomske promjene koje se mogu pojaviti tijekom liječenja, zahtijeva dodatne uređaje za oblikovanje čija je izrada zahtjevnija jer moraju biti specifični za pacijenta i generira sekundarne neutrone koji reagiraju s tkivom (20).

### 5.2. Protonska terapija promjenjiva intenziteta, IMPT

IMPT je napredna tehnika koja se oslanja na magnetska svojstva protona upotrebljavajući *pencil beam scanning*. Protonski akceleratori proizvode protonske zrake (engl. *proton pencil beams*) duž kojih se izmjenjuje broj protona različitih energija što omogućava promjenu intenziteta protonskog snopa i u lateralnim smjerovima i u dubinu, a kako bi se tretirali svi slojevi tumora. Istovremeno dva para magneti usmjeravaju protonske snopove na točno određena mjesta s ciljem pokrivanja cjelokupnog tumorskog volumena (20,21,24). Budući da IMPT omogućava potentno i precizno dostavljanje doze izvrsno se prilagođavajući tumorskom obliku, danas se smatra optimalnim modalitetom protonskoga liječenja te je kao takav najzastupljeniji u svijetu (20).

Pri izradi IMPT plana zračenja može se rabiti optimizacija jednim poljem (engl. *single-field optimization*, SFO) ili s više polja (engl. *multifield optimization*, MFO). SFO podrazumijeva da svaki pojedini snop u cijelosti pokriva volumen tumora, dok u MFO snopovi zajednički pokrivaju čitavi volumen mete međusobno se nadopunjujući. Iako se tehnika optimizacije s više polja danas preporučuje u planovima zračenja za tumore glave i vrata, odabir tehnike postiže se dogovorom stručnjaka za svaki pojedini slučaj (23,25).



## 6. KLINIČKO ISKUSTVO S IMPT-om PO KARCINOMSKIM SIJELIMA GLAVE I VRATA

Prema histogenetskoj klasifikaciji tumora karcinomi su maligni epitelni tumori. U epitelne tumore ubrajamo tumore koji nastaju iz bilo kojeg epitelnog tkiva (epitel kože, epitel sluznica, žljezdani epitel, epitel koji gradi određene unutrašnje organe kao što su jetra ili bubreg) (26). Karcinome glave i vrata nadalje dijelimo topografski, prema anatomskom mjestu na kojem se primarni tumor pojavio (3):

- 1) karcinomi nosa i paranazalnih sinusa
- 2) karcinomi ždrijela
- 3) karcinomi usne šupljine i jezika
- 4) karcinomi grkljana
- 5) karcinomi žlijezda slinovnica
- 6) karcinomi štitnjače
- 7) karcinomi kože glave i vrata.

Najveći dio dosadašnjih istraživanja protonske terapije u području glave i vrata uključivao je karcinome ždrijela (orofaringealni i nazofaringealni karcinom), karcinome nosa i paranazalnih sinusa te karcinome žlijezda slinovnica, stoga će se i ovaj rad usredotočiti upravo na ta tumorska sjela.

### 6.1. Orofaringealni karcinom

Uz kirurgiju i kemoterapiju, radioterapija je integralni dio liječenja orofaringealnih karcinoma. Tu se osobito treba osvrnuti na IMRT kao uspješnu metodu ne samo adjuvantnog već i definitivnog liječenja (engl. *definitive treatment*) orofaringealnih karcinoma (25). Ipak, s porastom prevalencije HPV-pozitivnih karcinoma orofarinksa koji ponajviše zahvaćaju mlađu populaciju (27), počelo se razmišljati o potencijalnom smanjenju toksičnosti, ponajviše u vidu kserostomije, koja se javlja kao posljedica neželjenog zračenja žlijezda slinovnica. S ciljem povećanja kvalitete života protonska se terapija počela intenzivnije istraživati. U usporedbi IMPT-a i IMRT-a u pacijenata s orofaringealnim karcinomom dvije studije nisu pronašle statistički značajnu razliku u kliničkim ishodima kao što su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression free survival*, PFS)

(28,29), međutim, treba izdvojiti činjenicu da je u periodu od godinu dana nakon liječenja zamijećeno značajno smanjenje ovisnosti o perkutanoj endoskopskoj gastrostomi (PEG) koja se upotrebljava kad je onemogućeno gutanje (28,29). Također, značajno smanjenje akutnih toksičnih djelovanja povezanih s liječenjem IMPT-om u usporedbi s IMRT-om dokazano je u studiji iz 2022. godine, dok od kroničnih nuspojava nije zamijećena razlika osim u manjoj incidenciji kserostomije pri korištenju IMPT-a (29). Manji broj nuspojava pri liječenju IMPT-om objašnjava se smanjenim ozračivanjem usne šupljine, žlijezda slinovnica, jednjaka, grkljana, što su pokazale i mnoge druge studije (30–33). Sve navedeno osigurava bolju kvalitetu života (34), manje troškove zdravstvenog sustava (35) te brži oporavak pacijenata (36).

## **6.2. Nazofaringealni karcinom**

Standard liječenja nazofaringealnog karcinoma je radioterapija s kemoterapijom ili bez nje (37). Iako IMRT kao napredna radioterapijska tehnika pokazuje odličnu lokoregionalnu kontrolu (38), izazov u liječenju karcinoma ovog područja je blizina organa osjetljivih na ionizirajuće zračenje (engl. *organs at risk*, OARs) koji uključuju žlijezde slinovnice, slušni aparat, žvačne mišiće, optičke putove, mozak i moždano deblo. Posljedice ozračivanja tih organa iskazuju se u obliku kserostomije, oštećenja sluha, trizmusa, disfagije, optičke neuropatije ili nekroze temporalnog režnja (39). IMPT se i ovdje nudi kao moguće rješenje problema s obzirom na svoje dozimetrijske prednosti u usporedbi s naprednim modalitetima fotonske radioterapije (40–42).

Zbog toga što rizični organi pri protonskoj terapiji prime manju prosječnu dozu zračenja, mnoge su studije uspjele pokazati i značajno rjeđu pojavu akutnih toksičnosti u vidu smanjenja učestalosti postavljanja PEG-a (43–45), smanjene potrebe za opioidima (43) te manjeg broja ostalih nuspojava kao što su umor, mukozitis, kserostomija, disfagija i s njome povezan ozbiljan gubitak težine (42).

Poneke studije u svojim zaključcima čak predviđaju i odobravaju protonsku terapiju kao prvu liniju liječenja nazofaringealnog karcinoma u budućnosti iako su svjesne potrebe za otkrivanjem zasad još neutvrđenih kasnih toksičnosti. Tim će saznanjima one svakako pridonijeti praćenjem svojih sadašnjih pacijenata (45,46).

## **6.3. Karcinomi nosa i paranazalnih sinusa**

Tumori ovoga područja primarno se liječe kirurškom resekcijom, no vrlo često je zbog pozitivnih ili gotovo pozitivnih rubova potrebna i adjuvantna radioterapija uz moguće konkomitantno sustavno liječenje. Ponovno je blizina baze lubanje čimbenik koji ograničava

optimalnije rezultate ovakvog pristupa liječenju (47). Upotreba protonskog zračenja u liječenju karcinoma nosa i paranazalnih sinusa počela je s 21. stoljećem, kada je uglavnom bio zastupljen PSPT (48–51). U kasnijim studijama koje su također proučavale učinak PSPT-a, uz povoljne kliničke ishode, tijekom praćenja od pet godina prijavljene su, međutim, i kasne toksičnosti – optička neuropatija, gubitak sluha, katarakta, pa čak i encefalomijelitis (52,53). Ipak, novija istraživanja, kada je umjesto PSPT korišten IMPT, pokazuju znatno manje nuspojave povezanih s liječenjem i bolje ishode u vidu ukupnog preživljenja (OS) i lokalne kontrole (LC) (54,55). Od iznimnog je značaja za spomenuti veliku metaanalizu koju su od 1975. do 2013. proveli Patel i sur. Pritom su uspoređivali fotonsko zračenje s terapijom nabijenim česticama (engl. *charged particle therapy*) koja je uključivala protone i ugljikove ione. Rezultati objavljeni u obliku ukupnog preživljenja išli su u korist terapije nabijenim česticama, a dokazana je i superiornost IMPT-a nad IMRT-om s boljim preživljenjem bez povrata bolesti (engl. *disease free survival*, DFS) i lokoregionalnom kontrolom (engl. *locoregional control*, LRC) (56). Kirurško liječenje i dalje ostaje prva linija liječenja sinonazalnih karcinoma, međutim, rezultati ovih studija daju naslutiti kako će IMPT imati veliku ulogu u multidisciplinarnom liječenju karcinoma ove anatomske lokacije (42).

#### **6.4. Karcinomi žlijezda slinovnica**

Tri su para velikih žlijezda slinovnica: parotidna, submandibularna i sublingvalna. Male žlijezde slinovnice rasipane su duž submukoze usne šupljine i ždrijela. Iako rijetki na ovoj anatomskej lokaciji, tumori češće zahvaćaju velike slinovnice (26).

Studije su pokazale da se protonskom terapijom u multidisciplinarnom liječenju inače radiorezistentnih karcinoma žlijezda slinovnica, osobito adenoid-cističnog karcinoma kao najčešćeg histološkog tipa, postiže dobra lokoregionalna kontrola (LRC) pri kliničkom praćenju od dvije godine (57,58). Osim toga, zbog izrazitog smanjenja doze dostavljene okolnim organima od rizika (kontralateralne velike slinovnice, usna šupljina, moždano deblo) u usporedbi s IMRT-om, prijavljeno je mnogo manje akutnih nuspojave, a među navedenima su mukozitis, kserostomija, disfagija, disgeuzija, mučnina, povraćanje (59–61).

Navedena istraživanja imaju veći značaj utoliko što su karcinomi žlijezda slinovnica primarno unilateralni te se ova saznanja mogu, a i iskorištavaju se u liječenju lateraliziranih karcinoma usne šupljine, orofarinksa te kože (20,42).

## 6.5. Reiradijacija rekurentnih karcinoma glave i vrata

Oko 50 % liječenih pacijenata s visokorizičnim karcinomima glave i vrata doživi lokoregionalni povrat bolesti unutar 3 godine od liječenja (62). Rekurentni karcinomi ovoga područja predstavljaju osobite izazove u liječenju jer su, s jedne strane, potrebne visoke doze zračenja da bi se postigla kontrola bolesti, a s druge strane, treba imati na umu da su okolna tkiva prethodno već primila značajne doze zračenja (23). Dosad je IMRT bio zlatni standard u liječenju rekurentnih karcinoma glave i vrata (63), no s obzirom na suboptimalne kliničke ishode (64), znanstvenici su i u ovim okolnostima odgovore pokušali pronaći u protonskoj terapiji.

Premda manje učestali nego pri IMRT-u, akutni i kasni toksični učinci protonskog ozračivanja rekurentnih tumora glave i vrata nisu nepostojeći. Ukupno preživljenje i lokoregionalna kontrola viši su u odnosu na IMRT (65–67), no zabilježen je i mali broj smrti povezanih s liječenjem u obliku teškog krvarenja (65,68,69). Međutim, treba imati na umu činjenicu da su neke od nuspojava pri protonskoj reiradijaciji možda upravo rezultat duljeg preživljenja. Drugim riječima, one mogu biti kasne toksičnosti koje zbog preuranjene smrti ne bismo uspjeli zamijetiti u fotonskoj reiradijaciji (65).

## 7. SMJERNICE ZA PROTONSKU TERAPIJU

Prema Nacionalnoj sveobuhvatnoj mreži za rak ( engl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) od 2017. godine protonska je terapija uvrštena kao opcija liječenja pojedinih tumora glave i vrata:

- primarni tumori koji se nalaze periokularno i/ili invadiraju orbitu, bazu lubanje ili kavernozi sinus
- primarni tumori glave i vrata koji se šire intrakranijski ili se prezentiraju ekstenzivnom perineuralnom invazijom
- primarni tumori glave i vrata koji se liječe s kurativnom namjerom i/ili se pojavljuju u pacijenata s dugim očekivanim životnim vijekom nakon liječenja.

U gore navedenim situacijama i dalje se primarno preporuča IMRT ili 3D konformalna radioterapija, a zračenje protonima razmatra se u slučajevima kada se ograničenja doza zdravog tkiva ne mogu postići terapijskim modalitetima zasnovanima na fotonima (70).

Protonsko se zračenje nudi kao terapijska opcija i na drugim lokacijama i/ili situacijama (71):

- benigni i maligni tumori kralježnične moždine
- spinalni meningeomi
- kordomi baze lubanje
- hondrosarkomi baze lubanje
- meningeomi baze lubanje
- hepatocelularni karcinom
- tumori paranazalnih sinusa
- tumori nazofarinksa
- pedijatrijski CNS tumori
- pedijatrijski non-CNS tumori
- reiradijacija svih spomenutih područja kurativne naravi.

Dodatno, kao relativna indikacija, protonski se plan zračenja može evaluirati i usporediti s IMRT-om te uzeti u obzir kao terapijska opcija u slučajevima kada su ispunjena sljedeća dva uvjeta (71):

- 1) nije moguće provesti neko drugo lokalno liječenje
- 2) plan fotonskoga zračenja ne zadovoljava sigurnu toleranciju doze za rizične organe.

## 8. OGRANIČENJA PROTONSKE TERAPIJE

Iako protonska terapija ima dokazanu dozimetrijsku prednost pred IMRT-om te klinički pokazuje manju toksičnost i jednake, ako ne i bolje kliničke ishode, postoje određene komplikacije koje ograničavaju njenu širu uporabu i umanjuju mogućnosti istraživanja.

Govoreći o akutnim toksičnostima, pokazala se veća pojavnost dermatitisa na mjestu prolaska zračenja kroz kožu pri liječenju protonskom terapijom nego IMRT-om (41,60). Pojava dermatitisa kao nuspojave zasad je neizbježna zbog formiranja SOBP-a. Od kasnih su toksičnosti (engl. *late toxicities*) pri protonskom zračenju tumora baze lubanje, nazofarinksa ili paranazalnih sinusa primijećene neurološke komplikacije poput nekroze temporalnog režnja, nekroze moždanog debla i optičke neuropatije (72–75). Doduše, o kasnim se nuspojavama protonskoga liječenja još uvijek ne zna mnogo te su daljnja prospektivna istraživanja od iznimne važnosti ne bi li se do tih saznanja došlo.

Nedostatak ove vrste čestičnoga zračenja je i velika osjetljivost protona na anatomske promjene kao posljedice liječenja, npr. gubitak mase pacijenta ili tumorska regresija, te na promjene u vidu pozicioniranja pacijenta i micanja organa prilikom disanja (21).

Plan protonskoga zračenja nepouzdaniji je u usporedbi s fotonskim upravo zbog toga što su protoni osjetljiviji na heterogenost tkiva. Naime, razlike u gustoći tkiva, kao i strani dentalni i kirurški materijali mogu dovesti do usporavanja protona što za posljedicu može imati pomicanje SOBP-a izvan ciljnog volumena tumora i nepotrebno ozračivanje netumorskoga tkiva (42). Izuzev toga, važno je spomenuti i radiobiološki učinak (engl. *radiobiological effect*, RBE) protonskoga zračenja. Naime, jednake doze različitih tipova zračenja nemaju jednak biološki učinak, stoga smo radiobiološki učinak zračenja kojeg ispituje primorani usporediti sa x-zrakama kao standardom. Za RBE protonskoga zračenja se prema provedenim istraživanjima uzima konstantna vrijednost od 1.1 (76), no ona je zapravo varijabilna i najveća je pri krajnjem dometu protonskih čestica (21).

S obzirom na sve navedeno, izrazito je bitno prilikom planiranja protonskoga zračenja u tumorima glave i vrata pronaći najkraći put snopa do distalnog ruba tumora uz izbjegavanje usne šupljine (dentalni artefakti) i šupljih organa ne bi li liječenje bilo što učinkovitije (25).

Također, u obzir treba uzeti i troškove liječenja. Prema nekim procjenama, protonska je terapija dva do tri puta skuplja nego IMRT (77). Međutim, razlika u cijeni smanjuje se pri promatranju cjelokupnog procesa liječenja jer se tada zbog manjeg broja nuspojava povezanih s protonskim

zračenjem smanjuje i broj hospitalizacija, postavljanje perkutanih gastrostoma, propisivanje dohrane i opioida (78).

## 9. ZAKLJUČAK

IMPT (engl. *intensity-modulated proton therapy*) je suvremena tehnika protonske terapije koja zbog povoljne raspodjele doza omogućuje povećanje doze zračenja unutar tumorskoga tkiva s istovremenom poštedom okolnog zdravog tkiva i organa osjetljivih na ionizirajuće zračenje. Upravo se iz tih razloga ona uvelike istražuje posljednje desetljeće te uspoređuje s trenutnim zlatnim standardom u liječenju karcinoma glave i vrata – IMRT-om (engl. *intensity-modulated radiation therapy*). Studije, osim smanjenja toksičnosti, pokazuju i povoljne kliničke ishode te nije naodmet zaključiti kako bi jednoga dana protonska terapija, a osobito IMPT, uistinu mogla postati standardom u radioterapiji ne samo karcinoma glave i vrata već i drugih anatomskih lokacija. Trenutna ograničenja podrazumijevaju nesigurnosti oko krajnjeg dometa protona u tijelu i skupoću uređaja za ubrzavanje protona, no s tehnološkim napretkom i većom dostupnošću protonskih akceleratora istraživanja i klinička iskustva postat će mnogobrojnija te će indikacije biti jasnije, selekcija pacijenata preciznija, a odgovor na terapiju prediktivan.



## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojem mentoru dr. Marinu Prpiću na pomoći, strpljenju, trudu i vremenu koje mi je ustupio prilikom izrade ovoga diplomskoga rada.

Zahvaljujem uvelike i svojoj obitelji, roditeljima Ivici i Sanji, braći Domagoju i Dariju i sestri Mariji na neizmornoj potpori koju su mi pružali tijekom ovoga studija.

## 11. LITERATURA

1. Šamija M, Krajina Z, Perušić A. Radioterapija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1996.
2. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, Ban M, i sur. Klinička onkologija, 3. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
3. Drago Prgomet. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
4. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of Late Treatment-Related Toxicity on Quality of Life Among Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. *JCO*. 2008 Aug 1;26(22):3770–6.
5. Wilson RR. Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*. 1946 Nov;47(5):487–91.
6. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int J Med Sci*. 2012 Feb 27;9(3):193–9.
7. Brown A, Suit H. The centenary of the discovery of the Bragg peak. *Radiotherapy and Oncology*. 2004 Dec;73(3):265–8.
8. Lawrence JH. Proton irradiation of the pituitary. *Cancer*. 1957 Jul;10(4):795–8.
9. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The High-Energy Proton Beam as a Neurosurgical Tool. *Nature*. 1958 Nov;182(4644):1222–3.
10. Kjellberg RN, Kliman B. Bragg peak proton treatment for pituitary-related conditions. *Proc R Soc Med*. 1974 Jan;67(1):32–3.
11. Robertson JB, Williams JR, Schmidt RA, Little JB, Flynn DF, Suit HD. Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells. *Cancer*. 1975 Jun;35(6):1664–77.
12. Suit HD, Goitein M, Tepper J, Koehler AM, Schmidt RA, Schneider R. Exploratory study of proton radiation therapy using large field techniques and fractionated dose schedules. *Cancer*. 1975 Jun;35(6):1646–57.
13. Gragoudas ES, Goitein M, Koehler AM, Verhey L, Tepper J, Suit HD, i sur. Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas. *Am J Ophthalmol*. 1977 May;83(5):665–73.
14. Chuvilo IV, Goldin LL, Khoroshkov VS, Blokhin SE, Breyev VM, Vorontsov IA, i sur. ITEP synchrotron proton beam in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 1984 Feb;10(2):185–95.
15. Austin-Seymour M, Munzenrider JE, Goitein M, Gentry R, Gragoudas E, Koehler AM, i sur. Progress in low-LET heavy particle therapy: intracranial and paracranial tumors and uveal melanomas. *Radiat Res Suppl*. 1985;8:S219–226.
16. Gragoudas ES, Seddon J, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Urie M, i sur. Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology*. 1985 Feb;92(2):284–91.
17. Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, Notarus MI, Preston W, Slater JD. The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: Rationale for and description of

its development. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 1992;22(2):383–9.

18. PTCOG - Facilities in Operation [internet]. [pristupljeno 5. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>

19. Newhauser WD, Zhang R. The physics of proton therapy. *Phys Med Biol*. 2015 Apr 21;60(8):R155–209.

20. Blanchard P, Gunn GB, Lin A, Foote RL, Lee NY, Frank SJ. Proton Therapy for Head and Neck Cancers. *Seminars in Radiation Oncology*. 2018 Jan;28(1):53–63.

21. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017 Jan;109:26–44.

22. What Are Particle Accelerators? [internet]. IAEA; 2022 [pristupljeno 5. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.iaea.org/newscenter/news/what-are-particle-accelerators>

23. Leeman JE, Romesser PB, Zhou Y, McBride S, Riaz N, Sherman E, et al. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. *The Lancet Oncology*. 2017 May;18(5):e254–65.

24. Moreno AC, Frank SJ, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Gunn GB, et al. Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) – The Future of IMRT for Head and Neck Cancer. *Oral Oncol*. 2019 Jan;88:66–74.

25. Kim JK, Leeman JE, Riaz N, McBride S, Tsai CJ, Lee NY. Proton Therapy for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. 2018 Jun;19(6):28.

26. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija: peto, prerađeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

27. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, i sur. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3858–66.

28. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, Rosenthal DI, Morrison WH, Hernandez M, i sur. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer – A case matched analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Jul 1;120(1):48–55.

29. Youssef I, Yoon J, Mohamed N, Zakeri K, Press RH, Chen L, i sur. Toxicity Profiles and Survival Outcomes Among Patients With Nonmetastatic Oropharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Proton Therapy vs Intensity-Modulated Radiation Therapy. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 11;5(11):e2241538.

30. Holliday EB, Kocak-Uzel E, Feng L, Thaker NG, Blanchard P, Rosenthal DI, i sur. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: A case-matched control analysis. *Medical Dosimetry*. 2016 Sep 1;41(3):189–94.

31. Water TA van de, Lomax AJ, Bijl HP, Jong ME de, Schilstra C, Hug EB, i sur. Potential Benefits of Scanned Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Advanced Photon Therapy With Regard to Sparing of the Salivary Glands in Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011 Mar 15;79(4):1216–24.
32. Water TA van de, Lomax AJ, Bijl HP, Schilstra C, Hug EB, Langendijk JA. Using a Reduced Spot Size for Intensity-Modulated Proton Therapy Potentially Improves Salivary Gland-Sparing in Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012 Feb 1;82(2):e313–9.
33. van der Laan HP, van de Water TA, van Herpt HE, Christianen MEMC, Bijl HP, Korevaar ErikW, i sur. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta Oncologica*. 2013 Apr 1;52(3):561–9.
34. Sharma S, Zhou O, Thompson R, Gabriel P, Chalian A, Rassekh C, i sur. Quality of Life of Postoperative Photon versus Proton Radiation Therapy for Oropharynx Cancer. *International Journal of Particle Therapy*. 2018 Nov 30;5(2):11–7.
35. Baumann BC, Mitra N, Harton JG, Xiao Y, Wojcieszynski AP, Gabriel PE, i sur. Comparative Effectiveness of Proton vs Photon Therapy as Part of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cancer. *JAMA Oncology*. 2020 Feb 1;6(2):237–46.
36. Smith GL, Fu S, Ning MS, Nguyen DK, Busse PM, Foote RL, i sur. Work Outcomes after Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Particle Therapy*. 2021 Jun 25;8(1):319–27.
37. Holliday EB, Frank SJ. Proton therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Clinical Oncology*. 2016 Apr;5(2):25–25.
38. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, i sur. Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 0225. *JCO*. 2009 Aug 1;27(22):3684–90.
39. Zackrisson B, Mercke C, Strander H, Wennerberg J, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. *Acta Oncol*. 2003;42(5–6):443–61.
40. Widesott L, Pierelli A, Fiorino C, Dell’oca I, Broggi S, Cattaneo GM, i sur. Intensity-modulated proton therapy versus helical tomotherapy in nasopharynx cancer: planning comparison and NTCP evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Oct 1;72(2):589–96.
41. Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, Hernandez M, Garden AS, Rosenthal DI, i sur. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1886-1895.
42. Li X, Lee A, Cohen MA, Sherman EJ, Lee NY. Past, present and future of proton therapy for head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2020 Nov;110:104879.

43. McDonald MW, Liu Y, Moore MG, Johnstone PAS. 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.
44. Holliday EB, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Gunn GB, i sur. Proton Therapy Reduces Treatment-Related Toxicities for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Case-Match Control Study of Intensity-Modulated Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Therapy. *International Journal of Particle Therapy*. 2015 Jul 20;2(1):19–28.
45. Chou YC, Fan KH, Lin CY, Hung TM, Huang BS, Chang KP, i sur. Intensity Modulated Proton Beam Therapy versus Volumetric Modulated Arc Therapy for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Propensity Score-Matched Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 16;13(14):3555.
46. Williams VM, Parvathaneni U, Laramore GE, Aljabab S, Wong TP, Liao JJ. Intensity-Modulated Proton Therapy for Nasopharynx Cancer: 2-year Outcomes from a Single Institution. *Int J Part Ther*. 2021 Apr 22;8(2):28–40.
47. Waldron JN, O’Sullivan B, Warde P, Gullane P, Lui FF, Payne D, i sur. Ethmoid Sinus Cancer: Twenty-nine Cases Managed With Primary Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 1998 May 1;41(2):361–9.
48. Lomax AJ, Goitein M, Adams J. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiotherapy and Oncology*. 2003 Jan 1;66(1):11–8.
49. Mock U, Georg D, Bogner J, Auberger T, Pötter R. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 2004 Jan 1;58(1):147–54.
50. Chera BS, Malyapa R, Louis D, Mendenhall WM, Li Z, Lanza DC, i sur. Proton therapy for maxillary sinus carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2009 Jun;32(3):296–303.
51. Truong MT, Kamat UR, Liebsch NJ, Curry WT, Lin DT, Barker II FG, i sur. Proton radiation therapy for primary sphenoid sinus malignancies: Treatment outcome and prognostic factors. *Head & Neck*. 2009;31(10):1297–308.
52. Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Kohno R, Nishio T, Tahara M, i sur. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. *Int J Clin Oncol*. 2015 Jun 1;20(3):447–54.
53. Russo AL, Adams JA, Weyman EA, Busse PM, Goldberg SI, Varvares M, i sur. Long-Term Outcomes After Proton Beam Therapy for Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 2016 May 1;95(1):368–76.
54. Yu NY, Gamez ME, Hartsell WF, Tsai HK, Laramore GE, Larson GL, i sur. A Multi-Institutional Experience of Proton Beam Therapy for Sinonasal Tumors. *Advances in Radiation Oncology*. 2019 Oct 1;4(4):689–98.

55. Fan M, Kang JJ, Lee A, Fan D, Wang H, Kitpanit S, i sur. Outcomes and toxicities of definitive radiotherapy and reirradiation using 3-dimensional conformal or intensity-modulated (pencil beam) proton therapy for patients with nasal cavity and paranasal sinus malignancies. *Cancer*. 2020;126(9):1905–16.
56. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, i sur. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2014 Aug 1;15(9):1027–38.
57. Holliday E, Bhattasali O, Kies MS, Hanna E, Garden AS, Rosenthal DI, i sur. Postoperative Intensity-Modulated Proton Therapy for Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma. *International Journal of Particle Therapy*. 2016 Mar 24;2(4):533–43.
58. Bhattasali O, Holliday E, Kies MS, Hanna EY, Garden AS, Rosenthal DI, i sur. Definitive proton radiation therapy and concurrent cisplatin for unresectable head and neck adenoid cystic carcinoma: A series of 9 cases and a critical review of the literature. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1472-1480.
59. Dagan R, Bryant CM, Bradley JA, Indelicato DJ, Rutenberg M, Rotondo R, i sur. A Prospective Evaluation of Acute Toxicity from Proton Therapy for Targets of the Parotid Region. *International Journal of Particle Therapy*. 2016 Dec 30;3(2):285–90.
60. Romesser PB, Cahlon O, Scher E, Zhou Y, Berry SL, Rybkin A, i sur. 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.
61. Chuong M, Bryant J, Hartsell W, Larson G, Badiyan S, Laramore GE, i sur. Minimal acute toxicity from proton beam therapy for major salivary gland cancer. *Acta Oncol*. 2020 Feb;59(2):196–200.
62. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Seminars in Oncology*. 2019 Jun;46(3):233–45.
63. Riaz N, Hong JC, Sherman EJ, Morris L, Fury M, Ganly I, i sur. A nomogram to predict loco-regional control after re-irradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Jun;111(3):382–7.
64. Takiar V, Garden AS, Ma D, Morrison WH, Edson M, Zafereo ME, i sur. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Intensity Modulated Radiation Therapy: Outcomes and Analyses. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016 Jul 15;95(4):1117–31.
65. Lee A, Woods R, Mahfouz A, Kitpanit S, Cartano O, Mohamed N, i sur. Evaluation of Proton Therapy Reirradiation for Patients With Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 23;6(1):e2250607.
66. Dionisi F, Croci S, Giacomelli I, Cianchetti M, Caldara A, Bertolin M, i sur. Clinical results of proton therapy reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncologica*. 2019 Sep 2;58(9):1238–45.

67. Hayashi Y, Nakamura T, Mitsudo K, Kimura K, Yamaguchi H, Ono T, i sur. Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2017;13(5):e394–401.
68. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, i sur. Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):386–95.
69. Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, i sur. 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.
70. NCCN [internet]. Guidelines Detail; 26. 4. 2022. [pristupljeno 21. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
71. AlHussain H, Balbaid A, Malyapa R, AlOthman M, Bahadur YA, Tunio MA, et al. Defining Clinical Indications of Proton Beam Therapy at National Level in the Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2019 Sep;40(9):879–86.
72. McDonald MW, Linton OR, Calley CSJ. Dose-volume relationships associated with temporal lobe radiation necrosis after skull base proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Feb 1;91(2):261–7.
73. Kitpanit S, Lee A, Pitter KL, Fan D, Chow JCH, Neal B, et al. Temporal Lobe Necrosis in Head and Neck Cancer Patients after Proton Therapy to the Skull Base. *Int J Part Ther*. 2020;6(4):17–28.
74. Haas-Kogan D, Indelicato D, Paganetti H, Esiashvili N, Mahajan A, Yock T, et al. National Cancer Institute Workshop on Proton Therapy for Children: Considerations Regarding Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 May 1;101(1):152–68.
75. Kountouri M, Pica A, Walser M, Albertini F, Bolsi A, Kliebsch U, et al. Radiation-induced optic neuropathy after pencil beam scanning proton therapy for skull-base and head and neck tumours. *Br J Radiol*. 2020 Mar;93(1107):20190028.
76. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jun 1;53(2):407–21.
77. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer*. 2016 May 15;122(10):1483–501.
78. Thaker NG, Frank SJ, Feeley TW. Comparative costs of advanced proton and photon radiation therapies: lessons from time-driven activity-based costing in head and neck cancer. *J Comp Eff Res*. 2015 Aug;4(4):297–301.

## 12. ŽIVOTOPIS

Moje je ime Ivana Berečić. Rođena sam 22. veljače 1999. godine u Osijeku. Živim u Valpovu, gdje sam završila Osnovnu školu Matije Petra Katančića. Školovanje sam nastavila u općoj gimnaziji Srednje škole Valpovo. 2017. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom svog fakultetskog obrazovanja sudjelovala sam kao demonstratorica na Katedri iz biologije te u vodstvu Sekcije za onkologiju i imunologiju. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolji znanstveni rad studenata pod nazivom „Ukupni tau protein, laki lanac neurofilamenta i S100B protein u likvoru bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom liječenih nusinersenom“ u akademskoj godini 2021./2022. Koautorica sam članka „Total tau in cerebrospinal fluid detects treatment responders among spinal muscular atrophy types 1–3 patients treated with nusinersen“ u časopisu „CNS Neuroscience & Therapeutics“. Govorim engleski, njemački i francuski jezik.